



MoleQla

Revista de Química de la
Universidad Pablo de Olavide

Número 3

Septiembre 2011

ISSN 2173-0903



Fondo de portada

Juan Manuel García Arcos

Dibujo de portada

Rafael Hoyos Manchado

Logotipo

Juan Manuel García Arcos

Rafael Hoyos Manchado

Título de la revista

Roció Escudero Ávila

Inés Maldonado Lasunción

Javier Revello Sánchez

Revisores

Carlos Caro Salazar

Paula Margarita Castillo Hernández

Matilde Revuelta González

Patrick J. Merkling

Maquetación

Ana Paula Zaderenko Partida

Sofía Calero Díaz

Responsables de sección

MoleQla Sanitaria: Ana Paula Zaderenko Partida

MoleQla Ambiental: Juan Antonio Anta Montalvo

MoleQla Simulación: Sofía Calero Díaz

MoleQla Nanotecnológica: Ana Paula Zaderenko Partida

MoleQla Pasatiempos: Patrick J. Merkling

MoleQla en Pósters: Alejandro Cuetos Menéndez

Editores

Sofía Calero Díaz

Ana Paula Zaderenko Partida

Juan Antonio Anta Montalvo

Patrick J. Merkling

ISSN 2173-0903

Editado el 21 de Septiembre de 2011

Universidad Pablo de Olavide

Sevilla, España

EDITORIAL

Bienvenidos al curso 2011/12. Con este número, la revista MoleQla cierra el ciclo de su primer año de publicación. Se alimenta del entusiasmo de los alumnos que proponen y tratan temas de gran diversidad, interés y originalidad. Gracias a ellos, que son el motor de la revista. Gracias también a los numerosos profesores que colaboran con sus aportaciones, sea en forma de artículos o con su disposición a revisar artículos. Gracias también a los editores que pusieron este proyecto en marcha hace ahora un año, mucho antes de que me uniera a ellos. Estoy convencido de que una revista de alumnos tiene un indudable aspecto formativo, tanto para el que la escribe como para el que la lee.

En esta edición os proponemos, como va siendo habitual, una gran variedad de temas. Y por primera vez, cuenta con una serie de contribuciones en torno a la nanotecnología, un tema de indudable actualidad. Que sea en aplicaciones futuristas, como las fibras de nanotubos de resistencia mecánica excepcional, o en aplicaciones tan cotidianas como la pasta de dientes, el mundo es cada vez más “nano”. Los artículos proceden concretamente de alumnos de la asignatura de “Nanotecnología” del Máster en Biotecnología Sanitaria. La nanotecnología ya no necesita credenciales, su importancia es cada vez

mayor. Se habla a menudo del “mundo nano” refiriéndose a la escala peculiar submicroscópica, pero más grande que los átomos, a la que tienen lugar unos fenómenos “extraños”. Si tuviéramos un tamaño nano, del orden de pocas millonésimas partes de un milímetro, veríamos construcciones arquitectónicas asombrosas por su organización e interrelación. Algunas de estas construcciones son inorgánicas, otras orgánicas, y otras incorporan piezas orgánicas, inorgánicas y biológicas, formando una especie de ciborg, en el que se busca aunar las ventajas de cada uno de sus constituyentes.

Que os resulte la lectura de este número tan interesante como a mí.



ÍNDICE

Artículos

1. Lucha diaria contra el Parkinson: BIO-127
2. Markovnikov
3. Grasas limpias
4. Enantiómeros con diferentes actividades
5. Hidroquinona en nuestros cosméticos
6. Moléculas asesinas que cambiaron la historia
7. Implementación de un método de validación de expertos en una metodología para la introducción de la educación ambiental en la química orgánica

MoleQla Sanitaria

1. El laberinto del fármaco
2. Alergias farmacológicas
3. Los antibióticos, desde Fleming hasta hoy
4. Antibióticos: la lucha entre el hombre y las bacterias patógenas
5. Los polímeros y sus aplicaciones en la medicina
6. Cuando la ansiedad domina nuestras vidas
7. Hipnóticos para una moda
8. Nootrónicos: fármacos potenciadores del cerebro
9. El suero de la verdad
10. La belleza, un mundo lleno de química
11. Dos mejor que uno
12. Esteroides anabolizantes y sus “pequeños” efectos secundarios
13. Medicamentos biotecnológicos
14. Mesilato de eribulina, el nuevo fármaco de la despensa marina contra el cáncer de mama
15. El Taxol, una apuesta por la vida

MoleQla Nanotecnológica

1. Nanociencia, ante el umbral de una revolución tecnológica
2. Nanooncología, creando nanoasesinos de células cancerosas
3. Llegando al foco del problema: dendrímeros
4. Nanotecnología para aumentar el efecto de los fármacos
5. Nano-Robocop ya no es ciencia ficción

6. Los Fullerenos
7. Funcionalización de nanopartículas
8. Quantum dots para el estudio de procesos a nivel celular
9. Las nanopartículas de plata y sus propiedades antibacterianas
10. Soy diabético, ¿me haces un tatuaje?
11. ¿Cómo lo pequeño a veces puede ser tan grande?
12. Nanotecnología y bioingeniería de tejidos, aparentemente dos ciencias independientes
13. Una nueva tecnología a degustar por nuestro paladar
14. Los nanoalimentos: posibles riesgos para la salud y avances en su regulación
15. Nanovacunas. Adiós a las agujas
16. Nanosoluciones para macro-enfermedades: La tuberculosis
17. La nanotecnología en la ingeniería de tejido de vejiga
18. Aplicaciones de la nanociencia, la tecnología hecha miniatura
19. Nanotecnología para detectar huellas dactilares imposibles

MoleQla Simulación

1. Fast protein folding kinetics. Reseña
2. Un estudio sobre la enantioselectividad consistente para series homólogas de compuestos quirales en estructuras cristalinas metalorgánicas homquirales
3. QSAR y diseño de fármacos *in silico*
4. Catálisis enzimática: una dinámica proteica jerarquizada temporalmente

MoleQla Ambiental

1. La importancia del dióxido de carbono
2. Recuperación de escombreras de minas

MoleQla Pasatiempos

1. Crucigrama nanotecnológico
2. Nano-sopa de letras
3. Quim-kana



MoleQla en Pósters

Materia blanda condensada



LUCHA DIARIA CONTRA EL PARKINSON: BIO127

Artículo realizado por Amaranta Armesto

El Dr. Emilio Fernandez Espejo es catedrático de Universidad y director del grupo de investigación BIO127 de la Junta de Andalucía, donde se desarrollan estudios sobre las bases neurobiológicas de la neurodegeneración dopaminérgica de tipo parkinsoniano, y de la adicción a drogas de abuso en modelos animales. En la actualidad está trabajando en un proyecto de gran interés médico, relacionado con el uso de cannabinoides para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.

P: Lo primero que me gustaría preguntarle es sobre la formación que tiene. Es licenciado en medicina ¿verdad?

R: Sí, yo soy doctor en medicina por la universidad de Sevilla. Acabé la facultad en 1983 y el doctorado lo conseguí en la facultad de medicina de la universidad de Sevilla, en el año 1989. En el departamento de fisiología, bajo la dirección del doctor Diego Mir, en un estudio sobre neurología de la conducta, sobre el papel de determinados centros del cerebro, fundamentalmente el *núcleo accumbens* y zonas del *circuito límbico*.

Tuve varias estancias fuera: en Estados Unidos en la universidad de Tufts de Boston y en Burdeos en Francia, haciendo un Postdoctorado en las dos universidades. Y luego volví aquí, a la facultad de medicina, donde tengo un laboratorio y además soy catedrático desde hace dos años.

P: ¿Cuál fue el tema de su doctorado?

R: El doctorado lo hice sobre neurofisiología de la conducta.

P: Usted es el responsable del grupo de investigación BIO127, dígame, ¿Qué formación tienen los miembros de su grupo de investigación?

R: Hay biólogos, farmacéuticos, hubo psicólogos, personas que han hecho el doctorado, médicos... Muchos de los médicos que hacen el doctorado después hacen carrera clínica y otros, como yo, pues hemos hecho investigación básico-clínica. Ahora actualmente la investigación que desarrollo es más de aplicación clínica.

P: ¿No hay ningún biotecnólogo en su grupo de investigación?

R: No, todavía no (risas). Supongo que lo habrá.

P: Respecto al proyecto sobre terapias *antiparkinsonianas* ¿Qué objetivos se persiguen? ¿Cuáles son las bases fisiológicas en las que se basan?

R: Bueno, te lo voy a explicar en un resumen. El interés sobre la enfermedad de Parkinson viene de hace tiempo. Aquí utilizábamos, ya hace años, modelos animales con lesión de toxinas que dañan la sustancia negra del cerebro, que es el centro que está dañado en la enfermedad de Parkinson. Hay una serie de toxinas con las que podemos dañar la sustancia negra y crear lo que se llama *modelos de parkinsonismo animal*. Éstos nos permiten: estudiar la enfermedad de Parkinson; hacer estudios conjun-

tivos de neuronas; de *dopamina*, cuyo funcionamiento está afectado en las neuronas dañadas por el parkinson; estudiarlas también; se montan modelos, etc. Lógicamente, también usamos modelos de muestras humanas de enfermos de Parkinson: muestras de sangre, muestras de líquido cefalorraquídeo, muestras biológicas, etc. Todo eso son aspectos distintos de la investigación en la enfermedad de Parkinson.

“El interés venía porque hace años se describió el *sistema Cannabinoide Endógeno* que existe al nivel del cerebro El sistema cannabinoide controla y modula al sistema dopaminérgico. Por tanto, de ahí se deduce que pueda modular también la enfermedad de Parkinson, porque si la enfermedad de Parkinson está dañada en el sistema dopaminérgico y el sistema cannabinoide modula al sistema dopaminérgico, probablemente algo tenga que ver ¿no? En eso hemos estado investigando. Hemos estado viendo el efecto de cannabinoides en modelos de parkinsonismo, a ver si tiene efectos, modular el sistema cannabinoide para ver si está alterado en el Parkinson.

P: ¿Qué tipo de cannabinoide utiliza? ¿Naturales o sintéticos?

R: Utilizamos tanto derivados naturales como sintéticos. Los utilizamos para comprobar tres aspectos: el primero sería ver si tienen efectos sobre la sintomatología motora alterada en los modelos de parkinsonismo animal. Segundo, ver si los cannabinoides tienen un efecto neuroprotector de las neuronas de la sustancia negra que

están muriendo en la enfermedad de Parkinson; y tercero, ver si está alterado el sistema cannabinoide o los factores tróficos en pacientes con Parkinson, mediante muestras de líquido cefalorraquídeo y de sangre.

P: ¿En qué se diferencia el sistema endocannabinoide de una persona sana del de una persona con Parkinson?

R: La hipótesis que se maneja es que se altera aumentando su actividad. Este aumento de la actividad del sistema cannabinoide puede repercutir en la sintomatología de la enfermedad de Parkinson, agravándola. En realidad, lo que se intenta es bloquear el sistema cannabinoide. Pero hay otra teoría que dice que el aumento del sistema cannabinoide, aunque tenga un efecto motor negativo, puede tener un efecto neuroprotector, como si fuera una reacción cerebral protectora. Ese es otro aspecto que se está estudiando; ver si el aumento de la actividad cannabinoide, o fármacos cannabinoides, etc, puede tener un efecto protector en la enfermedad de Parkinson.

P: Entonces, ¿los cannabinoides actúan bloqueando los receptores evitando que se deterioren?

R: El efecto motor está mediado, fundamentalmente, por unos receptores cannabinoides que se llaman CB1, que se encuentran en el cerebro principalmente; y el efecto neuroprotector está mediado por otros receptores llamados CB2. Los CB2 están fundamentalmente en las células del sistema inmune del organismo. La idea es que el sistema cannabinoide podría esti-

mular las células del sistema inmune. Por otra parte, los CB1 están en las neuronas motoras, de modo que el cannabinoide haría lo contrario, disminuiría la actividad motora, o sea, agravaría el Parkinson. Esos son dos aspectos distintos, opuestos de algún modo, pero que hay que estudiar.

“Esa es la idea a grosso modo.

P: ¿Con qué cannabinoides trabaja?

R: Utilizamos dos tipos de cannabinoides, todos sintéticos. Los derivados endocannabinoides, como el *Rimonabant*, y derivados análogos cannabinoides, que son las acil-etanol-amidas; fundamentalmente la *Oleiletanolamida* y la *Palmitoil-etanolamida*.

P: ¿Y qué ventajas presentan respecto a los naturales?

R: El problema de trabajar con los cannabinoides es el efecto psicotrópico, el efecto psicomimético del THC, de los extractos de la planta. Lógicamente no se le puede dar a un enfermo de Parkinson un neuroprotector que al mismo tiempo sea adictivo. Bueno, dependiendo de si la enfermedad está muy avanzada o no. Pero en principio se busca que los ligandos de este tipo, los fármacos que actúan al nivel de los receptores, tengan el menor efecto psicotrópico y por eso se buscan derivados sintéticos, con menos efectos psíquicos, menos adictivos, aunque algo suelen tener. Recientemente, en octubre, se aprobó el uso del fármaco *Sativex*, un derivado cannabinoide, para el tratamiento de la esclerosis múltiple, pero para estados avanzados. Una persona

que tenga rigidez, dolor muscular, que no se pueda mover...le vamos a dar un fármaco que le va a aliviar mucho la rigidez, pues el cannabinoide tiene efectos motores, pero que también va a producir cierto efecto psicotrópico...pero bueno, qué le vamos a hacer. Una cosa compensa a la otra. También se usa la morfina y también tiene efectos psicotrópicos.

P: ¿En el caso del cáncer terminal también estaría aceptado por el mismo motivo?

R: Sí, hay una posibilidad. Las náuseas del tratamiento del cáncer, también responden muy bien a los cannabinoides naturales y, de hecho, hay algunos países que tienen aceptado este fármaco, el *Sativex*, en cáncer terminal. Algunos países, España no.

“Pero en el caso de enfermedades que son más largas, como la enfermedad de Parkinson, lo que nos interesa es disminuir el temblor, disminuir las alteraciones motoras, la rigidez que tiene una persona, pero a largo plazo. Es por eso que se buscan sustancias que no sean psicotrópicas, adictivas. Si hacemos adictivo a un enfermo de Parkinson y va a estar diez años con una adicción, no tiene sentido.

P: También tengo entendido que ha realizado otro proyecto muy importante sobre la *D-serina* como mediador de la psicosis cocaínica. Me gustaría saber las bases fisiológicas por las que se empezó el proyecto y los datos que se obtuvieron.

R: Bueno, en Estados Unidos ya empecé a estudiar efectos de drogas

a través del ser humano, a nivel neurobiológico. Hay un fenómeno que se llama la sensibilización, que es el aumento del efecto de la droga con el tiempo en el ser humano, lo cual lo hace más adicto a la droga. Este es un efecto cerebral que hay que estudiar, la sensibilización, o la tolerancia, hay varios efectos. Y este efecto me interesa, entonces estamos estudiándolo, y una de las cosas que está relacionada con la sensibilización son los cambios inflamatorios y plásticos en el cerebro.

“Hemos demostrado en el laboratorio (además hemos sido de los primeros en hacerlo y después otros laboratorios lo han hecho) que en el proceso adictivo con drogas como la cocaína o la morfina, aparte de los efectos de la droga sobre los circuitos cerebrales, hay también fenómenos inflamatorios en el cerebro que contribuyen a la adicción. Una de las sustancias inflamatorias que hemos estudiado es la D-serina. La D-serina es una sustancia inflamatoria que actúa sobre los receptores cerebrales de glutamato, y esta sustancia participa, por ejemplo, en la sensibilización de morfina. También hemos investigado otra serie de sustancias, como los factores tróficos o sustancias segregadas por células defensivas que ya he dicho antes. Células defensivas que participan en la inflamación también están involucradas en la sensibilización a drogas de abuso. Ese es un campo importante de estudio, la neuroinflamación o la sensibilización por neuroinflamación secundaria a las drogas de abuso, como

cocaína y morfina, fundamentalmente.

“Y el otro aspecto, cambios plásticos, o sea, las drogas no sólo producen neuroinflamación, no sólo producen recompensa, no sólo producen cambios bioquímicos, sino que también producen cambios plásticos, alteran los circuitos del cerebro, modifican el tamaño del cerebro...”

P: Imagino que al modificarse los circuitos cerebrales se pueden alterar los recuerdos, ¿no?

R: Por supuesto, eso es uno de los fundamentos de la adicción. Nosotros queríamos ver qué cambios plásticos hay, subyacentes a la adicción.

P: Interesante, la verdad. ¿Algún proyecto para el futuro?

R: Tengo un proyecto nuevo, en el que estoy involucrado más directamente sobre los efectos cannabinoides y de factores tróficos en Parkinson en humanos. Es lo que me interesa ahora más. O sea, tomar muestras humanas para ver cambios de cannabinoides y de otra serie de sustancias, con la idea de buscar biomarcadores de la enfermedad de Parkinson e incluso probables moléculas causantes.

P: Cambiando de tema, siempre se habla de la “fuga de las batas blancas”, que está muy mal pagado en España, ¿está conforme con las características de su trabajo?

R: Hombre, realmente estoy conforme porque en la situación que me encuentro no me puedo quejar, pero si comparamos con los sueldos en Francia, por ejemplo, una persona

de mi categoría gana 2000 euros más. Claro, España tiene estos salarios, este nivel, y compararnos con potencias como Francia y demás, es absurdo, todavía tenemos ese retraso. Pero evidentemente, el salario debería aumentarse.

“Te voy a poner un ejemplo. En la medicina sanitaria, en los hospitales, un médico hace su labor y le dan su salario, si hace complementos como urgencias, o ir a congresos, o hacer publicaciones, o investigar, le pagan complementos. A nosotros nos pagan el salario porque damos las clases, en la investigación nos pagan nada más que un décimo del total. Eso es injusto, porque si yo lo comparo con médicos de mi nivel, ganan más que yo. Ese plus de investigación en España debería ser mucho mayor y no lo es. ¿Y qué ocurre con eso? pues que no se fomenta la investigación, así de claro. Hay gente que dice: “para que voy a investigar si con la docencia voy a ganar lo mismo”.

“El tiempo de investigación, además de estar mal pagado, cuenta a parte de tu tiempo de docencia resultando que la investigación está muy mal pagada.

P: Por último, ¿se le reconoce socialmente su trabajo como investigador?

R: Sí, yo creo que sí. Por ejemplo yo tengo relaciones con las asociaciones de enfermos de Parkinson, asociaciones médicas de neurología, etc. Yo creo que la sociedad sí que agradece cada vez más la labor. Es mi impresión. Antes era lo raro, antes era “extraño” lo que se hacía en los laboratorios. Ahora nos invitan a charlas para saber qué estamos haciendo. Un motivo importante es la prensa, la prensa cada vez que sale en una revista un descubrimiento medio interesante, lo ponen. La gente lee eso y se interesa.

Agradecemos la colaboración del Dr. Emilio Fernández Espejo, que ha respondido amablemente a todas nuestras preguntas.



MARKOVNIKOV

Artículo realizado por Andrés Sanz Morejón

Markovnikov, famoso químico pero en muchos aspectos desconocido. Se le conoce principalmente por la “Regla de Markovnikov”, pero ¿hay algo más? A lo largo de este artículo se desentrañará la vida de este gran hombre y algunas de sus aportaciones al fascinante mundo de la química.

Vladimir Vasilievich Markovnikov, conocido como Markovnikov, fue uno de los grandes químicos del siglo XIX, especialmente en el campo de la química orgánica. Se le conoce principalmente por la famosa “Regla de Markovnikov”, pero que nadie crea que esta fue su única aportación al mundo del estudio de la materia

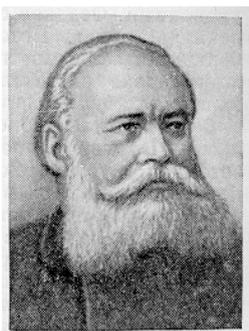


Figura 1. Markovnikov. Imagen obtenida de www.pmf.ukim.edu.mk.

Markovnikov nació el 22 de Diciembre de 1838 en Nizhny Novgorod (Rusia) y falleció el 11 de Febrero de 1904. Inicialmente se graduó en económicas y posteriormente estudió química. En 1860 marchó a Alemania y durante dos años fue alumno de Richard Enlrmeyer y Hermann Kolbe, grandes químicos de la época. Pasado este tiempo volvió a su amada Rusia donde se doctoró, y en 1869 obtuvo la plaza de profesor en la Universidad de Kazan, dejando este puesto de trabajo en 1871, pasando a trabajar en la Universidad de Odessa. Sin embargo, en esta universidad tampoco estuvo mucho tiempo, sólo dos

años, pasados los cuales fue contratado por la Universidad de Moscú, donde se quedaría hasta el final de su vida laboral.

La principal aportación de Markovnikov a la química fue la formulación de la regla que lleva su nombre, la cual fue desarrollada en 1869, para describir las reacciones de halogenación de reactivos no simétricos a alquenos no simétricos (reacciones de adición electrófila). La regla dice lo siguiente:

“Cuando un reactivo no simétrico del tipo H-X se adiciona a un alqueno no simétrico, el átomo de Hidrógeno se une al átomo de Carbono que establece el doble o triple enlace con el mayor número de átomos de Hidrógeno, y el grupo halogenuro (X), se une a átomo de carbono del doble o triple enlace con menor número de átomos de Hidrógeno”.



Figura 2. Reacción de propeno con HBr. Imagen obtenida de Wikipedia.

Esta regla también se cumple cuando el agua se adiciona a un alqueno. En este caso, se necesita de un medio ácido, que “active” a las moléculas de agua, convirtiéndolas en H_3O^+ . El medio ácido suele ser creado por el ácido sulfúrico, siguiéndose el

mecanismo de reacción mostrado en la figura 3. Los pasos de la reacción son:

-El agua reacciona con el ácido sulfúrico, produciéndose ion hidronio y HSO_4^- .

-Se protona el alqueno, creando el carbocatión más estable, es decir, el átomo de Hidrógeno se coloca en el átomo de carbono con mayor número de hidrógenos (Regla de Markovnikov).

-El H_2O reacciona con el carbocatión, uniéndose a él y liberándose posteriormente un átomo de hidrógeno, quedando un grupo hidroxilo unido al anterior carbocatión.

Esta reacción se denomina hidratación de un alqueno y produce alcoholes tipo Markovnikov.

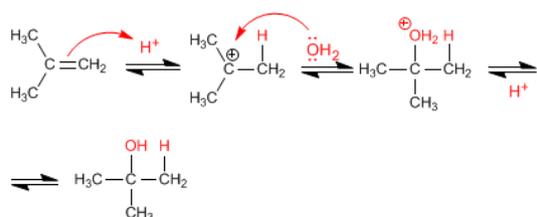


Figura 3. Hidratación de alquenos. Imagen obtenida de QuimicaOrgánica.net

La explicación química para la regla de Markovnikov es la formación del carbocatión más estable durante el proceso de adición. Es necesario señalar que también se formará el carbocatión menos estable, pero es minoritario.

Sin embargo, los descubrimientos de este gran químico no se quedan aquí, también contribuyó a la química orgánica encontrando un anillo de 4 átomos de carbono en 1879, y de 7 átomos de carbono en 1889. Por si fuera poco, demostró que los ácidos butírico e isobutírico tienen la misma fórmula molecular pero diferente estructura, es decir, son isómeros.

Finalmente, es importante señalar que utilizando otro tipo de reactivos también se pueden obtener alcoholes tipo Anti-Markovnikov.



GRASAS LIMPIAS

Artículo realizado por Inés Maldonado

Diariamente utilizamos un producto químico muy familiar aun sin conocer realmente su mecanismo. Hablamos del jabón. Aunque sepamos lo que son químicamente, nos faltan conocimientos claves: ¿por qué elimina la suciedad? ¿Cómo consigue una molécula orgánica saber lo que tiene que desechar? ¿Cómo lo transporta? Una serie de preguntas que intentarán resolverse en este artículo.

El jabón es uno de los productos resultantes de una reacción química llamada saponificación. Los reactivos protagonistas son dos viejos conocidos: ácidos grasos (principalmente acilgliceroles, que se forman con una molécula de glicerol creando enlaces éster entre sus grupos hidroxilo y los carboxilo de los ácidos grasos) y un compuesto alcalino fuerte (generalmente hidróxido sódico o potásico) (Figura 1). La reacción puede seguir diferentes caminos pero el más frecuente en la industria es aquel en el que primeramente se separan por hidrólisis los ácidos grasos y la glicerina. Esto proporciona una mayor pureza en el jabón, a pesar de haber jabones de glicerina, a los que se les suele añadir esta finalizado el proceso. Tras separar estos dos componentes añadimos el compuesto alcalino. Así obtenemos el jabón con el exceso de aceite, sosa y agua que no han reaccionado, o que resultan de la formación de los nuevos enlaces. La siguiente etapa se llama sangrado y consiste en separar el jabón de los desechos para

purificarlo. Por último se moldea la pasta y se le añaden los aditivos deseados, ya sean perfumes, colorantes, decoraciones, o productos estéticos y medicinales.

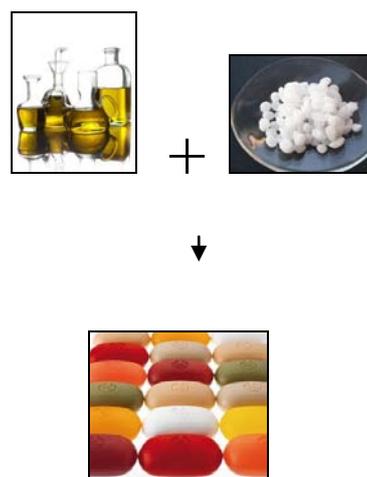


Figura 1. Ingredientes del jabón

Hasta ahí tenemos la parte más conocida o lo más deducible, a continuación trataremos de aclarar el resto de ideas.

Por un lado, cuando intentamos quitar las manchas de la piel o lavarnos el cuerpo lo que queremos eliminar son sustancias grasas, porque toda mancha o suciedad que

haya se mezcla con la grasa que recubre nuestra piel. Debido a esto, lo que necesitamos es el carácter anfipático del jabón, que es la propiedad clave de este artículo y de que nuestro compuesto estrella sea capaz de eliminar suciedad. Ser anfipático quiere decir que es hidrofóbico e hidrofílico a la vez, o sea, que es soluble tanto en disolventes orgánicos como en agua. Esto permite el siguiente juego: las moléculas limpiadoras van disueltas en agua (hidrosolubles por la parte de los álcali) y se mezclan con la grasa de la piel o de la mancha diluyéndola y arrastrándola con el agua que corre.



Figura 2. Burbujas

Las burbujas que forma el jabón (Figura 2) son la emulsión que se producen por el contacto de las cadenas alifáticas con el agua, se colocan hacia dentro formando una gran micela o burbuja con aire en su interior. De la misma forma “se abren”, se unen a la suciedad y al estar en medio acuoso queda todo diluido como una doble emulsión. Así el jabón es un mero intermediario que queda unido por una parte (cadenas alifáticas) a los lípidos y demás componentes orgánicos de la mancha, y por el otro lado al agua (por

puentes de hidrógeno) y al resto de componentes polares de la mancha.

Por otro lado, para aquellas manchas o suciedades que tienen características especiales, como carácter ácido (vino), oxidoreductor, etc, se utilizan los aditivos, que son componentes que se unen con las moléculas de jabón para hacer más eficaz la unión de las partículas limpiadoras a todas las partículas de suciedad.

También es importante conocer la diferencia entre jabón y detergente: el término detergente es más amplio, englobando al jabón y una serie de aditivos que mejoran el proceso de limpieza, por ejemplo se le pueden añadir enzimas específicas de cada mancha, lo que supone una ventaja frente al jabón que tiene una función más básica. Según el componente bioquímico más abundante en la mancha (proteínas, lípidos, glúcidos, etc) se añade al detergente una enzima u otra para especificar su objetivo. Así para eliminar manchas de huevo utilizaremos un detergente con proteasas o para una mancha de hierba uno rico en celulasa. En la siguiente tabla podemos ver las correspondencias entre manchas y enzima “limpiadora”, por decirlo de alguna manera:

La ropa se manchó con ...	Qué tipo de enzima debería usar para limpiar la ropa
Huevo	PROTEASA
Mayonesa	LIPASA Y PROTEASA
Sangre	PROTEASA
Pasto y barro	PROTEASA Y CELULASA
Leche	PROTEASA
Aceite	LIPASA
Crema	LIPASA Y PROTEASA
Caramelo	AMILASA

Ya podemos decir que nos hemos familiarizado más con este producto. Sabemos lo que compone su base, que se le pueden añadir aditivos para conferirle unas características concretas, que su dualidad de comportamiento respecto al agua es la que le permite eliminar suciedad y cuál es su diferencia con el detergente.

Por último, voy a dar el dato de los componentes de los jabones actuales que utilizamos a diario para nuestra higiene personal. A no ser que utilicemos el clásico jabón “Lagarto” o la tradicional pastilla de jabón, nunca utilizamos el jabón puro resultante de la saponificación (Figura 3).



Figura 3. Pastilla de jabón

El producto que nosotros llamamos jabón tiene un 10-15% de auténtico jabón, un 60% de detergente (lo que aumenta la especificidad y mejora las propiedades), un 10-30% de agua y una parte de perfume.

Referencias

¹http://www.porquebiotecnologia.com.ar/educacion/cuaderno/ec_73_act.asp?cuaderno=73

²<http://es.wikipedia.org/wiki/Jab%C3%B3n>

³*Más allá de las apariencias*, Raynald Pepin, Ed.Oceano, 2009.



Artículo realizado por
Elizabet Monteagudo Cascales

ENANTIÓMEROS CON DIFERENTES ACTIVIDADES

Enantiómeros, moléculas aparentemente idénticas pero, ¿qué minúscula diferencia les confiere la capacidad de desencadenar efectos totalmente opuestos en el organismo (olores, sabores, toxicidad, etc.)? Es una de las cuestiones que ha traído de cabeza a muchos científicos durante décadas de durísimos ensayos en el laboratorio, desalientos e incluso, el recuerdo todavía vigente de la polémica tragedia del Talidomida.

La quiralidad es la propiedad que presentan algunas moléculas que no son superponibles con su imagen especular. Es un tema de mucha actualidad y de notable relevancia por sus consecuencias farmacológicas. En el ámbito químico, los isómeros quirales reciben el nombre de *enantiómeros R* o *S*, y presentan un átomo de carbono asimétrico -llamado *centro quiral* o *estereogénico*- al que se unen cuatro sustituyentes diferentes, adquiriendo una particular conformación tridimensional diferente en ambos enantiómeros.

La barrera que nos impide ser iguales...

La ausencia de simetría ha convertido a estas moléculas en moléculas quirales las cuales difieren en la distribución espacial de los grupos unidos al centro estereogénico. Para diferenciarlos, se emplea la nomenclatura *R* (del latín *rectus*, derecho) si los grupos situados por orden de prioridad están dispuestos según el sentido de las agujas del reloj, o *S* (del latín *sinister*, izquierdo) si se localizan siguiendo el sentido contrario.

Gran parte de los procesos vitales de los organismos son *estereoselectivos*, lo que indica que interviene mayoritariamente uno de los dos posibles enantiómeros. En definitiva, dos enantiómeros pueden tener la misma actividad farmacológica, ser uno más activo que el otro o, incluso, tener

actividades diferentes. La mayoría de los fármacos se puede administrar como mezcla racémica con una concentración del 50% de ambos enantiómeros. No obstante, esto puede constituir un serio problema si solo uno posee la acción deseada, y el otro es perjudicial. La siguiente tabla muestra algunos ejemplos de enantiómeros con diferente actividad.

COMPUESTO	ISÓMERO	EFEECTO
Fluoxetina	<i>S</i>	Antimigraña
	<i>R</i>	Antidepresivo
Metorfano	<i>S</i>	Narcótico
	<i>R</i>	Antitusígeno
Carvona	<i>S</i>	Aroma alcaravea
	<i>R</i>	Aroma a menta
Limoneno	<i>S</i>	Aroma a limón
	<i>R</i>	Aroma naranja
Asparagina	<i>S</i>	Sabor amargo
	<i>R</i>	Sabor dulce
Ketamina	<i>S</i>	Analgésico
	<i>R</i>	Alucinaciones

Como medida preventiva, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) exige la realización de ensayos a cada enantiómero por separado, previa a la salida comercial del fármaco. No todos los medicamentos son de origen sintético y, aún hoy en día, se siguen obteniendo de fuentes naturales (animales,

plantas, microorganismos, etc.), un ejemplo es el Taxol, una droga antitumoral.

La siguiente tabla muestra medicamentos comercializados como racémico o como enantiómero puro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA	ENANTIÓMERO	RACÉMICO
Antiulceroso	Esomeprazol	Omeprazol
Antiinflamatorio	Dexibuprofeno	Ibuprofeno
Antiinflamatorio	Dexketoprofeno	Ketoprofeno
Sistema nervioso	Escitalopram	Citalopram
Antihistamínico	Levocetirizina	Cetirizina
Antibiótico	Levofloxacino	Ofloxacino

La Tragedia de la Talidomida

El conocimiento de la actividad de cada enantiómero ha hecho posible evitar graves consecuencias, como fue la “Tragedia de la Talidomida”, entre finales de 1950 y principios de 1960, cuya administración como racémico y sus consecuencias tuvo gran repercusión mundial (Europa, Canadá, Australia y Japón), causando alrededor de 12000 nacimientos con malformaciones, de los cuales 5000 murieron. La *talidomida* (imida del ácido N-ftalilglutámico) fue creada en Alemania por la empresa *Gruenthal* como fármaco para combatir los vómitos y náuseas generadas en los primeros meses de embarazo. Pero... ¿fueron suficientes los métodos de control realizados previos a su salida al mercado? Numerosas fuentes, entre ellas *Sunday Times*, apuntan a que *Gruenthal* no empleó los experimentos adecuados. Además, pasaron por alto lo que científicos preveían, la presencia de dos formas

estructurales completamente distintas, los enantiómeros *R* y *S* (figura 1).

El enantiómero *S*-talidomida resultó ser un agente *teratógeno*, que originó una patología conocida como *focomelia* caracterizada por la ausencia de extremidades.

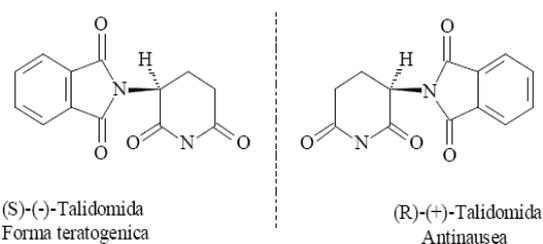


Figura 1. Estructura química de ambos enantiómeros de la talidomida.

El desarrollo de nuevas técnicas de separación y análisis de enantiómeros cada vez más eficientes, tuvo lugar gracias a la toma de conciencia ciudadana sobre la importancia de la quiralidad en el ámbito farmacológico. Entre las técnicas más usadas se encuentran las cromatográficas, que utilizan columnas con fases estacionarias quirales.

Bibliografía

- Química Orgánica*, Harold Hart, David J. Hart, Leslie E. Craine and Christopher M.Hadad. Editorial Mc Graw Hill, decimosegunda edición.
- Fundamentos de tecnología de producto fitoterapéuticos*, Nikolai Sharapin.
- Nuevas técnicas de producción de enantiómeros individuales (CORDIS): <http://cordis.europa.eu>
- Unidad de Separación de Enantiómeros (USE): <http://www.pcb.ub.edu>
- <http://medicina.usac.edu.gt/>
- <http://www.elpais.com>
- <http://www.textoscientificos.com>



HIDROQUINONA EN NUESTROS COSMÉTICOS

Artículo realizado por Paula Yunes Leites

Seguramente hayan escuchado hablar de la hidroquinona y de su supuesto efecto cancerígeno. Pero, ¿realmente es un peligro esta sustancia en nuestros cosméticos? A continuación contaremos las verdades y las mentiras sobre esta polémica molécula.

La hidroquinona ($C_6H_4(OH)_2$) es una molécula orgánica cuyo nombre original es 1,4-bencenodiol o p-hidroxibenceno, y que constituye una de las principales sustancias químicas utilizadas hoy en día en la elaboración de cosméticos, sobre todo, para cremas que tienen como objetivo quitar las manchas oscuras de la piel. Lo que le ha dado este papel a la hidroquinona, entre otros, son sus características, entre las que se encuentra la de sistema oxidación–reducción hidroquinona-quinona. Gracias a este sistema, la hidroquinona se convierte en una sustancia utilizada en muchos otros campos, no sólo en la industria cosmética. Por ejemplo, la hidroquinona es utilizada por las industrias de fotografía y radiografía, sirviendo como producto de revelado, siendo capaz de reducir el AgBr a Ag metálica. También es utilizado para fabricar colorantes y tiene aplicación en la medicina.

Su característica fundamental es la despigmentación que provoca en la piel. Los médicos especialistas la recomiendan para ello, siempre y cuando las manchas que se deseen tratar no sean cancerígenas (melanomas), ya que es cierto que la hidroquinona podría intensificarlas. La hidroquinona actúa impidiendo el proceso metabólico de los melanocitos inhibiendo la acción de la enzima tirosinasa, que actúa en la transformación de tirosina en melanina (sustancia que provoca el color oscuro de la piel) y actúa, además, provocando efectos de necrosis celular en los melanocitos.

Sin embargo, por lo que realmente se conoce a esta molécula es por la peligrosidad y toxicidad que se ha detectado en las cremas cosméticas “anti-manchas”.

Han sido retiradas últimamente del mercado muchas cremas que contenían esta sustancia, y en múltiples páginas web podemos encontrar que la hidroquinona es una sustancia que puede provocar cáncer de piel, y que no se deben consumir productos que la contengan. Pero, ¿es cierto todo esto? La verdad es que no. Múltiples estudios de centros de investigación han demostrado que la hidroquinona no presenta ningún riesgo cancerígeno. Son estudios publicados por organizaciones conocidas mundialmente como la Agencia Federal de Protección al Ambiente (EPA), el Programa Estadounidense de Toxicología (NTP), o el Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS INCHEM) los tres de EEUU, y también la Organización Internacional del Trabajo (OIT) o la Organización Mundial de la Salud (OMS). No obstante, aunque no existen estudios que verifiquen que provoque cáncer, sí se conocen otros efectos adversos graves que provoca si se consume en grandes cantidades, desde náuseas, vómito y convulsiones, a irritación, hiperpigmentación y ocronosis¹. Por ello, se ha establecido una ley que estima que la hidroquinona no puede estar presente en ningún producto en concentraciones de más de un 2%. Los productos que se retiraron del mercado no habían pasado los controles farmacológicos y, por ello, no se sabía si

contenían o no esta concentración de hidroquinona.

Debemos recordar que la hidroquinona sigue siendo un producto químico y que, por ello, es una sustancia que se debe consumir con precaución y siempre bajo recomendación de un especialista. Mientras sea así, no existe ningún riesgo.

¹ Enfermedad rara hereditaria autosómica y de carácter recesivo caracterizada por la deficiencia de una enzima de la cadena metabólica de degradación de la fenilalanina a nivel del ácido homogentísico. La consecuencia es la acumulación de esta sustancia sobre los cartilagos, los tendones y determinadas zonas cutáneas proporcionándoles una coloración oscura.

<http://salud.doctissimo.es>



Artículo realizado por
Alejandro Chacón de Castro

MOLÉCULAS ASESINAS QUE CAMBIARON LA HISTORIA

Desde que el hombre es hombre existen las guerras pero ¿Qué pasa cuando entran en juego los poderosos y mortales influjos de la química? Este artículo es un recorrido de los usos de las armas químicas a lo largo de la historia de la humanidad, desde la inocencia de los prehistóricos que envenenaban sus flechas para cazar antílopes, hasta las amenazas de posesión de agentes nerviosos de Al-Qaeda, sin olvidar las guerras mundiales y sus catastróficas consecuencias.

Nadie se imaginaba que la revolucionaria idea de usar venenos de escorpiones, serpientes y ranas para emponzoñar las armas de hueso y madera de las sociedades cazadoras del sur de África, conocidas como San, iba a persistir a lo largo de los siglos pero con intenciones mucho más bélicas. Estas tribus de la Edad de Piedra conseguían sus armas químicas de su entorno natural pero a lo largo de la historia los seres humanos hemos aprendido a fabricarlas en masa y de forma artificial.

El siguiente paso en el uso de las armas químicas lo encontramos en el siglo V antes de Cristo cuando en puntos casi opuestos del globo los chinos y los griegos comenzaron a usar distintos tipos de venenos para ganar una guerra. Mientras que en Asia usaban el humo de las semillas de mostaza para fumigar los túneles enemigos provocando quemaduras en la piel de sus víctimas o técnicas místicas y milenarias como “la niebla atrapa-espíritus” (cuyo secreto era el arsénico que ataca directamente a las enzimas de la cadena respiratoria provocando la muerte por inhalación), Esparta quemaba madera con alquitrán para asediar ciudades enemigas en la Guerra del Peloponeso y Atenas usaba raíces de eléboro para envenenar acueductos espartanos cuyos agentes cardiotónicos y saponinas afectaban al corazón y el sistema digestivo de los infelices que se atrevían a beber, provocando a veces la muerte. Como reza Talión: ojo por ojo y diente por diente.

Durante la oscura edad media y el renacimiento estas técnicas bélicas no fueron desarrolladas más allá del uso del azufre cuyo dióxido reacciona con la humedad de las mucosas generando un irritante ácido sulfúrico o los corrientes usos de los combustibles a base de gas cloro que funcionan de forma parecida generando ácido clorhídrico. Durante ese periodo la utilización de armas químicas se consideraba desleal e innoble incluso a veces considerado por la iglesia católica como un pecado (hay que recordar la relación del azufre con el diablo y el infierno) por lo que su uso fue puntual. Por lo visto los medievales se pensaban más las cosas que sus furios descendientes...

Durante la guerra de Crimea, en el sitio de Sebastopol que enfrentaba a la dinastía rusa de los Romanov contra los británicos, los franceses y los otomanos en el siglo XIX Lyon Playfair, un químico británico, propuso un proyectil de artillería de cianuro como una forma de resolver el empate. El objetivo era inutilizar la respiración celular de las víctimas impidiendo que el oxígeno se fijara a la hemoglobina de los glóbulos rojos provocando la muerte por parada cardiorespiratoria. La propuesta fue rechazada por los británicos que la tachaban de “perniciosa”, pero Playfair respondió de esta manera en una carta enviada al Departamento de Municionamiento Británico: *“No tiene sentido dicha objeción. Se considera un modo legítimo de guerra*

rellenar los proyectiles con metal fundido que hace estragos entre el enemigo, y produce la más horrible muerte. Es incomprensible el porqué un vapor venenoso que podría matar a los hombres sin sufrimiento se considera como guerra ilegítima. La guerra es destrucción, y cuanto más destructiva sea con el mínimo sufrimiento antes se acabará con este bárbaro método de protección de los derechos nacionales. No hay duda de que con el tiempo la química se usará para minimizar el sufrimiento de los combatientes, e incluso de los criminales condenados a muerte.” La profecía de este hombre se cumplió en gran medida y este razonamiento fue usado posteriormente para argumentar el uso de armas químicas. Pero el gran boom del uso de estas mortales moléculas llegó con la Primera Guerra Mundial. Concretamente en la segunda batalla de Ypres (1915) en la que los franceses, australianos, británicos y canadienses se enfrentaban al poderoso Imperio Alemán en las cercanías de la ciudad belga. Durante el transcurso de la batalla los alemanes se decidieron a utilizar bombas de gas cloro (cuyo funcionamiento se ha explicado anteriormente) contra sus enemigos. Este acto abrió la vereda, desencadenó el uso de agentes químicos a gran escala durante toda la Gran Guerra con fines asesinos. Uno y otro bando bombardeaban mutuamente las trincheras de los soldados enemigos así como localidades y campos de cultivo provocando el terror en la población. Ningún lugar de Europa era seguro cuando en cualquier momento podía caer del cielo un proyectil de fosfógeno (gas venenoso que inutiliza el sistema respiratorio) o gas mostaza (que genera graves quemaduras químicas) provocando estragos entre los civiles y los ecosistemas. Eso si no te morías de hambre por la falta de alimentos por los daños químicos a las plantaciones o te mataba una bala perdida en una batalla.

Vamos, que la situación era difícil. Nunca antes se habían usado armas químicas a tan gran escala ni tan frecuentemente. La población no tenía apenas con que defenderse de los ataques químicos: los que podían se calzaban unas máscaras antiguas que incluso contra el gas mostaza no tenía nada que hacer ya que este era absorbido por el cuero y laceraba la piel de la víctima, otros se hacían en bunkers cerrados herméticamente cuyo aforo era reducido. A los que no tenían nada solo les quedaba rezar. Aquel lamentable periodo de tiempo se convirtió en un infierno químico en el que cada día las víctimas aumentaban más y más. La guerra acabó en 1918 con la friolera cifra de 85.000 muertos solo por la acción de las armas químicas, según los historiadores. Incluso hoy en día restos de las municiones alemanas tiradas al mar báltico reaparecen en las playas, corroídas por el agua salada, ocasionando heridos. Aquella atrocidad caló tanto la moral y la forma de pensar de los occidentales que el uso de armas químicas era considerado de una atrocidad inhumana y en 1925 se firmó el protocolo de Ginebra que apoyado por la mayoría de las potencias de aquella época prohibía el uso y experimentación con agentes químicos. Pero esta restricción se respetó durante muy poco tiempo. Durante la guerra del Rif que enfrentaba a Marruecos contra Francia y España, el Ejército Español de África bombardeó el protectorado español de Marruecos con una mezcla de gas mostaza y fosfógeno para sofocar la rebelión bereber y someter a la población local. Los objetivos comunes eran los campos de cultivo y los zocos donde los civiles se concentraban para comerciar y encontraban una muerte dolorosa por las quemaduras químicas. Poco después, en la invasión de Etiopía a manos de la Italia fascista en 1935, el país europeo también usó el gas mostaza con intenciones bélicas violando el Protocolo de

Ginebra. Parecía que la humanidad no aprendía de sus grandes fallos...

Durante la Segunda Guerra mundial el uso de armas químicas no fue generalizado sino puntual. Algunos ejemplos ocurrieron en los numerosos enfrentamientos del Japón del Eje contra el Imperio chino y en las batallas entre Palestina, apoyada por Hitler, contra los judíos israelitas. Y no solo las potencias del Eje violaron el Protocolo de Ginebra, los Aliados lo hicieron también en contadas ocasiones. Pero a pesar de que su uso no era general, la investigación no paró. La Alemania nazi descubrió tres de los agentes nerviosos más mortales descubiertos hasta ese momento: el tabun, el sarín y el soman. Estas sustancias afectan directamente a las enzimas de las conexiones neuronales incapacitando el sistema nervioso. Su acción es rápida: primero una pérdida de la sensibilidad y una ceguera aguda, luego la víctima entra en coma para luego morir por parada cardiorespiratoria. Y todo eso en menos de 10 minutos. Pero aunque su uso en la guerra hubiera tenido consecuencias devastadoras, las potencias del Eje no hicieron uso de ellos por miedo a que los aliados contraatacaran con armas químicas semejantes.

A pesar de ello la cosa no quedó así. Aunque no se usaran sustancias químicas en las batallas sí que fueron utilizadas para un objetivo mucho más macabro: el exterminio de una raza. La solución al "problema judío" estaba a cargo de sustancias como el Zyklon B, veneno usado en las terroríficas cámaras de gas del holocausto. Este insecticida reaccionaba con la humedad del ambiente y provocaba la pérdida del control de los esfínteres por anoxia, las víctimas se orinaban y defecan sin poder remediarlo, luego una muerte cerebral y listo: 50 judíos menos; limpio y rápido dentro de lo que cabe. Una de las mayores atrocidades cometidas por la humanidad y la química y la estupidez humana tuvieron mucho que

ver. Además los judíos también fueron sometidos a pruebas médicas para desarrollar el tabun, sarín y soman, antes nombrados. Las consecuencias fueron desastrosas: 6 millones de judíos muertos en campos de concentración. Una catástrofe que cambió el rumbo de la historia y que marcará para siempre la memoria colectiva de la humanidad.

Desde entonces el uso de armas químicas ha estado bastante restringido por la acción de la ONU que condena su uso con fines bélicos. Pero a pesar de ello siguieron utilizándose puntualmente. Especial mención merece el uso del conocido Agente Naranja durante la guerra de Vietnam. Esta mezcla de herbicidas defoliantes fue usada por los americanos contra el Vietcong con el objetivo de inutilizar sus campos de cultivo, pero debido a una errónea purificación del elemento tuvo efectos cancerígenos tanto en uno como en otro bando.

La dioxina tetraclorodibenzodioxina, subproducto de la síntesis de los herbicidas se encontraba en altas concentraciones en el agente utilizado. Tanto americanos como vietnamitas sufrieron los efectos incluso varias generaciones después de la exposición al producto, hecho que marcó negativamente el uso de Agente Naranja.

Hoy en día, la ONU sigue condenando el uso de armas químicas y en general se cumplen sus restricciones. Pero las mortales sustancias han encontrado un hueco en la sociedad moderna: el terrorismo. Distintas organizaciones terroristas han ejercido su influencia con la amenaza de la posesión de armas químicas y su uso contra la población. Un claro ejemplo es el video difundido en internet por Al-Qaeda en el que sacrifican dos perros labradores con la acción de agentes nerviosos desconocidos y que aterrorizó a los estadounidenses y a los occidentales en general.

En definitiva la química ha sido utilizada para asesinar a lo largo de la historia, pero

esto no demuestra la maldad de la química, sino la maldad del ser humano. La ciencia que ha acabado con tantas vidas también es la responsable de la curación de muchas enfermedades o la síntesis de materiales que facilitan nuestra vida diaria. La culpa solo reside en la ambición de los seres humanos que juegan con las vidas de otras personas sin pensar en las consecuencias y que han encontrado en la química una munición infinita. Esperemos que quede en el pasado el uso de las moléculas asesinas que cambiaron la historia y se limpie el nombre de esta ciencia que no siempre fue utilizada para matar.

Bibliografía

Toxicología fundamental, Manuel Repetto, Guillermo Repetto Kuhn.

La gran amenaza: armas químicas nucleares y biológicas, Jose Miguel Romaña.

Armas químicas. La ciencia en manos del mal, René Pita .

<http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=23>

http://es.wikipedia.org/wiki/Arma_qu%C3%ADmica

<http://sepiensa.org.mx/contenidos/armas/armas.html>

IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO DE VALIDACIÓN DE EXPERTOS EN UNA METODOLOGÍA PARA LA INTRODUCCIÓN DE LA EDUCACIÓN AMBIENTAL EN LA QUÍMICA ORGÁNICA

Autores Principales: Alinoet Suárez Jorge, Licenciada en Educación, Especialidad Química. Universidad de Ciencias Informáticas. Cuba.

Correo electrónico: alinoet@uci.cu

Otros autores: Margarita Morales Larramendi, Licenciada en Química, Máster en Química Orgánica. Facultad de Química. Universidad de la Habana. Cuba

Grecia García Fernández. Licenciada en Química, Máster en Química Orgánica Facultad de Química. Universidad de la Habana. Cuba

Palabras Claves (castellano): educación ambiental, Química Orgánica, multimedia, enseñanza-aprendizaje, enseñanza universitaria.

En el presente trabajo se realizó la validación por expertos de una Propuesta metodológica para introducir la educación ambiental en el programa de Química Orgánica existente en la Facultad 6, perfil de Bioinformática en la Universidad de las Ciencias Informáticas de la Habana. Cuba. Para ello se seleccionaron 10 expertos calificados de tres Centros Universitarios Nacionales. En esta validación se utilizó el Método Delphi. Este es una técnica grupal de análisis de opinión. Parte de un supuesto fundamental y de que el criterio de un individuo particular es menos fiable que el de un grupo de personas en igualdad de condiciones, en general utiliza e investiga la opinión de expertos. Como resultado del trabajo, "La Metodología propuesta fue validada por los expertos".

Introducción

La investigación "Propuesta Metodológica para la Educación Ambiental en la Química Orgánica", estuvo fundamentada en la necesidad del perfeccionamiento del programa de Química Orgánica existente en la Facultad 6, perfil de Bioinformática en la Universidad de las Ciencias Informáticas, incorporando en el proceso de enseñanza-aprendizaje los conocimientos medio ambientales relacionados con el contenido curricular de dicha asignatura.

Los aspectos que se tuvieron en cuenta en la propuesta metodológica fueron los siguientes:

- Elaboración de nuevos objetivos generales y reorganización de algunos temas para el programa de Química Orgánica, donde se vinculan los contenidos de la asignatura con la educación ambiental.

- Elaboración de los contenidos para la educación ambiental, relacionando cada uno de los aspectos medioambientales con los temas a desarrollar.

- Incorporación de los contenidos medioambientales en la asignatura mediante diferentes tipologías de clases o formas de enseñanza-aprendizaje (seminarios y/o clases prácticas).

- Utilización de una multimedia interactiva para la preparación de los estudiantes en los seminarios o clases prácticas.

- Actividades propuestas para la preparación de seminarios (o clases prácticas), para cada uno de los temas.

Estimamos que la metodología elaborada requería de una validación por expertos de la especialidad de Química, antes de ser instrumentada en la práctica, por lo que se decidió seleccionar para ello el Método Delphi.

El método Delphi procede por medio de la interrogación a expertos con la ayuda de cuestionarios sucesivos, a fin de poner de manifiesto convergencias de opiniones y deducir eventuales consensos. La encuesta se lleva a cabo de una manera anónima (actualmente es habitual realizarla haciendo uso del correo electrónico o mediante cuestionarios Web establecidos al efecto) para evitar los efectos de "líderes".

Las preguntas son perfeccionadas por los propios investigadores y se siguen a través de encuestas secuencialmente organizadas, (rondas).

Metodología empleada

Los aspectos, anonimato y retro-alimentación, representan los dos elementos esenciales y que siempre deben estar presentes en este método Delphi. Suelen distinguirse tres etapas o fases fundamentales en la aplicación del método, según la variada bibliografía consultada al respecto, que son:

1. Fase preliminar. Se delimita el contexto, los objetivos, el diseño, los elementos básicos del trabajo y la selección de los expertos.
2. Fase exploratoria. Elaboración y aplicación de los cuestionarios según sucesivas vueltas, de tal forma que con las respuestas más comunes de la primera se confecciona la siguiente.
3. Fase final. Análisis estadísticos y presentación de la información.

Resultados y Discusión

1. Planificación del criterio de expertos

La propuesta metodológica para la introducción de la educación ambiental en la Química Orgánica se entregó a los expertos que incluyeron, profesores de la asignatura de Química Orgánica en la UCI, especialistas en Química Orgánica y profesores de dicha asignatura en otras

carreras universitarias de diversos centros nacionales.

Los expertos se seleccionaron según las características siguientes: años de experiencia como profesor(a), en particular los referidos a las disciplinas de la Enseñanza de la Química General y de la Química Orgánica, idoneidad en el sector educacional, prestigio entre el colectivo de profesores y estudiantes, creatividad al impartir sus clases, disposición para participar en la validación, capacidad de análisis, pensamiento lógico, y espíritu crítico.

En la presente investigación se seleccionaron 10 expertos de tres Centros Universitarios Nacionales: Universidad de la Habana (5 expertos), Universidad de Oriente (2 expertos) y Universidad de Ciencias Informáticas (3 expertos). De ellos 7 poseen el título de Licenciado en Química, 1 es Licenciado en Radioquímica y 2 en Bioinformática. Con referencia a la Categoría Científica que ostentan, 4 de ellos poseen el grado de Doctor en Ciencias, 5 son MSc. y 1 no posee categoría científica. Además, 8 de ellos realizan investigaciones en el campo de la Química.

Entre los expertos seleccionados 7 tienen más de veinte años de experiencia en educación y han transitado por los distintos niveles de enseñanza, además de ocupar cargos de dirección en la misma. Se desglosan por disciplinas de la siguiente forma: 5 expertos especialistas en Química Orgánica, 2 en Química General, 1 en Química Analítica, y 2 en Bioinformática.

2. Elaboración y aplicación de las encuestas

Adoptando los criterios de (Bravo y Arrieta, 2002) en el diseño del presente trabajo, se conformaron 3 rondas de preguntas de las cuales la primera ronda estuvo constituida

por preguntas abiertas y la segunda y tercera ronda de preguntas cerradas. Los resultados de la primera ronda se analizaron de forma cualitativa (estadística no paramétrica) y para la segunda y tercera rondas, los resultados se plasmaron de forma cuantitativa (estadística paramétrica).

3. *Procesamiento y análisis de información*

Después de aplicada a los expertos la primera ronda que contenía 5 preguntas, se obtuvieron los siguientes resultados como aspectos más comunes y esenciales:

1. Todos los expertos consideraron favorable y necesaria la inclusión de la educación ambiental en los seminarios y/o clases prácticas en toda aquella especialidad que lo amerite.

2. Para mantener el número de horas estimables en el plan de estudio actual, la propuesta metodológica supone la inclusión de la educación ambiental a través de seminarios (y/o clases prácticas), con lo cual concuerdan la mayoría de los especialistas, sin embargo, algunos consideran que debe elaborarse un nuevo programa que incluya estos aspectos inclusive en conferencias.

3. Todos los especialistas consideran útil la elaboración de una multimedia que vincule la química orgánica con la educación ambiental para propiciar la preparación previa de los estudiantes para los seminarios y/o clases prácticas, desarrollando habilidades en el uso de las TIC.

4. Para contribuir al desarrollo del valor responsabilidad los especialistas consideran que se debe enfrentar a los estudiantes a una situación problemática o dilema y dejarlos actuar de forma espontánea, y posteriormente en las sesiones plenarias se puedan valorar las actuaciones propuestas y debatirlas, llegando a conclusiones colectivas utilizando para ello métodos grupales.

5. Los entrevistados consideraron en todos los casos que la propuesta permite ampliar los horizontes culturales, ambientalistas y estimula su imaginación en otras áreas de trabajo contribuyendo a un egresado con una visión más amplia del mundo que lo rodea y eso se traduce en mayor integralidad y calidad del egresado.

De la segunda ronda conteniendo 5 preguntas, se obtuvieron las siguientes conclusiones por pregunta:

1-Los expertos están de acuerdo con el total de los epígrafes propuestos en el programa de educación ambiental ya que las respuestas porcentuales se encuentran por encima del 70 %.

2-Un por ciento mayor al 80 % de los expertos consideran que los epígrafes incluidos en el programa propuesto sean analizados y desarrollados fundamentalmente en seminarios y/o clases prácticas

3-Los resultados obtenidos respecto a la elaboración de una multimedia alcanzaron un porcentaje superior al 90.

4-Con respecto al desarrollo de las clases prácticas las respuestas positivas superaron el 80 %.

5-Con relación a la evaluación de los seminarios el porcentaje obtenido en la encuesta es superior al 80%.

Los resultados de "la media" promedio calculada aportada por la totalidad de los expertos es de 9.1 de preguntas afirmativas y el valor de "la moda" de calificaciones afirmativas es de 10, lo que permitió reafirmar el criterio de que la propuesta metodológica establecida de forma general es válida.

Los resultados de respuestas afirmativas para "la media" por pregunta aportada por la totalidad de los expertos es superior a 9 y el valor de "la moda" es de 10, lo que permitió reafirmar el criterio de que la

propuesta metodológica establecida de forma general es válida.

Las conclusiones parciales obtenidas como elementos más comunes, en cada una de las preguntas realizadas, constituyeron el cuerpo teórico de cuestiones generales para conformar el tercer cuestionario (para buscar concordancia entre los expertos), el que quedó conformado por las cinco cuestiones generales descritas anteriormente. Los resultados totales promedios de la media y la moda de estas cuestiones fueron de 9.2 y 10 respectivamente.

Se incluyó una nueva pregunta en esta tercera ronda para que fuera valorada la propuesta metodológica de forma general obteniendo como resultado un 100% de respuestas afirmativas con una calificación promedio de 10.

Conclusiones

Podemos concluir, que el consenso general de los expertos sobre la propuesta metodológica realizada es que, "La metodología propuesta para la inclusión de la educación ambiental en el programa de Química Orgánica puede contribuir a la formación de un profesional más íntegro y de mayor calidad, que le permite prever o aportar a la solución de los problemas

sociales a los cuales debe enfrentarse cotidianamente".

Bibliografía

1. BRAVO ESTÉVEZ, María L. (2002). *Una propuesta didáctica para el desarrollo de la habilidad "demostrar" en el estudio de la Estereometría. Tesis de maestría, Universidad de Cienfuegos. (Cuba).*
2. BRAVO ESTÉVEZ, María L. *Una estrategia didáctica para la enseñanza de las demostraciones geométricas. Tesis doctoral, Universidad de Oviedo (España); (2002). Revista Iberoamericana de Educación (ISSN: 1681-5653)*
3. GORDON, T. J. and HELMER, OLAF. *Report on a Long Range Forecasting Study, R-2982, Universidad de Michigan 1964. Disponible en: <http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/2027.42/35849/2/b1369945.0001.001.pdf>*
4. KONOW, I. PÉREZ, G. *El Método Delphi. Su implementación en una estrategia didáctica para la enseñanza de las demostraciones geométricas. (1990). <http://www.rioei.org/deloslectores/804Bravo.pdf> <http://geocities.com/Pentagon/Quarters/7578/pros01-03.html>*
5. Landeta, Jon. (1999) *El método Delphi. Una Técnica de previsión para la incertidumbre. Ariel. Barcelona* y Godet, Michel. (1996) *Manuel de Prospective Strategique. Dunod. Paris.*
6. Linstone, H., Turoff, M. (1975) « *The Delphi Method. Techniques and Applications* », Addison-Wesley, 1975, p.3
7. PARISCA, S. (1995). *El método Delphi. "Gestión tecnológica y competitividad. Estrategia y filosofía para alcanzar la calidad total y el éxito en la gestión impresional". La Habana: Academia, p. 129-130.*
8. RUIZ OLABUÉNAGA, J. e ISPIZUA, M. A. (1989). *La técnica Delphi. La descodificación de la vida cotidiana. Métodos de investigación cualitativa. Bilbao, p.171-179.*

MOLEQLA SANITARIA





EL LABERINTO DEL FÁRMACO

Artículo realizado por Rocío Escudero

Obviamente, todos hemos tomado alguna vez un medicamento. Además, nos suenan nombres como ibuprofeno, paracetamol, amoxicilina o ácido acetil salicílico. Pero, ¿cómo se crea un fármaco?; ¿Qué ocurre desde que se descubre hasta que llega a nuestras casas?

El desarrollo de un medicamento es un proceso lento, caro y arriesgado, en el que participan especialistas de muchas disciplinas (Figura 1). A continuación analizaremos las etapas del diseño de un fármaco.

En primer lugar, es necesario seleccionar moléculas con posible actividad terapéutica. Esta(s) molécula(s) constituirá(n) el principio activo o fármaco. Ejemplos de principios activos son el ibuprofeno, el omeprazol, la amoxicilina... Algunos fármacos actúan uniéndose a la región activa de una molécula diana específica, inhibiendo su actividad. Estos fármacos tienen que ser diseñados de tal manera que no afecten ninguna otra molécula importante que pueda tener una estructura química similar a la molécula diana. Frecuentemente estudian las similitudes estructurales de las moléculas para identificar tales riesgos. Otros fármacos pueden ser creados con el fin de potenciar la vía metabólica normal, estimulando moléculas específicas que pudieran haber sido afectadas con la enfermedad.



Figura 1. Del laboratorio a la farmacia.

Un caso especial de moléculas muy utilizadas en Farmacología son los enantiómeros de moléculas quirales.

Las sustancias quirales son muy importantes, debido a que los fármacos con actividad biológica actúan en el organismo por medio del reconocimiento molecular, lo que significa que los receptores celulares son capaces de diferenciar moléculas muy semejantes que posean algún grupo funcional distinto o distinguir entre isómeros con diferente configuración, reconociendo únicamente al que tiene la estereoquímica adecuada.

Hasta hace poco, se comercializaban medicamentos constituidos por mezclas racémicas de dos enantiómeros, sin estudiar la actividad de cada uno por separado. La separación de dos enantiómeros es un proceso complicado y costoso, y no se sabía que, en ciertos casos, mientras uno es activo, el otro puede ser muy perjudicial. Un ejemplo de ello fue el caso de la talidomida, compuesto que se empleó brevemente como sedante y contra las náuseas durante el embarazo en Europa durante el período de 1959-1962. El medicamento se comercializó como mezcla racémica: (R)-talidomida junto con (S)-talidomida. Las propiedades deseadas eran las de la (R)-talidomida. Sin embargo, el otro enantiómero también tenía actividad biológica, y se demostró que era el responsable de aproximadamente 2000 casos de graves defectos en niños nacidos de mujeres que la tomaron durante el embarazo.

El peligro de la utilización de mezclas racémicas fue la razón que llevó en 1992 a la Food and Drug Administration a recomendar a las industrias farmacéuticas que comercializaban racematos a que desarrollasen el enantiómero más activo.

Esto ha conducido a nuevos métodos sintéticos que permiten preparar moléculas quirales en forma enantioméricamente pura. Reconocido el problema de algunas mezclas racémicas, la mayoría de compañías farmacéuticas han examinado sus fármacos existentes para ver cuáles de ellos eran los mejores candidatos para la síntesis de un único enantiómero, y cuando prepara un nuevo fármaco, diseñan su síntesis de manera que se obtenga el enantiómero deseado.

Sin embargo, el desarrollo de un enantiómero es un proceso complejo, en el que se exige: a) conocer el mecanismo de acción del enantiómero, b) determinar su efectividad clínica y su perfil de seguridad en comparación con la del racemato, y c) demostrar que no existe en el organismo interconversión de un enantiómero en otro.

Una vez que la molécula es sintetizada o extraída de fuentes naturales, comienza un largo recorrido. Se llama etapa preclínica al conjunto de estudios de laboratorio (físico-químicos, toxicológicos, farmacológicos), y etapa clínica a la investigación en humanos. Para llevar a cabo la etapa preclínica es necesario producir una cantidad suficiente del compuesto, para estudiar las propiedades físico-químicas, estabilidad, solubilidad, etc. de la sustancia en cuestión. Además, debe desarrollarse una forma eficiente de producir el fármaco a gran escala, y así obtener varios gramos de la molécula, para estudiar (*in vitro*) tanto los efectos del fármaco sobre

sistemas celulares como sobre células animales o humanas en cultivo.



Figura 2. Ensayos de toxicidad

Si los estudios *in vitro* han tenido éxito, se procede a evaluar la toxicidad del fármaco en animales (Figura 2). En primer lugar se emplean ratones, y si el experimento prospera, se continúa con otras especies, generalmente ratas y perros. A los animales tratados con el fármaco se les realiza un seguimiento con el fin de diagnosticar posibles efectos adversos a largo plazo (efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos y otros)

Si todos los experimentos han sido satisfactorios, el fármaco ya puede ser evaluado en humanos (etapa clínica). Antes de “pasar a la acción”, las autoridades sanitarias tienen que aprobar la experimentación del fármaco concreto en humanos.

La nueva medicina se aplica primero en voluntarios sanos, que son habitualmente los investigadores que han estado involucrados en este desarrollo.

También se estudia el metabolismo del fármaco en el cuerpo.

El siguiente paso consiste en administrar la medicina a pacientes totalmente informados y especialmente seleccionados, que sufren la enfermedad en cuestión. El objetivo en este momento es determinar la eficacia de la medicina y encontrar la dosis ideal. Se lleva a cabo la técnica de doble ciego, en la que ni

los individuos ni los investigadores saben quién pertenece al grupo de control (individuos que no toman medicamento, sólo un placebo) y quién al grupo experimental. Solamente después de haberse registrado (y en algunos casos, analizado) todos los datos, los investigadores conocen qué individuos pertenecen a cada grupo.

Si los resultados son positivos se llevan a cabo estudios posteriores de confirmación en grupos más grandes de pacientes.

En este punto, el medicamento está listo para su tramitación burocrática y aprobación. La compañía farmacéutica solicita la autorización ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA -en el caso de Europa-) para introducirlo en el mercado.

Después de que la EMA haya dado el visto bueno, la Comisión Europea autoriza la comercialización del fármaco, cuyo precio es negociado entre el laboratorio que haya descubierto el medicamento y las autoridades sanitarias. A continuación, el Ministerio de Sanidad firma el decreto que autoriza la entrada del fármaco en el mercado.

En promedio, sólo 1 de cada cinco fármacos supera la fase de estudios clínicos.

Ahora llega el momento de la publicidad: mediante congresos, publicaciones... se informa a los médicos sobre la eficacia del fármaco, y los visitantes médicos se entrevistan personalmente con los facultativos para que éstos conozcan y receten el nuevo fármaco. Si todo sale bien, el medicamento llega a la farmacia (Figura 3).



Figura 3. El fármaco llega a la farmacia tras un largo recorrido

Bibliografía

- Imágenes: Google Imágenes
- <http://www.issste.gob.mx>
- <http://cancerteam.tripod.com/etch001.html>
- <http://3.bp.blogspot.com>
- <http://medicina.usac.edu.gt>



Artículo realizado por
Javier Macho Rendón

ALERGIAS FARMACOLÓGICAS

Los fármacos, expendidos en forma de medicamentos, son sustancias empleadas con fines paliativos o terapéuticos. Como todo, pueden presentar efectos secundarios y perjudiciales en nuestro organismo. Un porcentaje de este malfuncionamiento es producido por reacciones alérgicas a determinado fármaco. La mejor solución a esto es, una vez conocidos, evitarlos, aunque ante una situación de imperiosa necesidad de su uso, hay métodos que evitan temporalmente estos efectos alérgicos.

El empleo de fármacos se ha hecho vital en nuestra vida. Un fármaco es cualquier tipo de sustancia que, una vez absorbida por el cuerpo de un organismo vivo, altera la función de éste. Pueden ser sustancias tales como las producidas por el organismo, como hormonas, pero también sustancias químicas de síntesis que no existen en la naturaleza, pero que producen un cambio en la actividad celular.

Los medicamentos que nos recetan e ingerimos, no son más que uno o varios fármacos integrados mediante una forma farmacéutica, siendo ésta la manera idónea de la distribución para su uso.

No obstante, como todo, el uso de fármacos tiene sus más y sus menos y, nada más lejos de la realidad, no hacen milagros. Dentro de todos los efectos que pueden producir, se piensa que alrededor de un 5%-10% de las reacciones adversas a fármacos de uso común son alérgicas, lo que indica que el sistema inmunológico del individuo reacciona de manera excesiva ante el medicamento. Es un tema harto extenso, con muchas reacciones químicas y factores implicados, pero aquí se requiere tratarlo con presteza.

Lo copioso del asunto es que parece ser que la disposición a padecer reacciones alérgicas a medicamentos no es genéticamente heredable, y que la atopia no es un factor clave como pasa con otras

enfermedades alérgicas, así que lo más probable es que la administración del fármaco durante largo tiempo, a mayores dosis, de forma discontinua y junto a otros medicamentos diferentes a la vez, aumente el riesgo de reacción alérgica. Así que, de alguna manera, podríamos decir que somos nosotros mismos, en este sentido, los que provocamos, con la dependencia a ciertos medicamentos, efectos nocivos y contraproducentes.

Una reacción alérgica a un medicamento se produce cuando el sistema inmunológico de una persona reconoce a un determinado medicamento como alérgeno y produce una reacción específica contra esta sustancia. En muchos casos es una reacción semejante a la producida contra ácaros, polen, hongos, etc., es decir, el organismo fabrica una sustancia, la Inmunoglobulina E (IgE), que se une al medicamento y, a través de una respuesta inmunológica, provoca la liberación de una cascada de mediadores que provocan los síntomas. Algunas veces se trata de reacción celular, pero no siempre se conoce el mecanismo causal.

Las posibilidades de reacciones alérgicas ante fármacos aumentan con la edad y, en principio, cualquier medicamento puede producir una reacción alérgica, pero los medicamentos que causan más alergia son lógicamente los que son usados con más frecuencia porque el uso facilita la sensibilización.

A continuación, se señalará la estructura química y el proceso de síntesis de los fármacos que presentan más reacciones alérgicas en la población, los llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Son un grupo variado y heterogéneo de fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente. El fármaco modelo es la aspirina, y le acompañan una gran variedad de ácidos orgánicos, como derivados del ácido propílico (ibuprofeno). Aun presentando poca acción antiinflamatoria, el Paracetamol se incluye entre los AINES.

El método de producción de estos fármacos, suele partir de la salicina que, por hidrólisis, libera glucosa y alcohol salicílico, pudiendo convertirse en ácido salicílico. La reacción usada para sintetizar el ácido aromático a partir de un fenol en presencia de CO₂, que podrá dar lugar a dichos AINES, se conoce como Reacción de Kolbe-Schmitt.

La reacción de Kolbe-Schmitt es una reacción química en la que se produce una carboxilación, que se produce al calentar fenolato sódico -sal de sodio del fenol, muy básica- con dióxido de carbono a decenas de atmósferas de presión y alrededor de 125 °C, siendo tratado luego con ácido sulfúrico. El producto es el ácido salicílico, precursor de la aspirina (Figura 1). La reacción de Kolbe-Schmitt se da por adición nucleófila de un grupo fenolato al dióxido de carbono, que produce el salicilato. El paso final es la reacción del salicilato con el ácido, lo que da lugar al ácido salicílico (Figura 2).

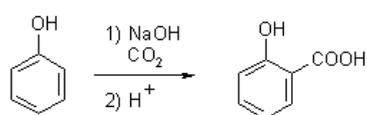


Figura 1: Carboxilación de fenoles promovida por una sustancia básica, que permite la síntesis de derivados del ácido salicílico¹.

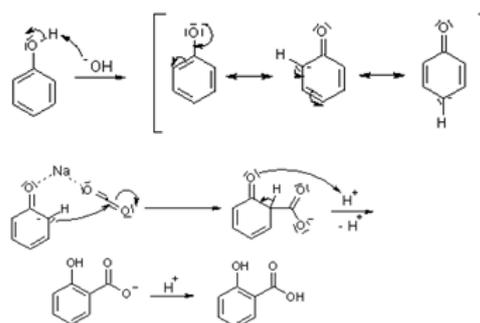


Figura 2: mecanismo de acción de la reacción de Kolbe-Schmitt¹

Hablaremos ahora sobre los macrólidos. No se mencionan en este artículo por ser el grupo de antibióticos que presentan las más elevadas cifras de reacciones alérgicas, sino porque es un tema que me concierne en lo personal. Como se explicó anteriormente, el uso masivo en los últimos años de este tipo de fármacos ha incrementado el porcentaje de reacciones alérgicas ante ellos, entre los que se encuentra el caso de un servidor.

Los macrólidos son antibióticos naturales, semisintéticos o sintéticos, que ocupan un lugar destacado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias intracelulares. Se caracterizan por tener un anillo macrocíclico de lactona con 14 a 16 miembros. El macrólido más empleado es la eritromicina (Figura 3). Actúan inhibiendo la síntesis proteica.

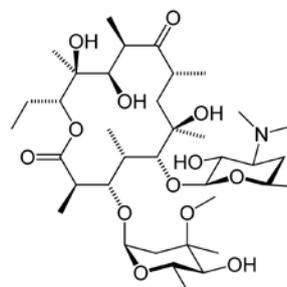


Figura 3: estructura de la eritromicina², primer macrólido, descubierto en 1952

Destacar que la mejor manera de prevenir reacciones alérgicas ante un fármaco es la

no utilización de dicho fármaco, conociéndose previamente el historial del paciente. No obstante, en los últimos tiempos se está llevando a cabo a este respecto un proceso conocido como desensibilización, avalado por estudios de la universidad de Harvard³ consistente en la administración de un fármaco a un paciente que es alérgico a ese fármaco. Este procedimiento se lleva a cabo al no existir alternativa adecuada a ese tratamiento. Se administran dosis ínfimas del fármaco y se van aumentando. El paciente no deja de ser

alérgico, pero es una “treta” al sistema inmune para que no se desencadene una reacción. Aún así, si el paciente en un futuro necesita dicho fármaco, hay que repetir el proceso.

Referencias

¹ <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/kolbe-schmitt-reaction.shtm>

² <http://www.esacademic.com/pictures/eswiki/69/Erythromycin-2D-skeletal.png>

³ http://www.soitu.es/soitu/2009/10/23/info/1256298726_909953.html



LOS ANTIBIÓTICOS, DESDE FLEMING HASTA HOY

Artículo realizado por
Adelaida Holgado Moreno.

Los seres humanos, en la lucha por la supervivencia, han desarrollado el arte de la medicina desde la Prehistoria, en la que se piensa que ya utilizaban plantas para obtener remedios naturales. Pero si hay un hito en la historia de la medicina que marcó un antes y un después, fue el descubrimiento de la penicilina, por Alexander Fleming (1881-1955) y el posterior desarrollo de los antibióticos.

Los antibióticos tienen la capacidad de matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos que nos atacan. Una propiedad común en todos ellos es la de tener una toxicidad mucho más elevada para el microorganismo que para nosotros. Esta propiedad es la “toxicidad selectiva”, y su investigación es una etapa clave en el desarrollo de un antibiótico. Existen varias dianas bacterianas a las que se puede atacar, teniendo siempre en cuenta que sean dianas en rutas exclusivas de los procariontes.

Una diana a la que recurren muchos antibióticos es la ruta de la síntesis de folato, una vitamina del complejo de vitaminas B que nosotros captamos mediante la dieta, mientras que las bacterias lo sintetizan. Para sintetizarlo, en uno de los pasos es necesario el ácido p-aminobenzoico (PABA). La sulfanilamida es un análogo estructural del PABA, por lo que actúa como un inhibidor competitivo e interrumpe la síntesis del folato. Por tanto, actúa como “principio activo” en fármacos bacteriostáticos, es decir, antibióticos que inhiben el crecimiento de la bacteria y por tanto ésta muere sin dejar descendencia. Algunos ejemplos de antibióticos que interfieren en la síntesis del folato son las sulfamidas, el Trimetoprim o el Cotrimoxazol.

Otra clase de antibióticos muy habitual es la que interfiere con el metabolismo y síntesis de macromoléculas bacterianas, como la

inhibición de las rutas de síntesis de proteínas o ácidos nucleicos.

Una diana perfecta es el peptidoglucano, ya que es indispensable para la formación de la pared celular de procariontes, de la cual carecen las células eucariotas de los organismos pluricelulares. Los antibióticos que afectan a la formación de la pared celular microbiana son denominados β -lactámicos, al tener un anillo β -lactámico en su estructura. El ejemplo más importante de β -lactámicos es la penicilina. La mayoría de las penicilinas poseen un anillo 6-aminopenicilánico y difieren entre sí según la cadena lateral unida a su grupo amino. Este anillo consta a su vez de un anillo tiazolidínico, enlazado a un anillo β -lactámico.

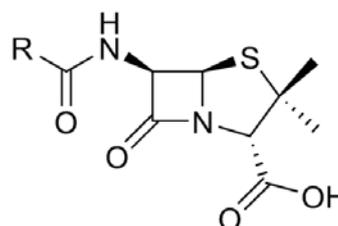


Figura 1. Estructura química básica de las penicilinas. Imagen extraída de Wikipedia¹.

La pared celular de las bacterias les confiere protección osmótica y es imprescindible para la división celular, el transporte de muchas sustancias y la capacidad patógena de las mismas. La acción de la penicilina, y en general de los

β -lactámicos, se lleva a cabo sobre todo en la última fase de la síntesis del peptidoglicano de la pared celular, uniéndose a una enzima transpeptidasa llamada *proteína fijadora de penicilina*, responsable de producir una serie de enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos. La formación de estos enlaces o puentes es la que confiere, precisamente, la mayor rigidez a la pared bacteriana. Por lo tanto, los β -lactámicos como la penicilina inhiben la síntesis del peptidoglicano, indispensable en la formación de la pared celular bacteriana. Las bacterias sin su pared celular estallan o son más fácilmente fagocitadas por los granulocitos.

Las penicilinas pueden administrarse por vía oral o intravenosa, y sus aplicaciones médicas incluyen el tratamiento de infecciones óseas, articulares, infecciones de piel, faringitis, otitis, bronquitis y neumonía, y en resumen todo tipo de infecciones bacterianas.

El mayor problema que se nos presenta en cuanto a los antibióticos es la resistencia que su uso y en especial el abuso, lleva a los microorganismos a desarrollar una resistencia a ellos. La resistencia a los β -lactámicos es debido a la permeabilidad de la pared bacteriana al antibiótico, la presencia de proteínas que se unen a la penicilina, inutilizándola, o los mecanismos de eliminación del compuesto. Existen bacterias gram-negativas que poseen enzimas β -lactamasas, que hidrolizan el anillo fundamental de los antibióticos β -lactámicos. Posteriormente, se han desarrollado fármacos como la dicloxacilina y la metilicina, que resisten estos ataques, pero los microorganismos están en constante desarrollo de nuevas formas de resistencia y poco a poco, los distintos fármacos pierden eficacia frente a tipos específicos de microorganismos.

Existen otros tipos de antibióticos que inhiben pasos clave de la síntesis proteica, como los aminoglucósidos o las tetraciclinas, que actúan sobre la subunidad 30S ribosomal, impidiendo la formación de proteínas bacterianas. También los hay que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos o la de ácidos grasos, e incluso hay antibióticos que liberan componentes tóxicos para las células.

La enorme variedad de antibióticos de los que disponemos hoy en día nos protege de muchas infecciones. Sin embargo, su campo de investigación todavía es muy amplio, ya que se necesitan optimizar los procesos de síntesis para que su producción sea barata y accesible para todo el mundo, además de existir una lucha constante contra la resistencia que los microorganismos desarrollan.

El uso correcto y controlado de los antibióticos es esencial para que en el futuro, las enfermedades causadas por los microorganismos puedan seguir siendo tratadas de forma eficaz.

Referencias

¹http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Penicillin_core.svg

Interacción de los antibióticos con el sistema inmunitario, de Elena Ortega Morente [et al.]. Universidad de Jaén, 1997.

<http://es.wikipedia.org/wiki/Antibiótico>



ANTIBIOTICOS: LA LUCHA ENTRE EL HOMBRE Y LAS BACTERIAS PATÓGENAS

Artículo realizado por
Luis Fernando Cuéllar Garrido

Son parte de nuestra vida cotidiana y están al alcance de gran parte de la población mundial, pero pocos logran darse cuenta sobre la feroz lucha que se lleva a cabo en los laboratorios para estar un paso más adelante en esta batalla declarada contra las infecciones y enfermedades causadas por las bacterias patógenas.

Durante muchos años el ser humano estuvo a merced del ataque de diminutos seres invisibles causantes de diversas infecciones y enfermedades mortales, pero el 3 de septiembre de 1928 un científico un tanto desordenado que investigaba las propiedades de los estafilococos regresaba a su laboratorio después de pasar unas merecidas vacaciones con su familia y encontraba que varios de sus cultivos estaban contaminados con un hongo. Cuando disponía a deshacerse de ellos noto que aquellos cultivos en donde sembró estafilococos habían formado zonas donde el hongo no se había desarrollado. Su nombre era Alexander Fleming y acababa de descubrir el primer antibiótico de amplio espectro y de gran uso a nivel mundial, la Penicilina.

Tiempo más tarde gracias a la ayuda de los químicos Ernst Chain y Howard Walter Florey se logró la purificación de la penicilina lo cual permitió hacer su síntesis y distribución para el mundo. Había empezado la era de los antibióticos y con ella la declaración de guerra del hombre y su nuevo aliado contra estos microorganismos.

Este descubrimiento era solo la punta del iceberg ya que el interés científico se tornó hacia la investigación y desarrollo de nuevos y mejores antibióticos, dando lugar al descubrimiento de un gran número de

familias de antibióticos siendo los más importantes los antibióticos betalactámicos, y los aminoglucósidos (los cuales actúan destruyendo por una vía u otra la pared celular de la bacteria.).

Así el hombre dio un solo y fulminante golpe en contra de este gran enemigo, acabándolo para siempre y logrando así un futuro libre del sufrimiento y molestias causadas por este enemigo... ¿o no?



Figura 1. Alexander Fleming, médico británico, descubridor de la penicilina.¹

Tan confiados estábamos del poder de nuestro nuevo aliado que se empezaron a usar antibióticos de manera cotidiana, indiscriminada e inconsciente. Su uso va desde una ligera infección de la garganta, hasta mortales infecciones debidas a heridas de guerra. El hecho de que los antibióticos diezman con gran rapidez al enemigo en un lapso de tiempo relativamente corto hace que el paciente sienta una sensación de curación pronta y suspenda el tratamiento antes de lo previsto. Esto dio lugar a que el enemigo

preparara el contraataque con su nueva arma secreta, la formación de resistencia hacia los antibióticos.

Esta resistencia es ocasionada debido a que algunas bacterias de cepas infecciosas presentan características fisiológicas o genéticas por encima de las bacterias de la cepa promedio, lo cual le da mayor probabilidad para sobrevivir a altas dosis del antibiótico y por tanto dichas bacterias que sobreviven al tratamiento desarrollan una nueva progenie de bacterias a las cuales les ha conferido dicha resistencia al antibiótico. Ahora bien si esto se repite durante un gran número de generaciones da como resultado que a la larga el antibiótico sea completamente ineficaz contra la bacteria.

Como respuesta a este sistema de evolución apresurada de las bacterias el hombre ha dedicado mucho tiempo y dinero al desarrollo e investigación para la modificación y creación de nuevos antibióticos.

En el grupo de los antibióticos betalactámicos encontramos a las penicilinas y a las cefalosporinas (siendo estas últimas las más usadas actualmente). Dentro de estos grupos de antibióticos se han desarrollado hasta cuatro generaciones de cada una, cada generación más potente que la anterior contra las bacterias que poco a poco desarrollan resistencias al antibiótico gracias a ciertas sustancias que producen (por ejemplo penicilinasas, betalactamasas, etc.).²

Los antibióticos más recientes y que dan un nuevo respiro en esta lucha corresponde a los carbapenémicos, antibióticos betalactámicos que se empezaron a estudiar desde los años setenta pero que hasta hace no poco se logró encontrar el modo de administración en el ser humano.³

¿Y después de los carbapenémicos? Como se puede ver se necesita de mucho tiempo y esfuerzo para seguir un paso delante del enemigo pero, ¿Qué pasaría si ciertas

bacterias hicieran resistencia a todos los antibióticos descubiertos hasta la fecha? ¿Será acaso que al final el enemigo ganará la batalla y los antibióticos resulten ser a la larga más perjudiciales que beneficiosos?



Figura 2. Resistencia¹

Por eso he aquí algunos consejos para ayudar a la causa y evitar que las bacterias hagan resistencia:

- Terminar el tratamiento de manera completa aunque ya no existan síntomas de la enfermedad
- No automedicarse
- Consultar a un médico calificado para que el evalúe si es o no necesario el uso de antibiótico
- Abastecerse de la cantidad necesaria de antibiótico antes de empezar el tratamiento
- No usar antibióticos viejos o de tratamientos anteriores

Y sobre todo recuerda que esta guerra es de todos así que todos debemos cooperar si queremos salir victoriosos.

Referencias

1 Imágenes obtenidas de google imágenes.

2 Berkow, R. y otros: El Manual Merck. 9na edición española. Océano, 1994.

3 Medicrit: Revista de medicina interna y medicina crítica. Nuevos Betalactámicos. Volumen 3. Número 6. Diciembre 2006.



LOS POLÍMEROS Y SUS APLICACIONES EN LA MEDICINA

Artículo realizado por
José Ángel García Rivas

Actualmente, es fundamental la utilización de Polímeros en Medicina, ya que aportan soluciones más económicas y rentables que otros materiales. Desde materiales reutilizables como apósitos o jeringuillas hasta ultramodernas prótesis insertadas en el organismo. Se investiga también el desarrollo de hemopolímeros, en contacto con la sangre.

Los polímeros son materiales omnipresentes en la vida cotidiana, y que se producen en escala de millones de toneladas. Existen numerosos tipos de polímeros, cuya estructura química se diferencia, en primer término, en la unidad química que les da origen, o monómero. Entre ellos, los más utilizados en la industria son las olefinas, ya que estas sustancias se producen en gran cantidad en la industria petroquímica por medio de procesos relativamente sencillos. Entre las poliolefinas más comunes, se encuentran las que derivan de los monómeros más sencillos, como el etileno, el propeno, el estireno o el 1,4-butadieno.

Los procesos que emplea la industria para la obtención de la mayor parte de estos productos tienen su origen en las décadas de los años 50- 60, y por tanto es muy reciente en comparación con la obtención de otros materiales.

Exponemos a continuación algunas de las posibilidades que nos ofrece el uso de polímeros en la Medicina: desde finales del siglo XIX, y especialmente a lo largo del siglo XX, ha habido un gran incremento en el número y variedad de los polímeros, tanto en sus propiedades como en sus aplicaciones, consiguiéndose desarrollar materiales de gran importancia en la ingeniería. La tecnología médica no ha estado alejada de las investigación en la

búsqueda de materiales con mejores prestaciones y propiedades. Los polímeros de "grado médico" se caracterizan por altos niveles de asepsia, resistencia química y radiológica, y muchas otras propiedades no alcanzables por otros materiales. Se aplican a instrumentos y accesorios médicos (reutilizables o de un solo uso), a material quirúrgico, a prótesis, a trasplantes, liberación controlada de fármacos, etc. Según su aplicación, deben cumplir con las más variadas exigencias: alta resistencia mecánica para soportar esfuerzos en una prótesis; relativa flexibilidad, si se trata de una articulación; alta tenacidad, resistencia al desgaste y a la fatiga en implantes permanentes; capacidad de absorción por el organismo en suturas o liberadores de fármacos.

La utilización del plástico permite innovaciones impensables con respecto a materiales convencionales como el aluminio, el acero, el titanio, el vidrio o la cerámica; no se corroen y son más resistentes a la rotura, además de tener un peso específico menor y una resistencia específica mayor. Además del aumento de funcionalidad o de la estética, ofrecen la gran ventaja de ahorrar una gran cantidad de dinero en la fabricación de aparatos medico-térmicos y en la gran cantidad de consumibles que se necesitan a diario en los hospitales.



Figura 1. Diferentes tipo de consumibles empleados en Medicina habitualmente (1).



Figura 2. Equipo de Anestesia “Julián”, creado por la empresa Dräger Medical con la utilización del plástico térmico PPS (polisulfuro de fenileno) (1).

No debemos dejar de mencionar de un modo específico el rápido desarrollo de los polímeros hemocompatibles: en los últimos diez-quince años, los polímeros sintéticos han llegado a ser ampliamente utilizados en la práctica médica.

Hablamos de nuevos conceptos como el de la biocompatibilidad para referirnos a la inexistencia de respuestas biológicas negativas al introducir materiales extraños en el organismo, aunque ordinariamente entenderemos por biocompatibilidad de un polímero el grado de tolerancia de un organismo a un implante del mismo. En contacto con los tejidos y fluidos del cuerpo, cualquier implante provoca una reacción debida a su forma o movilidad, a su composición química o a sustancias procedentes del mismo (plastificantes, estabilizadores, catalizadores, productos de

degradación, etc...), o incluso debido a infecciones producidas por inadecuada esterilización. Son frecuentes por estos hechos los procesos inflamatorios, formaciones fibrosas, interacciones superficiales en prótesis de articulaciones...etc. En casos extremos incluso se produce el rechazo biológico, con expulsión o destrucción enzimática del implante.

En numerosas ocasiones, las prótesis internas y los dispositivos fabricados con los polímeros entran en contacto con la sangre. La compatibilidad de un polímero con la sangre es bastante más compleja que su biocompatibilidad con los tejidos y fluidos del organismo. Por ello, se estudia insistentemente en este tipo de polímeros especializados; existe la necesidad actual de encontrar medios específicos para mejorar la tromborresistencia de los mismos.

Exponemos en las siguientes tablas, de una manera más representativa, una muestra más de la vasta utilidad de estos compuestos.

Tablas de aplicaciones de polímeros:

Dispositivos temporales	Polímeros
Suturas	Siliconas, polipropileno, poliamidas, poliésteres,
Suturas Biodegradables	Poliuretanos, ácidos poli-glicólico, -láctico .
Adhesivos	Siliconas, poliuretano. hidrogeles acrílicos, Resinas epóxicas.
Recubrimientos	Poliamidas, polietileno.

Dispositivos semipermanentes	Polímeros
Válvulas y Prótesis coronarias	Siliconas, policloruro de vinilo, poliésteres, teflón.
Prótesis oculares y del aparato auditivo	Siliconas, policloruro de vinilo, hidrogeles acrílicos, resinas epoxídicas, teflón, poliamidas, polietileno.
Prótesis de esófago	Poliuretano, policloruro de vinilo, hidrogeles acrílicos, polimetacrilato de metilo, poliésteres, polipropileno, teflón, poliamidas.
Prótesis gastrointestinales	Siliconas, polimetacrilato de metilo, poliésteres, teflón, poliamidas.
Prótesis de uréter	Hidrogeles acrílicos, teflón, polietileno.
Pulmón, Hígado y Riñón	Policloruro de vinilo, poliésteres.
Huesos y articulaciones	Siliconas, poliuretanos, polimetacrilato de metilo, teflón, polipropileno, poliamidas.
Injertos vasculares	Poliuretano, teflón, Policloruro de vinilo, poliésteres.
Cirugía plástica	Siliconas, poliuretanos, hidrogeles acrílicos,

	polipropileno, teflón, polietileno.
Membranas	Poliuretanos, hidrogeles acrílicos, teflón, polímeros celulósicos.
Lentes de contacto e intraoculares	Hidrogeles acrílicos, polimetacrilato de metilo, acetato de celulosa.

Dispositivos complejos con funciones fisiológicas	Polímeros
Riñón artificial/diálisis de sangre	Poliuretano, hidrogeles acrílicos.
Pulmón artificial/Oxigenadores de sangre	Siliconas, teflón, polisulfonas.
Páncreas artificial/dosis de insulina.	Hidrogeles acrílicos
Corazón artificial, bombeo sangre	Siliconas, poliuretanos, polimetacrilato de metilo, poliésteres, polipropileno, polietileno, teflón.

Referencias

- (1) *Anales de la Real Academia de Medicina.*
- (2) *Introducción a la química de los polímeros.* Élida Beatriz Hermida.
- (3) *Plásticos aplicados en medicina.* Carmen Sánchez, María Jesús Molina; Ed. UNED.



Artículo realizado por
Yolanda García Cazorla

CUANDO LA ANSIEDAD DOMINA NUESTRAS VIDAS

El estado de ansiedad es algo que está presente en la vida cotidiana. Al hablar en público, caminar de noche por un lugar peligroso de la ciudad, presentarse a un examen... ¿Quién no ha sentido alguna vez esa sensación desagradable? En esas situaciones sentimos molestias en el estómago, boca seca, manos sudadas, palpitaciones, tensión muscular... En definitiva, una sensación desagradable de la cual, si fuera posible, escaparíamos. Pero ¿cuándo deja de ser algo normal para convertirse en una patología? ¿Cómo puede ayudarnos la farmacología ante este problema? A estas y otras cuestiones se intenta dar respuesta en el presente artículo.

Contrariamente a lo que podría pensarse, la ansiedad es una emoción útil. Nos permite adaptarnos a nuevas situaciones, nos impulsa a actuar y es un mecanismo de protección frente a un peligro. De hecho, muchos animales también son capaces de sentirla, por ejemplo, ante el olor de un predador, dando lugar a lo que comúnmente conocemos como instinto de supervivencia.

La ansiedad también mejora el rendimiento y el aprendizaje. La ley de Yerkes-Dobson nos proporciona un gráfico en el que se puede apreciar muy bien cómo el aumento de la ansiedad ante un problema, produce un incremento del rendimiento y la eficacia de la respuesta en un principio.

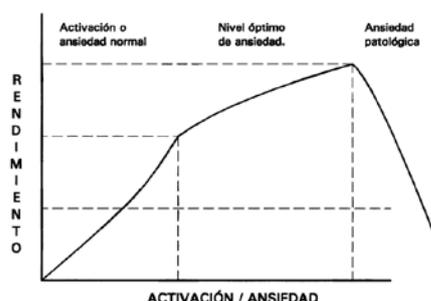


Figura 1. Diagrama en el que representa la relación entre rendimiento y ansiedad según la ley de Yerkes-Dobson.¹

Por ejemplo, a principio de curso (cuando todavía están lejos los exámenes) estudiamos menos y, si lo hacemos, parece como si nos costara más memorizar y

aprender el temario. Conforme se van acercando las fechas de los exámenes prestamos más atención al estudio previo, se está motivado, mejorando el rendimiento. Al aumentar la ansiedad normal o motivación, se llega a un nivel óptimo en la relación ansiedad-eficacia (sería cuando queda muy poco para el examen). A partir de este punto cualquier aumento, por mínimo que sea, genera una disminución muy rápida del rendimiento, pudiendo llegar a una eficacia nula (por ejemplo, cuando te quedas en blanco en el examen). Si esto ocurre una vez no pasa nada, pero si se produce con frecuencia, y se mantiene en ausencia de demandas exteriores, estamos ante ansiedad patológica.

La ansiedad clínica o patológica es una manifestación más intensa, frecuente y persistente que la ansiedad normal. Se genera frente a estímulos poco intensos que, en otros individuos, no desencadenan emociones, dando lugar a una reacción desproporcionada que limita el funcionamiento normal del individuo en su medio.

Ambos tipos de ansiedad se caracterizan por tener una naturaleza anticipatoria pero mientras, que la ansiedad normal anticipa un peligro real, la ansiedad patológica nos

hace reaccionar ante un peligro irreal, lo que la convierte en desadaptativa.

Existen diferentes tipos de trastornos de ansiedad, cada uno con sus características propias. Quizás uno de los más conocidos sean las fobias. Se tratan de miedos irracionales (y no miedos extremos como suele pensarse) que desencadenan un ataque de pánico ante la exposición a un objeto o situación determinada, lo que da lugar a la evitación de esa situación por parte del individuo.

Los trastornos de ansiedad son muy frecuentes entre la población, tanto es así que un 20% de personas los padecen.

Estos trastornos son mucho más frecuentes en las mujeres que en los hombres y, aunque todavía no se conoce la causa exacta, se cree que puede estar relacionado con el ciclo hormonal de la mujer. De hecho, los investigadores todavía no han podido identificar cuáles son exactamente los mecanismos responsables de los trastornos de ansiedad, aunque parece ser que existe una predisposición hereditaria a padecerlos.

Se sabe que existen vínculos entre trastornos de ansiedad y áreas específicas del cerebro, siendo el prosencéfalo la zona más afectada, pues está implicado en el almacenamiento de la memoria y la creación de emociones. También un desequilibrio en determinados neurotransmisores cerebrales que regulan la ansiedad, como noradrenalina, serotonina y GABA, pueden contribuir a los síntomas de la enfermedad.

Para paliar el desequilibrio de los neurotransmisores se emplean diferentes fármacos, que pueden ser tanto antidepresivos como ansiolíticos.

Quizás pueda resultar algo extraño pensar que la ansiedad sea tratada con antidepresivos. Sin embargo, aunque estos fármacos fueron desarrollados para tratar la depresión, posteriormente se comprobó que también eran efectivos para los trastornos de ansiedad. Este hecho podría demostrar que existe una superposición entre las causas de los trastornos de ansiedad y la depresión, si bien todavía no se ha demostrado la relación precisa que existe entre ellos.

Entre los antidepresivos destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs): son los más recientes y, como producen menos efectos secundarios que los antidepresivos antiguos, los más usados. Corrigen la deficiencia de serotonina característica de diferentes trastornos de ánimo, como depresión y ansiedad. Para ello bloquean los sitios en los que la serotonina es transportada de vuelta a la neurona presináptica, impidiendo así la desactivación del neurotransmisor. Como consecuencia, estimulan la neurotransmisión mediada por serotonina y su actividad funcional.

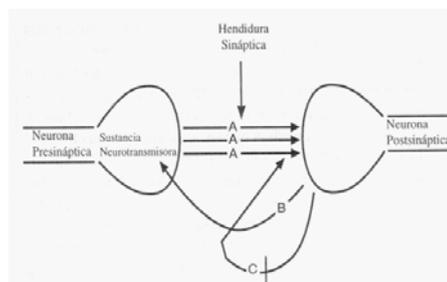


Figura 2. Esquema del mecanismo de acción de ISRSs y TCAs. La letra A representa al neurotransmisor liberado por la neurona presináptica que actúa sobre la neurona postsináptica. B indica la recaptación del neurotransmisor por la neurona presináptica, inhibiéndose así la liberación de A. C indica la acción del fármaco, bloquea la recaptación de A, posibilitando la prolongación de su contacto con el receptor postsináptico.²

Otro tipo de antidepresivos son los tricíclicos (TCAs), que reciben el nombre de su estructura química, pues poseen una

cadena de tres anillos. Su mecanismo de actuación es similar al anterior, pero aumentan no sólo los niveles de serotonina, sino también los de otro neurotransmisor llamado noradrenalina. El problema de estos fármacos es que actúan adicionalmente sobre otros tipos de neurotransmisores, dando lugar a efectos secundarios: visión borrosa, boca seca, retención de orina, sueño, mareos...

El tercer tipo de antidepresivos son los inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAOs). Son la clase más antigua de medicamentos antidepresivos. Estimulan la actividad funcional de la noradrenalina y la serotonina, al inhibir la degradación de ambos neurotransmisores por parte de la enzima mono-amino-oxidasa. Aunque son eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, su uso está limitado debido a sus efectos secundarios y estrictas restricciones dietéticas.

Durante el tratamiento con IMAOs es peligrosa la ingesta de alimentos que contengan niveles elevados de tiramina (queso, vino, alcohol, conservas en vinagre...), ya que la tiramina (que es un aminoácido vasoactivo), al no ser neutralizada por la mono-amino-oxidasa (pues esta enzima está inhibida por IMAOs) provoca una reducción del diámetro de los vasos sanguíneos, aumentando la presión arterial y pudiendo llevar a la ruptura de una arteria en el cerebro, es decir, a un accidente cerebro-vascular. Tampoco se pueden tomar junto con ciertos medicamentos como antidepresivos, analgésicos, ciertos anticonceptivos, medicamentos para el resfriado y alergias..., pues podrían causar una grave enfermedad llamada "síndrome de serotonina", cuyos síntomas son confusión, alucinaciones, aumentos de transpiración, rigidez muscular, cambios en la presión arterial y ritmo cardíaco.

Entre los medicamentos ansiolíticos destacan las benzodiazepinas. Son un tipo de fármacos con un amplio espectro de efectos ya que, además de ser ansiolíticos (es decir, que sirven para paliar la ansiedad), tienen efectos sedantes e hipnóticos, anticonvulsivos, anestésicos y relajantes musculares. Su eficacia radica en que potencian la acción del neurotransmisor inhibitorio GABA, que es un freno de los neurotransmisores que llevan a la ansiedad. El efecto secundario más restrictivo e importante de este tipo de fármacos es que induce dependencia o tolerancia a largo plazo.

Actualmente la forma de actuación por parte de los médicos una vez detectado algún posible caso de trastorno de ansiedad es el siguiente:

- 1º Descartar el consumo de drogas, alimentación deficiente u otras patologías orgánicas como los desencadenantes del trastorno de ansiedad.
- 2º Administrar ansiolíticos como las benzodiazepinas para un tratamiento de choque inicial (ejercen su acción en tan sólo 15-20 minutos).
- 3º Sustituir los ansiolíticos por antidepresivos que necesitan más tiempo para ser efectivos (2-4 semanas) pero que no causan dependencia.
- 4º El tratamiento farmacológico se suele combinar con psicoterapia.

Referencias

¹.<http://www.ipsalevante.com/documentos/CrisisDeAnsiendad.pdf> ("La crisis de ansiedad" José María Herce Mendoza, Fundación Cencillo de Pineda)

².<http://www.biopsicologia.net/nivel-4-patologias/1.4.1.6.4-los-medicamentos-antidepresivos.html>

³.<http://www.nimh.nih.gov> (Web oficial "National Institute of Mental Health")

⁴.H. P. Rang; M. M. Dale; J. M. Ritter; R. J. Flower. "Rang y Dale Farmacología" Sexta edición (Elsevier)



Artículo realizado por Eva Fernández Cáceres

HIPNÓTICOS PARA UNA MODA

“El hombre se acuesta temprano. No puede conciliar el sueño. Da vueltas, como es lógico, en la cama. Se enreda entre las sábanas. Enciende un cigarrillo. Lee un poco. Vuelve a apagar la luz. Pero no puede dormir. A las tres de la madrugada se levanta. Despierta al amigo de al lado y le confía que no puede dormir. Le pide consejo. El amigo le aconseja que haga un pequeño paseo a fin de cansarse un poco. Que enseguida tome una taza de tila y que apague la luz. Hace todo esto pero no logra dormir. Se vuelve a levantar. Esta vez acude al médico. Como siempre sucede, el médico habla mucho pero el hombre no se duerme. A las seis de la mañana carga un revólver y se levanta la tapa de los sesos. El hombre está muerto pero no ha podido quedarse dormido. El insomnio es una cosa muy persistente.”

En el Insomnio - Virgilio Piñera

El insomnio está de moda. Vivimos en una sociedad que nos obliga a llevar un ritmo de vida frenético y estresante. Estas situaciones de estrés, el trabajo, los problemas familiares y económicos, los hábitos de vida y alimenticios, depresiones y enfermedades... todo ello contribuye a que sea uno de los trastornos del sueño más extendidos y que, posiblemente, todos nosotros hayamos sufrido en alguna ocasión. Pero lo peor del insomnio no es sólo el hecho de pasar una noche horrible viendo las horas pasar, sino el posterior estado de cansancio constante y somnolencia que se padece durante todo el día, así como, los cambios en nuestra conducta y estado de ánimo. Esto lo convierte en una de las mayores causas de accidentes de tráfico, laborales y domésticos, y crea la necesidad de un tratamiento eficaz.

Desde siempre se han utilizado remedios caseros e infusiones contra el insomnio, pero con el avance de la química y la ciencia se han ido produciendo fármacos cada vez más eficaces y específicos para tratarlo: son los llamados fármacos hipnóticos. ¿Pero qué hacen exactamente y

cómo lo consiguen? Los hipnóticos producen somnolencia facilitando el inicio y la conservación del estado de sueño. Es importante que su efecto dure sobre unas 7-8 horas y que el despertar sea fácil y sin efectos secundarios. Estos fármacos actúan sobre el sistema nervioso central (SNC, - cerebro y médula espinal-) deprimiéndolo y provocando este estado de tranquilidad y somnolencia.

Explicaremos brevemente algunas características del sueño. El sueño es un estado transitorio, reversible y periódico de descanso, en el que disminuye en gran medida las respuestas a los estímulos, la actividad física y el estado de conciencia. El cuerpo descansa del bombardeo de estímulos al que se ve sometido durante el día. Desde el momento en que nos tumbamos en la cama dispuestos a dormir empiezan a sucederse una serie de fases que tienen distintos patrones de liberación y secreción de los neurotransmisores y hormonas implicadas en el sueño. Estos patrones son importantes no sólo para permitir el descanso físico, sino también el mental y la regulación del metabolismo. Por tanto un hipnótico ideal no debería

modificar los ciclos naturales del sueño. Pero por desgracia, todos los hipnóticos actuales afectan a las etapas del sueño y producen alteraciones emocionales y psicológicas cuando se consumen durante amplios periodos de tiempo.

Como hemos dicho, durante el sueño se entra en un estado de reposo, en el que tanto el metabolismo como la actividad fisiológica disminuyen. ¿Pero cómo se inicia este estado? Para inducir el estado de sueño nuestro cerebro libera una serie de sustancias, neurotransmisores y moduladores, que interactúan entre ellos deprimiendo al sistema nervioso central. La regulación del sueño y la vigilia es un proceso muy complejo en el que están involucrados numerosos factores, sin embargo destacaremos el papel del ácido gamma aminobutírico (GABA) por su estrecha relación con los hipnóticos.

Hablemos pues del GABA y su receptor. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio del SNC. Su receptor $GABA_A$ es un canal iónico dependiente de ligando, que se abre cuando se le une el GABA permitiendo la entrada del ión cloruro a las neuronas. Este flujo de iones hacia el interior ocasiona una hiperpolarización de la membrana neuronal, siendo ahora más difícil de excitar y disminuyendo la actividad basal de la neurona. El GABA ejerce una acción depresora sobre el SNC, que se relaciona directamente con la capacidad que tiene de inhibir la estimulación del cerebro. Pues bien, los receptores del GABA tienen, además, otras zonas de unión a otras moléculas que modulan su actividad, siendo muchas de esas moléculas los fármacos utilizados como hipnóticos.

Este es el caso, por ejemplo de la benzodiazepina (BZD), uno de los hipnóticos más utilizados en la actualidad. La BZD se une específicamente al receptor

$GABA_A$ y facilita su unión con el propio GABA (aumenta su afinidad), favoreciendo el efecto inhibitorio del SNC. Su estructura básica está constituida por un anillo de benceno fusionado con un anillo de diazepina de 7 miembros (Figura 1). Esta estructura básica se modifica para cambiar la especificidad y actividad de la molécula, consiguiendo mejores resultados frente a las distintas alteraciones del sueño. De forma general, podemos decir que las BZD reducen el intervalo necesario hasta el sueño y aumentan su duración total, aunque este efecto sólo puede apreciarse en personas que normalmente duermen menos de 6 horas cada noche. Las BZD no se recomiendan como somníferos a largo plazo ya que sus efectos disminuyen cuando el tratamiento se mantiene de 1 a 2 semanas, además de crear dependencia y efectos de resaca. Sin embargo, su empleo de forma ocasional es eficaz.

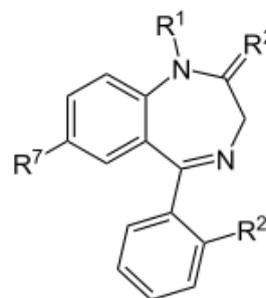


Figura 1. Estructura química básica de las benzodiazepinas

Existen en el mercado una gran cantidad de hipnóticos, muchos de ellos funcionan de forma similar a las benzodiazepinas, otros son inespecíficos, y otros ya han dejado de utilizarse, como por ejemplo los barbitúricos. Y es que este tipo de fármacos suelen crear adicción y presentar problemas de toxicidad, de acumulación, de efecto rebote, resaca y otro gran número de efectos secundarios. Por ello, están continuamente siendo sustituidos por otros más eficientes y específicos.

Lo más preocupante de todo esto, es el uso descuidado que se hace de ellos. La educación que tiene la población sobre fármacos es sorprendentemente escasa, la automedicación es otra moda, y lo que no parece llegar a comprenderse es que el uso inadecuado de medicamentos puede tener consecuencias mucho peores que el hecho de no medicarse. El insomnio suele ser uno de los trastornos por los que menos gente acude al médico y sin embargo el consumo de hipnóticos es extremadamente elevado.

Ya es hora de empezar a considerar la importancia de los fármacos que tomamos y el uso que hacemos de ellos, así como de comenzar a tomarnos en serio la importancia de la calidad del sueño, aprendiendo, quizás, un poco de los japoneses en esto del arte del dormir. Mejorar conductas y hábitos evitando el estrés podría ser una buena forma de

empezar a disfrutar de nuestras horas de sueño.

“Dormir es otro placer favorito. Es una de las artes más perfeccionadas por los japoneses. Duermen con una relajación completa, en cualquier posición y en circunstancias en que para nosotros sería totalmente imposible.”

El Crisantemo y la Espada –
Ruth Benedict

Bibliografía

- *Farmacología humana 4ª edición.* Florez, J.
- *Farmacología integrada.* Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley Sutter
- *Manual de farmacología: guía para el uso racional del medicamento.* López Castellano, A. C., Moreno Royo, L., Villagrasa Sebastián, V.



NOOTRÓPICOS: FÁRMACOS POTENCIADORES DEL CEREBRO

Artículo realizado por Félix Reyes Martín

Seguro que entre nosotros hay gente que ha pensado alguna vez en cómo podríamos hacernos más inteligentes, cómo podríamos potenciar nuestras capacidades cognitivas para así ser capaces de aprender más y más rápido.

Las ansias del Ser Humano por mejorar sus capacidades y sobrepasar sus límites son una característica muy arraigada ya en su naturaleza. Ya hemos conseguido movernos más rápido, volar, bucear durante horas, superar con creces nuestros límites de supervivencia, hemos cambiado el ambiente y hemos coronado la cadena trófica, ahora, ¿por qué no también mejorar nuestra propia biología?

¿Por qué no hacernos más fuertes o más inteligentes?

Actualmente, la ciencia pone a nuestra disposición una serie de fármacos que nos ayudaría a alcanzar estas metas. Las drogas que estimulan nuestra capacidad neuronal son conocidas por varios nombres como nootrópicos ó *smart drugs*. Al contrario de lo que podemos pensar, este tipo de drogas es mucho más antigua de lo que creemos. Como ejemplo, tenemos al *pervitín*, una metanfetamina que ya cuenta con historia. Nació en los años 40 a partir de un medicamento que contenía efedrín y fue popularizado durante la Segunda Guerra Mundial (entonces conocido como pervitina), cuando el ejército nazi lo suministraba a sus soldados para combatir la fatiga. Se decía que esta droga *<<estimula el cuerpo y la mente, así que se siente con más capacidad, o al menos, subjetivamente, se siente que el poder aumenta, o que las capacidades individuales aumentan>>*.

Si bien es verdad que la mayoría de estas drogas son comúnmente recetadas por médicos y vendidas en las farmacias, los pacientes que las consumen no suelen ser estudiantes en época de examen, sino enfermos de alzhéimer o niños hiperactivos. Se trata de fármacos o drogas presentes en nuestra vida cotidiana que están dirigidos a personas con demencias o con otros tipos de problemas nerviosos, y en ningún caso han sido diseñados para mejorar nuestras habilidades.

Para entender bien cómo funcionan estos medicamentos debemos hablar en primer lugar de cómo aprendemos y de cómo funciona, a grandes rasgos, nuestro cerebro. En el momento en el que nos enfrentamos a un reto intelectual del tipo aprender el *mecanismo de acción de las sustituciones nucleófilas* nuestro cerebro comienza a movilizar poblaciones de neuronas creando nuevas interacciones y eliminando otras, para así construir una red compleja de conexiones neuronales que sean capaces de almacenar la información. Este fenómeno es lo que se conoce como plasticidad neuronal, y nos permite realizar un reciclado de neuronas que se aprovecharán, pues ya sabemos que las neuronas no se dividen. Dicho de otro modo, tenemos una capacidad limitada y tenemos que aprovechar nuestros recursos al máximo. Para ello reciclamos neuronas de recuerdos olvidados o poco importantes. El punto clave de este proceso es la formación de una nueva conexión entre neuronas, es decir, la formación de un nuevo complejo

sinaptonémico estable. Se cambia la composición proteica de la membrana celular creando más canales dependientes de ligando y produciendo mensajeros retrógrados en un proceso llamado LTP (*long term potentiation*).

El LTP consta de dos fases: una fase temprana donde a través de una ruta de señalización dependiente de Ca^{++} se induce continuamente la despolarización de la membrana neuronal, a través de la activación de una serie de proteínas que provocan la incorporación en la membrana canales dependientes de neurotransmisores más potentes para la despolarización, e inducen la secreción de unos mensajeros que viajan a la neurona anterior que estimulan la secreción de más neurotransmisores. En la segunda fase, la fase tardía, ya se ha alcanzado cierto nivel de proteínas que se han ido activando paulatinamente y comienzan con la inducción de la transcripción y traducción de una serie de genes que estabilizarán el complejo sinaptonémico, y ayudarán a crear un recuerdo a largo plazo.

Y ahora la pregunta es, ¿cómo a través de un fármaco conseguiremos mejorar este proceso? Pues bien, existen fármacos que aumentan la concentración de

neurotransmisores en el botón sináptico como el ritalín, otros regulan químicamente las condiciones ambientales de la sinápsis como el mirtazapine o incluso potencian la sensibilidad y la especificidad de los receptores y los canales iónicos como las ampaquinas. Existen también otras drogas mucho más comunes como la cafeína, la cual posee una estructura muy parecida a la adenina, por lo que activa al sistema nervioso funcionando como neurotransmisor secundario pues puede interactuar con los mismos elementos que la adenina.

En los últimos años, gracias a los avances de la ciencia, especialmente gracias al avance de la neurobiología, la Humanidad tiene a sus pies una serie de herramientas que podrían cambiar la sociedad tal y como la conocemos. Sólo el hecho de pensar que podamos cambiar nuestro nivel de inteligencia, nuestra fuerza o nuestra altura nos hace ver hasta qué punto puede cambiar el mundo en un futuro próximo. En cuanto a lo referido a las drogas inteligentes o nootrópicos, se están haciendo grandes progresos en el desarrollo de nuevos fármacos, eso sí, dirigido a personas que sufren enfermedades nerviosas graves.



EL SUERO DE LA VERDAD

Artículo realizado por Amaranta Armesto

Lo más probable es que todos hayamos oído hablar del suero de la verdad alguna vez. Esto se debe al recurso que supone para películas y series, donde aparece con frecuencia como táctica impresionante en interrogatorios. Sin embargo, nos disponemos a conocer la base química del compuesto que nos dificulta tanto mentir que acabamos por hablar de la verdad sobre la que nos preguntan. Se trata de un derivado del ácido barbitúrico conocido como tiopentato de sodio, pentotal sódico, amital sódico o trapanal, una droga de acción ultracorta, debido a que el efecto hipnótico que causa en pequeñas dosis desaparece en pocos minutos.

El pentotal sódico fue descubierto en 1930 en los laboratorios Abbott. Desde entonces se empleó para diversos fines, destacando su uso como anestésico. Fue el primer barbitúrico introducido como agente inductor en cirugía en 1934, y se ha empleado en inducción de estados de coma médicos para disminuir los requerimientos metabólicos cerebrales. Junto con otro compuesto, el metohexital, es el barbitúrico más empleado en la anestesiología clínica.

En la actualidad su uso como suero de la verdad no se considera ético, ya que la dignidad del sujeto como ser humano prohíbe obtener información contra su voluntad, sea éste acusado de algún delito o no. Sin embargo, el pentotal sódico sigue abarcando un gran número de aplicaciones, entre las que destaca el empleo en anestesia general en hospitales y como inyección letal en EEUU, donde se administra una sobredosis de esta droga junto con otros compuestos. También se emplea en lo que se conoce como sedación terminal, coctel que se administra a los enfermos terminales de cáncer en los últimos momentos para paliar el dolor, además de emplearse para la eutanasia en casos más extremos. No obstante, su principal uso es en clínicas psiquiátricas donde se suministra a ciertos pacientes de forma moderada y continuada, con lo que se consigue mejorar la fluidez de la relación con los pacientes.

El pentotal sódico es un compuesto muy liposoluble, capaz de atravesar la membrana hematoencefálica. Esto posibilita una acumulación del compuesto en el sistema nervioso, responsable de sus efectos. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 80% y la vida media de distribución es de 20 minutos, con una semivida media de 3 a 12 horas. Con dosis únicas su acción farmacológica es corta, ya que el fármaco se redistribuye desde los receptores dianas hacia el resto de compartimentos orgánicos. Esto se debe a su carácter lipófilo.

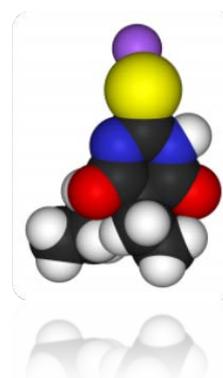


Figura 1. Estructura molecular del pentotal sódico. Imagen tomada de www.drugbank.ca

En cuanto a los efectos que ocasiona, destacan la depresión del sistema reticular activador del tallo encefálico, la inactivación de la transmisión de neurotransmisores excitadores (acetilcolina), el aumento de los neurotransmisores inhibidores GABA, la interferencia en la liberación de neurotransmisores presinápticos y la

interacción de forma estéreo-selectiva sobre los receptores postsinápticos (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos que produce el pentotal en nuestro organismo, diferenciando entre sistemas.

Efectos del Pentotal Sódico	
Sistema Cardiovascular	Disminuye la tensión arterial por vasodilatación periférica y aumenta la frecuencia cardíaca por efecto vagolítico central. El gasto cardíaco se mantiene igual por el aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad debida a los barorreflejos. En ausencia de una respuesta baropresora adecuada disminuyen la tensión arterial y el gasto cardíaco.
Sistema Respiratorio	Disminuye la respuesta a la hipercapnia y la hipoxia. Disminuye el volumen tidal y la frecuencia respiratoria en el despertar. También puede presentarse laringoespasmó, broncoespasmó, e hipo, por la no depresión de los reflejos de las vías aéreas.
Sistema Nervioso Central	Disminuye el flujo sanguíneo cerebral por vasoconstricción, pero al aumentar la presión de perfusión cerebral, disminuye el consumo de oxígeno en un 50%.
Otros efectos centrales	A dosis bajas puede causar desorientación y excitación. Presentan tolerancia y dependencia. Poseen un efecto anti-epiléptico.

Su empleo como suero de la verdad se debe a que provoca acciones involuntarias del cerebro. Su mecanismo de acción conlleva la unión del pentotal sódico a receptores de

Cl⁻ de tipo GABA en un sitio de unión distinto a éste, lo que conlleva el aumento del tiempo que permanece abierto tras una excitación sináptica.

Para comprender el efecto que tiene como suero de la verdad hay que saber que mentir es una acción compleja consciente, que requiere una alta actividad cerebral, mucho más que decir la verdad. A dosis bajas el pentotal sódico deteriora las funciones corticales superiores e incita al habla, por lo que al sujeto al que se le administre esta droga le resultará más difícil mantener su entelequia y la “verdad” surgirá con mayor facilidad en una conversación.

Este método se comenzó a aplicar en interrogatorios por ser menos dañino que emplear métodos físicos para obtener la verdad. Sin embargo, los resultados son muy relativos, ya que los efectos se pueden evitar con entrenamiento previo, y lo que se diga en la conversación no tiene porqué ser la verdad necesariamente, serviría tan sólo con que el sujeto del experimento crea que lo que dice es la verdad, y a veces no se puede encaminar el interrogatorio para obtener confesiones concretas. Con el paso del tiempo se ha sustituido por otros métodos, como el polígrafo, a través del cual se obtienen resultados similares.

Como efectos paralelos no hay que olvidar que, al igual que otros agentes hipnóticos, el pentotal puede producir depresión cardio-respiratoria, pudiendo aparecer hipotensión y apnea. Otros efectos secundarios incluyen delirios, náuseas, vómitos y cefalea. También puede dar lugar a reacciones alérgicas, debido a la liberación de histamina ocasionada por el pentotal sódico. Tras esta indagación en el uso y efecto del suero de la verdad más conocido, merece la pena nombrar que como muy buena alternativa siempre podemos emplear el clásico alcohol, cuyos efectos son más

leves, pero sirve igualmente para revelar datos y verdades de forma inconsciente.

¹. *Clinical Anesthesiology*. G. Edward Morgan, Maged S. Mikhail, Michael J. Murray. Editorial McGraw-Hill Medical; 4 edición (Agosto 26, 2005).

². www.drugbank.ca/drugs

³. www.hospira.com.co



LA BELLEZA, UN MUNDO LLENO DE QUÍMICA

Artículo realizado por Antonia González

La dermatofarmacia se define como la rama de la farmacia que estudia, fabrica y expende productos de cosmética no relacionados con patologías los cuales son aplicados sobre las superficies externas del cuerpo humano con fines higiénicos, conservadores, estéticos ó correctivos. Se basa en el estudio de las características de la piel así cómo las anomalías de ésta y enfoca sus objetivos en el desarrollo de preparados químicos con acciones específicas. La cosmética abarca productos para la higiene y cuidado corporal, bucal y capilar, fragancias y cosmética decorativa que es lo que, más comúnmente, llamamos maquillajes.

El estado mental y emocional que vivamos se ve reflejado en nuestra piel, la conexión entre ésta y el cerebro es muy importante en las alteraciones cutáneas, como alergias o inflamaciones, las cuales pueden ser debidas a situaciones de estrés laboral, ansiedad emocional, cambios de vida, trastornos mentales, depresiones... para ello la cosmética es la ciencia que se encarga de estudiar la interacción entre el sistema nervioso y la piel.

Son muchas las incógnitas que nos planteamos en cuanto a nuestra edad cutánea frente a nuestra edad biológica, si nos saldrán muchas arrugas, si envejecerá nuestra piel más rápidamente de lo que debería..., son cuestiones cuya respuesta nos la irá dando el paso del tiempo ya que la piel pasa factura y si no la mantenemos hidratada y procuramos que esté cuidada ésta pierde elasticidad y juventud.

Principalmente las causas de este envejecimiento se podrían dividir en causas intrínsecas, las cuales serían las referentes al paso del tiempo y a factores hormonales, y las extrínsecas que engloban las agresiones externas como el sol, viento,

frío, alimentación y tabaco. Las radiaciones UVA y UVB son las causantes del envejecimiento prematuro, por ello, es primordial tener un conocimiento previo del tipo de piel que se tiene para poder prevenir dicho envejecimiento.

El mejor método para prevenir el fotoenvejecimiento es la fotoprotección aunque también se emplean una gran diversidad de antioxidantes, suplementos vitamínicos vía oral, tratamientos cómo el ácido retinoico, cosméticos como el retinol, tratamientos quirúrgicos, diferentes tipos de láser, radiofrecuencias y pellinges.

Por otra parte, hoy en día se desarrolla la denominada cosmética natural basada en un menor uso de ingredientes químicos.

Los alfa-hidroxiácidos (A.H.A) se producen naturalmente en la leche, caña de azúcar y frutas en distintas cantidades y calidades en cada una de ellas; permiten exfoliar la piel y estimulan una regeneración celular para reparar los daños causados por el sol y rellenar las arrugas, también es un remedio efectivo para las manchas por edad,

melasma, ojeras y estrías. Entre los más importantes están el ácido láctico y ácido glicólico.

Los antioxidantes son sustancias que inhiben la oxidación causada por los radicales libres. En el plasma sanguíneo podemos encontrar la vitamina C que previene el envejecimiento estimulando la síntesis de colágeno y siendo muy regenerante, la vitamina E que previene el envejecimiento prematuro y protege las membranas celulares, beta caroteno, melatonina, entre otros. En el ambiente intracelular se encuentran antioxidantes naturales como la catalasa, el glutatión, peroxidasa y superóxido dismutasa. La coenzima Q10 se encarga de aportar el combustible necesario a las células para que éstas liberen la energía que necesitan y logren repararse y regenerarse actuando de antiarrugas.

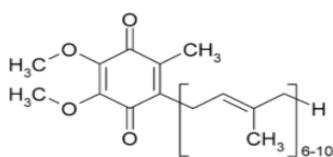


Figura 1. Estructura de la Q10

Las vitaminas anti envejecimiento (A-C-E) son componentes claves para la cirugía plástica y en sus cuidados. Son vitaminas que ayudan a la piel a defenderse de los radicales libres, las que son liposolubles (A y E) protegerán la membrana de la célula y las solubles en agua protegerán el interior celular y el DNA.

El ácido hialurónico es un componente natural de la piel que presenta la capacidad para retener agua en la piel, la cual lo hace un compuesto con cualidades hidratantes y reafirmantes. A medida que pasan los años su concentración en las células decrece y, por ello, el control hídrico en los espacios intercelulares se va perdiendo con la edad.

Cabe destacar la bioelectricidad cómo técnica recientemente descubierta, es la electricidad natural presente en las células del cuerpo, y es la responsable de la comunicación celular de la piel, y, por tanto, uno de los responsables del anti envejecimiento. Hoy en día está en práctica dicha técnica.

Los profesionales utilizan las pequeñas señales eléctricas, para dirigir los procesos celulares, como tratamiento anti edad en forma de parches o a partir de aparatos electrónicos aunque está disponible en forma de crema

La dermofarmacia debido a las garantías que ofrece, y el buen asesoramiento que los expertos en ella ofrecen a los que la demandan, está cada vez más al día puesto que el consumidor busca que los productos den como resultado lo que dicen ser. Como son productos que se venden en farmacia transmiten la seriedad de un medicamento y el cliente confía en sus beneficios a la hora de consumirlos, son más demandados por mujeres aunque, poco a poco, son más los hombres que se preocupan por la aparición de señales de envejecimiento.

Los avances ya logrados en este campo más todos los que quedan en un futuro dejan constancia que la belleza seguirá siendo una cuestión de química

Bibliografía
 -http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/fofia/vol12_n1_abril_2001/aplicaciones.htm
 -[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000029.nsf/voDocumentos/C8FC3B0D85546CE0C1256C390036F048/\\$File/legislacion1.pdf?OpenElement](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000029.nsf/voDocumentos/C8FC3B0D85546CE0C1256C390036F048/$File/legislacion1.pdf?OpenElement)
 -http://www.consejos-e.com/Documentos/Salud-Mujeres-Todos-los-publicos-Destacado/La-dermofarmacia-esta-de-moda_3051.html
 -<http://www.biomanantial.com/conceptos-cosmetica-natural-a-240.html>
 -<http://campus.usal.es/~galenica/general/dermof.htm>



DOS MEJOR QUE UNO

Artículo realizado por Irene López Jiménez

Controlar el dolor tras la cirugía es una cuestión importante, tanto por el dolor en sí, como por propiciar la pronta movilización del paciente. Para ello, se suelen utilizar medicamentos agonistas opioides, que son fármacos que se unen a un receptor específico para producir su respuesta, con la contraindicación que supone su administración debido a los numerosos efectos secundarios y la dependencia que originan. Por este motivo, se está dejando de lado la monoterapia analgésica para centrarse en la fabricación de compuestos combinados que, por un parte combaten el dolor y por otra reducen las secuelas originadas por la toma de los fármacos individualmente.

La combinación de medicamentos consigue una gran ventaja terapéutica, por lo que su práctica está bastante extendida. Para conseguir la combinación idónea debemos tener en cuenta varios puntos: a) que tengan diferentes mecanismos de acción, ya que el dolor es el resultado de un proceso que involucra múltiples factores, b) las dosis de cada fármaco deben ser mínimas para reducir los efectos secundarios, c) no puede haber competencia metabólica, d) la farmacodinamia debe ser compatible y e) debe obtenerse un efecto sinérgico en el resultado final sobre el aspecto a tratar, es decir, que la acción de los dos fármacos combinados sea más efectiva que la suma de estos por separado.

Los analgésicos se dividen en opioides y no opioides, pero son los primeros los que más se utilizan debido a su potente acción. Los opioides actúan activando el sistema opioide endógeno (SOE), principal mecanismo inhibitorio de la nocicepción, que a su vez se define como la recepción, transmisión y elaboración de los estímulos nocivos. SOE se compone de receptores opioides y moléculas transmisoras (llamadas péptidos opioides endógenos (POE)), estando al mismo tiempo en relación con las vías sensoriales que conducen a la nocicepción. El sistema opioide se activa con el estímulo del dolor,

produciéndose la regulación inhibitoria. Esta modulación se puede dar por tres vías: 1) estimulando la liberación de POE, esto sucede por ejemplo con la acupuntura, 2) aumentando la cantidad de POE en los receptores opioides y 3) estimulando los receptores mediante la toma de agonistas opioides, como es el caso del tramadol, que activa al receptor μ .

Los fármacos opioides son la terapia más efectiva disponible para el tratamiento de dolores moderados-severos, pero presentan numerosos efectos secundarios (náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, crisis respiratorias, dificultad para pensar claramente, etc.), así como problemas de dependencia y tolerancia en su administración. Por estos motivos, los combinados de fármacos analgésicos son comúnmente usados para atenuar los dolores postoperatorios y evitar así la mayor parte de los efectos secundarios que originan los fármacos administrados individualmente.

Basándonos en las premisas mencionadas al principio del artículo (a, b, c, d, y e), vamos a tratar la efectividad analgésica de la combinación de tramadol y propacetamol. El primero de ellos, es un análogo sintético opioide, que actúa reduciendo los efectos de las moléculas que

intervienen en la transmisión del dolor (endorfinas) en la médula espinal y el cerebro; el propacetamol es un profármaco del acetaminofén (paracetamol), cuya ventaja con respecto a este último, es que se puede administrar por vía parenteral en pacientes que no toman medicamentos oralmente por diversos motivos (no se recomienda el paracetamol parenteral en todas las personas). Una vez que el propacetamol está en sangre, se hidroliza liberando paracetamol y N, N-dietilglicina que es inactiva (Figura 1). El acetaminofén actúa aumentando el umbral del dolor de forma central, principalmente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (sustancias con un comportamiento similar al de las hormonas).

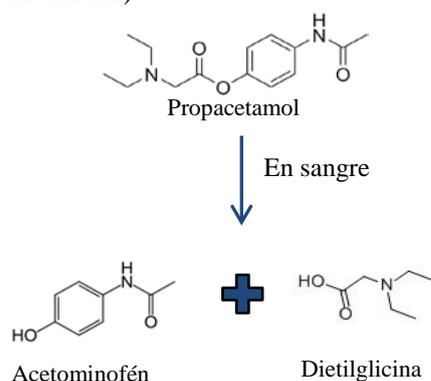


Figura 1. Hidrólisis del propacetamol

Se han llevado a un estudio con ratones y ratas para determinar los efectos de tramadol y propacetamol, tanto combinados entre ellos como por separado¹. Se realizaron tres experimentos, en el primero se observa la eficacia en dolor visceral, y en

los otros dos experimentos se analiza el dolor físico mediante estímulos térmicos en distintas zonas del cuerpo. La conclusión de este estudio es que el efecto analgésico es mayor cuando se combinan los fármacos que cuando se administran de forma individual, ganándose en eficacia y reduciendo la toxicidad. Por tanto, al usar tramadol junto a propacetamol, minimizamos las dosis del analgésico opioide y potenciamos la duración y efecto del fármaco.

Estos resultados nos sugieren que no sólo debemos investigar y descubrir nuevos fármacos e indicaciones, sino que también nos tenemos que centrar a fondo en estudiar, a través de las nuevas técnicas que hoy día disponemos, los efectos que producen en el ser humano y mejorarlos potenciando su actividad. Esto se lleva a cabo no sólo con la analgesia, sino también en fármacos para enfermedades como distintos tipos de cáncer, Alzheimer, etc.

Bibliografía

1. *Enhanced Analgesic Effects of Propacetamol and Tramadol Combination in Rats and Mice*. Yuyang ZHANG, Lili DU, He PAN, Li LI, and Xing SU. *Biol. Pharm. Bull.* 34(3) 349—353 (2011)
[-http://priory.com/anaes/Propacetamol.htm](http://priory.com/anaes/Propacetamol.htm)
[-http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm)
[-http://revista.sedolor.es/articulo.php?ID=662](http://revista.sedolor.es/articulo.php?ID=662)



Artículo realizado por Cristina Agabo

ESTEROIDES ANABOLIZANTES Y SUS “PEQUEÑOS” EFECTOS SECUNDARIOS

Los esteroides anabolizantes son derivados sintéticos de la testosterona, la hormona masculina natural, que se produce fundamentalmente en los testículos y es la responsable de los efectos androgénicos (masculinizantes) y anabólicos (crecimiento celular) que ocurren en la adolescencia y el estado adulto de los varones. Cuando en 1976 fue prohibido el uso de estas sustancias por el Comité Olímpico Internacional por cuestiones ético-morales, ya se conocían además sus efectos adversos en el organismo y los efectos secundarios derivados, como son la pérdida del cabello, la ginecomastia, atrofia testicular, reducción del número de espermatozoides y aumento en la agresividad y apetito sexual, entre otras. A continuación se abordan algunos de estos efectos secundarios a partir de la estructura química de estos esteroides.

Introducción

Los esteroides son hormonas liposolubles con un tetraciclo (cuatro anillos fusionados) como estructura base: tres ciclohexanos y un ciclopentano, como puede verse en la figura 1.

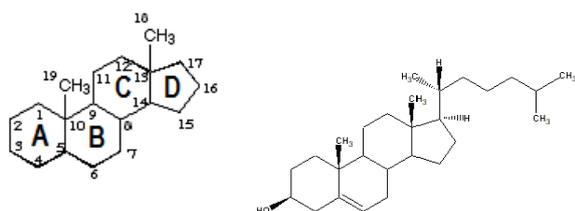


Figura 1. A la izquierda estructura base esteroidea. Cada uno de los anillos está designado por una letra. Los anillos A y D son los anillos que comúnmente se modifican. Además, en el diagrama se muestra la numeración de los carbonos esteroideos. Los dos grupos metilo en los carbonos 10 y 13 también se numeran al ser muy frecuentes en esteroides. A la derecha el esteroide Colesterol. (:http://articles.muscle-talk.co.uk/article-steroid-chemistry.aspx)

Biosíntesis

A nivel molecular los esteroides se biosintetizan a partir del escualeno. El escualeno es un complejo lineal aromático que se cicla dando lugar al colesterol. El colesterol es hidroxilado y modificado por la enzima citocromo P-450 dando lugar a la pregnonolona, y a partir de ésta resultan las hormonas esteroideas incluyendo la testosterona.

Síntesis

En el laboratorio, la síntesis de los mismos se realiza a partir de la testosterona aislada de un organismo la cual puede sufrir tres modificaciones diferentes para dar lugar a otros compuestos:

- Alquilación en C1, C7 y C17 (como en el caso de la nanodrolona), que aumenta la actividad biológica.
- Esterificación del grupo OH en el carbono 17 (como en el caso de la pregnonolona), que aumenta la liposolubilidad frente a la testosterona y prolonga su acción.
- Modificación de su núcleo esteroideo (como en el caso de la aromatización del anillo A en el estradiol).

Actividad y efectos adversos

A nivel celular y molecular, todos los esteroides funcionan de manera similar, debido a que todos son liposolubles y pueden difundirse fácilmente por la membrana. Una vez en el citoplasma se unen a sus receptores proteicos formando el complejo esteroide-receptor. El complejo experimenta una dimerización y viajará al núcleo de la célula y se unirá al ADN donde promueve la transcripción y traducción del gen dando lugar a la síntesis de las proteínas.

Efectos adversos de los esteroides anabolizantes: Disfunción hepática. La ingesta de anabolizantes influye en la actividad del hígado y ha sido estudiada ampliamente, ya que los esteroides androgénicos reducen la función secretora hepática, además de producir obstrucción de la bilis y, en ocasiones, tumores benignos que se revierten una vez se detenga la administración de los mismos.

La mayoría de estos efectos contra hepáticos provienen de la ingesta de esteroides alquilados en el C17 como por ejemplo la oxalandrologona (Figura 2).

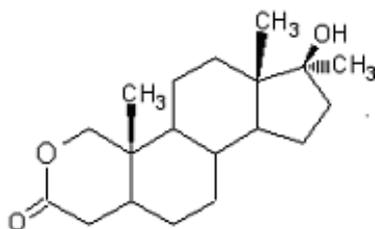


Figura 2. Estructura de la oxalandrologona. En la oxalandrologona el grupo metilo impide el correcto acoplamiento de este esteroide a las enzimas degradativas del hígado, por lo que tienen una semivida más larga llegando a acumularse en el hígado. Hay derivados alquilados que se toman por vía oral, como es el caso de la fluoximesterona (un derivado fluorado en el C9 de la metiltestosterona) y que son incluso más tóxicos que otros administrados por vía parental.

Alopecia. La formación de dihidrotestosterona (DHT) se conoce como reducción, y en esta reacción interviene la enzima denominada **5 alfa reductasa**. La DHT (Figura 3) es el metabolito considerado como responsable de la atrofia gradual de los folículos pilosos en las áreas del cuero cabelludo, dando lugar a la alopecia. Esto es debido a que los folículos presentan una gran cantidad de receptores de la DHT. La DHT al unirse al receptor hace que los folículos entren en su última fase de crecimiento más rápidamente, y se renueve mediante un nuevo pelo el cual será cada vez más fino debido a la atrofia de los folículos hasta que se vuelve incapaz de atravesar la piel y crecer. En realidad este efecto adverso no sería un problema

debido a que hay nuevos fármacos que inhiben los receptores de la DHT en los folículos capilares.

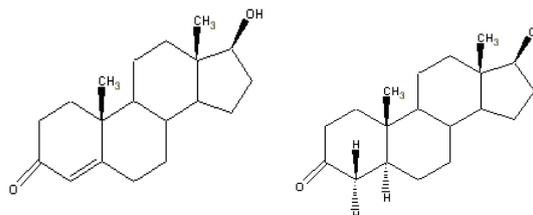


Figura 3. A la izquierda estructura de la testosterona y a la derecha la de la DHT. La DHT se diferencia de la pregnenolona en que en el C17 tiene un grupo hidroxilo y en el C3 un carbonilo (oxígeno con doble enlace). Además el doble enlace entre el carbono 4 y 5 es reducido a enlace simple y se añaden 2 átomos de hidrógeno.

(<http://articles.muscle-talk.co.uk/article-steroid-chemistry.aspx>)

Cambios en el comportamiento. Los estudios muestran que los esteroides anabólicos androgénicos pueden producir cambios en el comportamiento. Veremos el caso de la nanodrolona, que es un análogo de la testosterona del cual se diferencia únicamente en un grupo metilo (Figura 4).

Se ha realizado un estudio en el que se ha administrado de manera crónica nanodrolona a ratas masculinas durante 14 días, estudiando los receptores de neuroesteroides implicados en la agresividad y en la función cognitiva, a saber: el receptor NMDA y los receptores sigma 1 y 2. A estos receptores suelen unirse normalmente neuroesteroides naturales (Figura 5) que actúan como reguladores alostéricos, como por ejemplo la pregnenolona (PREG) o la dehidroepiandrosterona (DHEA).

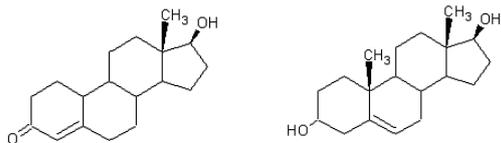


Figura 4. A la izquierda la estructura de la nanodrolona y a la derecha la del androdiol. Al ser tan similares también la nanodrolona puede ser modificada por la alfa reductasa dando lugar en este caso a la dihidronanodrolona. La principal característica para que actúe sobre ella la alfa reductasa es que el anillo A al tener un doble enlace unido al oxígeno, tiene una forma plana. El plegamiento que surgiría debido a la ausencia de éste doble enlace conlleva a que la molécula no se ajuste al sitio activo de la enzima. Por este motivo, otros esteroides como el androdiol, no pueden ser reducidos. Referencia: <http://articles.muscle-talk.com/article-steroid-chemistry.aspx>

Se utilizó el ifenprodil, inhibidor selectivo de los receptores NMDA, y el resultado fue que se unía a ambos receptores sigma 1 y 2, y que podía ser desplazado de estos en gran medida por los neuroesteroides de pregnenolona sulfato (PS) pregnenolona sulfato ($3\alpha5\beta S$) y dehidropiandrosterona sulfato (DHEAS).

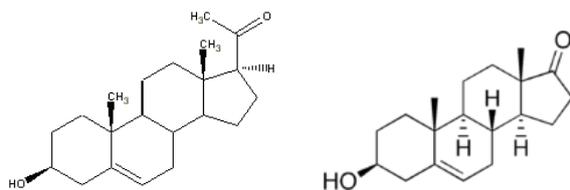


Figura 5. Neuroesteroides naturales. A la izquierda la estructura de la pregnenolona, a la derecha la estructura del DHEA.

El tratamiento crónico de nanodrolona cambió la diana del receptor sigma 1, desplazando los neuroesteroides habituales por la nanodrolona pero no por el ifenprodil. Ni el receptor sigma 2 ni la subunidad donde se encuentra el sitio activo (NRB2) de los receptores NMDA se vieron afectados con el tratamiento de nanodrolona. Llegando a la conclusión de que el tratamiento crónico con nandrolona

cambia la afinidad de los neuroesteroides PS, $3\alpha5\beta S$ y DHEAS en el sitio activo del receptor sigma 1 pero no en el sitio activo en los receptores sigma 2, o en la subunidad NR2B del receptor NMDA.

Conclusión

El riesgo de padecer efectos secundarios cuando se toman esteroides es alto, del 80-90 %, así que aunque se suelen consumir por deportistas para tonificar su cuerpo y mejorar sus marcas, luego surgen una serie de efectos indeseados que perjudican a los consumidores, no sólo por su estética sino también por su salud. Paradójicamente se comenzaron a sintetizar como fármacos contra el hipogonadismo (condición en la que los testículos no producen suficiente testosterona para un crecimiento, desarrollo y funcionamiento correcto) y, sin embargo, se ha descubierto poco después que su administración continuada causa atrofia en la formación de los espermatozoides, pudiendo llevar incluso a la esterilidad. Que tengan tantísimos efectos secundarios en diferentes sistemas de nuestro organismo no es de extrañar después de analizar su estructura esteroidea, ya que al ser liposolubles tienen la capacidad de atravesar las membranas fácilmente. Además, en general, las hormonas andrógenas administradas oralmente, las cuáles son más fáciles de conseguir, tienen mayores efectos adversos que los andrógenos administrados por vía parenteral. Son tan pequeñas las modificaciones que pueden cambiar totalmente un compuesto con unas propiedades en otros que su síntesis, a lo largo de los años, se ha desviado de lo que empezó siendo un fármaco necesario, a lo que podríamos llamar “drogas” que complementan nuestras hormonas en un intento de mejorar su acción. Por otra parte, algunos de sus efectos secundarios nos han demostrado que es peor el remedio que la enfermedad.



MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Artículo realizado por Miriam Palomar Bonet

Aunque parezca que la biotecnología es muy reciente, no es así y tampoco este tipo de medicamentos. En la actualidad ya se comercializan más de 2000 y algunos están a la venta desde hace varias décadas. Sin embargo, sí podemos decir que gracias a ciertos avances en la ingeniería genética ya hay nuevos tipos de medicamentos biotecnológicos que se están investigando y pueden revolucionar el tratamiento de numerosas enfermedades.

Un medicamento biotecnológico es aquel que necesita para su fabricación la intervención de organismos vivos o que proceden de extractos de ellos. Se les denomina de esta forma para diferenciarlos de los medicamentos que se obtienen mediante síntesis química. Dentro de los medicamentos biotecnológicos se encuentran las vacunas, los derivados sanguíneos, las hormonas, los interferones... Todos ellos se clasifican en tres grupos: el primero está formado por proteínas que son casi idénticas a las que se encuentran en el organismo, otro grupo está formado por anticuerpos monoclonales, también similares a los que se producen en el organismo pero diseñados para actuar sobre una diana específica. Por último, el tercero está constituido por proteínas de fusión, las cuales están basadas en receptores naturales. El modo de actuación de los medicamentos no es común para todos, es más, los posibles mecanismos de acción son teóricamente infinitos¹.

Hay dos adelantos producidos en la década de los setenta que han sido clave para el desarrollo de los fármacos biotecnológicos: la tecnología del ADN recombinante y la del hibridoma. Gracias a la primera se puede aislar, manipular e introducir un fragmento de ADN dentro de otro organismo, mientras que la técnica del hibridoma permite producir anticuerpos monoclonales. Antes de que se usaran estas técnicas la fuente de las proteínas recombinantes eran extractos animales.

Ahora se pueden obtener proteínas a gran escala, mucho más purificadas. Para ello, usando la técnica del ADN recombinante se hace que un grupo de células produzcan la proteína de interés de origen humano al insertarle el gen de células humanas. Así se disminuye la contaminación y la posibilidad de reacción inmunológica. Para la producción de anticuerpos monoclonales se usa la técnica del hibridoma, la cual es la célula resultante de mezclar dos líneas celulares: un linfocito B (que es el que produce el anticuerpo) y una célula inmortal (una célula cancerígena). El hibridoma es, por tanto, una célula inmortal que produce el anticuerpo de interés de forma sistemática².

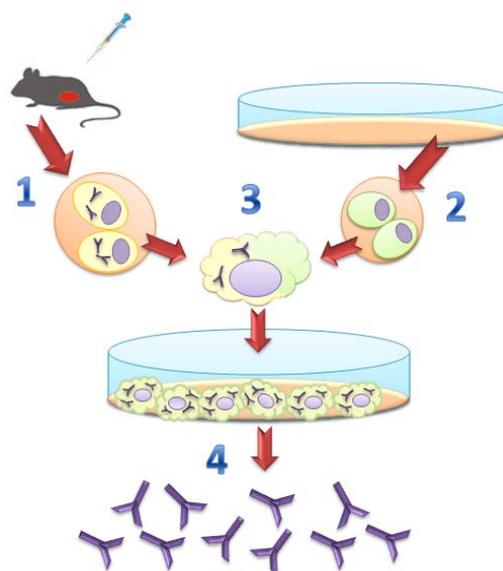


Figura 1: Técnica del hibridoma.

Los medicamentos biotecnológicos son una alternativa terapéutica para muchas

enfermedades que hasta el momento no tenían tratamiento. Sin embargo en la actualidad su uso mayoritario está enfocado en dos áreas: la oncología y la reumatología. Un ejemplo de su utilización para el tratamiento del cáncer es el uso de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión con personas que no han respondido a varias líneas de quimioterapia. Al tratarlas con aquéllos, se consigue un 15-20% de respuesta, que, aunque pueda parecer poco, es una cifra espectacular ya que indica que el desarrollo de fármacos dirigidos a dianas específicas es el camino correcto para conseguir medicamentos contra el cáncer. Por otra parte en el tratamiento de enfermedades inflamatorias articulares los medicamentos biotecnológicos ralentizan y, algunas veces, detienen el daño anatómico articular, sobre todo si se usan de forma precoz³.

No obstante presentan como inconveniente su alto coste de fabricación, lo que deriva en un precio más elevado para los consumidores. Es por ello por lo que se limita el tratamiento con medicamentos biotecnológicos a determinados pacientes de enfermedades específicas. Antes de prescribir estos tipos de medicamentos se estudia los beneficios que aportan, los riesgos que suponen y el coste del fármaco. Otra desventaja que presentan estos medicamentos es su seguridad, ya que al ser moléculas grandes pueden producir alteraciones de la inmunidad, causando infecciones y otras complicaciones a largo plazo. Debido a esta reacción inmunológica se suelen administrar junto con otro medicamento (metotrexato) que reduce esta posibilidad.

Por último hay un debate sobre los biosimilares, que son versiones de medicamentos biotecnológicos que presentan el mismo mecanismo de acción y pretenden ser usados para las mismas

indicaciones terapéuticas que el medicamento innovado, es decir que serían parecidos a lo que son los genéricos para los medicamentos de síntesis química pero tienen diferencias, ya que hay que tener en cuenta que las moléculas que componen los medicamentos biotecnológicos son mucho más grandes que las de un fármaco tradicional y, por tanto, es mucho más difícil caracterizar toda la estructura, sobre todo por su conformación tridimensional. Es por ello por lo que nunca se puede estar totalmente seguro de haber conseguido copiar exactamente la molécula y se necesitarán estudios clínicos para comprobar la eficacia y la seguridad de los biosimilares. Se pueden hacer versiones de los medicamentos una vez pasados el periodo de patente de la original, pero hay que tener muchas precauciones con respecto a la seguridad⁴.

Dentro de los biotecnológicos hay un grupo de medicamentos denominados de terapia avanzada, que son aquellos que están basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular). En la primera se usan vectores, generalmente virus, para introducir genes en las células del paciente. En el caso de la terapia celular se administran células, normalmente del propio individuo, que, mediante procesos de expansión y diferenciación, pueden suplir carencias del sujeto. Por último la ingeniería tisular consiste en desarrollar tejidos. Este subgrupo de medicamentos biológicos se diferencia de los demás en que administramos directamente seres vivos (células o virus) en el organismo del paciente.

Los medicamentos biotecnológicos son muy importantes ya que los grandes avances actuales de la farmacología se desarrollan dentro de este campo. Además no hay limitación teórica para su desarrollo

y, potencialmente, se pueden producir para cualquier enfermedad. No hay dudas de que tendrán un gran protagonismo en el futuro. Sin embargo se tendrán que salvar ciertas dificultades de su uso para que puedan extenderse en el mercado farmacéutico.

Referencias

1. Enrique Raviña Rubira (2008). "Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de los fármacos" *Universidad de Santiago de Compostela, volumen II, 749.*
2. Arnold Berk, Harvey Lodish (2004) "Biología celular y molecular" *Editorial Panamericana, 5ª edición, 238*
3. Fernando De Mora, Rosa Torres (2010) "Medicamentos derivados de la biotecnología ¿Qué son? Una perspectiva farmacológica e histórica". *Diagnóstico, volumen 49 número 4-octubre-diciembre-2010.*
4. Agustín Iza. "Medicamentos biológicos: presente y futuro terapéutico" *Diagnóstico, volumen 49 número 4-octubre-diciembre-2010.*



Artículo realizado por
Francisco García Benítez

MESILATO DE ERIBULINA, EL NUEVO FÁRMACO DE LA DESPENSA MARINA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA

La Eribulina es un potente agente antitumoral obtenido a partir de la Halicondrina B, compuesto presente en la esponja *Halichondria okadai* de los mares del Pacífico. Un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de cáncer que presenta un nuevo sitio de acción, que le confiere un poder asombroso.

Tradicionalmente, la búsqueda de nuevos productos naturales se ha llevado a cabo en la superficie terrestre. Muy recurrentes han sido las expediciones a las selvas en busca de algún metabolito de cualquier ser vivo que las habitase. Un metabolito que nos proporcione un efecto único, novedoso y de gran valor, con el que poder iniciar una nueva línea farmacéutica. En este sentido aparece el descubrimiento del taxol, un potente agente contra el cáncer extraído del *Taxus brevifolia* y el desarrollo de fármacos derivados de él, como el Paclitaxel.

Si bien la búsqueda de productos naturales no tiene la importancia de hace unos años, el avance de la técnica, nos ha permitido explorar “nuevos mundos”, es decir: el mundo marino. De esta exploración surge la Halicondrina B, un compuesto extraído de una esponja marina, *Halichondria okadai*. La Halicondrina B no es el compuesto que finalmente presente la actividad farmacéutica. Esto es debido a su alta toxicidad producida por una lactona de su estructura. Además es un compuesto con una síntesis muy compleja, ya que aunque se puede obtener de manera natural, las concentraciones que produce la citada esponja son irrelevantes.

Este compuesto no despertó gran interés, pero la casualidad y el azar también estuvieron presentes en el avance de este compuesto. Como ya pasara con Fleming en el descubrimiento de la Penicilina, la búsqueda de algo distinto daría como resultado el nuevo fármaco. De esta forma

Yoshito Kishi en sus laboratorios de la Universidad de Harvard, decidió tomar una parte de este compuesto marino para poner a punto una reacción química para construir enlaces entre átomos de carbonos. Obteniendo de esta manera, un compuesto más pequeño y con una estructura más sencilla, la Eribulina. Esta nueva molécula pierde la lactona que le confería la alta toxicidad a la Halicondrina B.

La Eribulina se ha empezado a usar para el tratamiento de cáncer de mama, aunque también se está empleando como posible tratamiento para distintos tipos de cánceres como el cáncer de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de páncreas, de vejiga y de ovarios entre otros, así como para leucemias promielocíticas.

La acción antitumoral de la Eribulina, se debe a una inhibición irreversible del crecimiento celular. Las células tumorales se caracterizan por tener una alta tasa de división, por lo que una diana relacionada con la división es un buen blanco. Los microtúbulos componen un componente esencial para la división celular, lo que le convierte en un blanco perfecto para la lucha contra el cáncer. La Eribulina, al igual que el Paclitaxel y otros antitumorales, actúan sobre los microtúbulos inhibiendo el crecimiento del huso mitótico. Además la Eribulina presenta un sitio de acción distinto al resto de fármacos conocidos. Esta interacción especial de la Eribulina sobre el microtúbulo produce la inhibición del

crecimiento del microtúbulo, además forma agregados no funcionales con la tubulina circundante. Esta inhibición sobre el huso mitótico, lleva a un bloqueo permanente de la mitosis en profase, desembocando en la muerte de la célula por apoptosis.

La Eribulina representa una nueva esperanza. Estudios in vitro sobre cáncer de mama han demostrado la acción mejorada de la Eribulina frente a otros fármacos. La Eribulina presenta una DE 50 (dosis a la cual se consigue una actividad del 50%) de 0.09-9.5 nM, mientras que el Paclitaxel presenta una DE50 de 2.5 nM. Podemos observar como la acción es más potente, pudiendo obtener los mismos resultados con dosis menores, por lo que reducimos riesgos derivados de una alta exposición al fármaco. Además presenta acción sinérgica con otros fármacos como gemcitabina o el cisplatino, entre otros.

Estudios in vivo sobre xenoinjertos en ratones, han demostrado importantes regresiones y un aumento de la esperanza de vida. Presentando inhibiciones de 95% en cáncer de mama a los 42 días de tratamiento, sin presentar signos de toxicidad y mejorando significativamente los datos obtenidos con Paclitaxel. Además el tiempo de reaparición del tumor aumentaba considerablemente con el nuevo fármaco.

En base a esto la Eribulina presenta dos grandes ventajas. Al actuar sobre los microtúbulos en un sitio específico y distinto al resto de antitumorales, nos permite el tratamiento de tejido tumoral con mutaciones en los sitios de unión del resto de antitumorales. También nos permite tratar tumores que se han vuelto resistentes a estos fármacos, debido a que presenta una nueva diana. Por otro lado, la Eribulina, posee una ventana de inocuidad sorprendentemente grande, de 0.09nM a

1M, que es la concentración a la cual presenta efectos tóxicos. Permite por tanto aumentar la dosis en diferentes órdenes de magnitud, para conseguir la máxima erradicación de células tumorales residuales.

Todo ello convierte a la Eribulina en un potente fármaco, pues además de todas estas ventajas, presenta un tiempo de infusión corto y una fase de distribución rápida, eliminándose lentamente a razón del 7% a las 72 horas. Por lo que el tiempo del fármaco en el cuerpo nos permite el ataque de células residuales. Podrían ser peligrosos los tiempos de eliminación largos, pero la Eribulina no presenta interacción con otros fármacos, además no presenta toxicidad para pacientes con problemas hepáticos y/o disfunciones renales. Presenta como único efecto secundario una neuropatía muy leve o síntomas de fatiga.

La Eribulina, aunque se trate de un fármaco asombroso, tiene ciertos retos por delante. Uno de ellos es la barrera hematoencefálica. Estudios actuales se desarrollan para que el fármaco sea capaz de llegar al cerebro. Por otro lado la complejidad de la molécula supone un importante esfuerzo para su síntesis. Actualmente una ruta de sesenta y dos pasos está llevándose a cabo. El alto coste de esta ruta es compensado para la industria farmacéutica por los importantes beneficios que se esperan de este fármaco.

Finalmente fruto del éxito y eficacia de la Eribulina, el 15 de Noviembre de 2010 se aprobó por la F.D.A. de los E.E.U.U. como terapia de tercera línea para pacientes con cáncer de mama tratados previamente. También desde el pasado 17 de Marzo, la EMA autorizó la comercialización del fármaco en la Unión Europea con el nombre de Halaven.

Bibliografía

- Umang Swami, Imran Chaudhary, Mohammad H. Ghalib, Sanjay Goel. Eribulin - A review of preclinical and clinical studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* April (12) -2011
- Heidi Ledford. Complex synthesis yields breast-cancer therapy. *Nature*, volumen 468, 2 December 2010

- Un nuevo antitumoral marino a las puertas del hospital. María Valerio. *Periódico El Mundo*. Jueves 03/03/2011
- Autorización de la EMA para la Eribulina.



EL TAXOL, UNA APUESTA POR LA VIDA

Artículo realizado por Mª Inmaculada Gamero Bejines

El paclitaxel (Taxol®) es la droga anticancerígena más potente del mercado. Desde su descubrimiento, el impacto ambiental que suponía su obtención a partir del árbol del tejo hizo que se buscaran alternativas industriales para su producción. Sin embargo, en los últimos años la biotecnología ha revolucionado la biosíntesis de este compuesto abordando nuevas vías de obtención, mucho más eficientes, económicas y ante todo respetuosas con el medio ambiente.

Debido al aumento de la prevalencia de cáncer en la sociedad en los últimos años, la demanda de agentes antineoplásicos también se ha visto incrementada proporcionalmente en las últimas décadas. Entre ellos, una de los más utilizados actualmente es el paclitaxel (Taxol®) por su alto potencial quimioterapéutico. Sin embargo, se trata de una sustancia extremadamente costosa, ya que tanto el arduo proceso de obtención como las mínimas cantidades en las que se encuentra en la naturaleza encarecen su comercialización. Por tanto, resulta de gran interés la búsqueda de nuevas vías de extracción de este compuesto.¹

El paclitaxel pertenece a una gran familia de productos naturales llamados terpenos, que también incluye aromatizantes, como el alcanfor o el mentol; o pigmentos orgánicos de gran interés como los carotenoides, entre otros muchos. Todas estas moléculas se sintetizan a partir de la ruta del ácido mevalónico (Figura 1), en la que se parte de

intermediarios del metabolismo de la glucosa, como el acetil coA, y se realizan una serie de reacciones hasta obtener dos isoprenoides: el isopentenil pirofosfato (IPP) y el dimetilalil pirofosfato (DMAPP), que son compuestos de cinco átomos de carbono.

Estos isoprenos se producen en prácticamente todas las células de los seres vivos, pero la conversión de IPP y DMAPP en paclitaxel es un proceso mucho más complejo que hasta el momento solo ha sido visto en células de la familia del árbol del tejo Pacífico (*Taxus brevifolia* o *Taxus baccata*), donde se fabrican tanto el producto final como sus precursores en cantidades extremadamente pequeñas (0'007% del peso seco), siendo necesario talar más de 6 árboles completamente crecidos para suministrar suficientes dosis de quimioterapia a un solo paciente o, lo que es lo mismo, hace falta cortar medio millón de árboles de este género para conseguir 130 kg de paclitaxel. El gran

impacto ambiental que esto suponía hizo que numerosos grupos de investigación buscaran rápidamente rutas sintéticas alternativas, que podían ser síntesis lineales, cuando se parte de una molécula y se le van uniendo otras hasta llegar a la estructura deseada; o bien convergentes, cuando se generan por separado las diversas partes de la molécula y luego se combinan para obtener la estructura total.⁵

La molécula de paclitaxel presenta una estructura compleja compuesta de un núcleo tetracíclico, llamado bacatina III, y de una cola amida. Los anillos principales se denominan (de izquierda a derecha) anillo A, que es un ciclohexeno; anillo B, que es un ciclooctano; el anillo C, un ciclohexano; y el anillo D, un oxetano (Figura 2).

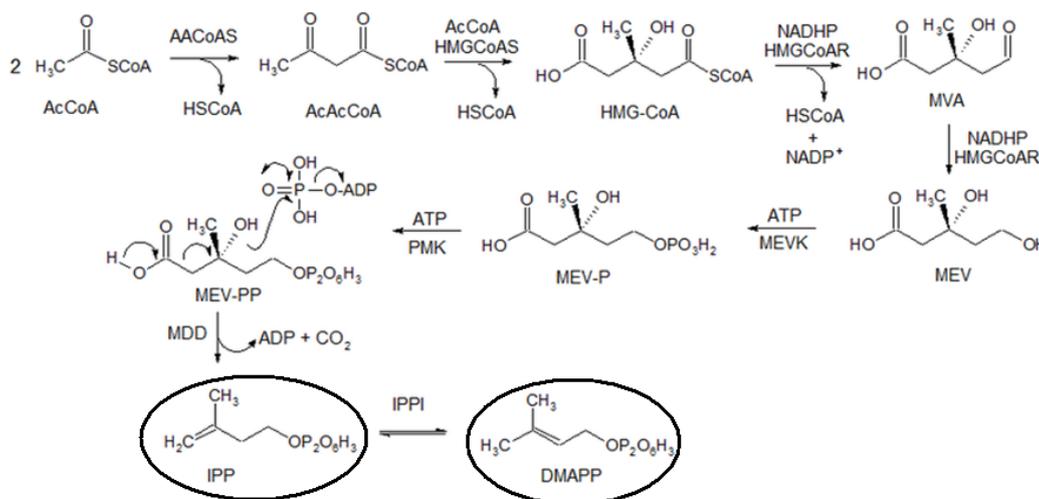


Figura 1: Ruta del mevalonato que origina dos isoprenos fundamentales para la síntesis de paclitaxel: el IPP y el DMAPP, que aparecen rodeados en la imagen.¹¹

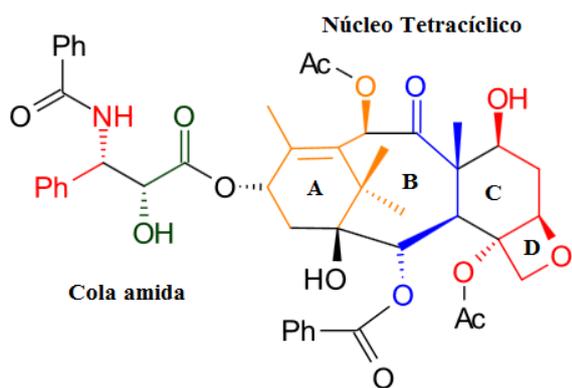


Figura 2: Estructura de la molécula de paclitaxel.¹¹

Todas las estrategias de síntesis que se propusieron tenían en común una primera etapa de formación del núcleo de bacatina III y una segunda fase en la que se añadía la cola amida. Las más importantes fueron la síntesis convergente

de Nicolaou, en la que partía de galactárico; la síntesis lineal de Wender, partiendo de pineno; la síntesis convergente del grupo de Danishefsky, donde se partía de una cetona; pero sobre todo, la síntesis lineal de Holton de 1971, en la que partieron de borneol, o la de 1989, en la que partió de un intermediario de la ruta natural del paclitaxel, la 10-deacetil bacatina III, que se encuentra en mayores cantidades en el árbol del tejo. Años más tarde, la famosa compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb compró la patente de este proceso y comercializó el fármaco hacia 1993 para el tratamiento del cáncer de mama con el famoso nombre de Taxol®.

Aunque este sistema híbrido reduce en gran medida tanto el daño ecológico como el coste de obtención de este compuesto,

continúan existiendo limitaciones en la escalabilidad y la productividad. Con el desarrollo de la biotecnología, se han propuesto nuevas estrategias basadas en el uso de microorganismos, como la bacteria *Escherichia coli* o la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, en los cuales poder introducir la ruta del paclitaxel, que solo se encuentra presente en algunas especies del árbol del tejo. De esta forma,

se pretende obtener un mayor rendimiento en la producción de Taxol® en estos microorganismos.

Con este objetivo, se han caracterizado los genes de las enzimas que participan en la biosíntesis de paclitaxel en el tejo y ya se han clonado con éxito las primeras partes de la ruta en microorganismos. Sin embargo, los pasos finales son dependientes

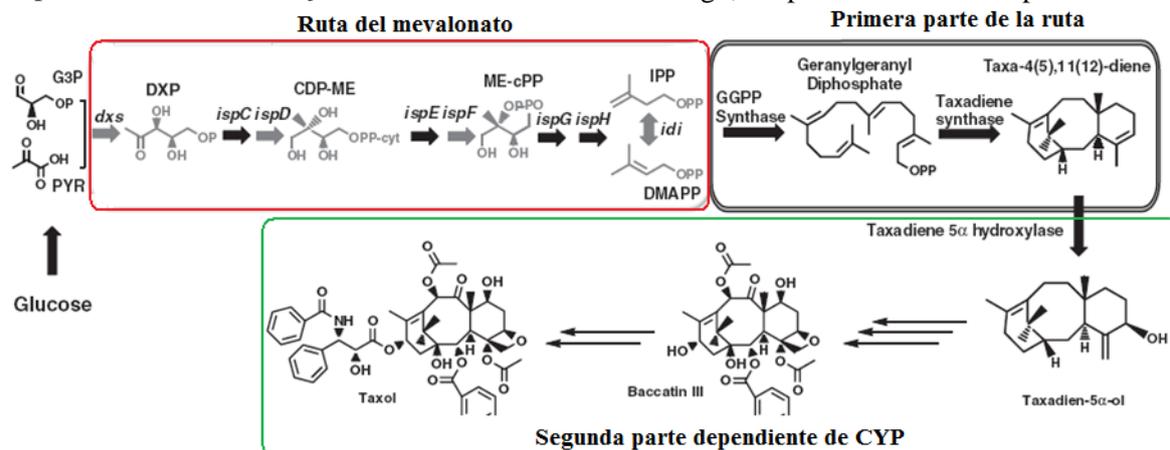


Figura 3: Ruta biosintética del paclitaxel.⁵

de un tipo de hemoproteínas llamadas citocromos P450 (CYP450), que se encuentran presentes en prácticamente todos los seres vivos pero que no son idénticas entre ellos. De modo que las citocromos P450 que realizan las reacciones finales de la ruta del paclitaxel en el tejo (Figura 3) pertenecen a células eucariotas, como las que tenemos los animales y las plantas, pero que no son idénticas a las que poseen las bacterias, ya que estas contienen células procariontas. Estas diferencias entre los tipos celulares de cada especie impide que la producción de paclitaxel se realice completamente por los microorganismos, ya que la última fase de formación de la molécula en la que se incorporan grupos hidroxilos a la estructura base de bacatina se lleva a cabo por este tipo de proteínas CYP450. Sin embargo, la obtención de algunos intermediarios de la ruta a partir de microorganismos supone ya todo un logro, pues de esta forma suministramos la

materia prima que se usa en el sistema híbrido de producción de Taxol® actual, rebajando en gran medida los elevados costes de la quimioterapia.

Por otra parte, superar la barrera que supone la introducción y correcta expresión de proteínas vegetales en bacterias es todo un reto para la biotecnología y ya se han iniciado varias líneas de investigación para superar este problema y conseguir producir paclitaxel a partir de bacterias. Una de las estrategias que se han planteado consiste en fabricar proteínas quimera mediante la fusión de la proteína nativa del tejo y su homóloga en la bacteria *E.coli*. No obstante, aunque el experimento ha dado buenos resultados, es necesario realizar la misma operación para cada una de las reacciones siguientes de la ruta, lo que supone un gran volumen de trabajo para los grupos de investigación.

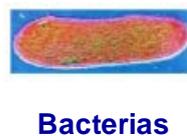
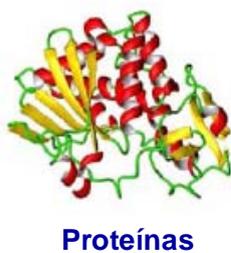
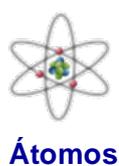
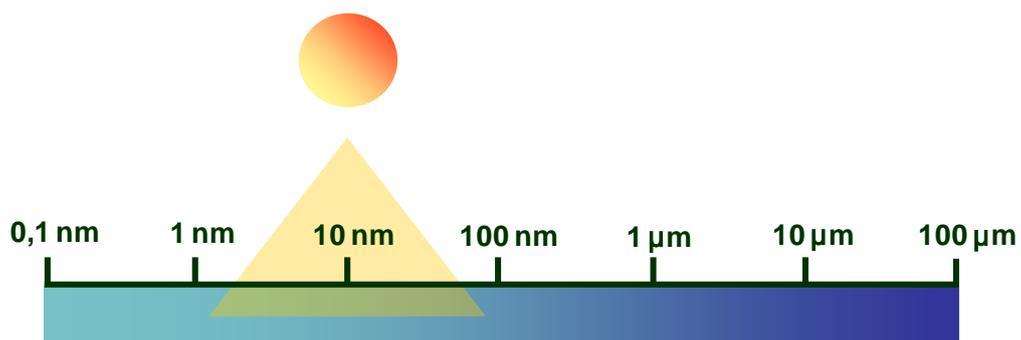
Finalmente, otro descubrimiento de gran relevancia fue la presencia de hongos productores de paclitaxel en la corteza de las especies de *Taxus*. La importancia de estos microorganismos no solo recae en el hecho de que contienen una ruta biosintética nativa para el paclitaxel, sino que se trata de la misma ruta presente en la corteza del tejo, es decir, con las mismas enzimas y los mismos precursores. Por tanto, otra de las estrategias que podría llevarse a cabo para producir paclitaxel en grandes cantidades sería aprovechar la semejanza existente entre las enzimas implicadas en la síntesis de paclitaxel en plantas y en hongos para manipular las de estos últimos, pues se trata de organismos más sencillos que las plantas y que podríamos explotar sin las limitaciones de las bacterias, pues los hongos también poseen células eucariotas.

Por tanto, podemos concluir que a pesar de las dificultades que entraña la búsqueda de una posible cura definitiva a una de las enfermedades más devastadora del siglo XXI, la lucha contra el cáncer debe continuar siendo una prioridad en la labor científica y debemos ser conscientes del valor que los fármacos anticancerígenos, como el paclitaxel, poseen no solo a nivel sanitario, sino también a nivel social y, sobre todo, humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centelles JJ. e Imperial S. (2010) *Paclitaxel: descubrimiento, propiedades y uso clínico. Ámbito Farmacéutico. Fitoterapia.* 29, 4.
2. DeJong JM. et al (2005) *Genetic engineering of Taxol biosynthetic genes in S.cerevisiae. Biotechnology and Bioengineering.* 93, 2.
3. Jennewein S. et al (2001) *Taxol biosynthesis: taxane 13-hydroxylase is a cytochrome P450-dependent monooxygenase. PNAS.* 98, 24.
4. Kaspera R. y Croteau R. (2006) *Cytochrome P450 oxygenases of Taxol biosynthesis. Phytochemistry.* 5, 433-444.
5. Kumaran P et al. (2010) *Precursor overproduction in Escherichia coli isoprenoid pathway optimization for taxol. Science.* 330, 70.
6. Kumaran RS et al. (2010) *Taxol promising fungal endophyte, Pestalotiopsis species isolated from T.cuspidata. Journal of Bioscience and Bioengineering.* 110,5.
7. Schoendorf A et al (2001) *Molecular cloning of cytochrome P450 taxane 10 β -hydroxylase cDNA from Taxus and functional expression in yeast. PNAS.* 98, 4.
8. Walker K. et al (2002) *The final acylation step in taxol biosynthesis: cloning of the taxoid C13-side-chain N-benzoyltransferase from Taxus. PNAS.* 99, 14, 9166-9171.
9. Walker K y Croteau R (2001) *Taxol biosynthetic genes. Phytochemistry.* 58, 1-7.
10. Wildung MR y Croteau R. (1996) *A cDNA clone for taxadiene synthase, the diterpene cyclase that catalyzes the committed step of taxol biosynthesis. The Journal of Biological Chemistry.* 271, 9201-9204.
11. <http://es.wikipedia.org/> Wikipedia, la enciclopedia libre.

MOLEULA NANOTECNOLÓGICA





Artículo realizado por
Bernardo Cruz

NANOCIENCIA, ANTE EL UMBRAL DE UNA REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

No aparte su mirada de la tecnología que no se ve. Lo 'nano' está de moda, y ya ha irrumpido en su vida.

En la mayoría de las ocasiones, cuando hablamos de "grandes descubrimientos" recordamos a Cristóbal Colón, a Fleming y el hallazgo de la penicilina, o a madame Curie. En el siglo que nos ocupa, parece que la ciencia ficción se vuelve realidad: el descubrimiento del universo 'nano' promete cambiar nuestras vidas con sus aplicaciones, que van desde la creación de prendas inteligentes hasta el desarrollo de potentes tratamientos contra el cáncer. ¿Pero qué son la nanociencia y la nanotecnología?

El prefijo nano procede del vocablo griego enano, y se refiere a la milmillonésima parte de algo. Es decir, pruebe a dividir 1 milímetro en 1 millón de partes, y habrá obtenido 1 nanómetro (1nm). Así, para que un material se mida a través de la escala nanométrica (situada entre la escala bulk o macrométrica, que engloba las longitudes superiores a 1 nanómetro, y la molecular, que es la que se mide en angstroms), debe tener al menos una de sus dimensiones comprendida entre uno y cien nanómetros. No obstante, en toda regla hay excepciones: las nanopartículas orgánicas pueden llegar a medir entre 200 y 300 nm de diámetro.

La encargada del estudio de estos materiales es la nanociencia, ciencia interdisciplinar que engloba fundamentos físicos, químicos y biológicos, y que fundamentalmente se dedica a la comprensión de los fenómenos que ocurren en las nanoestructuras. Por su parte, la nanotecnología es el área de investigación que estudia, manipula, diseña y fabrica

materiales a escalas nanoscópicas, generando después productos aplicables al servicio de los humanos. ¿Promete entonces la nanotecnología soluciones vanguardistas y más eficientes frente a, por ejemplo, los problemas ambientales? La respuesta es sí, ante la cuestión ambiental y ante otros problemas que la humanidad debe afrontar: así la medicina, a través de su desarrollo específico sobre nanopartículas, promete también ayuda al tratamiento de ciertas enfermedades. La confluencia de múltiples campos, tales como la física, la química, la ingeniería, la biología, la medicina y las ciencias medioambientales, han hecho posible el desarrollo de esta ciencia multidisciplinar en la que las fronteras que separan a las diferentes disciplinas han comenzado a diluirse.

Hay diversos tipos de nanomateriales. Si atendemos primero a la clasificación según sus dimensiones, habrá que distinguir entre aquellos que tienen las tres dimensiones dentro de la escala nanométrica, como las nanopartículas; entre los que tienen sólo dos dimensiones, por ejemplo los nanocables; y por último, habrá que referirse a los que tienen una única dimensión dentro de la nanoescala, como es el caso de las nanocapas. Si, de otro modo, se tiene en cuenta su naturaleza, debemos discriminar entre nanomateriales inorgánicos y orgánicos. Dentro de los primeros, habría que hacer referencia a aquellos que son cerámicos (óxidos, nitruros y carburos), metálicos (oro y plata), semiconductores y nanotubos de carbono. En el bloque que se refiere a los nanomateriales orgánicos,

encontramos los poliméricos (que abarcan desde proteínas hasta fibras kevlar), los dendrímeros y los liposomas.

La clave del uso de los nanomateriales está en la obtención de un material con diferentes propiedades (color, reactividad, etc.) al macroscópico de partida. De este modo, la nanotecnología permite comenzar a construir desde las unidades más pequeñas (átomos, moléculas), y no desde la materia física tal y como la encontramos en la naturaleza. Para ello, adapta además su composición química al tamaño de los objetos que requiere, ya que esta permanece invariable aunque después el compuesto cambie sus dimensiones. Por su parte, las propiedades mecánicas de los materiales sí pueden verse afectadas por el efecto del tamaño. De hecho, la resistencia de un nanomaterial puede superar en uno o dos órdenes de magnitud a la del material macroscópico. Este aumento en la resistencia mecánica se debe, sencillamente, a la disminución de la probabilidad de encontrar defectos en el seno del nanomaterial respecto del material macroscópico.

¿Nos lleva por tanto la nanotecnología a una **nueva revolución tecnológica**? Muchos laboratorios, empresas y gobiernos del llamado Primer Mundo creen que sí. Prueba de ello es la inversión que en ella llevan a cabo: alrededor de 40 laboratorios en todo el mundo canalizan altas cantidades de dinero para la investigación nanotecnológica; unas 300 empresas han acuñado el término 'nano' en su nombre; algunos gigantes del mundo informático, como IBM, Hewlett-Packard ('HP') NEC e Intel, gastan millones de dólares al año en el tema; y el gobierno de los **Estados Unidos ha destinado, sólo para este año, 570 millones de dólares a su National Nanotechnology Initiative**. Ante tanta inversión, parece que están en lo

cierto: estamos ante una nueva revolución tecnológica cuyo uso cotidiano por ahora sólo asciende al 0,1%; sin embargo, con la ayuda de programas de acceso a la nanotecnología, se prevé que en 2014 el uso y la producción manufacturera habrá ocupado un 15% de nuestro día a día. Y, ¿qué quiere decir 'nuestro día a día'? Las aplicaciones de la nanociencia y la nanotecnología se encuentran en varios estados de desarrollo: algunas ya están en el mercado, otras en su primera etapa de comercialización o siguen en el laboratorio, mientras que muchas son por ahora sólo ideas. No obstante, la lista es larga, y como podrá comprobar, las aplicaciones efectivamente se refieren al día a día. En la agricultura, la ganadería, en los alimentos, en la electrónica y la computación, en la refinación del petróleo, y en un largo etcétera, que conviene iniciar centrándonos en las aplicaciones sobre la ciencia que nos permitirá gozar de buena salud para ser conscientes de dicho cambio: la nanomedicina.

El tamaño y la forma de las nanopartículas poseen importantes aplicaciones en nanomedicina. Por ejemplo, un material con tamaño de partícula suficientemente pequeño, será absorbido con facilidad por las membranas biológicas. Este efecto, conocido como "aumento de la permeabilidad y retención", nos permite dirigir nanopartículas de entre 50 a 100 nanómetros a tumores sólidos, en los que la rápida vascularización dará lugar a vasos sanguíneos muy permeables, sin afectar a los tejidos sanos. Así, a través de la nanociencia, la medicina puede llevar a cabo la reparación de tejidos lesionados (injertos) o la regeneración de estos mismos, fabricar córneas artificiales, desarrollar vacunas, nanoagentes anticancerosos, prevenir enfermedades, destruir virus, excesos de grasa, células cancerígenas, manipular cadenas de ADN,

borrar los procesos del envejecimiento y crear materiales nanoestructurados para la consecución de mejores implantes. Imagine en qué medida la nanociencia ayuda a la odontología en sus aplicaciones para sellar las cavidades de los dientes: existen ya cementos artificiales que, al reaccionar con los fluidos del organismo, forman apatita, la cerámica natural producida por el cuerpo. Nuevos huesos, cartílagos y pieles artificiales que, además de no ser rechazados, ayudan a determinadas partes del organismo a regenerarse. Y si estos materiales son de suma importancia para nuestra salud, no lo es menos la aplicación de la nanotecnología para combatir bacterias. Desde tiempos antiguos, queda demostrada la propiedad tóxica de la plata y sus compuestos derivados contra bacterias, virus y hongos. Si se tiene en cuenta que las nanopartículas tienen una mayor actividad química debido a su cociente superficie/volumen, no es de extrañar que la plata en forma de nanopartícula pueda usarse como bactericida en vendajes, cremas y geles, así como en la instrumentación médica y, como no, de nuevo en los implantes.

"La nanotecnología promete soluciones más eficientes frente a problemas ambientales y enfermedades como el cáncer."

¿Y qué aplicaciones tiene la nanotecnología en la lucha contra el cáncer? Aquí, el oro toma el papel protagonista. Una forma de destruir un tumor es quemándolo, sin embargo, es complicado conseguirlo sin dañar el tejido sano de los alrededores. Para ello, investigadores de la Universidad de Rice, en los Estados Unidos, realizan estudios en los que usan nanoesferas térmicas de plástico recubiertas con oro y

anticuerpos. ¿Por qué oro? Porque es un metal inerte que absorbe la luz y es biocompatible con el cuerpo humano. Cuando los investigadores introdujeron estas nanoesferas en el flujo sanguíneo de ratones con cáncer y los expusieron a luz infrarroja, estas se concentraron en los tumores de los animales, quemándolos y dejando el tejido de alrededor intacto.

La nanotecnología vislumbra además aplicaciones que en la cotidianeidad pueden resultar extravagantes, pero no son más que revolucionarias. ¿Se imagina utilizando una prenda, ya sea una camisa, un pantalón o un par de zapatos, y elegir la temperatura que desea que le proporcione? No en vano llamaremos entonces a estas prendas 'prendas inteligentes'. Los interrogantes podrían no dejar de sucederse. ¿Imagina un ordenador microscópico capaz de rastrear el organismo siguiendo las órdenes de su médico? Y piense además que usted estará en su casa y el doctor en su consulta. ¿Imagina la posibilidad de hacerse un análisis de sangre desde su domicilio con una sola gota? ¿O imagina poder comer de todo sin miedo a sufrir de colesterol gracias a un nanobarco encargado de limpiar las grasas de nuestras arterias a cada cierto tiempo?

La nanociencia y la nanotecnología han irrumpido en la medicina, en la producción agrícola, en la industria armamentística, en los sistemas de almacenamiento, producción y conversión de energía, en los procesos de remediación de contaminación atmosférica y, poco a poco, está llegando a nuestros hogares.

Ya sabe, continúe imaginando: la 'nano revolución' ha comenzado.



Artículo realizado por
Georgina Gómez Saldivar.

NANOONCOLOGIA, CREANDO NANOASESINOS DE CÉLULAS CANCEROSAS

Los avances recientes en nanotecnología ofrecen la oportunidad de transformar significativamente la terapéutica del cáncer. Esta tecnología ha permitido la manipulación de las propiedades biológicas y físico-químicas de los nanomateriales para hacer llegar los fármacos más eficientemente y de manera localizada, actuando como un rastreador de células cancerosas. Lo anterior se traduce en una terapia con mínimos o nulos efectos secundarios. La expectativa es que en el 2015 el cáncer se convierta en una enfermedad crónica pero tratable.

Introducción

Actualmente el cáncer es la segunda causa principal de muerte, detrás de las enfermedades cardíacas, y se estima que a lo largo del siglo XXI, el cáncer será la principal causa de muerte en los países desarrollados. La Quimioterapia es un tratamiento ampliamente utilizado para tratar el cáncer, que se basa en la administración de fármacos que interfieren en el ciclo celular, impidiendo su división y destruyendo las células cancerosas. El problema que tiene, es la falta de especificidad, ya que no solo se ven afectadas las células cancerígenas sino también las células sanas, causando diversos efectos secundarios no deseados.

Los sistemas de liberación de fármacos surgen de la necesidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos sistemas de liberación de fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador, que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio específico y en la cantidad apropiada. Las características que deben cumplir estos vehículos son baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco, y vida media larga.

La Nanooncología, es actualmente la rama más desarrollada de la Nanomedicina. Entre

sus campos de acción se encuentran el diagnóstico del cáncer, la detección de biomarcadores de cáncer por medio de nanosensores y el tratamiento del cáncer por medio de nanopartículas que al ser captadas por células cancerosas liberan el fármaco actuando como un verdadero caballo de troya o, ¿por qué no?, recubrir la nanopartícula de anticuerpos capaces de reconocer y “cazar” solamente células malignas.

Ventajas de la Nanotecnología en la terapia contra el cáncer

La Nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva, ya que posibilita la fabricación de dispositivos a escala nanométrica, tamaño que permite a estos dispositivos atravesar poros y membranas celulares¹. Las nanopartículas, al ser liberadas de forma específica sólo en los órganos, tejidos o células dañadas, disminuyen la toxicidad asociada al fármaco por lo que se consigue disminuir los posibles efectos adversos.

Existen distintos tipos de sistemas de liberación de fármacos (Fig. 1). Éstos se diferencian en su composición y estructura, pero todos tienen en común los mismos objetivos: 1. Ser capaces de transportar fármacos de manera específica y altamente controlada, 2. Evitar problemas relacionados con la solubilidad del fármaco, y

3. Proporcionar vías de administración alternativas mucho menos invasivas.

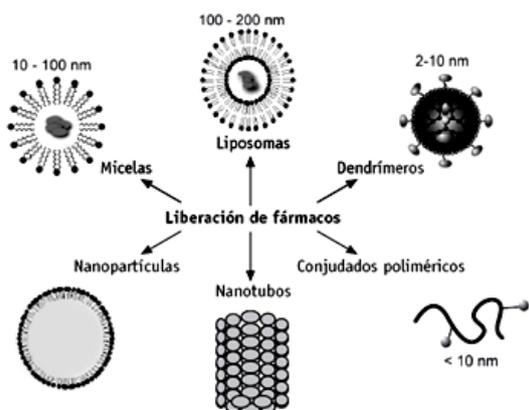


Figura 1. Sistemas de liberación de fármacos².

Los principales nanosistemas para el transporte y liberación de fármacos en Nanomedicina son las micelas, los liposomas, los dendrímeros, las nanopartículas, los nanotubos y los conjugados poliméricos.

Emboscada contra el cáncer

Para hacer posible que las nanopartículas lleguen selectivamente a las células cancerosas, se han aprovechados principios básicos de la pato-fisiología del tumor, de lo que resulta la llamada “Localización Pasiva”. Como los tumores crecen descontroladamente y rebasan la disponibilidad de oxígeno y nutrientes, liberan citoquinas y otras moléculas de señalización que les ayuden a crear nuevos suministros de sangre para el tumor en un proceso llamado angiogénesis.

A diferencia de los herméticos vasos sanguíneos del tejido normal, los vasos angiogénicos del tejido tumoral tienen poros entre las células de 600 a 800 nm. Esta arquitectura endotelial defectuosa induce un efecto de permeabilidad y retención (EPR) (Fig. 2). A través de estos poros, las nanopartículas se acumulan de forma selectiva en el intersticio del tumor hasta 10 veces más que un fármaco convencional. Se especula que las

nanopartículas con un tamaño de entre 10 y 100 nm son las óptimas para acumularse en el tumor³.

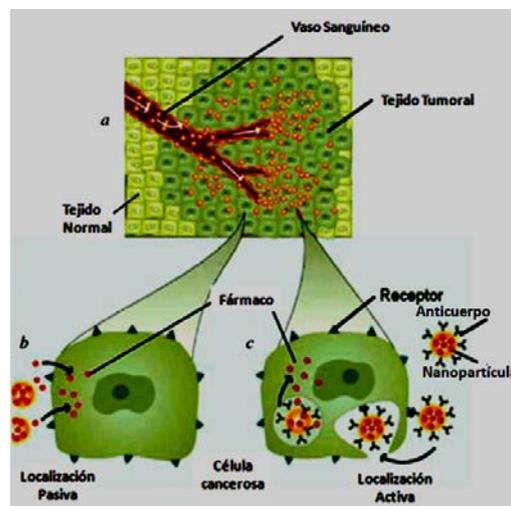


Figura 2. Esquematización de la localización Activa y Pasiva de nanopartículas⁵. (a) Efecto de Permeabilidad y Retención. (b) Localización Pasiva. El fármaco se libera de las nanopartículas en las proximidades de la célula tumoral y es captado por ellas. (c) Localización Activa. Las nanopartículas con ligando específico localizan a la célula cancerosa, se unen al receptor y son endocitadas; posteriormente liberan el medicamento contra el cáncer o terapias génicas, como el ADN plasmídico u oligonucleótidos antisentido.

Otro colaborador de la localización Pasiva es el microambiente que rodea a las células tumorales, que es diferente al de las células normales. Las células tumorales sustentan la hiperproliferación cambiando su metabolismo hacia la glucólisis aerobia, cuyo producto final es el ácido láctico, lo que resulta en un medio circulante ácido. Los liposomas sensibles al pH están diseñados para ser estables al pH fisiológico de 7.4, pero como el microambiente de las células tumorales es ácido, el liposoma es degradado y el fármaco es liberado en el tejido tumoral⁴.

Creando Nanopartículas Inteligentes

Otra estrategia empleada es el desarrollo de nanopartículas inteligentes capaces de

“rastrear” y eliminar exclusivamente las células cancerosas, este tipo de orientación se denomina Activa. Estas nanopartículas contienen ligandos específicos (como anticuerpos y aptámeros) para receptores que se encuentran sobreexpresados en las células tumorales, permitiendo de este modo un reparto del fármaco más selectivo y la disminución de los posibles efectos secundarios. Por ejemplo, uno de los ligandos que más se emplea es la transferrina, ya que el receptor para la transferrina se encuentra sobreexpresado en muchos tipos de cáncer.

¿Son efectivos estos Nanoasesinos?

En el 2005 se publicó el primer estudio que demostró cómo un medicamento transportado por nanopartículas puede salir del flujo sanguíneo, llegar a las células cancerosas y tener un impacto sobre el tumor. Dicho estudio fue realizado por investigadores de la Universidad de Michigan. El vehículo para llevar el medicamento es un *dendrímero* con diámetro menor a 5nm, a las ramificaciones de este polímero se le adhirió metotrexato, un potente fármaco anticancerígeno, y en otras ramas, agentes fluorescentes de imágenes y un ingrediente secreto, ácido fólico. Al parecer, las células tumorales necesitan más ácido fólico de lo normal, aprovechando su apetito por él, se impide que desarrollen resistencia a este fármaco⁶.

Por otra parte, científicos de la Universidad de Missouri prepararon nanopartículas de oro radiactivo que destruyen los tumores de próstata, dejando intacto el tejido sano. Dichas nanopartículas fueron recubiertas con glicoproteína de goma arábiga para hacerlas biocompatibles, capaces de escapar del torrente sanguíneo y acumularse en los tumores. Efectivamente, los estudios realizados en ratones demostraron que sólo se acumulan en los tumores de próstata humanos implantados, con mínima o

ninguna fuga de radiactividad en otros órganos. Tras inyectar una dosis única de nanopartículas a los animales portadores del tumor, se observó la reducción del 82% del volumen del tumor en los animales tratados, en comparación a los animales control en un periodo de 3 semanas⁷. Dicho estudio fue calificado con gran relevancia clínica.

El año pasado se reportó otra arma contra el cáncer: nanopartículas inteligentes que identifican, localizan y eliminan células cancerosas específicas, sin tocar las células sanas. A las nanopartículas de oro se les unieron anticuerpos contra una molécula que se encuentra sólo en las células de cáncer colorrectal, por lo que son adheridas y absorbidas por las células cancerosas. Para eliminarlas, se utiliza un láser de infrarrojo cercano, a una longitud de onda que al nivel utilizado no daña los tejidos. La radiación, en cambio, sí es absorbida por el oro de las nanopartículas. Esto hace que las células tumorales se calienten y mueran⁸.

A la vista de los ejemplos mostrados, la aplicación de la nanotecnología en la terapia contra el cáncer ha dejado de ser tema de ciencia ficción.

Referencias

1. Comisión Europea (2005). *European Technology Platform on Nanomedicine, Nanotechnology for Health. Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for Nanomedicine.*
2. http://www.madrimasd.org/informacionidi/biblioteca/publicacion/doc/vt/vt5_nanomedicina
3. Xu Wang. 2009. *Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology. Cancer Res Treat.* 41(1):1-11.
4. Kwangjae Cho. 2008. *Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer. Clin Cancer Res.* 14:1310-1316.
5. Yiyao Liu. 2007. *Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. Int. J. Cancer:* 120, 2527–2537.
6. J.R. Baker. 2009. *Dendrimer-based nanoparticles for cancer therapy. Nanotechnology for Hematology.*
7. K. Katti y R. Kannan. 2010. *Radioactive gold nanoparticles in cancer therapy: therapeutic efficacy studies of GA-198AuNP nanoconstruct in prostate*

tumor-bearing mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 6, 201–209.
8. Cornell University (2010). Like little golden assassins, 'smart' nanoparticles identify, target and kill cancer cells. ScienceDaily.



LLEGANDO AL FOCO DEL PROBLEMA: DENDRÍMEROS

Artículo realizado por Julio M. Ríos de la Rosa

Por todos es bien sabido que en los tiempos que corren lo “nano” está de moda. Es cuanto menos sorprendente el gran número de usos que está adquiriendo esta tecnología, desde atractivos materiales de nueva generación, hasta el diseño de novedosas estrategias de administración de fármacos que prometen ser mucho más efectivas que las empleadas hoy en día.

La química orgánica es una de las ciencias que más beneficios ha aportado a nuestra sociedad en los últimos años, haciendo posible el descubrimiento de nuevos principios activos, sustancias que poseen unas características determinadas por las cuales son candidatas para la síntesis de medicamentos. Actualmente, gracias a la tecnología de la que disponemos, se ha podido profundizar en mayor grado en las distintas vías para dicha síntesis, así como para llevar a cabo una mejora óptima de los fármacos, más específicos para la dolencia y con menos efectos secundarios para el paciente; a su vez, se intenta solucionar un problema muy común: que el fármaco, a pesar de ser eficaz, no consiga llegar a la diana sobre la que tiene que actuar.

Una de las novedades para resolver este problema no es otra que el empleo de la nanotecnología, siendo muy interesante dentro de ésta el uso de los dendrímeros como sistemas de *drug delivery*. Os podréis preguntar, ¿qué es eso de *drug delivery*? Pues bien, su traducción al español sería <<reparto de drogas>>, y consiste en la liberación controlada de un fármaco o cualquier molécula de interés (normalmente

encerrada en una cubierta) en el cuerpo humano, de forma que cuando la sustancia administrada llega a su diana, se libera el contenido y ejerce su acción. Estos sistemas de reparto tienen como ventaja tanto proteger al medicamento frente a posibles amenazas del propio organismo (enzimas, pH agresivo, etc.), como permitir una alta interacción con los tejidos diana gracias a su elevada superficie específica.

Volviendo al grueso del asunto, los llamados dendrímeros son, básicamente, polímeros muy ramificados formados mediante procesos a <<nano-escala>> a partir de un monómero inicial, al cual se van añadiendo nuevas subunidades o “ramas”. El resultado es una estructura en forma de árbol (*dendros* significa literalmente en latín “árbol”), cuyas ramas emergen de un núcleo central. La síntesis orgánica de los primeros dendrímeros se remonta a 1978, con la <<molécula cascada>> de *Vögtle* y colaboradores¹, si bien fue el grupo de *Tomalia*² de *Dow Chemicals* el que retomó el campo, creando dendrímeros similares a los que conocemos hoy en día, como el PAMAM (poli(amidoamino)). En la actualidad, la síntesis

de dendrímeros es un proceso altamente controlado, permitiendo obtener estas moléculas con pocos o nulos defectos estructurales, lo que facilita su estudio por resonancia magnética nuclear (RMN) o espectrometría de masas⁴.

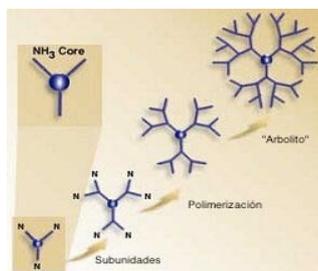


Figura 1: Proceso de síntesis de un dendrímero³.

Entre las propiedades más importantes de estas moléculas se encuentra, en primer lugar, el simple hecho de que al tener un tamaño tan reducido son ideales para atravesar las barreras biológicas, pudiendo llegar a distintas zonas como el cerebro o los pulmones; a esto se suma una alta solubilidad, lo cual nos garantiza el éxito de su uso en el organismo como sistema de reparto de fármacos. Además, como consecuencia de su estructura ramificada, su densidad suele ser menor que la de las proteínas. Por otro lado, es importante destacar su capacidad de formar lo que se conoce como complejos <<huésped-anfitrión>>, en los cuales el dendrímero puede albergar otras moléculas en su estructura⁵.

Teniendo en cuenta las características citadas anteriormente, podemos deducir que los dendrímeros pueden tener una gran diversidad de usos. Por ejemplo, se utilizan como sensores químicos, catalizadores o materiales eléctricos. Sin embargo, estas moléculas destacan por su proyección farmacéutica, ya que constituyen, como se ha dicho con anterioridad, un sistema ideal de reparto de fármacos. Esto se debe a que los dendrímeros suelen contar con un

número determinado de grupos funcionales en sus ramas, los cuales van a permitir interacción con los distintos medicamentos, uniéndolos por fuerzas covalentes o no covalentes a la estructura. También se ha descrito la posibilidad de que las moléculas de fármaco queden encerradas físicamente en la estructura de árbol (encapsulación), haciendo posible el transporte de dicha molécula a ciertas partes del organismo⁶.



Figura 2: Posibles uniones de fármacos a un dendrímero⁶.

Otra característica muy interesante de los dendrímeros con respecto a los grupos funcionales que presentan en sus ramas, es la posibilidad de unir a nuestro antojo anticuerpos específicos contra un determinado órgano o tejido diana, de modo que nuestro <<nano-sistema>> sea dirigido con toda seguridad al lugar correcto de acción. Esto supone una alternativa a la liberación de medicamentos basada en las condiciones fisiológicas del sitio diana, siendo mucho más específico y fiable de cara a un posible tratamiento.

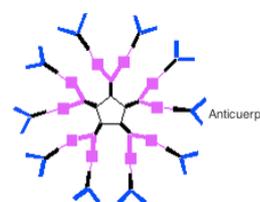


Figura 3: Anticuerpos unidos a una estructura dendrítica⁷.

Dentro del reparto de fármacos, es importante destacar el potencial uso de los dendrímeros como agentes anticancerígenos. Como bien sabemos, una de las mayores dificultades hoy en día a la hora de tratar los distintos tumores es el hecho de que gran parte de las terapias que

existen no diferencian entre células sanas o células cancerígenas. Una manera de apaciguar los daños ocasionados al emplear, por ejemplo, átomos radiactivos, es hacer uso de estos sistemas de *drug delivery*. Para ello, se utilizan dos estrategias principales: el <<direccionamiento activo>> y el <<direccionamiento pasivo>>. El primero consiste en la unión a ligandos de diversos receptores de membrana sobre-expresados en las células tumorales, para lo cual es muy útil el empleo de dendrímeros, debido a la gran diversidad de grupos que pueden portar en sus ramas, de modo que estos grupos encajen en los receptores y permitan ejercer la acción deseada en la célula; el segundo, por otro lado, depende de las propiedades de permeabilidad y retención, y se basa en el hecho de que las células tumorales cuentan con una vasculatura poco desarrollada, por lo cual las moléculas de dendrímero se acumulan y liberan el contenido encapsulado o unido a la periferia de su estructura, siendo mucho mayor la captación por parte de las células cancerígenas que por parte de las sanas².

En último lugar, citar que a nivel nacional están dándose grandes avances en la investigación con dendrímeros, ya que un grupo de científicos de la Universidad de Alcalá de Henares ha conseguido utilizar dendrímeros carbosilanos para tratar el VIH⁸. La estrategia consiste en “cargar” el dendrímero con siARN (moléculas cortas de ARN que se unen a secuencias complementarias, disminuyendo la expresión de dichas secuencias homólogas en el organismo), de modo que los polímeros cargados lleguen a los linfocitos infectados, liberen el material genético, y éste silencie la expresión del virus, haciendo que se frene su expansión a otras células.

En conclusión, podemos decir que los dendrímeros son toda una revolución en lo

que a sistemas de *drug delivery* se refiere, debido a la facilidad de ser modificados para portar una gran cantidad de ligandos con actividad, y a su capacidad de atravesar las distintas barreras biológicas, presentando así un enorme potencial para su uso en terapias contra el cáncer y otras enfermedades, así como una alternativa a los sistemas de administración de fármacos actuales.

Referencias

5. E. Buhleier, W. Wehner and F. Vögtle (1978) “*Cascade*”- and “*Nonskid-Chain-like*” *Syntheses of Molecular Cavity Topologies*”, *Synthesis*, 155–158.
6. Marcos Tassano (2008) “*Dendrímeros marcados con ^{99m}Tc como posible radiofármaco para el diagnóstico de procesos tumorales*”. Facultad de Ciencias, Universidad de la República.
7. Figura 1: Adaptada de URL: http://ciencia.nasa.gov/science-at-nasa/2004/28oct_nanosensors/.
8. Teresa Gonzalo y M^a Ángeles Muñoz-Fernández. “*Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*”. Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
9. Cruz-Morales, JA & Guadarrama, P. (2005) “*Synthesis, characterization and computational modeling of cyclen substituted with dendrimeric branches. Dendrimeric and macrocyclic moieties working together in a collective fashion*” *Journal of Molecular structure*, 779.
10. Yiyun Cheng, Jinrong Wang, Tingling Rao, Xiaoxiao He, Tongwen Xu (2008) “*Pharmaceutical applications of dendrimers: promising nanocarriers for drug delivery*”. *Frontiers in Bioscience* 13, 1447-1471. Figura 2 adaptada de esta fuente.
11. Figura 3: Adaptada de la siguiente URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/eng/eng/research/images/fig03-1-1.gif>.
12. Francisco Javier de la Mata y Rafael Gómez. “*Ácidos Nucleicos cortos anti-VIH transportados por nanovehículos basados en dendrímeros como aproximación terapéutica novedosa para la infección VIH-1*”. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid.



NANOTECNOLOGÍA PARA AUMENTAR EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS

Artículo realizado por Ángeles Sánchez Picó

Para aumentar el efecto de los fármacos hay que procurar mejorar todos los parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y terapéuticos del principio activo en cuestión. Por ello, la nanotecnología, desde la reducción del tamaño de partícula a la escala nanométrica, consigue mejorar el uso del medicamento desde numerosas vertientes, por ejemplo, aumentando la estabilidad, absorción, biodisponibilidad, distribución específica, evitando degradación metabólica y secuestro enzimático, evitando efectos tóxicos e indeseables del principio activo y buscando la selectividad con el órgano diana.

Introducción

Los nuevos sistemas de administración de medicamentos persiguen el objetivo de hacer llegar el fármaco a un lugar concreto del organismo con una velocidad adecuada, debiendo permanecer en la región deseada durante un determinado periodo de tiempo a una concentración establecida (Figura 1).

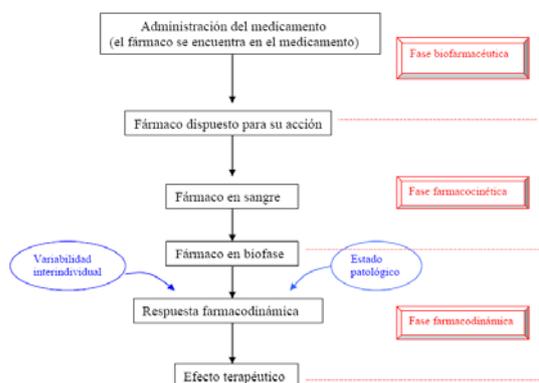


Figura 1. Evolución del fármaco en el organismo

Si el lugar de acción fuera el lumen intestinal, una mucosa o el estrato córneo, etc, cabría hablar de una liberación extratisular (están implicados procesos de absorción); por el contrario, si fuera un tejido concreto, un órgano o una célula, se trataría de una liberación intratisular o incluso intracelular (están implicados procesos de distribución). Se distinguen, por tanto, dos alternativas: las que controlan la liberación del fármaco, ya sea en velocidad o en su localización, y aquellas

que facilitan la distribución a una zona concreta del organismo (Figura 2).

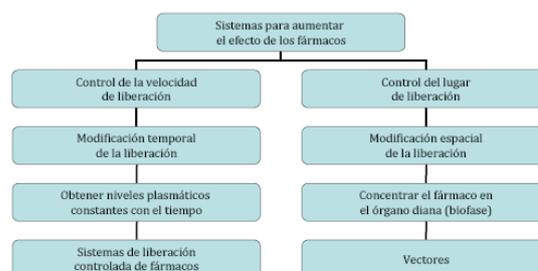


Figura 2. Sistemas para aumentar el efecto de los fármacos.

Nanotecnología en Sistemas de Liberación de Fármacos

La Nanotecnología ha proporcionado nuevos caminos para la innovación y el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos con un gran potencial en medicina. Debido a que el tamaño de partícula, como se muestra en la figura 3, es decisivo en el proceso de absorción del fármaco, la nanotecnología juega un papel muy importante a este respecto al reducir el tamaño de partícula del fármaco a la escala nanométrica.

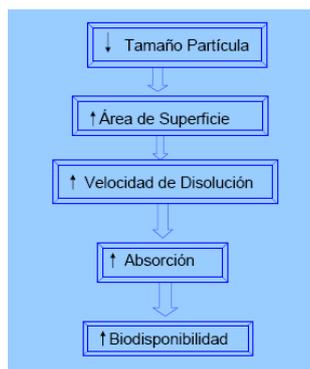


Figura 3. Estrategia que siguen los Sistemas de Liberación de Fármacos.

Los nanosistemas que controlan la liberación tienen como objetivo fundamental mejorar la administración de fármacos aumentando su biodisponibilidad (velocidad y magnitud a la cual un principio activo, liberado a partir de la forma de dosificación, alcanza la circulación sistémica), reduciendo sus efectos secundarios, y prolongando el efecto terapéutico de estos al mantener durante más tiempo las concentraciones plasmáticas en el organismo entre la máxima segura y la mínima efectiva. Mediante nanosistemas de liberación controlada es posible mantener la concentración de un fármaco entre esos dos límites durante un largo periodo de tiempo con una única dosis.

Un ejemplo de nanosistemas de liberación de fármacos son las nanosuspensiones. Las nanosuspensiones son partículas de principio activo (principalmente insolubles en agua) de tamaño nanométrico estabilizadas por un surfactante. Su ventaja principal es el aumento de la biodisponibilidad, no sólo por la reducción del tamaño de partícula, como se comentaba anteriormente, sino también por superar la problemática que se plantea con los fármacos insolubles en agua.

Nanotecnología en Vectorización de Fármacos

Otras de las posibilidades para aumentar el efecto de los fármacos es la vectorización,

es decir, que el fármaco se distribuya específicamente en el órgano donde debe actuar, manteniéndose aislado del resto del organismo.

Se debe recordar que en una terapia convencional, al distribuirse el fármaco por todo el organismo, la distribución no selectiva es la responsable de que sólo una fracción, más o menos importante, de la dosis administrada pueda alcanzar el lugar diana, mientras que el resto se distribuye a otros órganos o tejidos, con el consiguiente riesgo de inactivación o de que aparezcan efectos secundarios indeseables debido a la mayor dosis que hay que administrar.

También hay que señalar que para ejercer su acción, los fármacos deben atravesar una serie de membranas y entornos hostiles, y muchas veces su ineficacia o toxicidad es el resultado de una estructura química poco adecuada para transitar con facilidad a través de las diferentes estructuras del organismo. Estos nanosistemas (o vectores) permiten mejorar ese tránsito. Es importante destacar que el desarrollo de la nanotecnología ha impulsado notablemente la preparación de nanosistemas capaces de circular mucho más fácilmente por el organismo. Incluso algunos de ellos actúan de un modo “inteligente” respondiendo a señales de su entorno inmediato, como cambios en el pH, fuerza iónica o temperatura, o a estímulos externos (radiofrecuencia, ultrasonidos, campos magnéticos, etc).

Son numerosas las ventajas que presentan estos nuevos sistemas de administración de medicamentos. En primer lugar estos nanosistemas permiten vectorizar fármacos hacia órganos, tejidos e incluso estructuras subcelulares, impidiendo que la molécula activa sea atacada por el sistema fagocítico mononuclear. En segundo lugar, la selectividad por determinados órganos va a

disminuir o evitar la aparición de efectos indeseables y tóxicos en el paciente. También es importante resaltar el papel que ejercen los sistemas transportadores en la protección de las moléculas del fármaco frente a la degradación química o enzimática, que pudieran sufrir en determinadas zonas del organismo.

Además, el control de distribución del fármaco a lugares concretos del organismo, mejorará la respuesta terapéutica, aumentando la potencia de los fármacos y permitiendo una mayor eficacia incluso utilizando dosificaciones más bajas. De este modo, se reducen efectos no deseados y se optimiza el binomio riesgo/beneficio para el paciente.

En cuanto a las vías de administración de estos nanovectores, se puede destacar que es principalmente por vía intravascular, tanto intravenosa como intraarterial; y por vía extravascular pero de forma dirigida, es decir, administrándolo cerca del lugar diana, como puede ser por ejemplo una administración intraarticular, intraocular, o intracraneal.

Los nanovectores se componen principalmente de un fármaco o principio activo, como puede ser un antineoplásico, antiinfeccioso, inmunomodulador, enzimas o genes (terapia génica); y de un nanotransportador, es decir, una nanopartícula, ya sea polimérica o metálica.

Destacan las nanopartículas poliméricas, que se han investigado mucho como vectores o transportadores de fármacos. Las nanopartículas se caracterizan por un rango de tamaño que va de 1 a 100 nm, y porque exhiben unas propiedades físico-químicas únicas. Consisten en una matriz polimérica, formada normalmente por un polímero, o mezcla de polímeros, biodegradable y biocompatible, y una molécula bioactiva, es decir, el fármaco. Esta molécula bioactiva

puede estar tanto atrapada en la red polimérica como adsorbida en su superficie, en cuyo caso hablaríamos de nanosferas; o bien puede disponerse formando un núcleo rodeado de una membrana polimérica, por lo que hablaríamos de una nanocapsula.

La liberación del fármaco a la diana biológica (célula o tejido) cuando éste se encuentra “encerrado” en la matriz polimérica, esta regulada por un proceso de difusión (Figura 4), ya sea por el hinchamiento (A) o la degradación (B) del nanotransportador cuando entra en contacto con el medio externo. Una liberación más específica es la que tiene lugar como respuesta a un estímulo externo (C), debido a que el nanotransportador experimenta un cambio en sus propiedades como consecuencia de un cambio en las condiciones ambientales, como puede ser un cambio de pH o temperatura, o la presencia de un campo magnético.

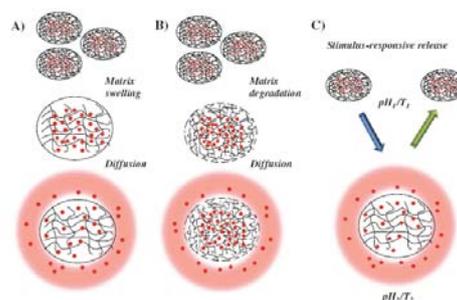


Figura 4. Difusión del fármaco desde nanopartículas mediado por: A) Hinchamiento de la matriz; B) Degradación de la matriz; C) Estímulo externo.³

El más específico de todos los mecanismos de liberación es aquel que tiene lugar en los nanovectores de tercera generación, como consecuencia de un reconocimiento específico receptor-identificador, donde el identificador puede ser, por ejemplo, un anticuerpo afín al tejido o la célula diana. Esta especificidad permitirá una mayor retención en el tejido o célula diana y por tanto un menor aclaramiento o eliminación, por lo que la cantidad de dosis administrada se verá disminuida con respecto a las formas de dosificación tradicionales.

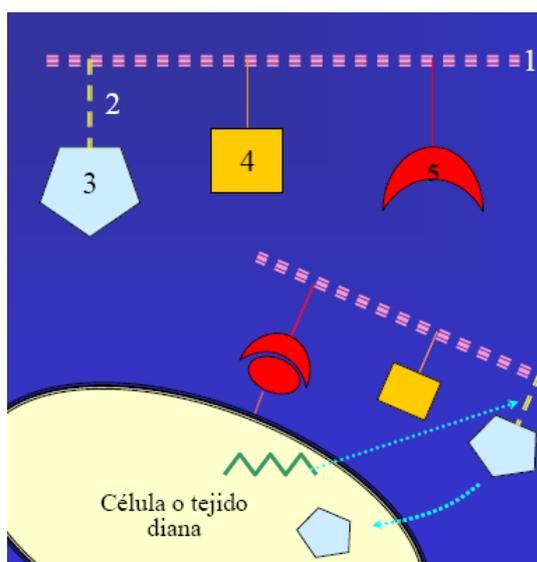


Figura 5. Liberación de fármaco desde el nanovector mediante reconocimiento específico receptor-identificador: 1) Vector o transportador; 2) Resto reactivo; 3) Principio activo; 4) Resto hidrófilo; 5) Resto localizador.

Conclusiones

En resumen, mediante la elaboración de estos dispositivos se consigue mejorar el uso del medicamento desde numerosas vertientes, incidiendo sobre aspectos farmacocinéticos: protección frente a la degradación presistémica, metabolización o eliminación innecesarias, liberación selectiva y masiva del fármaco en el lugar elegido, control de la velocidad de absorción, obtención de niveles plasmáticos y tisulares sostenidos y terapéuticos, con

menores fluctuaciones entre el máximo y el mínimo, distribución tisular más selectiva, bloqueo de acceso a tejidos donde no es requerido; aspectos farmacodinámicos: disminución de la dosis a administrar, niveles tisulares prácticamente constantes; aspectos terapéuticos: mayor control de dosificación en rangos terapéuticos estrechos, menor incidencia de reacciones adversas y otros aspectos relativos al paciente como la mayor comodidad, debido a la disminución del número de administraciones y un mejor cumplimiento del tratamiento.

La introducción de la vectorización en clínica se encuentra en total congruencia con la tendencia a individualizar el tratamiento para cada paciente, situación que se irá alcanzando progresivamente a medida que sigan avanzando las tecnologías de diagnóstico.

Referencias

- 1)Hernandez G.Tratado de Medicina Farmacéutica.Ed Médica Panamericana.2011.p.125-132.
- 2)Rabasco A. Avances en Tecnología Farmacéutica: vectorización de fármacos. XIII Congreso Nacional Farmacéutico.Granada. 2002.
- 3)RosadoE, Sepulveda H, Reis R. Controlled Delivery System:From Pharmaceuticals to Cells and Genes. Pharma Res.2011



Artículo realizado por
Sara Borrego González

NANO-ROBOCOP YA NO ES CIENCIA FICCIÓN

La tecnología ha permitido la creación de dispositivos mecánicos que insertados en los seres humanos pueden ayudar a la curación o tratamiento de enfermedades. Esa tecnología se puede llevar a escala nanométrica (1×10^{-9} m) y crear dispositivos tan pequeños que mejoren los actuales, como los nanoelectrodos, o la creación de nuevos, como los nano-robots, para tratar enfermedades como el parkinson.

La película de Robocop o Terminator crearon secuela allá por los años 80s. Se basaban en seres denominados cyborgs que estaban compuestos por elementos orgánicos y dispositivos mecánicos (cibernético + orgánico). En los cyborgs, los dispositivos mecánicos mejoran las capacidades de la parte orgánica mediante tecnología. Actualmente, en el siglo XXI, se pueden utilizar dispositivos mecánicos para curar las deficiencias de las personas como, por ejemplo, el parkinson o el alzheimer. Esos dispositivos pueden ser desarrollados mediante nanotecnología que, emplea materiales poliméricos para diseñar dispositivos con una organización funcional a escala nanométrica (1-100 nm) que son capaces de interactuar con los sistemas biológicos a nivel molecular

La enfermedad del Parkinson afecta al 1% de la población mayor de 65 años de edad. Es una enfermedad neurodegenerativa en la que existe una degeneración de las neuronas que producen dopamina (dopaminérgicas) de la pars compacta de la sustancia negra. Este núcleo mesencefálico inerva el estriado y es el responsable del control del movimiento voluntario; de ahí sus síntomas, temblor, bradiquinesia, rigidez e inestabilidad postural. Todos estos movimientos anormales se deben a la deficiencia de dopamina en el cerebro, la cual es un neurotransmisor responsable de transmitir las señales eléctricas necesarias

para la movilidad. La terapia con este neurotransmisor sería lo más lógico, el problema es que la dopamina no puede pasar del torrente sanguíneo al cerebro debido a la barrera hematoencefálica. Esta barrera permite la entrada de moléculas lipofílicas pero no de grandes moléculas cargadas o hidrofílicas. En el tratamiento del parkinson, la nanotecnología ha desarrollado grandes avances, algunos son dispositivos mecánicos como los nanoelectrodos y nano-robots.

Una terapia para el parkinson es la estimulación cerebral profunda que consiste en la estimulación eléctrica en áreas específicas del cerebro que controlan el movimiento y bloquean las señales nerviosas anormales. Para ello se puede utilizar un electrodo que se ha disminuido a escala nanométrica para aumentar la eficacia del proceso, ya que aumenta la resolución espacial, temporal y la sensibilidad, además de mejorar la estimulación. El electrodo está compuesto por nanotubos de carbono organizados a modo de array o chip, similar a los dispositivos eléctricos.

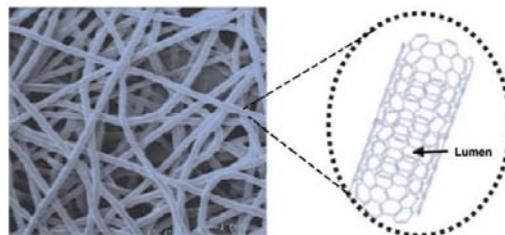


Figura 1. Estructura de nanotubos de carbono¹

Como se observa en la figura 1, los nanotubos son estructuras tubulares cuyo diámetro es de la orden de un nanómetro. Aunque son de un grosor de 1/50.000 veces un cabello humano, estos dispositivos nanométricos se encuentran entre las fibras más rígidas y fuertes de todas las conocidas y, además, son unos excelentes conductores de la electricidad. Este electrodo de nanotubos se inserta en las zonas del cerebro con deficiencia de neuronas dopaminérgicas, así, servirá como sustrato físico y como el estímulo eléctrico deficiente. El electrodo es capaz de monitorizar la señal eléctrica, la cantidad de dopamina y promover la estimulación de las neuronas.

Por otro lado, encontramos como terapia del parkinson, entre otras, los nano-robots. Éstos son biomáquinas de reparación que viajarán a través de la sangre, capaces de actuar sobre el ADN, modificar proteínas o incluso destruir células completas, como tumores. Estos nanorobots son controlables y pueden responder a los estímulos, ya que son capaces de actuar, detectar, señalar y procesar información para interactuar con las células. Existen numerosos diseños de nano-robots, algunos pueden ser células artificiales, o sea, células normales modificadas. La creación de nano-robots a partir de células madre neuronales puede ser una buena terapia para el parkinson, ya que se ha demostrado que al implantar células madre en el cerebro se generan neuronas dopaminérgicas. Esto se observa ya que se ha obtenido la reinervación de las neuronas del estriado y ha mejorado la movilidad relacionada con la falta de

dopamina. Para la creación del nano-robot, estas células madre sufren un proceso antes de introducirlas en el cerebro. El nano-robot permite que la célula madre neuronal, tras su implantación, se dirija hacia las zonas del cerebro con escasez de neuronas dopaminérgicas y estimular su crecimiento axonal en la dirección correcta. Así, se irán reemplazando las neuronas apoptóticas o no funcionales por neuronas nuevas que se podrán integrar progresivamente en la estructura celular impidiendo la degeneración del cerebro.

Aunque no lleguemos a tener superpoderes como los fantásticos seres cyborgs, la nanotecnología juega un papel importante en la creación de dispositivos para la terapia de enfermedades. No sólo se crean dispositivos mecánicos, la nanotecnología ha permitido la obtención de nanopartículas y nanoliposomas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e introducir genes en las células diana para la terapia del parkinson.

Referencias

¹ G. Modi, V. Pillay, y Y. Choonara, *Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanotechnology. Annals of the New York academy of Sciences*, 1184 (2010) 154–172

Bibliografía

G. Modi, V. Pillay, y Y. Choonara, *Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders. Progress in Neurobiology* 88 (2009) 272–285

J.A. Parga Martín. *Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células madre neurales. Tesis doctoral, Universidad Santiago de Compostela.*



LOS FULLERENOS

Artículo realizado por Nieves Lara Ureña.

Los fullerenos son formas estables del carbono que se han vuelto populares entre los químicos, pues tienen una gran belleza estructural y son versátiles para la síntesis de nuevos compuestos.

Hasta los años ochenta las únicas dos formas alotrópicas conocidas del carbono eran el diamante y el grafito. Pero en 1985 R. Curl, H. Kroto y R. Smalley, realizando experimentos en los que trataban de convertir carbono gaseoso en partículas, descubrieron de forma inesperada que el carbono podía existir en forma de esferas que eran muy estables, a las cuales llamaron fullerenos, en honor del arquitecto R. Buckminster Fuller (Figura 1).

El fullereno más conocido es el C₆₀, formado por 60 átomos de carbono. Recibe el nombre de buckminsterfullereno y su estructura es semejante a la de un balón de fútbol, con 20 hexágonos y 12 pentágonos.

Hay otros fullerenos como el C₇₀, cuya forma es similar a la de un balón de fútbol americano.

La importancia que tiene el descubrimiento de estos tipos de moléculas es que abren un nuevo campo de posibles aplicaciones, como por ejemplo la formación de superconductores, pues su capacidad de aceptar electrones hace que se unan a metales como el potasio, formando un material cristalino que a cierta temperatura

se comporta como superconductor. También pueden ser usados como catalizadores en procesos químicos, pues pueden tomar electrones y desprenderse de ellos con facilidad.

Los fullerenos pueden tener aplicaciones ópticas, pues por lo general cambian sus propiedades bajo la acción de la luz ultravioleta y esto puede usarse en fotolitografía. Podemos usar los fullerenos también como lubricantes, pues las esferas hacen más fácil el deslizamiento entre superficies.

Si hacemos alguna modificación en el método de obtención de los fullerenos, podemos obtener los nanotubos de carbono, que son las tuberías más pequeñas del mundo y que tienen gran utilidad en la industria electrónica. Podemos usarlos también para producir productos farmacéuticos y en otras aplicaciones industriales.

En 2010 la NASA confirmó la existencia de fullerenos en el espacio. Al usar la visión infrarroja sensible del telescopio Spitzer confirmaron la presencia de C₇₀ en la

nebulosa planetaria. Con estas observaciones se demostró que los fullerenos estaban en moléculas con mucho hidrógeno, al contrario de lo que creían sus descubridores. Los astrónomos creen que los fullerenos son creados en las capas exteriores de una estrella, como nuestro sol, y posteriormente son expulsados al espacio después de una explosión de las mismas.

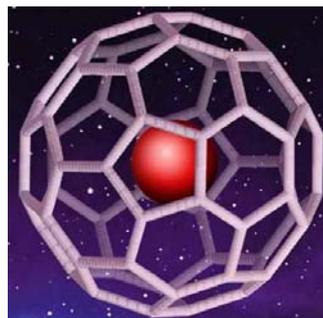


Figura 1: Fullerenos con gas noble en su interior.
<http://h-tecnobloggia.blogspot.com>



FUNCIONALIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

Artículo realizado por Carlos Gómez Marín

La funcionalización de nanopartículas es un campo en pleno auge ya que multiplica exponencialmente las posibilidades de aplicación de la nanopartículas en campos tan diversos como la medicina la industria o el medio ambiente. En este artículo pretendemos dar una pequeña visión sobre en que consiste la funcionalización de nanopartículas y como se puede llevar a cabo.

La funcionalización de nanopartículas consiste en el recubrimiento de la superficie de estas con ligandos que le confieran determinadas funciones o capacidades específicas, que se sumen a las propiedades intrínsecas de las nanopartículas ampliando exponencialmente su espectro de aplicación. Los ligandos pueden ser biológicos o no, sintéticos o naturales aportando funciones tan diversas como la afinidad por células cancerosas, fluorescencia, actividad enzimática, mayor resistencia, solubilidad en determinados sustratos, etc.

La funcionalización de una nanopartícula se puede llevar a cabo durante su proceso de síntesis, usando agentes que se unan a la superficie de la nanopartícula en formación. Sin embargo, suele ser preferible la funcionalización de la nanopartícula una vez esté ya sintetizada (post-

funcionalización), principalmente porque esta aproximación es más versátil, y porque muchas veces el ligando que aporta función no es compatible con el proceso de síntesis de la nanopartícula.

Existen diversas estrategias a la hora de funcionalizar una nanopartícula. Estas estrategias podríamos dividir las en dos grandes bloques, dependiendo de si se usan fuerzas covalentes o no covalentes. La funcionalización mediante fuerzas no covalentes se conoce también como “fisisorción” y consiste en la adsorción del ligando a la superficie de la nanopartícula mediante fuerzas no covalentes como pueden ser interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Un método conocido dentro de este tipo de estrategia es la “estabilización estérica” que, básicamente, consiste en el uso de polímeros o

surfactantes con afinidad por el nanomaterial de forma que sean capaces de adsorberse y recubrir la nanopartícula controlando su tamaño y evitando la agregación de unas contra otras, además de proporcionar una gran cantidad de sitios funcionales de manera que permitan la adición de otro tipo de compuestos (1).

Por otro lado están las estrategias basadas en uniones covalentes, es decir, el ligando posee sitios funcionales capaces de establecer enlaces químicos estables con el nanomaterial produciendo un recubrimiento más robusto y más permanente. Este tipo de estrategia se conoce como “quimisorción”. Dependiendo del tipo de nanomaterial necesitaremos que nuestro ligando tenga un tipo de grupo funcional, por ejemplo, para los metales necesitaremos grupos tiol, para los óxidos silanos y para los óxidos metálicos los fosfatos. También se puede modificar el nanomaterial para que tenga en superficie el grupo complementario al que tiene nuestro ligando para facilitarnos la tarea.

En general, una vez elegido el nanomaterial y el ligando el proceso de funcionalización normalmente sigue un procedimiento simple, donde el nanomaterial se sumerge en una solución que contiene el ligando, se espera a que ocurra la reacción, se lava el ligando en exceso y nos quedamos con el nanomaterial funcionalizado.

El uso alternativo de fisorción y quimisorción puede darnos mayores posibilidades, por ejemplo, podemos usar primero un polímero que se adsorba al nanomaterial para darle a las nanopartículas un tamaño adecuado y evitar su agregación, una vez hecho esto podemos utilizar un ligando deseado con el grupo funcional adecuado para el nanomaterial y que tenga una afinidad por este mayor o igual que el

polímero, de manera que lo sustituya total o parcialmente.

Sea cual sea nuestra estrategia para funcionalizar una nanopartícula, tenemos que tener en cuenta que la funcionalización con un ligando cambia drásticamente la química de su superficie. La elección del ligando y la estrategia de funcionalización debe ser un equilibrio entre obtener el máximo número de ligando asociado a la superficie de la nanopartícula, y que se preserve la estabilidad de la misma en su medio de dispersión. Muchas veces podemos modular la estabilidad jugando con el enlace de unión entre el ligando y la nanopartícula. Otro problema importante al que nos enfrentamos cuando funcionalizamos una nanopartícula es determinar el número final de ligandos que han quedado adheridos a su superficie, cuestión determinante para una posible aplicación comercial de la misma (2).

En resumen, la posibilidad de funcionalizar una nanopartícula con multitud de ligandos, multiplica sus posibles aplicaciones tanto en medicina como en la industria y medio ambiente. Si bien funcionalizar una nanopartícula no es un proceso sencillo, y requiere tener en cuenta multitud de factores como el nanomaterial, el ligando, el medio de dispersión, el propio proceso de funcionalización, etc.

Referencias

¹. Xin Wang, Li Hong Liu, Olor Ramstron and Mingdi Yan. *Engineering Nanomaterial Surfaces for Biomedical Applications. Exp Biol Med* 2009 Oct;234(10):1128-39

². Thierry Gacoin. *Nanoparticles: Functionalization and elaboration of materials. NATO Science Series* 2005; 204:217-227



Artículo realizado por
Francisco Javier Calero Cuenca

QUANTUM DOTS PARA EL ESTUDIO DE PROCESOS A NIVEL CELULAR

Los quantum dots son cristales de tamaño nanométrico, luminiscentes y semiconductores, que presentan unas propiedades químicas y físicas únicas debido a su tamaño y su estructura. Estas nanopartículas emiten en diferentes longitudes de onda, en un amplio rango del espectro, dependiendo de su tamaño y composición química. Actualmente suponen una mejora con respecto a los fluoróforos orgánicos comunes, por ejemplo, por su mayor estabilidad, y son utilizados en técnicas de visualización, detección y marcaje.

Los quantum dots (QDs) son cristales esféricos de tamaño nanométrico (10^{-9} metros), de entre 2 y 10 nm de diámetro. Se pueden hacer de casi todos los metales semiconductores como el sulfuro de cadmio o el seleniuro de cadmio y también de aleaciones y otros metales. (1)

En cuanto a su estructura, los QDs están formados por un núcleo semiconductor, recubierto por una "cáscara" que mejora las propiedades ópticas, seguida de una última capa que mejora la solubilidad en disoluciones acuosas (Figura 1)

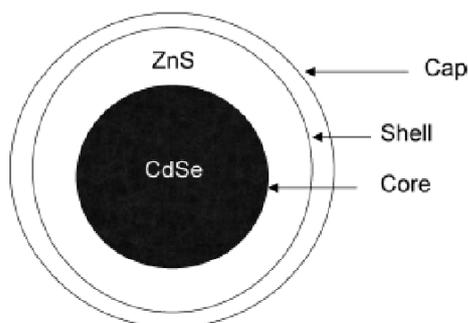


Figura 1. Representación esquemática de un quantum dot. (1)

Debido a sus propiedades luminosas y fotoestabilidad, los quantum dots superan el inconveniente principal de los fluoróforos orgánicos comunes, el **fotobleaching** (pérdida de fluorescencia progresiva con el tiempo).

Debido a su tamaño nanométrico, los quantum dots son muy útiles en multitud de

aplicaciones a nivel molecular y celular. Por ejemplo, pueden funcionar como herramientas para la observación de moléculas individuales en células vivas, lo que sería de gran utilidad para estudiar la distribución espacio-temporal de biomoléculas en su ambiente nativo.

Un ejemplo más concreto de aplicación de los QDs es su uso para marcaje y visualización *in vivo* de tumores. Se pueden desarrollar QDs funcionalizados con anticuerpos dirigidos contra un marcador de células tumorales, de manera que estas nanopartículas se acumularán en el tumor, gracias a dicho anticuerpo y gracias también a la mayor permeabilidad y retención de la vasculatura del tumor. Esta técnica junto con la microscopia intravital multifotón (técnica de imagen que permite la monitorización continua y no invasiva de procesos moleculares y celulares en tejidos vivos con una resolución de 1-10 μm), mejora el estudio de la patofisiología del cáncer. (1)

Por otro lado, los QDs pueden ser utilizados para estudiar los procesos biológicos a nivel molecular en el interior de células vivas, lo que supone un gran avance en el campo de la biología celular. La mayoría de las técnicas actuales están limitadas a estudios *in Vitro* y los QDs además introducen las ventajas de su brillo, fluorescencia estable y su tamaño. (2)

De este modo, estas nanopartículas pueden ser usadas, por ejemplo, para el estudio de la dinámica de proteínas de membrana a nivel individual, o para medir el movimiento de moléculas motoras individuales en el citoplasma.

Uno de los problemas que pueden presentar los QDs es su internalización en la célula. A veces quedan atrapados en la ruta endocítica; pueden formar agregados en el citoplasma y en otros casos, una cantidad incontrollable de nanopartículas se depositan en zonas inespecíficas del citoplasma, con el consiguiente ruido de fondo que originaría esto.

Para solucionar este problema, investigadores de la Universidad de Illinois han desarrollado una nanoaguja de nitruro de boro (2), capaz de penetrar la membrana celular y depositar una cantidad mínima de carga, en este caso QDs, en células vivas (Figura 2); con lo que se consigue una “entrega” selectiva de un pequeño número de QDs en el interior del citoplasma o del núcleo de células vivas. Estos QDs son detectados y rastreados, de manera que se puede estudiar su dinámica en el citoplasma y también en el núcleo, proporcionando información sobre la heterogeneidad biofísica del ambiente celular. (2)

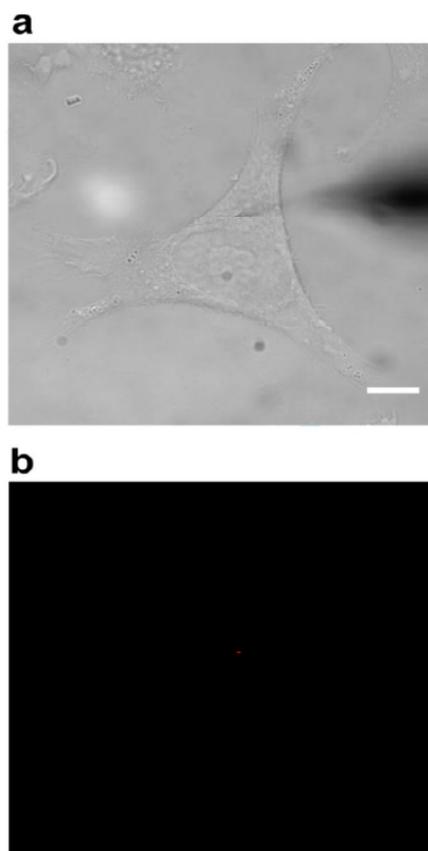


Figura 2. Introducción de QDs en el citoplasma de células HeLa. **a**: microscopía óptica, nanoaguja penetrando la célula y depositando QDs **b**: fluorescencia de QDs. (2)

Esta tecnología permite un amplio rango de nuevos experimentos biológicos a nivel de una sola célula y puede suponer un gran cambio en el abordaje de las investigaciones en biología celular.

Referencias

1. Younes Ghasemi, Payam Peymani, Saba Afifi. *Quantum dots: magic nanoparticle for imaging, detection and targeting. Acta Biomed.* 2009; 80: 156-165.
2. Kyungsuk Yun, Sungsoo Na et al. *Mechanochemical Delivery and Dynamic Tracking of Fluorescent Quantum Dots in the Cytoplasm and Nucleus of Living Cells. Nano Lett.* 2009; 9(5): 2193-2198



Artículo realizado por
Beatriz León Jiménez.

LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y SUS PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS

La plata ha sido usada desde tiempos inmemoriales en sus diversas formas (nitrato de plata, sulfadiazina de plata, plata metálica, etc.) en diversos campos, entre ellos la medicina. La Nanotecnología ha permitido grandes logros en el uso de estos materiales, ya que, por ejemplo en el caso de los metales, la capacidad de poder modularlos a su tamaño “nano” les confiere propiedades ópticas, físicas y químicas drásticamente diferentes, que junto con las propiedades naturales del material, hacen de estas nanopartículas una herramienta de trabajo de gran utilidad en diversas áreas. Uno de estos casos son las nanopartículas de plata, las cuales gracias a su capacidad bactericida, entre otras, se encuentran en la actualidad en el punto de mira de muchas líneas de investigación.

La Nanotecnología es el campo de la ciencia aplicada dedicado a la manipulación de la materia a una escala nanométrica, siendo un nanómetro la milmillonésima parte de un metro (10^{-9} m). Se consideran nanopartículas a todas aquellas partículas cuyo tamaño se encuentra en el rango de 1 a 100 nanómetros. El tamaño de nanopartícula confiere a los materiales propiedades ópticas, físicas y químicas características, lo que hace que el uso de estas partículas sea un punto importante de estudio en la actualidad en diversos campos.

El conocimiento de esto, junto con los avances en Biotecnología, pueden permitir la fabricación de bionanomateriales que no sólo nos ofrezcan las propiedades innatas del material sino, además, las características propias de lo “nano”, permitiendo así numerosas ventajas que pueden ser usadas en muchas aplicaciones. Un ejemplo de ello serían las nanopartículas metálicas, las cuales muestran notables propiedades antimicrobianas contra bacterias, virus y otros microorganismos, gracias a la gran relación superficie-volumen que presentan¹. Entre ellas se encuentran las nanopartículas de plata, que gracias a su gran capacidad antibacteriana, además de la baja toxicidad que presenta su uso en células humanas, su alta estabilidad térmica y su baja

volatilidad, son en la actualidad un foco importante en la investigación para tratamientos de medicina (sobre todo en el tratamiento de quemaduras), materiales dentales, materiales de revestimiento de acero inoxidable, industria textil, tratamiento de aguas, lociones solares, etc. Estos estudios son de sumo interés, ya que la existencia de las múltiples enfermedades infecciosas causadas por distintas bacterias, y el hecho de que éstas desarrollen resistencia frente a los antibióticos, han hecho necesaria la búsqueda de nuevos agentes antibacterianos en otros escenarios.

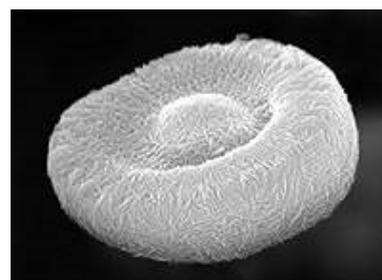


Figura 1. Nanopartícula de plata³.

La capacidad antimicrobiana de la plata se conoce desde el siglo XIX, donde ya venía siendo usada para potabilizar el agua y en el tratamiento de heridas y quemaduras, enfermedades venéreas, fístulas, etc. Pero, ¿cómo actúan?

Aunque su capacidad es conocida desde hace cientos de años, el modo de acción se

encuentra en estudio en la actualidad, sin conocerse aún en su totalidad. Los estudios recientes establecen la plata como “oligodinámica”, ya que es capaz de producir su efecto bactericida a concentraciones muy bajas. Se ha visto que esta capacidad bactericida se debe a que los iones de plata son muy reactivos frente a sustancias como proteínas, enzimas, ADN, ARN, etc., debido a las interacciones que se producen entre los iones de plata y grupos funcionales tipo tiol, fosfato, amina, etc., presentes en estas moléculas². Por ejemplo, el modo de acción en diferentes bacterias gram-negativas, como *Escherichia coli*, ha sido estudiado en profundidad usando técnicas que permiten observar imágenes a escala nanométrica, viéndose un efecto bactericida muy fuerte cuando las nanopartículas poseen un tamaño entre 1 y 10 nm; estas nanopartículas se pegan a los grupos funcionales ricos en fósforo y azufre de las proteínas de la membrana externa de la bacteria desestabilizándola, y modificando así la permeabilidad y la función respiratoria de la bacteria. Además, pueden penetrar en el interior y dañar compuestos que también presenten dichos grupos funcionales, como por ejemplo el ADN, que se condensa de manera que es imposible la transcripción.

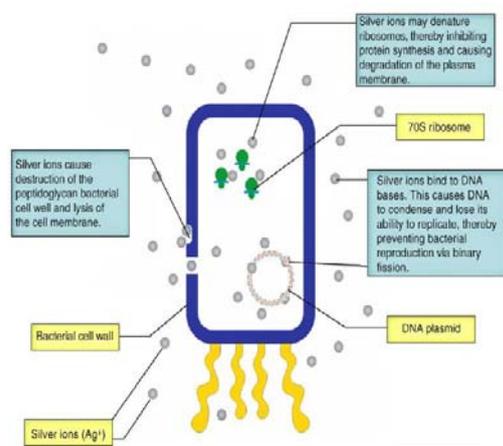


Figura 2. Mecanismo de ataque de las nanopartículas de plata. Los iones que liberan se unen a la pared, membrana externa y componentes citoplasmáticos impidiendo su correcto funcionamiento⁴.

Por último, las nanopartículas liberan iones Ag^+ que aumentan este efecto bactericida, provocando finalmente la muerte celular. En cambio, no se observa lo mismo en bacterias gram-positivas: estudios realizados en *Staphylococcus aureus* demuestran que las nanopartículas de plata dañan a la bacteria, pero lo hacen en una proporción mucho menor que en el caso de las gram-negativas; esto se debe a que la pared celular de peptidoglicano que poseen las gram-positivas, actúa como sistema de defensa que protege a las bacterias de la penetración masiva de los iones de plata en su interior, por lo que en este caso posiblemente no sería suficiente con las nanopartículas de plata para acabar con una infección bacteriana.

Estas grandes ventajas que presentan las nanopartículas de plata permiten hoy día, como ya mencionamos anteriormente, su aplicación en diferentes campos:

- Tratamiento de aguas residuales.
- Tratamiento de quemaduras e infecciones, y protección de artilugios usados en medicina (mascarillas, implantes, prótesis, materiales dentales, catéteres, etc.).
- Fabricación de textiles, cremas, etc. con protección antimicrobiana.
- Desinfección de productos.
- Fabricación de envoltorios de alimentos.
- Protección de fachadas y monumentos.

A pesar de que los estudios sobre su funcionamiento continúan, además de las investigaciones sobre la posible toxicidad en humanos y la posible contaminación medioambiental que puede provocar su uso a largo plazo, todo este conocimiento sobre la propiedad bactericida de las nanopartículas de plata permite una alternativa en el uso de agentes antibacterianos, y abre un camino de gran interés desde el punto de vista de sus aplicaciones.

Referencias

1. Rai M, Yadav A, Gade A. *Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials*. Elsevier 2009; 27:76-83.
2. Monge M. *Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas*. An. Quím. 2009; 105(1): 33-41.
3. Ecuadorciencia.org.
4. Chaloupka K, Malam Y, Seifalian A.M. *Nanosilver as a new generation of nanoprodukt in biomedical applications*. Trends in Biotechnology 2010; 28(11): 580-588.



SOY DIABÉTICO, ¿ME HACES UN TATUAJE?

Artículo realizado por Desiré García Pichardo

Puede que este título despiste un poco, ¿queréis una pista? El artículo se centra en la nanotecnología. ¿Nanotecnología? ¿Qué relación tienen los tatuajes, la nanotecnología y las personas diabéticas? Pues a simple vista ninguna, pero esta es la idea que rondó por la cabeza de unos investigadores del Instituto Tecnológico de Massachussets, y que se está haciendo realidad. Se basa en el desarrollo de una tinta que contiene nanoestructuras y que, inyectada bajo la piel, permite medir con exactitud el nivel de glucosa en sangre.

Todo el mundo conoce cual es el alcance de la diabetes, ya sea tipo 1 o 2, una enfermedad que afecta a una gran cantidad de personas en el mundo. Esta enfermedad requiere un estricto control del nivel de glicemia, debido a que la administración exógena de insulina va a depender de los valores de concentración de glucosa en sangre en el momento, para así evitar complicaciones.

Actualmente los diabéticos se controlan los niveles de glucosa mediante glucómetros, que requieren la extracción de sangre del paciente varias veces al día, siendo un método invasivo.

Existen métodos para la medición continua de glucosa, basados en sensores implantados en la piel, aunque el principal problema de este tipo de sistemas es la baja precisión de la medida. Para medir la concentración de glucosa estos dispositivos

están basados en la medición del nivel de glicemia de forma indirecta, mediante la reacción de la glucosa con la enzima glucosa oxidasa, siendo finalmente monitorizado los niveles de peróxido de hidrógeno (uno de los productos finales de la reacción).

La revolución llega ahora de la mano de Paul Barone, un investigador posdoctoral del Instituto Tecnológico de Massachussets, y el prestigioso profesor Michael Strano. El éxito de su idea se basa en el diseño de un sistema de monitorización de glucosa que eliminaría la actual necesidad de las extracciones periódicas de sangre, sumándole a ello la obtención de lecturas más precisas.

La tecnología que ofrecen estos investigadores tiene como punto de partida unos sensores basados en nanotubos de

carbono envueltos en un polímero que es sensible a la concentración de glucosa. El



Figura 1. Ejemplo de cómo sería el resultado final del tatuaje sensor de la concentración de glucosa.

polímero es un hidrogel biocompatible, que posee asociada la enzima apo-glucosa oxidasa, una forma inactiva de la enzima glucosa oxidasa, al eliminarle uno de sus cofactores. Cuando este sensor detecta glucosa los nanotubos fluorescen, pudiendo cuantificar esta medición gracias a un detector de luz infrarroja que se pone cerca de la piel.

Lo más curioso de todo es que están desarrollando una tinta con estas nanoestructuras, para así poder inyectarla bajo la piel en forma de un tatuaje,

permitiendo así la medición de glucosa de forma continua (ver Fig.1).

Aunque el invento parece ser muy ventajoso, siempre existen contraindicaciones y preguntas sin resolver, como por ejemplo si el nivel de glucosa en la piel es indicativo del nivel de glucosa en sangre. Otra cuestión es que las nanoestructuras no puedan provocar ningún tipo de respuesta inmune en el organismo, ya que podría proporcionar medidas erróneas, además de los peligros que conllevaría para la salud. Otro asunto que apuntan los investigadores es que la efectividad del tatuaje sería para unos 6 meses, siendo esto una clara desventaja, al tener que hacerse los pacientes un nuevo tatuaje de forma periódica.

Bibliografía

<http://web.mit.edu/press/2010/glucose-tattoo.html>
(Página web de noticias del MIT)

Barone, PW et al. Modulation of single-walled carbon nanotube photoluminescence by hydrogel swelling. *ACS Nano* 2009 12: 3869-77



¿CÓMO LO PEQUEÑO A VECES PUEDE SER TAN GRANDE?

Y es que, aunque parezca mentira, nunca podemos decir nunca, este es el caso de unas diminutas efectoras que son capaces de desarrollar diferentes acciones si puedes proporcionarles lo que necesitan.

Aunque esta pregunta sea un poco inesperada y algo repentina, ¿no habéis pensado nunca en cómo cosas tan pequeñas pueden tener efectos tan grandes y a la par importantes? Pues de eso justamente es de lo que va a tratar mi artículo. La verdad es que no es mucha la experiencia que tengo al respecto, pero sí que, para mí, descubrir el universo nanotecnológico ha sido algo gratificante a la vez que sorprendente, y es que el mundo de la nanotecnología es un universo por explotar. Para empezar definiremos qué es la nanotecnología, que no es más que el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia en la nano-escala, y la explotación de fenómenos y propiedades de la materia en la misma (1-100 nm). Como podréis imaginar, las aplicaciones en general de esta disciplina son muy amplias, pudiéndose utilizar en muchos campos diferentes, pero la más apasionante y la que más me llama la atención es la relacionada con el campo de la medicina, es por ello que me centraré en la utilización de nanopartículas metálicas en nanomedicina.

Aunque parezca que siendo tan pequeñas sus capacidades también serán reducidas no es sí, son especialmente interesantes debido, entre otras muchas cosas, a gran su proporción superficie/volumen, su superficie modificable, su estabilidad en agua y su capacidad multifuncional; esto hace que las posibilidades de trabajo en el

campo de la biomedicina, haciendo uso de las mismas, se amplíe cuantiosamente. Además, las propiedades fisico-químicas y biológicas de los nanomateriales ofrecen notorias oportunidades para estudiar y regular complejos procesos biológicos. Entre los nanomateriales, los de metales nobles (Ag, Au, y Cu) son muy especiales gracias a sus propiedades ópticas, debidas a oscilaciones de electrones resonantes en la superficie, lo que se conoce como plasmón de superficie (SPR), que aumenta notablemente el efecto de los campos electromagnéticos en su superficie. Por otra parte, controlando su tamaño y su forma, se puede cambiar modificar la posición del SPR, desplazándolo a diferentes longitudes de onda. Algunas de sus aplicaciones son la terapia fototermal, la imagen óptica y los sensores Raman.

Este tipo de nanopartículas posee una gran gran afinidad de los grupos tiol (SH), lo que permite funcionalizarlas.

Obviamente, el éxito muchas aplicaciones en procesos biológicos debe de ir, casi por regla general, acompañado de una entrada triunfal en la célula. Los nanomateriales encuentran en la célula una gran barrera, que es la membrana celular, una bicapa lipídica la cual se encuentra rodeada o embebida en ella proteínas. Los métodos de entrada en la célula pueden ser:

1) Entrada no específica por endocitosis, donde los nanomateriales

poseen una terminación en compartimentos endocíticos.

2) Microinyección directa de nanolitros del material en suspensión, que es un proceso complicado y solamente aplicable a algunas células en especial.

3) Electroporación, es decir, con la ayuda de un campo eléctrico aplicado externamente.

4) Entrada a través de dianas o mediada, basada en la funcionalización de las nanopartículas con el uso de agentes diológicos biológicas o promotores conocidos.

Por norma general, los materiales usados deben ser compatibles con los sistemas biológicos, además se requiere de una buena estabilidad en agua; con lo que una buena cubierta de la superficie debe satisfacer los siguientes requerimientos básicos:

- 1) prevenir a las nanopartículas de agregaciones indeseadas durante el tiempo que se encuentren almacenadas.
- 2) Que sean capaces de mantener una buena estabilidad en agua.
- 3) Conservar la funcionalidad del material.
- 4) Garantizar la biocompatibilidad para que alcancen sus dianas.

Después de ponernos en situación, pasaremos a ver algunas de las más importantes aplicaciones que poseen estas pequeñas grandes partículas.

Terapia Fototermal

El tipo de metal más utilizado en este tipo de tratamiento es el oro. La forma de la nanopartícula es importante, ya que permite modificar la posición del SPR y situarlo, por ejemplo en el IR, muy adecuado en estas aplicaciones. El efecto fototermal consiste en que la nanopartícula es capaz de absorber fotones y convirtiéndolos en fonones (cuasipartícula o modo cuantizado

de vibración importante por sus características térmicas y eléctricas), esto da lugar a un aumento de temperatura localizado alrededor de la nanopartícula capaz de destruir células. Aprovechando esta propiedad, se ha hecho uso de estas nanopartículas conjugadas con anticuerpos dirigidos capaces de dirigirlas células tumorales, de forma que una vez que las nanopartículas se localicen en las células tumorales, podrán ser irradiadas y utilizar su calor para destruir a las células. En la figura 1 se puede observar la comparación de haber irradiado a las células en presencia y ausencia de las partículas conjugadas, manteniéndose vivas las que no pasan por el tratamiento.

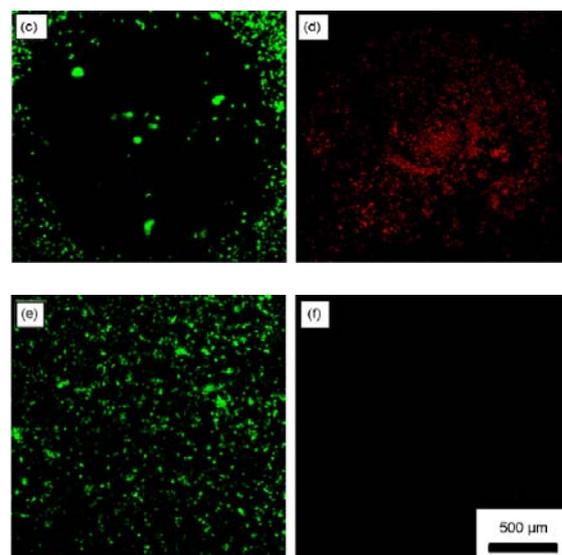


Fig.1 en las dos imágenes de arriba se observa en verde las células vivas y en rojo las que han muerto (han sido tratadas con las nanocajas), en las dos de abajo se ve en verde las vivas y en rojo que no se observa nada las muertas (sin tratamiento)¹

Detección óptica

En este caso hablaré sobre los nanorods (nanopartículas en forma de bastón), ya que poseen una característica clave y es que poseen un doble plasmón a longitudes de ondas diferentes y diferenciables, por lo que son muy adecuadas como sensores ópticos intracelulares. Con la utilización de estas

nanopartículas se ha logrado, por ejemplo, diferenciar con Raman entre células normales y células tumorales.

Seguimiento celular e imagen por resonancia magnética

Los primeros usos de esta técnica se centran en la producción de imágenes de alta calidad del cuerpo humano. En la práctica clínica, como es una técnica no invasiva, la cual usa campos magnéticos fuertes y radiación no ionizante, puede distinguir entre tejidos patológicos y no patológicos, sobre todo por diferencias anatómicas. Los desarrollos recientes de la imagen celular y molecular tienden al uso de nanopartículas como agentes de contraste en la imagen por resonancia magnética. En este tipo de aplicación se utilizan nanopartículas magnéticas (constituidas por magnetita), la imagen de resonancia magnética proporciona información sobre la migración temporal y espacial de las células marcadas con estos agentes de contrastes dentro de órganos y tejidos. Esta técnica puede ser utilizada en conjunto con la terapia celular, así como en la evaluación de nuevas terapias de fármacos.

Manipulación intracelular

La buena respuesta que tienen las nanopartículas magnéticas al control magnético hace que sea posible su manipulación por una fuerza magnética externa. La posibilidad de controlar este tipo de nanopartículas hace que se puedan realizar pruebas de funciones específicas de biomoléculas en sitios localizados, sin molestar a otros sitios de la célula.

Otra aplicación interesante es utilizar la combinación de quantum dots (que son nanopartículas semiconductoras fluorescentes) y nanopartículas metálicas, ya que de esta forma los movimientos intracelulares de las mismas pueden ser

seguidos con un microscopio de fluorescencia.

Terapia antitumoral

En este caso se plantea la utilización de nanopartículas metálicas conjugadas a agentes terapéuticos contra el cáncer. Una de las formas utilizadas para ello es hacer uso de un polímero que sea capaz de encapsular a la nanopartícula y al fármaco para formar nanocapsulas o nanomicelas (ver Fig 2).

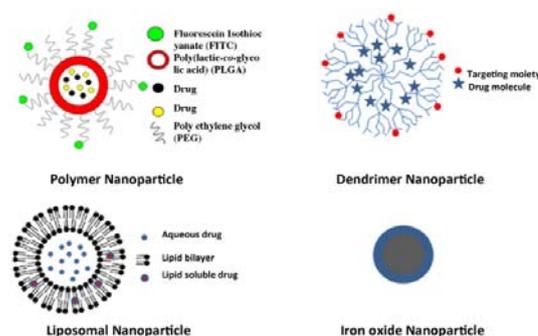


Figura 2. En esta imagen se puede observar diferentes tipos de nanopartículas, la primera está formada por polímeros que hacen que el fármaco quede en el interior, la segunda es de dendrímeros, la tercera está formada por un bicapa de lípidos y la tercera es una nanopartícula metálica, es decir, su corazón es metálico y a él se le pueden unir ligandos².

En ensayos celulares usando nanopartículas de magnetita/platino sobre la línea celular HeLa (células tumorales), se pudo observar que éstas sufrían una muerte por apoptosis. El mecanismo de acción consiste en la asimilación de las nanopartículas en la célula por endocitosis, pasando a un lisosoma con un pH de 5,5, con lo que la nanopartícula desintegra convirtiéndose en iones metálicos, liberando entre otros platino (II), que son capaces de difundir dentro del núcleo y la mitocondria y dañar el ADN de doble cadena, coordinándose específicamente con las bases 5'-GG-3', y encaminar a las células hacia la apoptosis. Por otra parte, la funcionalización de estas nanopartículas con agentes de

direccionamiento permitiría dirigirlas selectivamente hacia, por ejemplo, células tumorales.

Como pueden observar, las aplicaciones de estas misteriosas y desconocidas nanopartículas partículas son muchas. Aunque aquí no he podido plasmar todo lo que me gustaría, ya que se podrían llenar muchísimos folios con todas las acciones que se pueden desarrollar, espero que por lo menos con la pequeña pincelada que he realizado les despierte la curiosidad y le dediquen algún tiempo a conocerlas mejor.

Ahora, después de todo esto...¿piensan que lo pequeño no sirve para nada?, al revés,

todo lo que nos rodea realmente está compuesto por cosas que a simple vista no pueden ser identificadas, así es que, ¡tengan cuidado porque lo más pequeño puede ser muy grande!

Bibliografía

1. J. Gao, B. Xu, *Nano Today* (2008), doi:10.1016/j.nantod.2008.10.009.
2. H.B. Nair et al. / *Biochemical Pharmacology* 80 (2010) 1833–184
3. L. Merhari (ed.), *Hybrid Nanocomposites for Nanotechnology*, DOI: 10.1007/978-0-387-30428-1_15, © Springer Science + Business Media, LLC 2009



NANOTECNOLOGÍA Y BIOINGENIERÍA DE TEJIDOS, APARENTEMENTE DOS CIENCIAS INDEPENDIENTES

Artículo realizado por Carmen Salguero Aranda

En esta pequeña revisión se hará alusión a las nanopartículas de hidroxiapatita y su aplicación para la regeneración del tejido óseo. Aunque aún es necesario estudiar más sobre ellas para poder aplicarlas óptimamente en este campo, en los últimos años se ha avanzado mucho y estamos a las puertas de conseguir huesos totalmente artificiales.

El hueso (Figura 1) está compuesto principalmente por tejido óseo, un tipo especializado de tejido conectivo constituido por células, y componentes extracelulares calcificados. En promedio, su composición química es de un 25% de agua, 45% de minerales como fosfato y carbonato de calcio CaCO_3 , en forma de bastoncillos de 25-50 nm de longitud, y 30% de materia orgánica, principalmente colágeno y otras proteínas.



Figura 1: Representación de las distintas partes y tejidos que forman un hueso largo. Imagen obtenida de la página “Biología Web”: <http://www.etitudela.com>

Existen múltiples razones clínicas y sociales para el desarrollo de sustitutos óseos, que desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades osteodegenerativas, traumas y fracturas que comprometen al tejido óseo. La demanda elevada de sustitutos óseos en el campo de la biomedicina se satisface, parcialmente, mediante el uso de injertos óseos, siendo esta estrategia poco efectiva debido a problemas colaterales como infección, inflamación, rechazo

inmunológico y transmisión de enfermedades, entre otros. Otra alternativa es el uso de materiales artificiales, siendo uno de los más estudiados en los últimos años la hidroxiapatita, debido a su similitud química con el componente inorgánico del hueso natural.

El mineral hidroxiapatita (HAp) está formado por fosfato de calcio cristalino, $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$. Constituye alrededor del 60-70% del peso seco del tejido óseo, haciéndolo muy resistente a la compresión. Sin embargo, la baja resistencia mecánica de la HAp natural restringe su uso en aplicaciones de este ámbito.

Los recientes avances en la nanociencia y la nanotecnología han reavivado el interés en la formación de partículas de hidroxiapatita de tamaño nanométrico, ya que se ha comprobado que debido al aumento de la relación superficie/volumen su densidad aumenta, y así puede mejorar la resistencia a la fractura y otras propiedades mecánicas. Además, otras de las principales ventajas de la hidroxiapatita sintética son su biocompatibilidad, biodegradabilidad lenta in situ, y una buena capacidad osteoconductiva (habilidad del material de actuar como andamiaje pasivo que apoya la nueva formación y crecimiento del hueso).

Las nanopartículas de hidroxiapatita deben ser sintetizadas en grandes cantidades con una composición y tamaño deseados, y una

estructura reproducible. Recientemente se han descrito varios métodos para la síntesis de estas nanopartículas. Entre los procesos de síntesis cabe destacar la precipitación utilizando agentes químicos tales como ácido cítrico, aminoácidos y ácido etilendiaminotetraacético, para mediar la nucleación de las nanopartículas de HAp y el crecimiento de los cristales. Estos modificadores ejercen un control significativo sobre la morfología del cristal debido a la afinidad entre el agente de modificación y los cristales de HAp.

Se han sintetizado partículas de tamaño nanométrico con morfología tipo “nanorod”, mediante un procedimiento de síntesis guiada por un molde o plantilla. Estos nanorods se sintetizan con un tamaño y porosidad controlada, ya que el tamaño y la forma del poro, la interconectividad de los poros y la porosidad total del soporte, se consideran factores importantes para el éxito de la regeneración de tejidos (Figura 2).

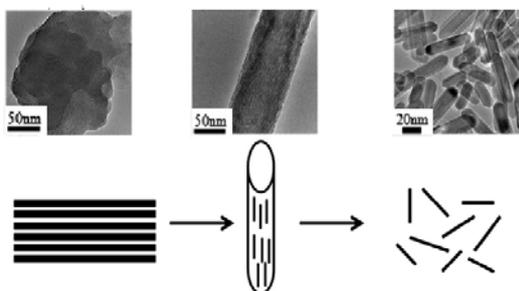


Figura 2: Vista al microcopio de las nanopartículas de hidroxiapatita sintéticas con forma de “nanorods”, y esquema de su morfología. Imagen obtenida de la publicación de Hongjian Zhou and Jaebeom Le, 2011.

Estos nanoandamios artificiales pueden promover la adhesión de los osteoblastos, la proliferación y conducir a la rápida reparación ósea, aumento del tejido óseo,

así como el revestimiento de los implantes o para relleno de los dientes. Sin embargo, después del implante de este material artificial en el organismo, el soporte es muy lentamente sustituido por tejido de hueso natural, siendo este aspecto una problema que necesita ser solucionado.

Las nanopartículas de biocerámica, como es el caso de las nanopartículas de hidroxiapatita, han ganado importancia en el campo de la biomedicina, debido a sus excelentes propiedades biológicas y biomecánicas. Sin embargo, es necesario invertir más tiempo y dinero en investigación en esta área y mejorar los procesos de síntesis de estas partículas. Comprender la influencia del tamaño de las partículas de HAp, y su proceso de biodegradación, es esencial para el desarrollo futuro de la nanotecnología y la biotecnología. Este enfoque interdisciplinario es muy complicado, por lo que es imprescindible la colaboración efectiva de científicos de diferentes disciplinas.

Referencias

1. Carlos Andres Garcia Negrete. Síntesis de nanopartículas de $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ y Al_2O_3 para el desarrollo de sólidos porosos de interés biomédico. Tesis de maestría en ciencias químicas. Director Carlos Paucar Alvarez, M. Sc, Ph. D(c). Medellín. 2009
2. Hongjian Zhou and Jaebeom Le. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. doi:10.1016/j.actbio.2011.03.019
3. Yovanny Ferrer Lozano. Hidroxiapatita como sustituto del tejido óseo. 26/04/2008. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1054/2/Hidroxiapatita-como-sustituto-del-tejido-oseo>



UNA NUEVA TECNOLOGÍA A DEGUSTAR POR NUESTRO PALADAR

Artículo realizado por
Sara Maisanaba Hernández

La nanotecnología se encuentra presente en muchos campos de trabajo dando lugar a multitud de ventajas pero, ¿sabéis que también podemos degustarla y valorarla nutricionalmente?

La nanotecnología está revolucionando el mundo de la medicina, y ha sido a raíz de ahí que ha penetrado de forma fulminante en el de la nutrición y alimentación, creándose nanoalimentos que están más cerca de nuestras mesas de los que imaginamos, y cambiando propiedades en los mismos que dan lugar a interesantes cambios nutricionales.

Un alimento se define como nanoalimento cuando nanopartículas, técnicas o herramientas nanotecnológicas son utilizadas durante el cultivo, producción, procesamiento o envasado del alimento, quedando excluidos alimentos modificados atómicamente o producidos por nanomáquinas.

Algunas ventajas llamativas del mundo nanoalimentario serían, por ejemplo, comerse un helado o dulce con las mismas calorías o azúcares que una zanahoria o pimiento, o hacer posible que la comida rápida reduzca el colesterol. Los nanoalimentos pueden lograr modificar los alimentos de acuerdo al gusto y las necesidades nutricionales del consumidor.

Las aplicaciones de la nanotecnología en la ciencia de la nutrición son notorias en cuanto a la ayuda que proporciona para ubicar espacialmente a un determinado componente alimentario, nutriente bioactivo, en tejidos o componentes celulares, por ejemplo, fosfolípidos. Además de obtener una sensibilidad elevadísima en la detección de nutrientes y

metabolitos, también, gracias a las nanopartículas, podemos ver la interacción entre nutrientes y componentes biomoleculares en tejidos y órganos específicos. A partir de aquí, podemos mejorar la evaluación nutricional y catalogar medidas de biodisponibilidad.

Los nanoalimentos pueden ayudar a la identificación de dianas moleculares para actividades específicas de los nutrientes, así como el efecto de biomarcadores, o valorar la exposición y susceptibilidad de riesgo alimentario. En definitiva, algún día la nanotecnología podrá llegar a “personalizar” la nutrición de cada individuo (Figura 1).

Cualquier cosa es posible, se lleva a cabo un restructuramiento a nivel atómico o molecular del alimento y podemos obtener como resultado alimentos que sean deliciosos, sanos y seguros. Por ello, los nanoalimentos se definen como nanopartículas producidas por esta innovadora tecnología teniendo como objetivo último, en el campo de la nutrición y alimentación, mejorar la seguridad alimentaria mediante la detección de patógenos alimentarios y microorganismos que llevan al alimento al deterioro, realzar la nutrición, modificar el sabor, color y textura de alimentos y abaratar los costos, teniendo como propuesta idílica poder abastecer a muchas regiones que se encuentran embebidas en pobreza.



Figura 1. Nanoalimentos a pie de nuestra mesa.

Como ejemplos de aplicaciones de nanoalimentos, podemos diferenciar cuatro grandes campos en los cuales son utilizados, como son agricultura, procesamiento de alimentos, envasado y suplementos.

En agricultura las aplicaciones más destacables son: nanochips de identificación (Figura 2) y nanosensores para la detección de patógenos animales o vegetales, entre otros.

En el procesamiento de alimentos podemos encontrar nanocápsulas para mejorar la biodisponibilidad de los nutraceuticos (nutrientes con función farmacéutica) en ingredientes estándar, tales como aceites vegetales, nanocápsulas que contienen potenciadores de sabor, nanopartículas que contienen agentes utilizados para mantener la viscosidad del producto, etc. En el envasado destacan las nanopartículas antimicrobianas y fungicidas, o bien anticuerpos adheridos a nanopartículas fluorescentes para detectar químicos o agentes patógenos. Como suplementos, podemos encontrar nanopulvos que

aumentan la absorción de nutrientes, nanoencapsulación de nutraceuticos para una mejor absorción y estabilidad, etc.



Figura 2. El futuro de la comida. Nanochips de identificación

Para finalizar, me gustaría dejar expuestas una serie de preguntas que debemos hacernos: ¿son todo ventajas lo que presentan estos nanoalimentos?; ¿hablamos de seguridad alimentaria al 100%?; ¿podrían tener más repercusión o la misma que los organismos modificados genéticamente (OGM)?; ¿cómo son los nanoalimentos valorados por los consumidores?.

Referencias

- [1] Jarrín Mote, Sandra; Yáñez, Jaime A.; *Nanoalimentos, una nueva tecnología en nuestras mesas.* www.aspec.org.pe
- [2] Pothur R. Srinivas; Martín Philbert; Tania Q. Vu, et al. *Nanotechnology research: applications in Nutritional Science.* American Society for Nutrition 2010.
- [3] Sharon A. Ross; Pothur R. Srinivas; Andrew J. Clifford, et al. *New technologies for Nutrition research.* American Society for Nutritional Science 2004.



Artículo realizado por
Blanca Escudero López

LOS NANOALIMENTOS: POSIBLES RIESGOS PARA LA SALUD Y AVANCES EN SU REGULACIÓN

La nanotecnología aplicada a los alimentos está adquiriendo una gran relevancia durante estos últimos años, pero se trata de una nueva ciencia cuyos efectos aún están en fase de estudio. El debate sobre si la actual legislación en seguridad alimentaria garantiza que los nanoalimentos sean seguros, está abierto.

La búsqueda de mejoras para la conservación, la elaboración o la seguridad en los alimentos está adquiriendo cada vez más protagonismo en el sector alimentario, y la nanotecnología es uno de los campos. Esta ciencia nació como una revolucionaria técnica de control y seguridad en los productos de consumo y, a pesar de que todavía es muy novedosa, ya ha avanzado mucho en el campo de la seguridad alimentaria.

Más de 400 compañías alimenticias alrededor del mundo trabajan activamente en la investigación y desarrollo de la nanotecnología, y se espera que este número aumente a 1.000 compañías en los próximos 10 años.

Actualmente se estima que se encuentran en el mercado entre 150-600 nanoalimentos (Figura 1) y entre 400-500 aplicaciones nano-tecnológicas en los envases.

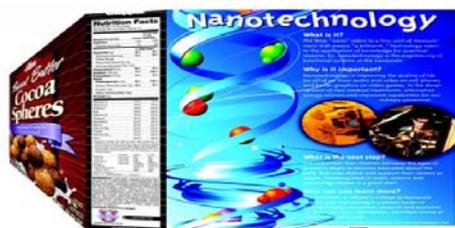


Figura 1. Publicidad de una cadena de supermercados que incluye nanotecnología en los cereales de desayuno.

La aplicación de la nanotecnología en el campo de la alimentación permite la elaboración de alimentos más saludables, más resistentes y de mayor durabilidad.

Sin embargo, las nuevas técnicas y métodos aplicados a los alimentos llevan implícitos posibles riesgos nuevos que deben valorarse. Además, el gran debate generado sobre los alimentos basados en organismos genéticamente modificados ha causado un gran impacto en el consumidor, haciéndolo más vigilante y cauteloso sobre cualquier nuevo avance tecnológico que pueda ser dañino para nuestra salud.

Y ¿cuáles podrían ser estos riesgos?

En general, las nanopartículas utilizadas en la industria de la alimentación pueden presentar los siguientes riesgos:

- Las nanopartículas son químicamente más reactivas, y tienen mayor acceso al organismo, que las partículas de mayor tamaño.
- Pueden introducir nuevos riesgos de toxicidad al tener una mayor biodisponibilidad y bioactividad.
- Las nanopartículas pueden comprometer la respuesta del sistema inmune.
- Pueden tener efectos patológicos a largo plazo.

Por todo esto, deben evaluarse con rigor los ingredientes en forma de nanopartículas antes de autorizar su uso.

En la Unión Europea cualquier nanoalimento que quiera entrar al mercado,

necesita ser aprobado por la Comisión Europea, ya que ésta en 1997 creó la Directiva en *Nuevos Alimentos e Ingredientes* para regular cualquier alimento genéticamente modificado y cualquier alimento manipulado a nivel molecular, como es el caso de los Nanoalimentos.

En febrero de 2009, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria publicó un dictamen sobre los riesgos potenciales derivados de la nanociencia aplicada en alimentos. Una de las principales conclusiones fue que los datos sobre la exposición y toxicidad oral son limitados.

Más recientemente, desde marzo de 2010 y hasta diciembre de 2012, un grupo europeo de investigadores está llevando a cabo un proyecto para desarrollar métodos de detección de nanopartículas en alimentos. El objetivo es dar respuesta a la preocupación que existe por el uso de esta técnica.

Se ha podido comprobar que, actualmente, existe entre el público en general una enorme falta de conocimiento acerca de la nanotecnología como tal, y de sus aplicaciones en los alimentos en particular,

por lo que existe la necesidad de un diálogo público acerca del tema.

Por tanto, podemos concluir que:

- Es importante que se discuta esta nueva tecnología y se regule en cada uno de los países protegiendo al consumidor, ya que los nanoalimentos están en el mercado, acercándose cada vez más a nuestras mesas.
- Es necesario que las autoridades europeas aclaren la incertidumbre con evidencias científicas y que hagan llegar la información correcta a la ciudadanía.

Referencias

- [1] Jarrín Mote, Sandra; Yáñez, Jaime A.; *Nanoalimentos, una nueva tecnología en nuestras mesas*. www.aspec.org.pe
- [2] Gian Carlo Delgado. *Nanotecnología y producción de alimentos: impactos económicos, sociales y ambientales*. *Estud. soc* v.17 n.34 México jul./dic. 2009
- [3] Georgia Miller y la Doctora Rye Senjen. *Friends of the Earth. Del laboratorio a nuestros platos: nanotecnología en la agricultura & alimentación*.
- [4] Aidanko G. Noormans. *Impact of Nanotechnology in Food Production*. *Lámpsakos*, ISSN: 2145-4086, No. 4, pp. 28-35. Jul-Dic. 2010



Artículo realizado por Pilar Blanco Lobo

NANOVACUNAS. ADIÓS A LAS AGUJAS

La nanotecnología promete soluciones a problemas de salud comunes, facilitando el tratamiento y prevención de enfermedades. Una de sus metas es la sustitución de la vacuna tradicional por un sistema mucho más atractivo, especialmente a ojos del paciente que teme a las agujas.

La vacunación ha conseguido reducir enormemente la aparición de enfermedades infecciosas, así como la morbilidad y mortalidad asociadas a ellas. Sin embargo, hasta el día de hoy no estamos totalmente satisfechos con su capacidad de activar al sistema inmune específicamente contra un determinado patógeno. Por este motivo, se están buscando nuevos sistemas de vacunación que sean más efectivos y seguros. Además, se apuesta por un sistema que evite el uso de jeringas y agujas con el objetivo de incrementar la aceptación y confianza del paciente, quien claramente es reacio a la vacuna tradicional.

Será este uno de los muchos aspectos, donde la nanotecnología pueda jugar un papel importante, permitiendo la creación de las llamadas "Nanovacunas". Se trata de partículas nanométricas que encierran o se asocian a proteínas propias del patógeno, o plásmidos que codifican proteínas antigénicas. La administración oral de estas nanopartículas podría activar el sistema inmune específicamente atravesando la mucosa del intestino. Este proceso mimetizaría, al menos en parte, la vía natural de entrada al huésped de la mayoría de virus y bacterias, aumentando la eficacia de la vacunación.

De este modo se evitaría la degradación del DNA y de las proteínas patogénicas en el tracto digestivo, y además, se facilitaríasu paso a través de barreras biológicas que en condiciones normales queda impedido debido a sus altos pesos moleculares y carácter hidrofílico.

En una nanovacuna, la nanopartícula debe ir liberando el antígeno gradualmente través

de la mucosa intestinal. Además, debe promover la captación del antígeno que lleve incorporado por la célula presentadora de antígeno (CPA), para activar al sistema inmune de manera más eficiente. De hecho, se ha probado que un antígeno en un sistema nanométrico tiene mayor capacidad de activar las células del sistema inmune que el antígeno en solución.

Pero para que este sistema sea viable, la nanopartícula debe cumplir una serie de requisitos. Es importante que el material tenga la capacidad de asociarse a una molécula bioactiva, que sea biodegradable, biocompatible y seguro para el cuerpo humano. Aunque además influirán otros factores como su bioadhesividad, estabilidad en el medio biológico, composición, tamaño, concentración administrada (mayor transporte a mayor concentración) y propiedades superficiales. Estas últimas pueden variar, por ejemplo, si se fija en la superficie un ligando de las células diana, o si tiene carga positiva o negativa, ya que se ha visto que las partículas cargadas positivamente son más efectivas, al ser mejor captadas por las células del sistema inmune.

Los materiales que se han usado últimamente para la producción de nanovacunas han sido elaborados a partir de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), gelatina, ácido poli-Á-glutámico, dendrímeros o protaminas. Concretamente, la nanopartícula de PGLA ha sido la mejor estudiada, y se ha visto que las de pequeño tamaño (<100nm) son mejor captadas en el tracto intestinal que otras de mayor tamaño, por lo que dio lugar a una respuesta inmune superior.

En el proceso de nanovacunación oral, cuando las nanopartículas llegan al tracto gastrointestinal son absorbidas principalmente en el epitelio de las Placas de Peyer en el intestino delgado, a través de las células M. Estas células, tras hacer endocitosis del antígeno, tienen la capacidad de presentarlos en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MCH-II) a algún linfocito Th, para la posterior activación de linfocitos B situados en folículos linfoides cercanos.

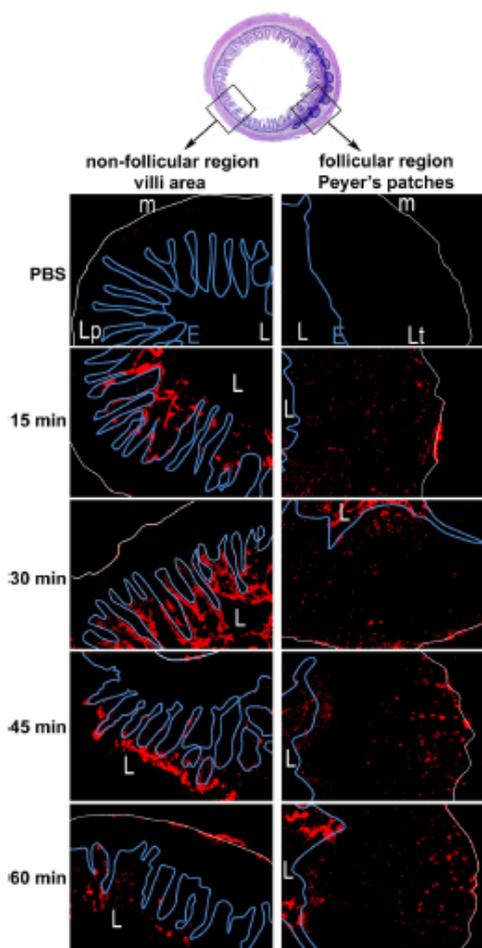


Figura 1. Técnicas fluorescentes en intestino de ratón. (Bernard Verrier et al, 2010)

Mediante el uso de técnicas fluorescentes se ha estudiado el transporte de estas moléculas a través de la barrera intestinal. La figura 1 muestra que en la zona folicular, donde hay células M, las nanopartículas pasan más rápidamente. En esta figura vemos marcados el lumen del intestino (L) y la mucosa (m), dibujada con una línea blanca y la barrera epitelial con una línea azul. Las nanopartículas en la imagen de la izquierda se quedan en el lumen, y no son capaces de atravesar la barrera. Sin embargo, sí lo hace en el caso de la derecha, donde tenemos células M.

Un ejemplo de nanovacunas son las nanopartículas usadas para encapsular el antígeno de superficie de la hepatitis B, que además, han sido modificadas con lectina, un ligando específico de las células M. De esta forma se induciría una respuesta inmune en la mucosa de manera más específica y eficiente.

Referencias

¹Sara Vicente. Nanovacunas. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela.
²Bernard Verrier (2010). Traffic of poly(lactic acid) nanoparticulat evaccine vehicle from intestinal mucus to sub-epithelia immune competent cells. *Biomaterials* 31.
³Per Artursson. Transport of nanoparticles across an in vitro model of the human intestinal follicle associated epithelium. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25 (2005) 455–465
⁴MJ Blanco. Nanosistemas a base de poliésteres. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Navarra



Artículo realizado por
Laura Benítez Casanova

NANOSOLUCIONES PARA MACROENFERMEDADES: LA TUBERCULOSIS

Actualmente se está estudiando un nuevo sistema de encapsulación para mejorar distintos aspectos tecnológicos de los antibióticos contra la tuberculosis, así como para dirigirlos directamente a los pulmones, se trata de las nanopartículas poliméricas.

Todos tenemos una idea de que la tuberculosis es una enfermedad, ¿pero de qué tipo? ¿Qué la produce? Pues bien, es una enfermedad infecciosa que afecta al sistema respiratorio y la produce la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, provocando tos con flemas, fiebre y mareos. Es la enfermedad infecciosa con mayor prevalencia del mundo, con unos 2000 millones de personas infectadas según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. Las últimas cifras revelan que 9,2 millones de personas la desarrollan anualmente, teniendo una tasa de mortalidad de 1,7 millones de personas¹. La importancia de la búsqueda de tratamientos más efectivos contra esta enfermedad radica en estas tasas. Desde hace más de 50 años contamos con tratamientos farmacológicos contra esta enfermedad. El más efectivo es una combinación de antibióticos: isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Sin embargo, este tratamiento es excesivamente largo, incluyendo una primera fase de dos meses y una segunda de cuatro meses. Este prolongado periodo unido a las altas dosis de fármacos pueden dificultar la vida del paciente, lo que acaba conllevando fallos en el cumplimiento de éste que, como consecuencia, provoca fracasos del tratamiento y la obtención de bacterias resistentes, uno de los principales motivos por los que se busca nuevas soluciones.

Los pacientes pediátricos también suponen un grupo de riesgo, ya que 250.000 niños desarrollan la enfermedad anualmente resultando letal en 100.000 casos, ya que los tratamientos son menos eficientes en niños¹. Además, existen muy pocos tratamientos en forma de jarabe, siempre más apropiado para pacientes de corta edad ya que se ajusta la dosis por peso de manera más fiable y se evitan la alteración de la

absorción provocada por la manipulación de comprimidos.

Superar los principales inconvenientes tecnológicos de estos agentes terapéuticos para mejorar la eficiencia de estos fármacos dirigiéndolos a los reservorios de la infección, macrófagos alveolares, es un objetivo de la tecnología farmacéutica donde la nanotecnología parece un punto más prometedor.

Nanotecnología anti tuberculosis

Como ya hemos mencionado, la mayoría de las manifestaciones de la tuberculosis se observan principalmente en el sistema respiratorio, por lo que la inhalación ha emergido como la mejor ruta de administración, ya que al dirigirse el tratamiento directamente a los pulmones se reducen los efectos secundarios. ¡Y aquí es donde entra la nanotecnología! Una de las ventajas debidas al tamaño de las nanopartículas, es su captación por parte de los macrófagos alveolares, donde se establece la bacteria. Así, se ha aprovechado esta característica para su empleo como vector de fármacos dirigidos a estas células, administrados por vía pulmonar.

A pesar de contar con una gran variedad de nanopartículas en este artículo haremos mención a las nanopartículas poliméricas, entre las que encontramos, en función del sistema de producción, las nanocápsulas y las nanosferas. Las primeras, como su propio nombre indica son cápsulas de un polímero que encierran el fármaco disuelto en un medio acuoso u oleoso. En el caso de las nanosferas son matrices sólidas de distinta porosidad donde el fármaco se encuentra distribuido homogéneamente en dicha matriz (Figura 1).

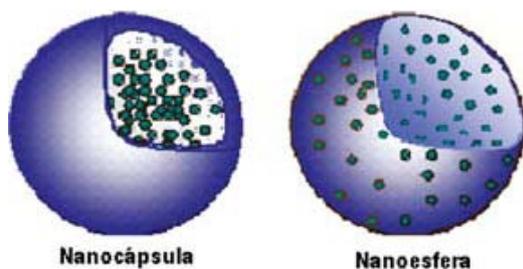


Figura 1. Diferentes conformación de nanocápsulas y nanoesferas²

Biomateriales

Existe una gran variedad de biomateriales con los que producir estas nanopartículas poliméricas, gracias al importante avance que ha sufrido esta tecnología en las tres últimas décadas. Dentro de los polímeros sintéticos destacan los poliésteres, debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad. Los más utilizados son el ácido láctico (PLA) y los copolímeros formados por unidades monoméricas de ácido láctico y glicólico (PLGA). Este último se ha utilizado para la encapsulación de los antibióticos contra *Mycobacterium tuberculosis*, y se ha conseguido prolongar el tiempo de vida de los compuestos, encontrándose el fármaco durante 6-8 días en plasma y hasta 11 días en los pulmones². De igual manera las dosis de fármaco requeridas son mucho menores que con el fármaco libre.

El problema que encontramos ante este tipo de polímeros es que son reconocidos por el sistema inmune del hospedador y, por tanto, eliminados como si de un patógeno se tratase. Sin embargo, se dispone de algunas técnicas, como modificar la superficie de

las partículas con elementos propios del hospedador, para evitar ser reconocido como extraño. Esta técnica imita uno de los métodos que utilizan las bacterias con el mismo fin para evadir el sistema inmune. Actualmente este punto es el más investigado en nanotecnología contra la tuberculosis.

Por otro lado, también se utilizan las nanopartículas de alginato, que tienen la gran ventaja de ser económicamente rentables en cuanto a su producción, además de ser difícilmente detectables por el sistema inmune del hospedador debido a la naturaleza del polímero.

Conclusiones

Como conclusiones podemos decir que el hecho de que estas nanopartículas se hayan hecho tan populares en la encapsulación de fármacos es debido a sus ventajosas propiedades, tales como su alta estabilidad o la posibilidad de administrarlas por distintas vías, entre las que se encuentra la inhalación mediante aerosoles, método en el que actualmente trabajan grandes compañías farmacéuticas.

Referencias

¹Alejandro Sosnik. *New old challenges in tuberculosis. Potentially effective nanotechnologies in drug delivery*

²Nanosistemas a base de poliésteres. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Navarra



Artículo realizado por
Amparo Beltrán Povea

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA INGENIERÍA DE TEJIDO DE VEJIGA

La ingeniería de tejidos, se basa principalmente en la búsqueda de biomateriales inertes capaces de reemplazar estructuras del cuerpo, así como en la creación de soportes naturales y sintéticos para el crecimiento de tejidos. Sin embargo, actualmente se está avanzando en este campo, surgiendo el concepto de “medicina regenerativa”. La nanotecnología va a permitir el desarrollo de este nuevo campo, ya que al operar en el régimen de tamaño de las proteínas, podría decirse que nos permite hablar directamente con el lenguaje de las células, permitiendo creaciones fiables y repetidas de las características a nanoescala.

Introducción

La vejiga neurogénica (disfunción en la vejiga) sigue siendo uno de los principales objetivos pendientes en la medicina regenerativa. En determinados casos, como pacientes con espina bífida (malformación congénita del tubo neural), daños en médula espinal, cáncer de vejiga, u otras alteraciones de la vejiga que dan lugar a una elevada y progresiva presión de almacenamiento, dilatación de la pelvis, o lesiones del tracto superior, sería necesaria la reconstrucción quirúrgica de la vejiga.

La ingeniería clásica se centra en el reemplazo del tejido dañado por un soporte tridimensional altamente poroso, ya sea de un material biológico o sintético, que imite la matriz extracelular natural, proporcionando las señales y estructuras necesarias para asegurar el crecimiento celular interno y regeneración del tejido. Pero estos materiales presentan múltiples desventajas, ya que, como consecuencia de sus propiedades a nivel macroscópico, van a provocar una constante variación en la composición de las proteínas y en el comportamiento celular. Surge así la nueva generación, basada en la aplicación de la nanotecnología a la medicina regenerativa.

¿Por qué emplear nanomateriales?

La nanotecnología, se define como la creación de objetos o superficies, cuya principal función es la de presentar un tamaño y organización en la nanoescala, generalmente entre 1-100nm en una o varias dimensiones; y va a permitir, por tanto, la síntesis de nanomateriales biológicos que ofrecen una gran funcionalidad.

Actualmente la multitud de descubrimientos realizados en la nanotecnología se están aplicando a la investigación de la vejiga, principalmente en la investigación de la ciencia básica y el cáncer de vejiga, resaltando su aplicación cada vez mayor en el diagnóstico de cáncer de vejiga. Las nanopartículas, cuyas propiedades son específicas de la combinación de su composición única y tamaño nanométrico, se están empleando mayoritariamente como agentes de entrega, tales como agentes de administración de fármacos o agentes de tratamiento de cáncer. Para los usos específicos en medicina regenerativa se requieren materiales orgánicos y degradables, que puedan incorporarse en los tejidos e interactuar con las células para dirigir su destino.

Regeneración de la vejiga mediante Nanotecnología

En primer lugar, cabe resaltar un procedimiento de tipo “top-down” (degradación selectiva de un material grande hasta partículas pequeñas), que se basa en la degradación de películas poliméricas mediante su exposición a NaOH durante varios tiempos y a diferentes concentraciones. Esta degradación permite aumentar la adhesión celular del músculo liso de la vejiga. Un segundo proceso es el “electrospinning”, que consiste en la extrusión de polímeros bajo la aplicación de un campo eléctrico. Se consigue fijar las células del músculo liso de la vejiga, así como el crecimiento en soportes de poliestireno. Se han creado también soportes de fibrinógeno y acetato de celulosa para la regeneración de vejiga.

Finalmente, una estrategia de tipo “bottom-up” (autoensamblaje de moléculas individuales para formar partículas con propiedades nanométricas) permite la formación de soportes con características de nanoescala centrándose en el autoensamblaje de moléculas péptido-anfifilo (PA). Las moléculas PA son usadas como delgadas capas para promover la adhesión de las células del músculo liso (SMC) a los soportes de PGA (polímeros de ácido glicólico), y también como hidrogeles, capaces de encapsular las células en poros abiertos de estos soportes. Una disolución formada por PAs, factores de crecimiento y SMC, constituye un gel sólido alrededor de las fibras de PGA. Se repite el mismo proceso en la cara opuesta pero con células uroteliales (UC, células

que cubren la vejiga, los riñones, los uréteres y la uretra), que participan en señales necesarias para las SMCs durante la regeneración de vejiga (Figura 1). Esta técnica permite el control de la composición química del gel y la superficie.

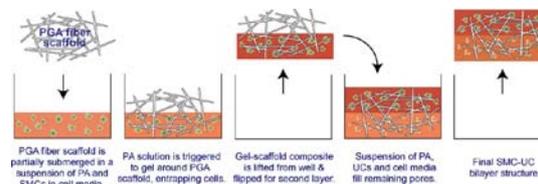


Figura1: Esquema del proceso de gelación para hacer soportes de PA-PGA. [1]

Conclusiones

A pesar de los continuos avances en la regeneración del tejido de vejiga, todavía no se ha encontrado una solución que proporcione la capacidad de almacenar y expulsar la orina de forma segura. La nanotecnología cada vez adquiere más relevancia en este campo, de modo que para los futuros esfuerzos hacia la incorporación de la nanotecnología a la ingeniería del tejido de vejiga, el urólogo debe dar pasos hacia el trabajo en equipo con químicos e ingenieros, cuyos intereses principales son el diseño de nanomateriales.

Referencias

[1] Daniel A. Harrington, Arun K. Sharma, Bradley A. Erickson, Earl Y. Cheng. *Bladder tissue engineering through nanotechnology*. *World J Urol*. DOI 10.1007/s00345-008-0273-0.

[2] *Medicina Nanológica*
<http://www.etcgroup.org/upload/publication/598/02/nanomedicinespanishfin.pdf>



APLICACIONES DE LA NANOCIENCIA, LA TECNOLOGIA HECHA MINIATURA

Artículo realizado por:
Oscar Andrés Alzate Mejía

Biomedicina, Microelectrónica, sensores, purificación ambiental, aeronaves, automóviles, textiles y cosméticos, son apenas algunas aplicaciones y logros de la ciencia que un científico soñó, son sustento de revolución tecnológica de una infante nanociencia que impacta y transforma nuestra vida.

Hoy, los sueños de un científico se han hecho realidad. Hace un poco más de 50 años, Richard Feynman imaginó una disciplina donde se pudiera manipular y controlar objetos a muy pequeña escala de medida, donde lo más importante sería el gran número de aplicaciones técnicas que pudiera abarcar. Actualmente ese campo es enorme y se ha convertido en la nanotecnología, definida como la fabricación de materiales a través del control de la materia en la escala nanométrica, así como su aplicación a nuevos conceptos y propiedades¹.

Las aplicaciones nanotecnológicas, que fueron un sueño, están rebasando lo imaginable. Cada día son más las áreas de impacto que alcanza debido a las propiedades de los nanomateriales, características físico-químicas, totalmente diferentes al material a nivel macroscópico. La nanotecnología proporciona las herramientas, materiales y dispositivos para un mayor desarrollo tecnológico, y su investigación gira en torno a aquellas, para buscar una mayor eficiencia con un ahorro de costes y aumentando el abanico de aplicaciones.

Estos estudios son variados, complejos y son llevados a cabo en diferentes áreas científicas y tecnológicas tales como biomedicina, microelectrónica, industria de computadores, robótica, redes de comunicación por fibra óptica, tecnología aeroespacial e ingeniería química, así como en diferentes industrias manufactureras

como en la fabricación de automóviles, motores de aeronaves y en componentes ópticos como lentes y espejos, que buscan obtener superficies de calidad².

Otras aplicaciones igualmente importantes incluyen materiales nanoestructurados que se utilizan en la fabricación de neumáticos de alto rendimiento, en telas resistentes a las manchas y arrugas, en filtros y membranas para purificación de agua y otras soluciones del entorno ambiental, en la mejora de procesos de producción mediante la introducción de materiales más resistentes o eficientes (industriales y agroindustriales). De la misma forma, la nanotecnología también se aplica a los insumos utilizados en los detectores de armas químicas, biológicas o para fabricar armas más potentes. Finalmente, también se aprovecha para cosméticos y para productos como bolas de tenis, golf y boliche³.

Para esquematizar, la figura 1 representa claramente la distribución del 100% de las principales aplicaciones del sector nanotecnológico⁴. Como se puede observar la nanotecnología en su infancia promete grandes avances para la ciencia y la tecnología. Sería interesante poder profundizar en cada una de estas aplicaciones, no obstante nos conformaremos con ampliar sus usos más importantes.

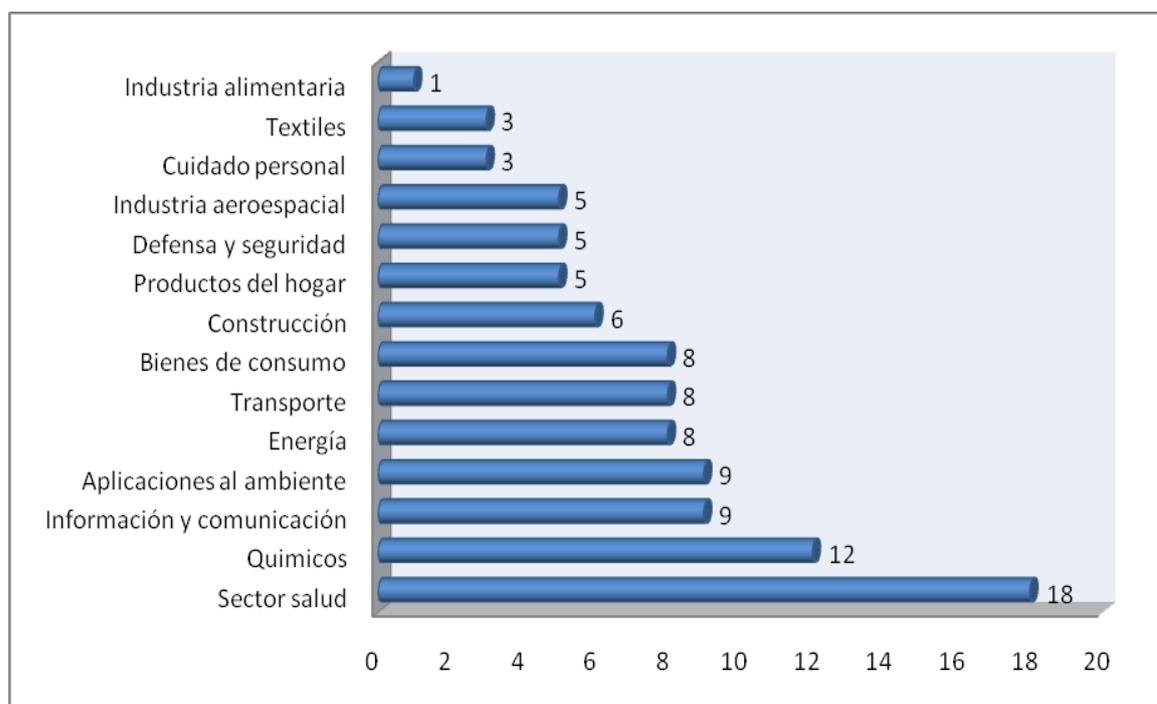


Figura 1. Principales aplicaciones de la Nanotecnología⁴

Electrónica Molecular

Actualmente, se fabrican dispositivos nanoelectrónicos con estructuras sólidas, los Quantum Dots o puntos cuánticos, “cajas” de tamaño nanométrico con un número bien definido de electrones que se pueden unir para formar retículas con propiedades especiales. Como los transistores de un solo electrón, se trata de dispositivos controlados para amplificar corriente. Por otra parte, el descubrimiento de los nanotubos de carbono y su capacidad de actuar como transistores, promete mejoras en los circuitos, así como métodos de integración de nuevos componentes electrónicos moleculares con la electrónica actual.

Sensores

Los sensores representan otra área importante para la investigación en las aplicaciones de la nanotecnología. La relación entre las propiedades estructurales y químicas de los nanotubos de carbono, ha dado lugar a una serie de diseños de sensores que en la actualidad tienen una producción en masa. Esta propuesta ha permitido, por ejemplo, el procesamiento

del genoma sin el uso de otros métodos costosos. El uso de sensores se vuelve una técnica muy necesaria por el bajo costo de producción y su alto rendimiento.

Medio Ambiente

Las monocapas autoensambladas, es decir, sustancias que forman una capa sobre una superficie, son la promesa para la tecnología a favor del medio ambiente. Una capa de grupos funcionales con tendencia a unirse a metales pesados es útil para separar y eliminar, por ejemplo, mercurio de líquidos acuosos y orgánicos. La nanotecnología es la base actual para el diseño de nuevas técnicas y métodos de fabricación de materiales y máquinas para el tratamiento del agua, extracción de sustancias tóxicas, detección de contaminantes y la recuperación de materiales antes de que se conviertan en residuos.

Espacio Aéreo

La resistencia y bajo peso de los Fullerenos, otros espectaculares nanomateriales a base de carbono, pueden abrir la frontera a los

viajes espaciales debido a su estabilidad y a que pueden soportar altas temperaturas, presiones extremas y alta radiación y, además, porque disminuiría el coste de lanzamiento a órbita. De la misma manera serán útiles en la fabricación de ordenadores en miniatura y máquinas moleculares compatibles con las condiciones aeroespaciales⁵.

Informática e Industria manufacturera

La nanotecnología también ha alcanzado un lugar privilegiado en los sistemas informáticos y la industria manufacturera. La ciencia de los materiales y la industria automotriz se ven enormemente beneficiadas por la evolución de la nanotecnología. El número de componentes electrónicos se ha incrementado gracias a los chips de silicio que aumentan la potencia de los ordenadores. Los chips son más compactos y el gran número de transistores que poseen ha permitido un aumento en la velocidad de los computadores, ya que la señal eléctrica tiene menos distancia para viajar entre dos transistores.

Simultáneamente, el uso de materiales nanoestructurados beneficia enormemente la industria automovilística. Ella hace uso amplio de los dispositivos electrónicos utilizados principalmente para sensores de presión, combustible, control del flujo y acelerómetros. Los resultados se ven en el rendimiento de los coches, una mayor seguridad y al mismo tiempo un coste reducido².

Biomedicina.

En el área médica se han publicado varios resultados e investigaciones de la nanotecnología. Su aplicación en el diagnóstico, tratamiento, monitorización y control de sistemas biológicos se denomina nanomedicina. Esta rama de la nanotecnología agrupa tres áreas

principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa⁶.

Finalmente, existe un sin fin de aplicaciones de la nanotecnología al campo biomédico, donde los usos más importantes incluyen: Técnicas bio-fluorescentes, vectorización de fármacos, detección de patógenos, detección de proteínas, ingeniería de tejidos, destrucción de tumores, separación y purificación de moléculas biológicas y células⁷.

En conclusión, el impacto de la nanotecnología en nuestra vida es amplio y duradero, se puede seguir soñando, pues su desarrollo apenas ha sido iniciado, sus expectativas son enormes al igual que sus beneficios; sus aplicaciones significativas nos conducirán a una nueva era, una época donde la nanociencia nos permitirá disfrutar de la tecnología hecha miniatura.

Referencias

- ¹Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. (2009). *Nanociencia y Nanotecnología, entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro*. Gobierno de España, Ministerio de ciencia e innovación.
- ²A.G. Mamalis. (2007). *Recent advances in nanotechnology*. *Journal of Materials Processing Technology*, 181, 52–58
- ³Delgado Gian Carlo. (2010). *Economics and governance de nanomateriales: Potential and risks*. *Technology in Society*, 32, 137-144.
- ⁴N. Musee. (2011). *Nanowaste and the environment: Potential new waste management paradigm*. *Environment international*, 37, 112-128.
- ⁵Bastani Behfar, Fernandez Dennis. (2002). *Intellectual property rights in nanotechnology*. *Thin Solid Films*, 472–477.
- ⁶Mejías Sanchez Yoerquis, Cabrera Cruz Niviola, Toledo Ana Margarita, Duany Orgel Jose. (2009). *La nanotecnología y sus campos de aplicación en el campo científico tecnológico*. *Revista Cubana de Salud Pública*, 35(3), 1-9.
- ⁷OV Salata. (2004). *Applications of nanoparticles in biology and medicine*. *Journal of Nanobiotechnology*, 1-6.



NANOTECNOLOGÍA PARA DETECTAR HUELLAS DACTILARES IMPOSIBLES

Artículo realizado por Isabel Cortés Giraldo

Nuevos avances en Nanotecnología permiten que en Ciencia Forense se desarrolle una nueva técnica que mejore la obtención de huellas dactilares más nítidas en condiciones que antes hubieran sido imposibles.

Todos sabemos que una de las principales técnicas de la Ciencia Forense para encontrar los sospechosos de casos criminales, se basa en el hallazgo de huellas dactilares en el lugar del crimen.

Recientemente un grupo de científicos australianos han desarrollado un método revolucionario para recuperar esas huellas dactilares, que con las técnicas existentes no era posible de recuperar debido a que se trataba de huellas antiguas, secas o débiles.

Este método se ha desarrollado en la Universidad Tecnológica de Sidney (UTS), bajo la dirección del Dr. Xanthe Spindler y en colaboración con la Universidad de Canberra, la Policía Federal Australiana y la Universidad de Illinois (E.E.U.U.).

La técnica consiste en un método preliminar de detección de los aminoácidos que se secretan por medio del sudor y, por tanto, quedan retenidos en la mayoría de las huellas dactilares. El rastreo de aminoácidos se venía empleando desde hace varias décadas, sin embargo, este nuevo método es capaz de afinar los detalles en las muestras más degradadas. Para ello, estos investigadores han empleado la nanotecnología para obtener detalles más nítidos en muestras degradadas y en superficies no porosas, en las que hasta ahora era muy difícil obtener resultados positivos.



Figura 1. Huellas dactilares latentes de un donante masculino desarrolladas en papel de aluminio¹

Para poder realizar el rastreo de aminoácidos han utilizado anticuerpos que se les unirán de forma específica. Esta técnica basa su alta resolución en que estos anticuerpos se han conjugado a nanopartículas de oro, las cuales han demostrado tener muchas aplicaciones en Nanotecnología. Estas nanopartículas con los anticuerpos se dirigen hacia la muestra y por especificidad se unirán a los aminoácidos presentes en la misma. A continuación se irradian para poder obtener una señal y así detectar las huellas dactilares (ver figura 2).

Los objetivos de esta técnica son encontrar huellas dactilares de cualquier edad y en cualquier superficie, incluso en la propia piel humana de las víctimas, el gran reto de la Ciencia Forense, pues hasta ahora solo se pueden detectar huellas dactilares en la piel con menos de 3 horas de antigüedad. Sin embargo, aún es necesario realizar algunos avances para perfeccionar la técnica pero sin duda, esta técnica podría ayudar a resolver casos criminales abiertos antiguos que habían sido abandonados por

imposibles, mejorando en general la tasa de resolución de crímenes.

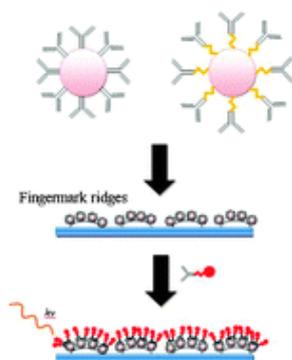


Figura 2. Esquema representativo del método que sigue esta técnica. En un primer paso se conjugan los anticuerpos a las nanopartículas,

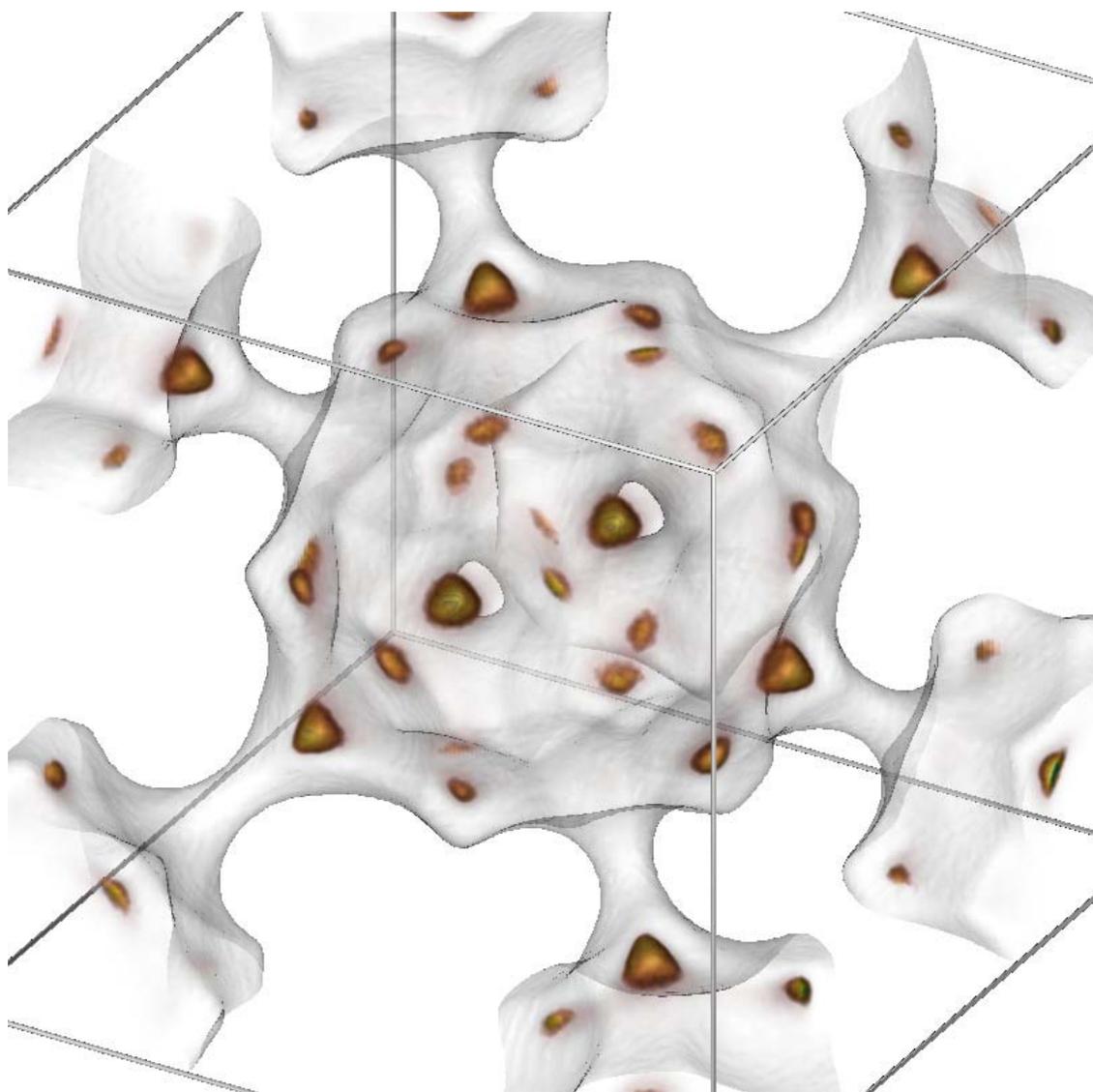
en el segundo paso se unen estos complejos a los aminoácidos presentes en las huellas dactilares. En el último paso, la muestra se irradia para producir señal y así detectar las huellas dactilares.²

Referencias

¹<http://www.nanowerk.com/news/newsid=21625.php>

² X. Spindler, O. Hofstetter, A. M. McDonagh et al. (2011). Enhancement of latent fingerprints on non-porous surfaces using anti-L-amino acid antibodies conjugated to gold nanoparticles. *Chemical Communications*.47: 5602-5604

MOLEQLA SIMULACIÓN





Artículo realizado por
Ricardo López Farfán

FAST PROTEIN FOLDING KINETICS. RESEÑA

Las proteínas son moléculas complejas, cuya cinética de plegamiento es a veces rápida y simple, siendo función exponencial del tiempo (cinética de dos estados) La mayoría de estos modelos habían sido formulados a partir de la teoría de los estados de transición, definiéndose barreras energéticas para explicar los pasos lentos en estas cinéticas. Pero, ¿Cómo pueden explicar estas barreras los procesos rápidos, como por ejemplo el plegamiento? En estas simulaciones se estudian modelos simples que intentan explicar las dudas que han ido surgiendo sobre este tema.

La cinética de plegamiento de las proteínas es simple. Para la gran mayoría de ellas, los procesos de plegamiento y desplegamiento son funciones exponenciales del tiempo. Normalmente estos procesos son descritos como un modelo de dos términos (D, estado desnaturalizado y N, estado nativo) que se corresponden con los del diagrama de Arrhenius.

Las principales ideas de este modelo son: 1, existe una sola reacción $D \rightarrow N$; 2, diferentes estructuras moleculares pueden aparecer en un orden secuencial a lo largo de la reacción ($D \rightarrow TS \rightarrow N$), el comportamiento exponencial de la reacción surge de un cuello de botella llamado estado de transición (TS), resultado de un paso lento hacia una estructura improbable. Esto formaría una barrera energética que explicaría porque los procesos físicos y químicos son más lentos que el límite de velocidad impuesto por la fórmula $k_B T/h$ que relaciona la constante de Boltzmann y la Temperatura con la constante de Planck.

Sin embargo, en cuanto al plegamiento proteico, las descripciones macroscópicas no ofrecen una visión microscópica. D y TS definen macroestados, que son conjuntos de microestados y eso implica dos cuestiones,

la primera, es que las barreras explican comportamientos lentos y eso no es lo que nos interesa del plegamiento, ya que lo que queremos en nuestros estudios es saber porque las proteínas se pliegan rápido. Del mismo modo, los estados desnaturalizados son diferentes (desde el punto de vista de que un estado desnaturalizado implica no estar en estado nativo) y con un pequeño cambio conformacional no llegamos directamente al estado nativo. Con estas dos cuestiones en la cabeza es como comienzan los estudios de simulación microscópica para entender cómo funciona el plegamiento proteico.

Estos tipos de simulaciones muestran como resultado una gráfica en forma de embudo, donde la profundidad del mismo representa las interacciones de energía libre de la cadena y la anchura la entropía de la misma.

Por otra parte, la forma del embudo muestra cómo un solo estado nativo puede llevar a diferentes estructuras desnaturalizadas.

Métodos

En este estudio se usa la formulación en rejilla 2D del modelo Go. En él, la tasa de transición entre conformaciones se explica

atendiendo a $k_{ij} = \exp(-B\theta - \eta r)$ que relaciona el número de ángulos de enlace θ , con la suma de los cuadrados de los desplazamientos de cada residuo r . Los parámetros B y η , que permanecen fijos, ofrecen información sobre los ángulos dihedros y la difusión en el solvente.

La evolución de los conjuntos a lo largo del tiempo está regida por una ecuación maestra $dp(t)/dt = Kp(t)$, donde p es un vector que contiene la población de cada conformación en cada instante y K es una matriz que contiene la probabilidad de transición entre cada conformación. La evolución dinámica de todo este conjunto se realiza mediante algoritmos asequibles.

Resultados

Plegamiento rápido resultado de rutas paralelas. En este estudio se compara el plegamiento en serie frente al paralelo en procesos cinéticos. En la representación gráfica (figura 1) se comprueba el principio del cuello de botella, que sirve de paso limitante si el plegamiento se hace en serie. Sin embargo, en la parte de la izquierda se ve que el flujo de plegamiento global es mucho más rápido que el más rápido de los pasos microscópicos.

En los estudios realizados se ve que el comportamiento que siguen las poblaciones para su plegamiento sigue un modelo en paralelo, donde se da que $p_i k_{ij}$ es la tasa de plegamiento, siendo p_i la población en el estado i , y k_{ij} es la tasa de paso entre el estado i hacia j . Si hubiera múltiples rutas para el paso al estado j , entonces la dinámica total sería el sumatorio de la fórmula anterior.

Argumentos anteriores, como la paradoja de Levinthal, muestran que en los primeros estados de plegamiento, el proceso es más lento, ya que al estar la cadena

desnaturalizada, posee más conformaciones para explorar. Sin embargo, usando este método, se observa lo contrario. El gran número de conformaciones posibles aumenta la velocidad de plegamiento en

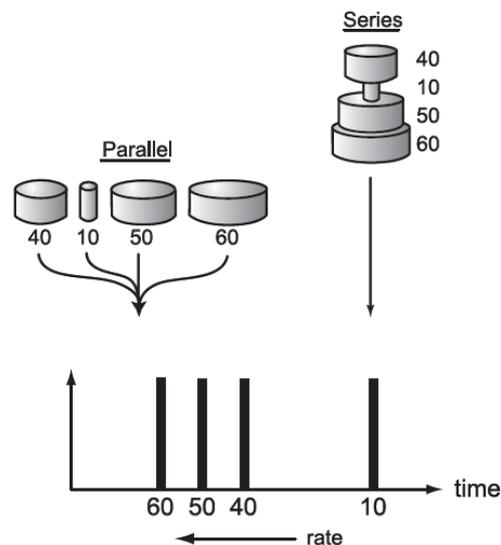


Figura 1. Modelos cinéticos en paralelo y en serie. Cuando los pasos microscópicos se dan en serie, el flujo macroscópico experimenta un cuello de botella. En la cinética en paralelo, este efecto no se produce.

lugar de ralentizarla, ya que la velocidad de transición entre niveles energéticos es mucho mayor que entre conformaciones ya que existen diferentes rutas paralelas para el salto de nivel.

Separación de escalas de tiempo como resultado de disminuir la multiplicidad de rutas. Al contrario que lo visto en otros estudios, el comportamiento exponencial de la dinámica de plegamiento no es resultado de la barrera microscópica. Mejor dicho, se observa que la separación de las escalas de tiempo sigue una estructura de embudo que es propia de todo el comportamiento dinámico, no sólo de una ruta. En estos casos, el cuello de botella se da en niveles energéticos bajos, donde el embudo es más estrecho.

Si consideramos dos estructuras, una de baja energía (parecida a la nativa) y otra más energética (desnaturalizada), ésta tiene mucha más probabilidad de realizar un cambio hacia la forma nativa sólo por el hecho de que puede hacerlo de muchas formas. Sin embargo, la parecida a la nativa lo tiene más difícil y son llamadas estructuras “Gateway” (puertas de enlace).

Así la dinámica puede resumirse en el paso de las estructuras desnaturalizadas hacia las puertas de enlace, donde el sistema va frenando en velocidad y luego alcanza el estado nativo. Estas puertas de enlace no deben confundirse con los estados de transición, tanto en cuanto no son improbables y son unas de las estructuras más pobladas debido a que normalmente forman el cuello de botella hacia las microrrutras para la formación de la forma nativa.

Solapamiento del TS con el estado D.

Diferenciaremos cuatro estados dentro del modelo de embudo definido. N, nativo; Du, desnaturalizado bajo condiciones de desplegamiento; Df, no nativo bajo condiciones de plegamiento y TSf, estado aparente de transición.

Y al contrario que en las descripciones macroscópicas donde podemos ordenar los estados según su cercanía (D -> TS -> N), en los estudios microscópicos esto sólo es posible si hablamos de reacciones químicas, pero en el plegamiento dentro de este modelo, difiere con lo observado. Esto ocurre ya que los diferentes estados conformacionales pueden coincidir dentro de diferentes “grupos” (Du, Df y TSf) pudiendo existir en ellos al mismo tiempo. Estos conjuntos sólo difieren en el peso estadístico de los mismos dentro de los diferentes grupos. Y es que, el proceso de plegamiento no es una secuencia temporal

de conjuntos, sino una evolución de un solo conjunto.

Así podemos concluir que el modelo TS es cercano, pero con salvedades. Existen formas de agrupar las diferentes conformaciones en macroestados, cuyo conjunto se asemeja a los tradicionales TS. También aclarar que la amplitud de estos grupos depende de las condiciones (p.e. condiciones débiles de plegamiento dan más TS).

Conclusiones

A nivel macroscópico se dice que:

- Los macroestados D, TS y N no solapan entre si
- Sólo hay una reacción coordinada
- La tasa de plegamiento no excede a la de los cuellos de botella de estados microscópicos

En este estudio microscópico se define:

- Los macroestados contienen todas las conformaciones no nativas, pero cada uno contiene a su vez un conjunto de poblaciones de microestados.
- Varias rutas microscópicas existen y una sola no sirve.
- El flujo de plegamiento es más rápido que los flujos microscópicos gracias a las rutas paralelas explicadas con el ejemplo del embudo

Todo el artículo ha sido realizado tomando como referencia:

1 – Fast proteína holding kinetics. Jack Schonbrum and Ken A. Dill. 12678-12682 PNAS October 28,2003 vol 100 no. 22.



Eugenia García

Fernández

UN ESTUDIO SOBRE LA ENANTIOSELECTIVIDAD CONSISTENTE PARA SERIES HOMÓLOGAS DE COMPUESTOS QUIRALES EN ESTRUCTURAS CRISTALINAS METALORGÁNICAS HOMOQUIRALES

Los MOFs o “metal-organic frameworks” son una familia de nuevos materiales porosos y cristalinos que pueden presentar una fase estacionaria quiral (CSP). En particular, la familia de los HMOFs es homoquiral, es decir, cuando entra un enantiómero determinado de la mezcla en ellos, se continuarán almacenando los iguales a este. La enantioselectividad de compuestos quirales homólogos con estructuras similares es compleja de predecir cuándo se separan en la misma CSP, ya que una pequeña perturbación en la estructura o composición del compuesto quiral implica una no selectividad. Un cambio en el sitio de adsorción podría ser la causa de la falta de correlación existente en la enantioselectividad de una serie de compuestos quirales homólogos. El grupo del Dr. Bao ha estudiado los mecanismos moleculares que se esconden detrás de una separación quiral a través de las interacciones con los MOFs.

Uno de los principales problemas en la separación de compuestos quirales es el almacén irregular de los selectores quirales, compuestos que interactúan con los enantiómeros para separarlo, en las CSP amorfas. También es complicado esclarecer un mecanismo de reconocimiento quiral, es decir, la interacción y la preferencia por un enantiómero u otro. Los HMOFs pueden servir como CSP y se sintetizan usando nodos de metales u óxidos metálicos conectados mediante “linkers” o uniones homoquirales. Al ser estructuras cristalinas, pueden ser determinados a través de difracción de rayos X con lo que se puede conocer con precisión el selector quiral y su empaquetamiento. Las distintas regiones de un poro del MOF ofrecen distinta enantioselectividad en una mezcla racémica y además muchos de los selectores empaquetados en el MOF actúan conjuntamente mejorando la enantioselectividad.

Bao y col. utilizaron dos tipos de MOFs, con distinción en los centros metálicos, ambas moléculas son estables a elevadas temperaturas y frente a moléculas que

eliminan disolvente. La característica más importante de estos HMOFs es la formación de largos canales en la dirección z, que permiten la entrada de una molécula u otra en la separación.

Los autores demuestran que en HMOF1 se observa enantioselectividad dependiendo de la longitud de la cadena de alquilo de distintas moléculas de alcanos 2-ol. Mientras que el HMOF2, no muestra cambio en su enantioselectividad por ningún compuesto, sin importar su longitud de cadena.

Se utilizaron dos métodos: Monte Carlo híbrido (HMC) en el colectivo NVT a 300K para calcular la energía de adsorción del alcohol en la estructura; y Monte Carlo μ VT (GCMC) para las isothermas de mezclas racémicas, donde se obtienen los valores de enantiómeros de exceso.

Resultados

En el HMOF1 se observó que los valores de la energía de adsorción para los distintos alcoholes iban aumentando a medida que la

longitud de la cadena lo hacía, y así se dedujo que hay preferencia sobre los alcanos de cadena larga en contraposición al HMOF2 cuyos valores no tenían correlación ni preferencia por una molécula u otra. Los autores concluyeron que cuanto mayor es el valor de la energía en valor absoluto, más favorable es la adsorción en el HMOF. Una vez calculadas las isoterms de las mezclas racémicas con el segundo método de estudio, vieron que además había una clara preferencia por los enantiómeros R y aleatoriedad del HMOF2.

Con respecto a la orientación que toman los adsorbatos en el interior de los poros, ya comentamos antes que estos HMOFs formaban canales en la dirección z. La posición más favorable para la enantioselectividad es que la cadena de alquilo se sitúe a través de estos canales.

Eso permite la estabilidad del centro quiral en el interior del HMOF.

La aportación más relevante de este trabajo es que las interacciones enantioselectivas están determinadas por la posición del carbono quiral en el interior del HMOF y no cambian aunque lo haga la longitud de la cadena de alquilo, siendo esta la razón de la separación quiral en el HMOF1. En el HMOF2 pasa todo lo contrario. Cuando se altera la longitud de la cadena de alquilo, el sitio de adsorción es distinto y por lo tanto no hay separación.

Elucidation of consistent enantioselectivity for a homologous series of chiral compounds in homochiral metal-organic frameworks. Xiaoying Bao, Linda J. Broadbelt and Randall Q. Snurr. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2010, 12, 6466-6473.



Artículo realizado por
Mayte Medrano Domínguez

QSAR Y DISEÑO DE FÁRMACOS *IN SILICO*

El diseño de medicamentos es un proceso difícil y complejo, en el que hay que conocer lo mejor posible las características de las moléculas para evitar cualquier posible riesgo. Gracias a avances como la técnica QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) y el diseño *in silico* podemos predecir y simular la actividad, propiedades fisicoquímicas e interacciones de los fármacos, aumentando así la eficiencia y seguridad de los mismos.

Para diseñar nuevos fármacos es preciso comprender en profundidad las características de las moléculas que vamos a usar, y cuando hablamos de estas características nos referimos tanto a su estructura como a su actividad, interacciones, propiedades fisicoquímicas etc¹.

Actualmente disponemos de técnicas que nos permiten identificar compuestos con interés farmacológico y obtener la mayor cantidad de información posible como pueden ser el QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) o los modelos de simulación *in silico*.

La técnica QSAR se basa en la relación cuantitativa existente entre la actividad biológica y la estructura química, y podemos expresarlo gracias a la fórmula:

$$\text{Actividad} = f(\text{propiedades fisicoquímicas y/o propiedades estructurales})^2.$$

El QSAR surgió a comienzos de la década de los setenta, gracias al desarrollo exponencial que sufrieron los ordenadores y la informática en general. Un programa informático que realice QSAR puede asignar diferentes parámetros a cada grupo químico, lo que nos sirve para valorar la contribución de cada grupo funcional a la actividad del fármaco o tóxico, y con estos datos predecir la actividad que tendrá³.

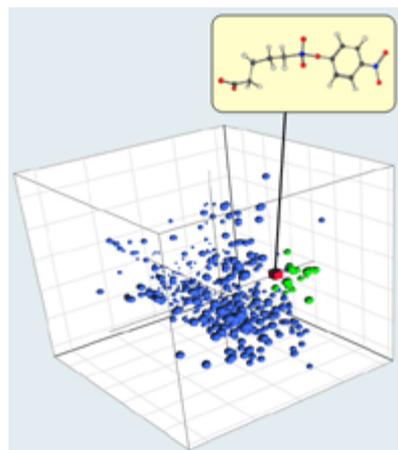


Figura 1. El método QSAR relaciona las propiedades obtenidas a partir de la estructura de las diferentes moléculas la con actividad biológica.

Un posible uso del QSAR es la predicción del punto de ebullición, y es que, por ejemplo, si en la familia de los alcanos existe una correlación entre el número de carbonos y el punto de ebullición, podremos predecir este segundo parámetro en alcanos más complejos a partir de otros más simples ya conocidos⁴.

Los descriptores del QSAR se basan en tres efectos: los hidrófobos, los electrónicos y los estéricos.

Para que esta técnica sea precisa debe ser validada y que los datos iniciales sean los correctos, ya que un error a pequeña escala aumentaría si extrapolásemos los datos a una escala mayor.

También cabe destacar que existen variantes de esta técnica como es el QSAR-3D⁵.

Un ejemplo de programa informático que realiza QSAR es el Pentacle, el cual nos muestra, entre otros datos, la estructura de la molécula en 3D, como podemos ver en la Figura 2.

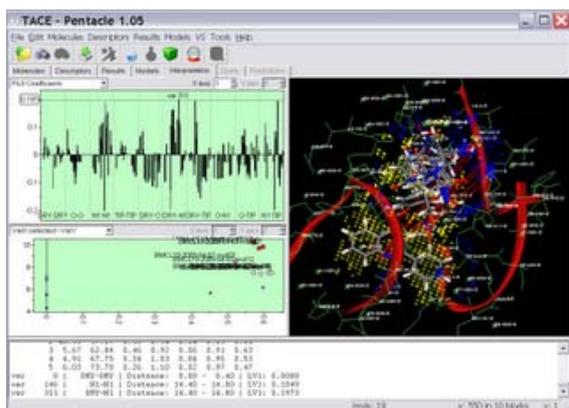


Figura 2. Visión de un programa informático realizando la técnica QSAR a partir de una serie de datos iniciales a los que se les han asignado diferentes parámetros.

En cuanto al diseño de fármacos *in silico*, podemos usarlo para hacer simulaciones computacionales de las posibles interacciones que existirían en la molécula, y para determinar su estructura final sin tener que hacer experimentos *in vitro* en laboratorio (Figura 3)⁶.

Estas simulaciones se pueden realizar gracias al desarrollo exponencial que han experimentado los ordenadores en los últimos años, y es que, para que una simulación se lleve a cabo, se necesitan arquitecturas de *hardware* paralelas de teraflops (10^{12} flops, un billón de operaciones por segundo) y petaflops (10^{15} flops, mil billones de operaciones por segundo) del rango de decenas a cientos de miles de procesadores⁷.

Aunque todo este material parezca muy costoso supone un ahorro económico y de

tiempo, ya que permite, por ejemplo, ver cómo se plegaría una cadena de aminoácidos para dar lugar a una proteína, y los posibles fundamentos de enfermedades que se basan en el plegamiento incorrecto de las mismas.

En las últimas décadas se ha dedicado una gran atención a la creación de modelos matemáticos que darían origen a la técnica *in silico*, para predecir y evaluar las propiedades de los fármacos a partir de la bioinformática, pero a día de hoy no podemos decir que sean mejores que los modelos convencionales tanto *in vitro* como *in vivo*, aunque sirven para complementar la información que nos proporcionan, y no cabe duda que en un futuro no muy lejano sean la forma más precisa y rentable de predecir el comportamiento de las moléculas.

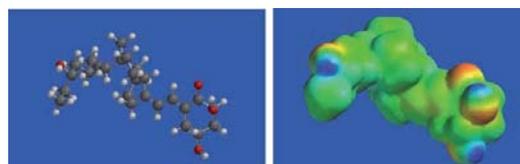


Figura 3. Modelo estructural de la vitamina D (izquierda) y simulación computacional de su potencial electrostático (derecha). Imágenes obtenidas con el programa Sparta⁷.

1. Linusson A, Elofsson M, Andersson IE, Dahlgren MK. Statistical molecular design of balanced compound libraries for QSAR modeling. *Curr Med Chem*. 2010;17(19):2001-16. Review.
2. A. Hernández Jerez. Toxicología básica o fundamental. Tema 2. Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada
3. Ebalunode JO, Zheng W, Tropsha A. Application of QSAR and shape pharmacophore modeling approaches for targeted chemical library design. *Methods Mol Biol*. 2011;685:111-33. Review.
4. Tropsha A, Golbraikh A. Predictive QSAR modeling workflow, model applicability domains, and virtual screening. *Curr*

- Pharm Des.* 2007;13(34):3494-504. Review.
5. Verma J, Khedkar VM, Coutinho EC. 3D-QSAR in drug design--a review. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(1):95-115. Review.
6. Marcelo A. Martí y Adrian A. Turjanski. La bioinformática estructural o la realidad virtual de los medicamentos. *Revista QuímicaViva - Número 1, año 8, abril 2009*
7. Cerdá H. La química se lanza al diseño por ordenador. *Técnica Industrial* 290 / Diciembre 2010 Pag 6-7.



CATÁLISIS ENZIMÁTICA: UNA DINÁMICA PROTEICA JERARQUIZADA TEMPORALMENTE

Artículo realizado por Aída Moreno Moral

La flexibilidad y estabilidad requeridas para una correcta y efectiva actividad enzimática viene dada por un conjunto de movimientos que se suceden siguiendo una dinámica temporal jerarquizada a lo largo de la estructura de la proteína. Gracias a las técnicas de resonancia magnético nuclear (mediante acercamientos por análisis libres de modelo) y las simulaciones por dinámica molecular, se pueden extraer parámetros de orden que miden la flexibilidad-rigidez de los enlaces amida de la estructura proteica a nivel de ps-ns. Las adaptaciones a altas temperaturas quedan demostradas en una enzima Adenilato ciclasa termófila mediante una combinación de datos estructurales y dinámicos. De esta forma, quedada probada la contribución de las fluctuaciones ps-ns en la estabilidad y funcionalidad enzimática.

La actividad enzimática requiere de un preciso balance entre flexibilidad y estabilidad. Así, las enzimas experimentan diversos tipos de movimientos de mayor o menor rapidez para el mantenimiento de su estructura nativa y reorganización de la misma con el objetivo de llevar a cabo la catálisis. Pero, ¿cómo se relacionan entre sí y contribuyen estos movimientos a dicho balance flexibilidad-estabilidad enzimática? En este artículo se investiga el papel del componente proteico en estos procesos a nivel de resolución atómica, de forma que, se demuestra tanto la existencia de una conexión entre las fluctuaciones ps-ns de la cadena proteica como que, los movimientos de carácter más lento se hayan relacionados con la actividad catalítica. Para ello, se mide por resonancia magnética nuclear (RMN) la dinámica de los enlaces amida en función de la temperatura mediante marcaje

con el isótopo ^{15}N de la enzima Adenilato ciclasa (Adk) mesófila (*E.coli*) y una enzima termófila (*A. aeolicus*). Además, también se realizan simulaciones por dinámica molecular de estas enzimas¹. Trabajos previos con dichas proteínas demostraron la relación entre la dinámica-catálisis a nivel de ms, aunque las fluctuaciones térmicas a nivel atómico ocurren con mayor rapidez, de ahí el interés por demostrar dicha relación dinámica-catálisis a nivel de ps-ns^{2,3}.

Gracias a la RMN y mediante la realización de un acercamiento libre de modelo⁴, se extraen los parámetros de movimiento interno, entre los cuales destaca el parámetro de orden (S^2), cuyo rango va de 0-1, siendo 0 el valor que define a un grado de máxima flexibilidad, y 1 el valor que corresponde a un grado de total rigidez. Por

otro lado, se llevan también a cabo simulaciones de dinámica molecular ya que permiten el estudio de la dinámica ps-ns a resolución atómica sin el problema de falta de datos experimentales.

En primer lugar, se comparan los datos de dinámica ps-ns obtenidos por RMN para ambas proteínas homólogas a 20°C. Aquí se observa que la termófila presenta mayores parámetros de orden (mayor rigidez) pero, comparando ambas proteínas a distancias equidistantes a sus respectivas T_m (temperatura a la cual la mitad de la cantidad de proteína se encuentra en estado desnaturalizado), se puede concluir con que presentan similar grado de flexibilidad. Esto reafirma la hipótesis de que las fluctuaciones ps-ns de la cadena proteica pueden estar directamente relacionadas con la estabilidad estructural y que, la termoestabilidad es el resultado de múltiples interacciones.

Una metodología alternativa a la RMN resulta ser la aplicación de técnicas de simulación por dinámica molecular. De esta forma, se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular de ambas proteínas las cuales resultaron ajustarse bien los datos experimentales.

En el estudio de la adaptación a la temperatura por análisis de secuencia y estructura se vio que las diferencias de flexibilidad entre ambas proteínas podrían deberse a diferencias en dicha secuencia en las regiones bisagra. Mientras que, en las zonas colindantes a las regiones bisagra la secuencia estaba muy conservada, había diversos residuos individuales no conservados, los cuales podrían tener un papel importante en la adaptación a alta temperatura. Además, en la proteína termófila también se encontraban interacciones entre anillos aromáticos en zonas cercanas a las regiones bisagra 4 y 5

no presentes en su homóloga mesófila. Para una posible verificación y estudio de estas regiones, se llevó a cabo una simulación por dinámica molecular de una proteína Adk mutante termófila con seis residuos diferenciales sustituidos por los presentes en la proteína mesófila. Los resultados concluyeron con diferencias en los parámetros de orden, los cuales resultaban ahora más similares a la proteína mesófila⁵. De aquí se puede extraer que esos residuos son los responsables de las diferencias observadas en las amplitudes de movimiento de la proteína termófila, y consecuentemente, contribuyen a la adaptación a altas temperaturas presente en esa proteína.

Como conclusiones finales, estos estudios comparativos han posibilitado la identificación a nivel de resolución atómica de las fluctuaciones críticas para la actividad de la proteína. Además, las técnicas experimentales de RMN han posibilitado la obtención de datos experimentales de movimientos ps-ns a lo largo de la estructura proteica. La correspondencia entre los niveles de flexibilidad ps-ns en las regiones bisagra entre ambas proteínas mesófila y termófila a temperaturas equidistantes a sus correspondientes puntos T_m , son el punto de unión entre la dinámica de movimientos rápidos y los movimientos globales más lentos de apertura-cierre de la tapadera de la proteína. Por otra parte, la combinación de datos dinámicos y estructurales señala los orígenes atómicos de las diferencias en actividad-dinámica entre estas dos enzimas homólogas. Por último sólo mencionar que, la naturaleza de las interacciones atómicas desarrollada por la evolución de las proteínas resulta ser la responsable de su capacidad única de adquirir plegamientos específicos de forma eficiente.

¹ Katherine A. Henzler-Wildman, Ming Lei, Vu Thai, S. Jordan Kerns, Martin Karplus & Dorothee Kern. A

hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis. Nature, Vol 450 (2007).

² Wolf-Watz, M. et al. *Linkage between dynamics and catalysis in a thermophilic-mesophilic enzyme pair. Nature Struct. Mol. Biol. 11, 945–949 (2004).*

³ Boehr, Dyson & Wright. *An NMR perspective on enzyme dynamics. Chem. Rev. 106, 3055–3079 (2006).*

⁴ Cole, R. & Loria, J. P. *FAST-Modelfree: A program for rapid automated analysis of solution NMR spin-relaxation data. J. Biomol. NMR 26, 203–213 (2003).*

⁵ Katherine A. Henzler-Wildman, Ming Lei, Vu Thai, S. Jordan Kerns, Martin Karplus & Dorothee Kern. *A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis, Supplementary Information. Nature, Vol 450 (2007).*

MOLEQLA AMBIENTAL

MoleQla



LA IMPORTANCIA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Artículo realizado por Fátima Garrido Buzón

A muchos de nosotros, cuando pensamos en el dióxido de carbono se nos viene a la cabeza la idea de contaminación, protocolo de kyoto, etc. Pero pocas veces pensamos lo esencial que es para la vida.

Según Ley de Calidad del Aire y Protección de la Atmósfera de noviembre de 2007, se incluyen los óxidos de carbono en la relación de contaminantes.

¿Quien no ha escuchado alguna vez en los medios de comunicación o alguien decir que las emisiones de dióxido de carbono están incrementado y el efecto negativo que esto representa en la vida de nuestro planeta?



Figura 1. Emisiones de dióxido de carbono junto a otros tipos de gases debido a la quema de combustibles¹.

¿Pero tan perjudicial y contaminante es?
Como todo en la vida, en exceso es malo.

El dióxido de carbono es un gas esencial en la vida. Interviene en importantísimas reacciones.

Una de ellas que todos conocemos bien es la fotosíntesis, la cual no se podría dar sin dióxido de carbono, por lo que las plantas

no podrían emitir oxígeno a la atmósfera, gas imprescindible para que sea posible la vida.

Otra reacción importante en la que interviene, es en el sistema tampón de la sangre junto al bicarbonato. Juntos los dos forman parte del principal sistema regulador del pH sanguíneo.

Pero uno de los procesos en los que interviene como mayor repercusión social es el efecto invernadero. Todos hemos oídos alguna vez en la vida hablar de dicho efecto, gracias al cual es posible la vida en la Tierra.

El efecto invernadero no es más que el fenómeno por el cual determinados gases de la atmósfera, retienen parte de la energía que el suelo emite por haber sido calentado por la radiación solar. Lo que permite que el planeta tenga una temperatura aceptable para el desarrollo de la vida tal como la conocemos. Sin este efecto la tierra sería un lugar frío e inhabitable lo que haría inviable la vida.

Uno de los gases que interviene en el efecto invernadero es el dióxido de carbono, de ahí su importancia.

El dióxido de carbono ya existía en la atmósfera antes de la aparición del hombre. A partir de la revolución industrial y al uso intensivo de los combustibles fósiles en las actividades industriales y el transporte, se han producido sensibles incrementos en las cantidades de dióxido de carbono emitidas a

la atmósfera, con el agravante de que otras actividades humanas, como la deforestación, han limitado la capacidad regenerativa de la atmósfera para eliminar el dióxido de carbono, principal responsable del calentamiento global.

Por tanto, hay que diferenciar entre en el efecto invernadero natural, el cual permite la vida en nuestro planeta, y el originado por las actividades del hombre, el cual está provocando un incremento en la temperatura terrestre que tendrá consecuencias perjudiciales e irreparables.



Figura 2. Ejemplo del deshielo provocado por el incremento de la temperatura terrestre ².

A raíz de los problemas derivados del aumento del dióxido de carbono, los gobiernos decidieron tomar cartas en el asunto, por lo que en 1997 surgió el plan de kyoto, en el cual varios países, entre ellos España acordaron reducir la emisiones de seis gases responsables del calentamiento global, entre los que se encuentra el dióxido de carbono, de al menos un 5%, dentro del periodo que va desde el año 2008 al 2012, en comparación a las emisiones al año 1990.

Para alcanzar los anhelados recortes de emisiones de dióxido de carbono se plantean varias propuestas en el campo del ahorro energético, las energías renovables o los estilos de vida y consumo. Muchas de estas ideas ya han sido probadas y han demostrado su viabilidad y eficacia, pero no se aplican de forma generalizada.

Todos pensamos en que debemos detener el calentamiento global, pero no existen muchas iniciativas al respecto. Es claro que no estamos actuando con la rapidez y decisión que un problema como el calentamiento global requiere. En lo que a mí respecta, las medidas tomadas hasta hoy en día, incluido el plan de kyoto son ineficaces y escasas. La mayoría de las personas consideran que el calentamiento global es un problema grave que necesita una solución pero queda al final de una lista de preocupaciones cuando se compara con aquellos problemas que la gente percibe como más inmediatos como puede ser el crimen, la educación, el terrorismo y las enfermedades.

Si el desarrollo mundial, el crecimiento demográfico y el consumo energético basado en los combustibles fósiles, siguen aumentando al ritmo actual, antes del año 2050 las concentraciones de dióxido de carbono se habrán duplicado con respecto a las que había antes de la Revolución Industrial. Resulta evidente que la respuesta de la sociedad ante el reto del cambio climático no se corresponde con la gravedad del problema. El tránsito hacia una sociedad libre de combustibles fósiles afecta a intereses corporativos muy importantes y las reacciones contrarias al cambio son intensas en ese sector.

Por tanto el dióxido de carbono no es el problema, sino su incremento derivado de la actividades llevadas a cabo por el ser humano, por lo que en mi humilde opinión,

a quien habría que considerar contaminante no es al dióxido de carbono sino a la forma de vida que el ser humano lleva a cabo, la cual está incrementando de forma preocupante las emisiones de dióxido de carbono y atentando contra esa misma vida a la que tanto nos aferramos.

¹. <http://www.ecologiaverde.com>

². <http://elblogverde.com/calentamiento-global-consecuencias/>



RECUPERACIÓN DE ESCOMBRERAS DE MINAS

Artículo realizado por Juan Manuel Gavira Galán

La explotación minera es una actividad de gran importancia, debido al amplio uso de los materiales extraídos. El problema de esta actividad es la gran destrucción del medio natural que generan. En la antigüedad estos ambientes degradados por la actividad minera, eran abandonados permaneciendo estériles durante años, con la consiguiente pérdida de ecosistemas e impacto paisajístico. En los últimos años las áreas degradadas por la actividad minera, están siendo rehabilitadas, recuperando el medio natural. Para ello se recurren al uso de técnicas biotecnológicas, con la que se recupera las características originales del suelo, y se restablecen las comunidades naturales.

La actividad minera supone un gran impacto en el medio ambiente, causando la destrucción de grandes áreas naturales. Esta destrucción viene dada por un lado, por la excavación del terreno en busca de carbón, metales, o minerales. Por otro lado, a este impacto se suma la deposición de los materiales extraídos de la mina, no aprovechables, denominados estériles, constituidos por arenas, rocas, limos, arcillas, etc. Estos materiales se acumulan en extensas áreas formando escombreras, las cuales pueden permanecer yermas durante periodos de 15 a 40 años.

A la destrucción mecánica del terreno se suma la contaminación por metales pesados, productos abrasivos y explosivos usados en la extracción o purificación de los materiales.

Las escombreras y áreas mineras se caracterizan por carecer de materia orgánica, son zonas muy estériles con elevadas pendientes, baja estructura del sustrato, pobre retención hídrica, falta de comunidad microbianas, bajo PH, toxicidad por metales pesados, y ausencia de ciclos biogeoquímicos.

También se presentan problemas de contaminación de las aguas superficiales y subterráneas, por las aguas de lavado de la escombrera, las cuales pueden arrastrar metales pesados y otros contaminantes.

Mediante la rehabilitación de estas áreas degradadas se pretende restablecer el ecosistema previamente existente, o su aprovechamiento para la producción agraria.

Uno de los métodos utilizados en esta labor de rehabilitación de escombreras es el IBA, o método biotecnológico integral, que consiste en la adición de materia orgánica, y microorganismos adecuados que permita el crecimiento de plantas de interés ecológico y/o agrícolas. Este método ha dado buenos resultados, sin requerir de una gran equipamiento tecnológico por parte de las empresas y/o organismos que acometen esta labor.

Este sistema requiere de una evaluación previa del área a rehabilitar, en la cual se han de determinar las características físico-químicas de la escombrera, con el fin de planificar el mejor modo de actuación. Posteriormente se determinan los elementos de enmienda que se utilizará en la mejora de la escombrera. La enmienda consiste en todo aquellos materiales que puedan ser utilizados para mejorar las características físico-químicas de la escombrera, como por ejemplo abono, compost, cal, o el propio suelo orgánico, que en la actualidad es retirado y almacenado en la planificación previa a la creación de la mina y la escombrera, para su posterior uso. Estos aportan nutrientes, eleva el PH, disminuye la toxicidad por metales pesados y mejora la estructura y propiedades hídricas.

El material de la escombrera puede mezclarse homogéneamente con los materiales de enmiendas, o bien ser apilados y cubiertos por la enmienda, en ambos casos las escombreras han de ser movilizadas para que su topografía no destaque sobre del paisajes.

Tras el aporte de materia orgánica se procede a la biofertilización, para ello es necesario recopilar información sobre las comunidad microbiana natural de las áreas circundantes. Dentro de los microorganismos que se deben introducir destacan el género *Rhizobium*, y los hongos

endomicorricotas. El género *Rhizobium* presenta la capacidad de fijar nitrógeno en simbiosis con leguminosas, esto supone de gran interés ya que favorecerá el establecimiento de la vegetación, y la producción de materia orgánica con la consecuente formación de suelo vegetal. Los hongos endomicorricotas viven asociado a la raíz de las plantas, en una estrecha relación simbiótica, estos han demostrados ser de gran importancia en el desarrollo de la plantas, aportándoles nutrientes, y protegiendo de la toxicidad por metales pesados. La biofertilización solo es necesaria realizarla una ve, ya que las poblaciones se mantendrán durante todo el proceso.

El siguiente paso es la siembra de herbáceas, en este caso se pueden seguir dos estrategias, la plantación de especies de interés comercial (cereales), o la plantación de especies silvestres, principalmente gramíneas (por su raíz fasciculadas con alta capacidad de retención de suelo) y leguminosas (fijadora de nitrógeno en simbiosis, aumenta la producción de biomasa). Este proceso se realiza durante el primer año, en el cual los trabajos que se realizas son similares a los de cualquier campo agrícola (arado, riego...).

El establecimiento de herbáceas, permite el desarrollo de un suelo vegetal, disminuye la erosión, disminuye las aguas de relavado, y aumenta la población microbianas asociadas a la rizosferas. En ocasiones es necesario el aporte de micro y macro invertebrados, que favorece la degradación de los restos vegetales caídos, así como a la formación de la estructura del suelo.

Tras el primer año se procede a la reforestación con especies leñosas. En esta fase puede ser necesario el aporte de nuevos fertilizantes y/o materia orgánicos. El riego se mantendrás durante un periodo variable

en función del sistema, que suele estar comprendido entre los 6 meses y los 3 años, tras estos el sistema es hídricamente independiente. Las especies leñosas usadas pueden variar entre especies comerciales (frutales o maderera), y especies naturales.

Beneficios de este método:

- Restauración de ciclos biogeoquímico en un periodo de 18 meses.
- Garantiza la supervivencia de plantas en un 95-100%.
- Mayor tasa de crecimiento vegetal.
- Disminución de la erosión y aguas de relaves.
- Recuperación de los ecosistemas degradados, constituyendo un pulmón verde.
- Formación de suelo fértil.
- Genera una fuente económica sostenible

En la actualidad se investiga los procesos de colonización de las escombreras por plantas y microorganismos, así como la mejora de los procesos actuales de recuperación, así como la solución a los problemas de contaminación de escombreras y áreas mineras, que con frecuencia dificultan o incluso imposibilita el desarrollo de ecosistemas estables y seguros en ellas.

Discusión

La biorrecuperación de las minas y escombreras de minas se postula como el sistema más eficiente para la estabilización de las áreas mineras, formando una cubierta estable, protegiendo los restos mineros de la erosión y el lavado por agua de lluvia, que puede arrastra metales pesados y otros contaminantes afectando de este modo a las zonas circundantes a minas y escombrera. Este sistema restaura los ciclos biogeoquímicos, y permite el desarrollo de comunidades vegetales compatibles con el

entorno limítrofe, siendo sensible a procesos de sucesión y colonización por nuevas especies, devolviendo al medio parte del ecosistema destruido. En este proceso es de vital importancia el desarrollo de la comunidad microbiana, ya que esta intervendrá en la formación del suelo y la supervivencia de las plantas.

No obstante, estas técnicas no son siempre posible debidos a la alta contaminación que puede presentar estas zonas, siendo incompatibles con la vida.

La aplicación de los sistemas de biorrecuperación se enfrenta a la alta variabilidad entre escombreras procedente de distintas regiones o procesos de explotación, esto causa que las estrategias y resultados cambien en función de cada caso, así como los factores físico-químico y biológico, dominantes que gobernarán en desarrollo del proyecto.

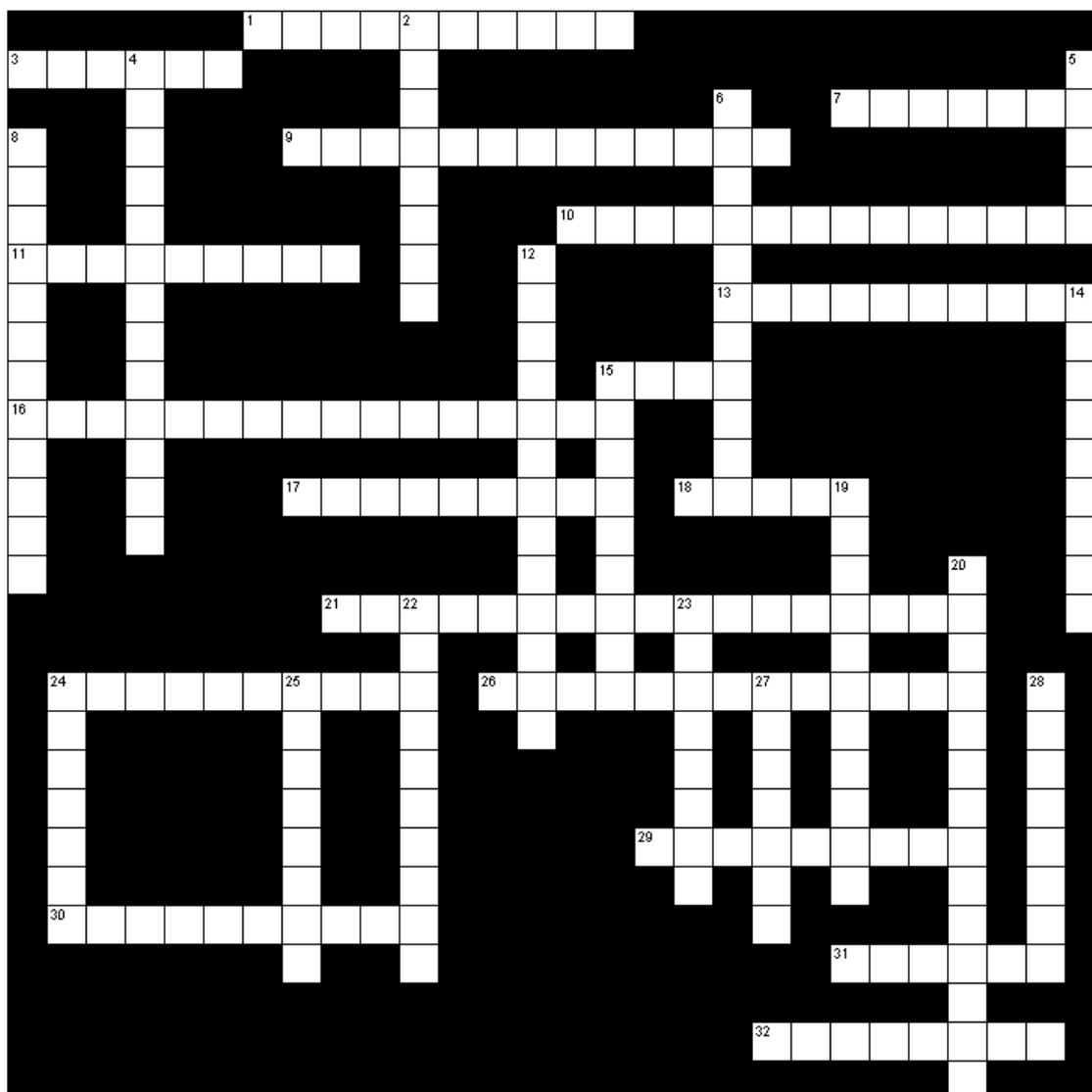
Bibliografía

- Manuel Martínez Pantaleón. DESCRIPCIÓN Y COMPORTAMIENTO DE LOS PROCESOS DE RESTAURACIÓN VEGETAL DE ESCOMBRERAS EN LAS EXPLOTACIONES A CIELO ABIERTO DE ENDESA EN LA CUENCA MINERA DE TERUEL. 1999 PP. 147-205 ISSN 0210-3524
- *Bacterial Communities Associated with Flowering Plants of the Ni Hyperaccumulator Thlaspi goesingense.* Rughia Idris, Radoslava Trifonova, Markus Puschenreiter, Walter W. Wenzel, and Angela Sessitsch. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, May 2004, p. 2667–2677
- *Effects of Compost on Colonization of Roots of Plants Grown in Metalliferous Mine Tailings, as Examined by Fluorescence In Situ Hybridization.* Sadie L. Iverson and Raina M. Maier. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, Feb. 2009, p. 842–847.
- *Phytostabilization of Mine Tailings in Arid and Semiarid Environments— An Emerging Remediation Technology.* Monica O. Mendez and Raina M. Maier. *Environ Health Perspect* 116:278–283 (2008).
- *Optimization of Plant Growth-Promoting Bacteria-Assisted Phytostabilization of Mine Tailings.* Christopher J. Grandlic, Michael W. Palmer, and Raina M. Maier. *Soil Biol Biochem.* 2009 August 1; 41(8): 1734–1740.

MOLEQLA PASATIEMPOS

CRUCIGRAMA NANOTECNOLÓGICO

Creado por Pilar Blanco Lobo



PALABRAS OCULTAS

1. Potencial eléctrico que existe en el plano de corte de una partícula, en el límite entre la partícula y un fluido.
2. Material en el que solo una de sus dimensiones está en el orden del nanómetro (nm)
3. Las partículas de oros pueden ser utilizadas como tal para la detección de cáncer.
4. Elemento que posee características intermedias entre los cuerpos conductores y los aislantes
5. Una de las nanopartículas metálicas más utilizadas
6. Tipo de microscopio donde la fuente de iluminación emite electrones en lugar de luz
7. Fenómeno característico de los coloides que hace que la luz sea dispersada en muchas direcciones y se observe fácilmente.
8. Proceso por el que dos dominios de fase de igual composición se unen formando un dominio mayor.

9. Gracias al uso de nanopartículas podemos conseguir prendas con esta característica, que no necesitan ser introducidas en la lavadora
10. Técnica instrumental usada para determinar la composición cualitativa y cuantitativa de una muestra mediante el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, con absorción o emisión de energía radiante.
11. Vesículas constituidas por bicapas lipídicas esféricas cerradas que se forman debido a la tendencia natural que poseen las moléculas anfipáticas a autoensamblarse y que actualmente se utilizan en nanotecnología como vehículos transportadores de fármacos
12. Compuestos que aumentan la superficie de contacto entre fases modificando la tensión superficial
13. Efecto que se da cuando una onda pasa de un medio a otro y se producen cambios en la velocidad y en la dirección de propagación.
14. Estructuras tubulares cuyo diámetro está a nivel del nanómetro. Existen de muchos materiales pero principalmente se conocen de Carbono.
15. Millonésima parte del milímetro
16. Radiación formada por una combinación de campos eléctricos y magnéticos oscilantes, que se propagan a través del espacio transportando energía de un lugar a otro.
17. Con lo que se conoce el movimiento aleatorio de una partícula de tamaño menor o igual a una micra y que se encuentra en un medio fluido.
18. Nombre que recibe "partícula portadora" de todas las formas de radiación electromagnética.
19. Partícula nanoscópica que contiene átomos dispuestos ordenadamente, siguiendo una estructura cristalina.
20. Materiales con características estructurales de una dimensión entre 1-100 nanómetros.
21. Rama de la nanotecnología basada en el uso de estructuras biológicas tales como las proteínas o DNA.
22. Resultado de usar una nanopartícula como transportador de un antígeno para activar al sistema inmune específicamente.
23. Sistema constituido por partículas discretas situadas en el seno de una fase continua.
24. Fenómeno por el que las ondas sufren una curvatura y expansión en el espacio al encontrarse con un obstáculo o al atravesar una rendija.
25. Tipo de nanopartícula cuyo principal campo de aplicación son los revestimientos, debido a su elevada resistencia térmica y su baja reactividad química.
26. Efecto de liberación de electrones por parte de un material sobre el que ha incidido una radiación.
27. Los nanotubos de este elemento representan probablemente hasta el momento el más importante producto derivado de la investigación en fullerenos.
28. Macromolécula (generalmente orgánica) formada por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros.
29. Material en el que dos de sus dimensiones están en el orden del nanómetro.
30. Medida de la capacidad de un instrumento de distinguir dos puntos próximos en el espacio como puntos separados.
31. Característica principal que hace que un nanomaterial tenga todas las propiedades especiales que conoces
32. Brillante científico cuyos avances en diversas ramas del conocimiento han sido vitales para el desarrollo tecnológico y cultural.

Soluciones

1. **Potencial Z:** potencial eléctrico que existe en el plano de corte de una partícula, en el límite entre la partícula y un fluido.
2. **Nanocapa:** Material en el que solo una de sus dimensiones está en el orden del nanómetro (nm)
3. **Sensor :** Las partículas de oros pueden ser utilizadas como tal para la detección de cáncer.
4. **Semiconductor:** Elemento que posee características intermedias entre los cuerpos conductores y los aislantes
5. **Plata:** Una de las nanopartículas metálicas más utilizadas
6. **Electrónico:** Tipo de microscopio donde la fuente de iluminación emite electrones en lugar de luz
7. **Tyndall:** fenómeno característico de los coloides que hace que la luz sea dispersada en muchas direcciones y se observe fácilmente.
8. **Coalescencia:** proceso por el que dos dominios de fase de igual composición se unen formando un dominio mayor.
9. **Autolimpiable:** Gracias al uso de nanopartículas podemos conseguir prendas con esta característica, que no necesitan ser introducidas en la lavadora
10. **Espectroscopía:** técnica instrumental usada para determinar la composición cualitativa y cuantitativa de una muestra mediante el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, con absorción o emisión de energía radiante.
11. **Liposomas:** vesículas constituidas por bicapas lipídicas esféricas cerradas que se forman debido a la tendencia natural que poseen las moléculas anfipáticas a autoensamblarse y que actualmente se utilizan en nanotecnología como vehículos transportadores de fármacos
12. **Tensioactivos:** compuestos que aumentan la superficie de contacto entre fases modificando la tensión superficial
13. **Refracción:** efecto que se da cuando una onda pasa de un medio a otro y se producen cambios en la velocidad y en la dirección de propagación.
14. **Nanotubos:** estructuras tubulares cuyo diámetro está a nivel del nanómetro. Existen de muchos materiales pero principalmente se conocen de Carbono.
15. **Nanómetro:** millonésima parte del milímetro
16. **Eléctromagnética:** formada por una combinación de campos eléctricos y magnéticos oscilantes, que se propagan a través del espacio transportando energía de un lugar a otro.
17. **Browniano:** Con lo que se conoce el movimiento aleatorio de una partícula de tamaño menor o igual a una micra y que se encuentra en un medio fluido.
18. **Fotón:** "partícula portadora" de todas las formas de radiación electromagnética.
19. **Nanocrystal:** Partícula nanoscópica que contiene átomos dispuestos ordenadamente, siguiendo una estructura cristalina.
20. **Nanomateriales:** materiales con características estructurales de una dimensión entre 1-100 nanómetros.
21. **Nanobiotecnología:** Rama de la nanotecnología basada en el uso de estructuras biológicas tales como las proteínas o DNA.
22. **Nanovacuna:** resultado de usar una nanopartícula como transportador de un antígeno para activar al sistema inmune específicamente.
23. **Coloidal:** sistema constituido por partículas discretas situadas en el seno de una fase continua.

24. **Difracción:** fenómeno por el que las ondas sufren una curvatura y expansión en el espacio al encontrarse con un obstáculo o al atravesar una rendija.
25. **Cerámica:** tipo de nanopartícula cuyo principal campo de aplicación son los revestimientos, debido a su elevada resistencia térmica y su baja reactividad química.
26. **Fotoeléctrico:** Efecto de liberación de electrones por parte de un material sobre el que ha incidido una radiación.
27. **Carbono:** Los nanotubos de este elemento representan probablemente hasta el momento el más importante producto derivado de la investigación en fulerenos.
28. **Polímero:** macromolécula (generalmente orgánica) formada por la unión de moléculas más pequeñas llamadas monómeros.
29. **Nanocable:** Material en el que dos de sus dimensiones están en el orden del nanómetro.
30. **Resolución:** medida de la capacidad de un instrumento de distinguir dos puntos próximos en el espacio como puntos separados.
31. **Tamaño:** Característica principal que hace que un nanomaterial tenga todas las propiedades especiales que conoces
32. **Einstein:** Brillante científico cuyos avances en diversas ramas del conocimiento han sido vitales para el desarrollo tecnológico y cultural.

NANO-SOPA DE LETRAS

Creado por Georgina Gómez Saldivar

P	Y	O	M	E	T	A	L	I	C	A	S	E	V	I	L	L	A	T	A	T	O	S	I
L	L	Z	Ñ	S	Y	N	Q	N	H	A	O	I	R	S	V	B	M	A	N	A	P	Q	E
A	O	A	P	M	T	A	U	T	Y	N	D	A	L	L	C	O	C	A	J	I	U	A	S
T	H	C	S	E	Ñ	Q	E	P	A	Z	X	E	R	E	X	D	F	A	N	A	T	S	F
A	P	T	Q	M	P	X	S	A	M	O	S	O	P	I	L	Y	M	S	N	Y	E	F	L
Ñ	O	I	W	A	O	I	O	A	R	R	O	L	L	A	D	O	R	T	A	S	P	G	U
A	Q	V	E	N	L	N	D	F	J	E	R	E	Z	K	R	F	U	S	E	L	I	H	O
I	W	O	T	O	I	A	D	F	A	M	I	L	I	A	U	M	H	V	N	N	G	U	R
O	X	C	Y	Ñ	E	N	S	E	K	B	A	N	D	A	D	A	C	U	A	O	E	T	E
M	C	X	L	O	T	O	U	P	S	S	C	D	L	O	C	L	I	Y	X	I	N	Y	S
N	V	A	K	Ñ	I	M	E	L	F	U	A	N	T	P	A	U	L	A	F	C	E	L	C
H	Y	S	J	A	L	E	R	A	V	A	P	S	N	A	N	D	R	E	S	A	T	M	E
B	I	O	N	Q	E	T	T	C	F	X	O	E	S	P	X	N	O	E	G	Z	I	N	N
I	J	E	A	S	N	R	E	A	U	V	C	R	R	O	N	I	C	O	I	I	C	A	C
O	I	N	R	G	G	O	S	H	I	P	N	U	Ñ	F	H	R	G	V	N	R	A	N	I
C	A	A	E	H	L	O	M	S	E	L	E	G	A	N	I	S	X	N	A	O	X	E	A
O	N	M	S	B	I	T	A	T	E	J	E	D	O	Ñ	L	C	Q	C	P	T	W	D	W
M	O	O	O	O	C	P	C	I	N	V	E	S	T	A	V	I	I	A	X	C	H	F	C
P	R	P	Ñ	P	O	U	Z	A	C	A	T	E	C	A	D	E	H	E	R	E	S	A	Ñ
A	S	A	A	U	L	T	E	N	S	O	A	C	T	I	V	O	S	G	D	V	R	C	F
T	X	S	M	A	G	E	W	O	R	M	S		V	L	G	W	V	O	Y	B	N	S	W
I	Q	Z	A	I	D	G	O	N	C	O	L	O	G	I	A	C	G	U	O	O	G	A	V
B	U	B	T	C	A	A	M	E	T	I	L	A	C	I	O	N	X	N	A	D	N	C	L
I	H	N	L	I	O	Z	J	A	J	E	S	O	B	U	T	O	N	A	X	A	H	E	S
L	K	O	P	R	C	H	Q	R	Y	T	C	A	N	C	E	R	O	J	O	S	A	T	U
I	P	Y	O	H	I	P	E	R	T	E	R	M	I	A	I	L	U	S	I	O	N	A	X
D	Ñ	U	L	C	X	B	J	S	A	N	L	U	I	S	P	O	T	O	S	I	Q	C	A
A	D	T	K	O	E	C	A	B	R	E	N	D	A	S	A	Z	N	I	P	O	N	A	N
D	I	R	A	S	M	I	S	E	V	I	L	L	A	Q	M	A	S	T	E	R	F	Z	D

PALABRAS OCULTAS

- 1-Es la mil millonésima parte de un metro.
- 2-Característica que hace a los nanomateriales tener propiedades especiales.
- 3-Son nanocristales semiconductores denominados fluoróforos mejorados.
- 4-Son 100 veces más resistentes que el acero, pero con sólo 1/6 de su peso.
- 5-Fenómeno característico de los coloides que se produce cuando un haz de luz pasa visiblemente a través de él.
- 6-Sustancias que son añadidas a un sistema de dos fases para estabilizarlo.
- 7-Propiedad de los Quantum dots que los convierte en herramientas para diagnosis.

8-Propiedad de las nanopartículas metálicas que permite su utilización en la fabricación de sensores y marcadores para bioimagen.

9-Tipo de nanopartículas metálicas con propiedad bactericida.

10-Tamaño (en nanómetros) menor al cual las nanopartículas pueden atravesar la barrera hemato-encefálica.

11-Tipo de Nanopartículas que poseen la desventaja de ser biológicamente inestables.

12-Polímero comúnmente usado para recubrir NP con el fin de hacerlas biocompatibles.

13-Consiste en el direccionamiento de un agente terapéutico a su sitio de acción.

14-Tipo de nanopartículas que tienen la ventaja sobre de poder destruir por ablación a los tumores sólidos.

15-Este tipo de direccionamiento se basa en que los vasos sanguíneos de los tejidos cancerosos son muy permeables a las nanopartículas y tienen un drenado linfático deficiente, que conducen a la acumulación de las nanopartículas en los tejidos tumorales.

16-Este tipo de direccionamiento consiste en conjugar las nanopartículas con ligandos dirigidos a receptores o antígenos que se sobreexpresan en células tumorales.

17-Terapia que consiste en administrar nanopartículas susceptibles a calentarse al ser sometidas a determinada radiación, por tanto si se acumulan en células cancerosas dicho el calentamiento provocará la destrucción del tejido tumoral.

18-Propiedad que deben de tener los nanomateriales usados en implantes.

19-Material de del cual están hechos los nanotubos o nanofibras que han sido propuestos para reemplazar axones debido a sus propiedades eléctricas.

20-Instrumentos quirúrgicos que pueden utilizarse para seleccionar y mover una sola molécula biológica dentro de una célula.

(Soluciones en la página siguiente)



UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

QUIM-KANA



Inma Gamero Bejines

2011

Ingeniería Farmacéutica y Diseño de Fármacos

INTRODUCCIÓN

La actividad que propongo hacer consiste en una gymkana, para la cual solo harán falta los conocimientos adquiridos a lo largo del semestre en la asignatura de Química Farmacéutica, de ahí que la haya denominado “**Quim-kana**”.

Una gymkana es un juego en equipo en el que hay que ir superando una serie de pruebas tras las cuales se obtiene una pequeña recompensa a modo de pista, dato, etc., para resolver el enigma final antes que otro equipo lo haga. Los ejemplos más típicos de gymkana son las gymkanas de aventuras en las que el objetivo es encontrar un tesoro, pero para encontrarlo hace falta un mapa del tesoro. Por tanto, en cada prueba superada (carrera de sacos, el juego de morder la manzana en un cubo con agua, etc.) el equipo va recibiendo fragmentos del mapa, hasta conseguir todas sus partes y poder determinar dónde se encuentra el tesoro antes que otro equipo.

En nuestro caso, dejando aparte las habilidades físicas y deportivas, nos centraremos en demostrar nuestras capacidades biotecnológicas aplicadas a la Ingeniería Farmacéutica y Diseño de Fármacos para pasar un rato agradable, de distracción y que, tal vez, pueda servir en cursos posteriores como una tarea puntuable más de la asignatura, si las profesoras lo consideraran oportuno.

NORMAS DEL JUEGO

- Antes de comenzar la quim-kana, cada equipo recibirá una **tarjeta** al azar en la que se muestre la estructura de una determinada molécula orgánica. Por ejemplo, el ciclohexano (Figura 1).

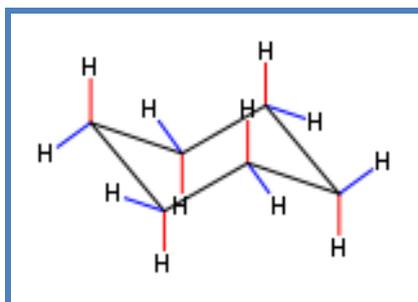


Figura 1: Tarjeta de Juego

- El **principal objetivo** del juego será construir en el menor tiempo posible la molécula que indique la tarjeta mediante el uso de los “Modelos Moleculares”, con la condición de que para conseguir las bolas que representan los átomos es necesario ir superando una serie de “bio-pruebas”.
- Por cada **bio-prueba** superada, los componentes del equipo elegirán una bola del color correspondiente al tipo de átomo que vayan necesitando, hasta completar la molécula que será revisada finalmente por una de las profesoras antes de nombrarles ganadores de la quim-kana.
- Los equipos **competirán en paralelo**, es decir, comenzarán el juego al mismo tiempo pero irán resolviendo las pruebas de forma independiente, sin enfrentarse directamente entre ellos. De forma que cada equipo pueda avanzar a su propio ritmo. Sin embargo, la regla fundamental es que todas y cada una de las pruebas tienen que completarse de forma correcta. No se pasará a la siguiente prueba hasta que la precedente se haya acertado. Para ello, el número de intentos será ilimitado. De esta manera nos aseguramos de que todos los equipos se esfuerzan por encontrar la respuesta, y no fallan a conciencia aquellas pruebas algo más difíciles para pasar a pruebas más fáciles.
- Si no supieran realizar alguna de las pruebas, cada equipo podrá solicitar los siguientes **comodines**:
 - o Comodín del copieteo: Este tipo de comodín podrá pedirse cuantas veces haga falta, y consistirá en que uno de los otros equipos participantes trate de ejecutar la prueba que el otro equipo no sabe realizar. En este caso, si el equipo ayudante logra llevar a cabo la bio-prueba con éxito, recibirá como recompensa dos bolas en vez de una, mientras que el equipo que ha solicitado este comodín no se llevará ninguna pero podrá pasar a la siguiente prueba.
 - o Comodín de la tutoría: Este tipo de comodín también podrá ser solicitado cuantas veces se requiera, y consistirá en pequeñas explicaciones del profesor hasta que os lleve al resultado final. Sin embargo, el equipo que lo solicite no recibirá ninguna bola al completar la bio-prueba.

- Comodín de la chuleta: Finalmente, este comodín sí será limitado, y cada equipo solo podrá recurrir a él una sola vez en toda la quim-kana. Se trata de mirar los apuntes del temario para encontrar la respuesta correcta, pero en este caso, el equipo que lo solicite perderá una de las bolas que ya hubieran logrado previamente.

MATERIALES

- Kit de Modelos Moleculares.
- Proyector de diapositivas.
- 1 dado por equipo.
- Lápiz y papel por cada equipo.
- Material básico usado en prácticas de la asignatura:
 - Bata de laboratorio por cada alumno.
 - Indicador universal de pH.
 - Reactivos: Tollens, KMnO_4 , dinitrofenilhidracina, etc.
 - Muestras para determinar con los diferentes reactivos.
 - Polarímetro
 - Disoluciones para medir con el polarímetro.
 - Placas de cromatografía.
 - Cámara de revelado.

BIO-PRUEBAS

Los tipos de bio-pruebas que se van a desarrollar durante la quim-kana según indique el dado serán:

1. **Tipo “Trivial”**, cuando se obtiene 1 en el dado. En este tipo de bio-prueba el modo de proceder será semejante al juego del “Trivial”. Se formulará una pregunta de respuesta corta relacionada con la asignatura tras la cual todos los componentes del equipo deberán debatir la posible respuesta. Si tras este consenso la respuesta es errónea, se debatirá de nuevo, pero nunca se responderá de forma individual, pues se trata de fomentar el trabajo en equipo y la comunicación en grupos de trabajo. Se realizarán tantos intentos como sean necesarios, a no ser que se prefiera algún comodín, pero nunca se pasará a la siguiente pregunta sin resolverse esta.
2. **Tipo “Tabú”**, cuando se obtiene 2 en el dado. En este caso, uno de los componentes del grupo deberá definirles a sus compañeros un término o concepto de la asignatura sin emplear para ello una serie de palabras prohibidas o palabras “tabú”, de ahí el nombre del juego, que serán especificadas junto a la palabra a definir. Si esta norma se infringiera, la bio- prueba se daría por nula y se procedería a realizar el mismo tipo de bio-prueba pero usando un término distinto.
3. **Tipo “Pictionary”**, cuando se obtiene 3 en el dado. Para esta bio-prueba se necesita lápiz y papel, pues se trata de que uno de los componentes del equipo dibuje un término o concepto de la asignatura, sin usar para ello ningún tipo de comunicación verbal con los compañeros, así como ningún símbolo, letra o número en el dibujo. Si esta norma se infringiera, la bio- prueba se daría por nula y se procedería a realizar el mismo tipo de bio-prueba pero usando un término distinto.
4. **Tipo “Prácticas”**, cuando se obtiene 4 en el dado. Para las bio-pruebas de prácticas, se requerirá el instrumental básico que hemos usado durante las sesiones de prácticas y se pedirá al equipo en cuestión que realice algún tipo de ensayo experimental sencillo para determinar la respuesta de la pregunta. Este tipo de bio-pruebas proporcionarán dinamismo a la quim-kana para que no resulte demasiado monótona o aburrida. Además, sería interesante que toda la quim-kana se

desarrollara en el laboratorio, aunque en las demás pruebas podamos prescindir de él, ya que el cambio de escenario habitual del aula al laboratorio es un simple detalle que también puede amenizar el juego.

5. **Tipo “MoleQla”**, cuando se obtiene 5 en el dado. Finalmente, para incentivar la lectura de la revista MoleQla, en esta bio-prueba uno de los profesores supervisores leerá al equipo tres titulares de tres noticias publicadas en esta revista y tendrán que determinar cuál es el artículo falso. Es decir, dos titulares pertenecerán a artículos reales de esta revista pero un tercero será un titular inventado. De forma que aquellos alumnos que se hayan interesado por la revista durante el curso, tendrán más facilidad para identificar el falso. Si la respuesta es errónea, se procederá a leer otros tres titulares en lugar de dar otra oportunidad, ya que de esta forma la prueba sería demasiado fácil.
6. **Tipo “Suerte”**: Si en el dado toca el número 6, significará que el equipo puede elegir el tipo de bio-prueba que quiere realizar de entre las cinco bio-pruebas anteriores, para que tengan de esta forma una cierta ventaja con respecto a los demás equipos, puesto que a cada equipo se le dará mejor un tipo de bio-prueba u otra, de ahí que se llame “suerte”.

PREGUNTAS TRIVIAL

1. ¿Qué veneno se extrae de la planta *Strychnos toxifera*? R: curare
2. ¿Cómo se mide el margen de seguridad de un medicamento? R: índice terapéutico
3. ¿Cuál es la porción de la estructura de un fármaco que interactúa con su diana biológica? R: grupo farmacóforo
4. ¿Cómo se llaman aquellas especies que tienen el mismo número de electrones de valencia y por tanto presentan propiedades semejantes? R: especies isoelectrónicas.
5. Tropano alcaloide antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina, antídoto del envenenamiento con muscarina. R: atropina
6. Conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de una serie de precursores. R: química combinatoria.

7. Técnicas que permiten estudiar la relación estructura-actividad de distintas moléculas. R: QSAR/SAR
8. Mezcla de enantiómeros en cantidades equimolares y que por tanto no presenta actividad óptica. R: mezcla racémica
9. Moléculas con más de un centro quiral que no son enantiómeros. R: diastereómeros
10. Moléculas con centros asimétricos pero con un plano de simetría, de forma que la molécula es aquiral. R: mesómero.
11. Diastereoisómeros con varios centros quirales que difieren únicamente en la configuración de uno de ellos. R: epímeros.
12. Propiedad de un compuesto de desviar el plano de polarización de la luz. R: actividad óptica.
13. Materia con una actividad concreta para constituir un medicamento. R: principio activo.
14. Disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. R: forma galénica o farmacéutica.
15. ¿Cómo se llama la técnica que permite establecer una relación cuantitativa entre la estructura y la actividad de una molécula? R: QSAR
16. ¿Cuáles son los tres tipos de efecto que se tienen en cuenta con el QSAR? R: efectos hidrófobos, electrónicos y estéricos.
17. ¿Cuál es la mejor forma de administrar principios activos hidrosolubles como los jarabes? R: Forma farmacéutica líquida acuosa.
18. ¿Cuál es la mejor forma de administrar principios activos líquidos concentrados? R: Gotas.
19. ¿Cuál es la mejor forma de administrar un principio activo en una cantidad siempre constante? R: Comprimidos.
20. Estudio del efecto de las variables de formulación sobre el comportamiento en vivo del principio activo. R: Biofarmacia.
21. Estudio de la evolución de los niveles de principio activo y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y órganos. R: Farmacocinética.
22. Toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento. R: Principio Activo.

23. Preparados de consistencia sólida y forma cónica y redondeada en un extremo que se administran rectalmente. R: supositorios.
24. Pomada en suspensión de elevada consistencia y, por tanto, reducida extensibilidad. R: unguento.
25. Dispositivos que al hacer pasar una corriente de aire generan partículas uniformes y muy finas del principio activo (líquido) en un gas. R: nebulizador.
26. Acrónimo del conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo. R: LADME.
27. Proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sanguínea a los diferentes órganos y tejidos corporales. R: distribución.
28. Eficiencia de eliminación irreversible de un fármaco de la circulación sistémica. R: aclaramiento.
29. Parámetro que relaciona la concentración del fármaco en el plasma con la cantidad total de fármaco en el organismo. R: volumen de distribución.
30. Moléculas que se unen al centro activo de manera específica igual que el sustrato o los inhibidores competitivos. R: sustrato suicida.
31. Capacidad de los fármacos de generar efecto tras interactuar con un receptor. R: Actividad intrínseca o eficacia.
32. Dosis efectiva 50 para la cual la respuesta es el 50% del efecto máximo observable por activación de ese receptor. R: DE50

DEFINICIONES TABÚ

1. Definir “fármaco” sin las palabras: principio activo, enfermedad y medicamento.
2. Definir “cápsula” sin usar las palabras clave: medicamento, cubierta y contenido.
3. Definir “comprimidos” sin usar las palabras clave: medicamento, pastilla y duro.
4. Definir “supositorios” sin usar las palabras clave: medicamento, puntiagudo y rectal.
5. Definir “iontoforosis” sin usar las palabras clave: electrodos, piel y eléctrico.
6. Definir “aerosol” sin usar las palabras clave: dispositivo, suspensión y spray.
7. Definir “propiedades fisicoquímicas” sin usar las palabras clave: peso molecular, coeficiente de distribución y pK.
8. Definir “esfingolípidos” sin las palabras clave: lípido, aminoalcohol y esfingosina.
9. Definir “coeficiente de reparto” sin las palabras clave: cociente, solubilidad y fases.

10. Definir “receptor de membrana” sin las palabras: ligando, proteínas y mensajero.
11. Definir “dipolo” sin usar las palabras clave: enlace, cargas y densidad electrónica.
12. Definir “antagonista” sin las palabras: afinidad, actividad intrínseca y contraria.
13. Definir “idiosincrasia” sin usar las palabras clave: efecto, inusual y droga.
14. Definir “tolerancia” sin usar las palabras clave: necesidad, mayor y dosis.
15. Definir “hiperreactividad” sin las palabras clave: efecto deseado, dosis y facilidad.
16. Definir “sinergismo” sin usar las palabras clave: efecto, fármaco y conjuntamente.

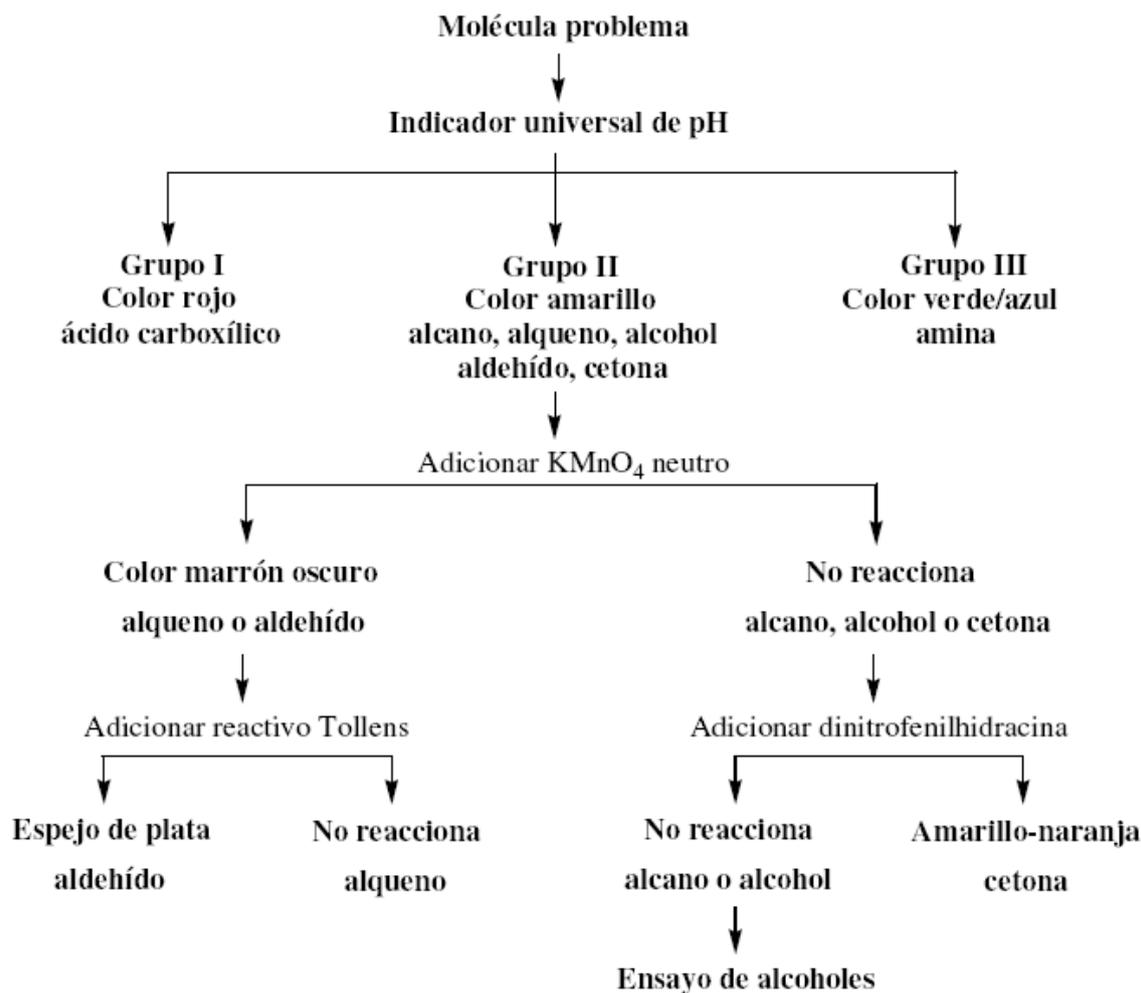
PICTIONARY

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Dibujar “comprimido”. | 11. Dibujar “enlace”. |
| 2. Dibujar “cápsula”. | 12. Dibujar “puente de hidrógeno.” |
| 3. Dibujar “granulado”. | 13. Dibujar “curva dosis-respuesta”. |
| 4. Dibujar “supositorios”. | 14. Dibujar “polarímetro”. |
| 5. Dibujar “inhalador”. | 15. Dibujar “cromatografía”. |
| 6. Dibujar “membrana”. | 16. Dibujar “receptor”. |
| 7. Dibujar “transporte activo”. | 17. Dibujar “medicamento”. |
| 8. Dibujar “canal iónico”. | 18. Dibujar “colorante”. |
| 9. Dibujar “enzima”. | 19. Dibujar “fármaco”. |
| 10. Dibujar “inhibidor”. | 20. Dibujar “carbono quiral”. |

PRUEBAS PRÁCTICAS

1. Identificar qué grupo funcional está presente en una muestra:

(Suministrar distintas muestras de las que hemos analizado en prácticas: aldehídos, cetonas, alcoholes, ácidos, aminas... E identificar el grupo funcional siguiendo el siguiente esquema, que podrá proyectarse durante el desarrollo de la prueba)



2. Determinar el tipo de esteroisomería de un compuesto:

(Mostrar compuestos parecidos a los vistos en la hoja de tareas durante el curso.)

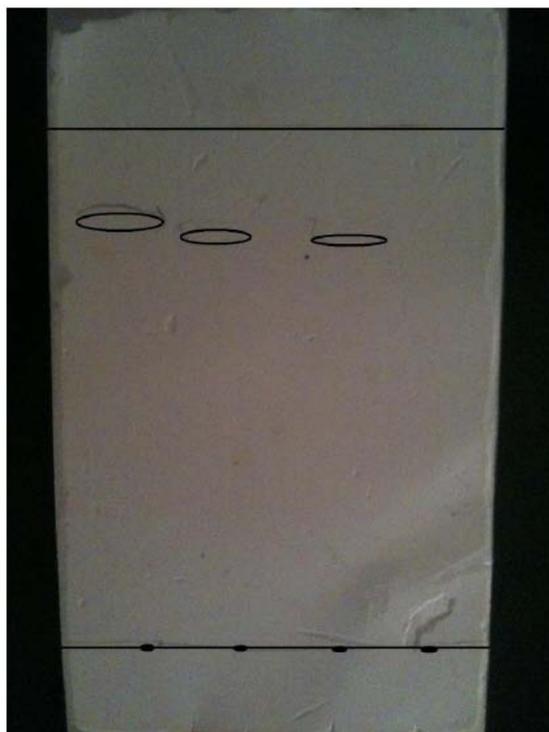
3. Determinar por polarimetría el ángulo de rotación de un compuesto.

(Sería conveniente que para esta prueba los compuestos ya estuvieran colocados en el polarímetro correctamente para no perder tiempo en esta tarea. De esta forma conseguiremos que no se toquen demasiado los materiales del laboratorio y evitar errores experimentales en la preparación de las muestras, entre otros).

4. Identificar por cromatografía en capa fina el tipo de compuesto presente en una muestra.

(En este caso, se facilitará una muestra problema junto con otra serie de compuestos, como el limoneno o el mentol, para que al llevarse a cabo la cromatografía, los alumnos puedan identificar el compuesto problema simplemente por comparación con los otros compuestos.)

Cromatografía en placa fina:



Muestras: Alcanfor | Producto | Isoborneol | Borneol

PREGUNTAS MOLEQLA

Delatad al titular falso:

- Las quinonas y el escarabajo bombardero.
- La absenta: un colorante natural. → FALSO
- El olor de la vida.

- Apostando por la legalización del cannabis. → FALSO
- Girando hacia ambos lados.
- La singular historia del LSD.

- ZZZ... ¡despierta!
- Cianuro: veneno metabólico.
- Bebiendo ácido clorhídrico. → FALSO

- Pharmamar: biotecnología del aire. → FALSO
- Sistemas metalorgánicos híbridos como potenciales transportadores de fármacos.
- Comiendo ácidos grasos... trans.

- Dispersión en el aire de los isótopos radiactivos emitidos en Fukushima.
- Al pasar la barca me dijo el barquero → FALSO.
- ¿Química nuclear? ¿Radiactividad?

- La vida secreta del ibuprofeno. → FALSO
- Hacia un futuro “libre de humos”.
- El Mar Muerto, un mar de vida.

- Al contar las moléculas de ozono.
- La revista Moleqlla invade los quioscos de toda España. → FALSO
- Estudio computacional de la energética y dinámica de Ibuprofeno en MOFs.

- La Biología, la Química y la Informática se dan la mano.
- Antoine Lavoisier: el padre de la informática. → FALSO.
- Un mundo a base de hidrógeno

- Equilibrio, caos, entropía.
- Tres modelos para una sola constante.
- Marie Curie desmiente la teoría de la radiactividad. → FALSO

- Si no puedes con él... ¡aprovéchate!
- La dualidad onda-corpúsculo se divorcian. → FALSO
- El pH de nuestra vida.

- Obesidad y el primer principio de la termodinámica.
- Coquetería química.
- La lavadora, nuevo arma nuclear. → FALSO

- Aterrizas como puedas. → FALSO
- Curiosidades ácido/base.
- Svante Arrhenius: un hombre “ocioso”.

- Cristales líquidos.
- La reconquista de las mujeres en los laboratorios. → FALSO
- Y el caos se hizo muerte...

- Peelings químicos
- Vida y “mentiras” del HCl
- La sabiduría del alcornoque. → FALSO.

- El primer jardín botánico del Ártico. → FALSO
- De cómo la Química salvará el mundo.
- El microondas; tecnología aplicada a la vida

- El arte de lo mágico
- La entropía ya no es lo que era.
- El principio de Le Chatelier se “desequilibra”. → FALSO

- Átomos abundantes, átomos diminutos, átomos duraderos y átomos humanos.
- Las mascotas de Einstein. → FALSO
- Tocando la guitarra.

- Fauna lunática. → FALSO
- Las tripas del LHC
- En busca de “la partícula de Dios”, bosón de Higgs.

- Descubriendo el secreto de la vida.
- La química en las relaciones personales.
- El amor: una reacción química orgánica. → FALSO

- Que lo detengan...
- Descubrimiento del chip fotónico.
- Los gases nobles se rebelan. → FALSO

- El gato de Schrödinger
- El monopolio de la membrana plasmática. → FALSO
- Un cielo a color

- El negocio de los compuestos orgánicos se derrumba. → FALSO
- ¿Será que todo es química?
- Antimateria: cuando el electrón es positivo.

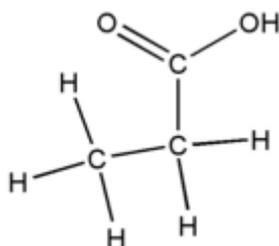
- Mirando los átomos con lupa
- La catástrofe del ultravioleta
- La fobia de Darwin a los animales. → FALSO

TARJETAS DE JUEGO

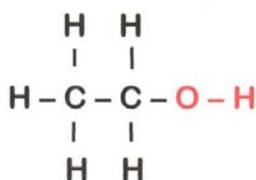
Finalmente, aquí les muestro algunas de las posibles tarjetas de juego que podrían repartirse a los diferentes equipos, intentando siempre que el número de átomos de las moléculas sea similar, es decir, no difiera en más de dos o tres átomos, ya que esto significaría una ventaja para el equipo con la molécula menor. Además, la molécula no debe ser tampoco demasiado grande, para que el juego pueda realizarse en torno a

una hora u hora y media, de forma que pueda efectuarse en horas de clase y no se haga muy aburrido para los alumnos ni para los profesores.

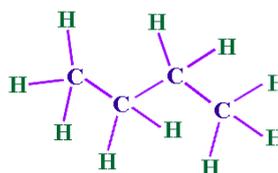
Ácido Propílico



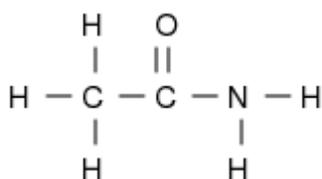
Etanol



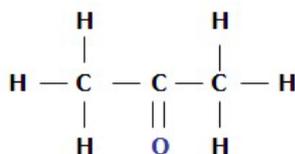
Butano



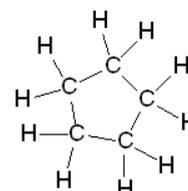
Etanamida



Propanona



Ciclopentano



¡SUERTE Y A DIVERTIRSE!

Este original y divertido juego ha sido diseñado por nuestra alumna de Biotecnología Inmaculada Gamero.

MATERIA BLANDA CONDENSADA

Son fluidos complejos que abarca una gran variedad de estados físicos los cuales son fácilmente deformables por tensiones o fluctuaciones térmicas. Representan situaciones intermedias entre sólidos (porque tienen propiedades anisotrópicas) y líquidos (ya que fluyen como ellos). Debido a esto, la materia blanda condensada es un término que se utiliza para referirse a los estados de la materia que no pueden ser descritos usando Teoría de Líquidos Simples o Teoría del Estado Sólido.

Algunos ejemplos son los agregados moleculares biológicos que se pueden obtener a través de la agregación, ensamblaje y auto-ensamblaje de muchas moléculas, así como los siguientes grupos que se describen a continuación.

COLOIDES: Sistema físico-químico formado por dos o más fases, principalmente una continua, normalmente fluida, y otra dispersa (en menor proporción) en forma de partículas, que suelen ser sólidas

▪ Macroscópicamente, se distinguen porque quedan como una estructura gomosa al evaporarse

▪ Realmente, se clasifican según el tamaño de sus micelas, estabilidad, efecto Tyndall, movimiento browniano, comportamiento eléctrico, adsorción y afinidad por el medio dispersante.

▪ Algunos ejemplos de coloides son el aire, la niebla, el humo, agua en arena...



▪ **GELES:** Sistema coloidal donde la fase continua es sólida y la dispersa es líquida. Éstos presentan una densidad similar a los líquidos, a pesar de tener una estructura semejante a los sólidos. Un ejemplo muy común es la gelatina.



▪ Los geles lixotrópicos forman parte de los llamados **SISTEMAS ARRESTOPADOS** (pinturas, lentes, adhesivos...)

TENSOACTIVOS: Sustancias que influyen en la superficie de contacto entre dos fases al modificar la tensión superficial, como los detergentes.



ESPUMAS: sistema complejo consistente en una serie de burbujas polidispersas resultantes de la acumulación de gases, tanto de sustancias líquidas como sólidas.



POLÍMEROS: Macromoléculas formadas por la unión de monómeros.

▪ Se clasifican principalmente según su origen, su mecanismo de polimerización o su composición química.

▪ Algunos de los ejemplos más importantes son el polietileno, poliéster, el teflón o el nylon

▪ Los **COPOLÍMEROS** son polímeros biológicos formados por distintas unidades de moléculas orgánicas, como polipéptidos o ácidos nucleicos

¿SABÍAS QUÉ...

- ✓ ...tú eres MBC (proteínas, ADN, citoesqueleto..)?
- ✓ ...los nuevos materiales y tecnologías se basan en la MBC?
- ✓ ...la piedra pómez y la tinta china son coloides?
- ✓ ...productos de belleza como mascarillas y champúes son tensoactivos?
- ✓ ... las pantallas de LCD están formadas por cristal líquido?
- ✓ ...un nuevo polímero, el grafeno (Nobel de Física 2010), puede sustituir los actuales transistores de silicio de una forma más efectiva?

CRISTAL LÍQUIDO: Estado de agregación de la materia que se encuentra en una fase intermedia entre un líquido y un cristal sólido.

▪ Sus moléculas pueden fluir, pero están ordenadas como un cristal, de forma que sólo se pueden desplazar en un único plano.

▪ Se clasifican según sus propiedades ópticas o por el orden de sus moléculas

▪ Ejemplos de cristal líquido son los fosfolípidos y las fibras de mielina

