

Implicaciones médico-dentales de la nanotecnología y su toxicidad.

Resumen

Al hablar de nanomedicina y nanopartículas, hablamos de beneficios a la salud en tiempos modernos, pero también de nanopartículas (NPs) extrañas y ajenas a la naturaleza humana, internadas o absorbidas por el cuerpo, acumulándose y de difícil excreción. La nanomedicina tiene la capacidad de incorporar, encapsular o conjugar medicamentos para ser dirigidos a una población celular blanco y de entregar los mismos a un sitio específico de una forma más directa. También se han agregado NPs a biomateriales dentales con el fin de mejorar sus propiedades y cualidades fisicoquímicas y así ayudar principalmente en la prevención de la formación de PDB. Una característica importante de cualquier sistema farmacológico a tener en cuenta es la biocompatibilidad, cuyo objetivo es minimizar los efectos de citotoxicidad inespecífica a los tejidos sanos mientras maximiza el efecto del medicamento en los tejidos diana o en contra de patógenos invasores.

Javier Sánchez,
César Gaitán,
Luis Aguilera,
Silverio Frausto,
Oscar Cepeda.

Especialidad en Odontopediatría,
Unidad Académica de Odontología,
Maestría en Ciencias Biomédicas,
Universidad Autónoma de Zacatecas,
"Francisco García Salinas".

Correo electrónico:
havier.sanchez@hotmail.com



Palabras clave: Nanomedicina,
biocompatibilidad, citotoxicidad.

Medical-dental implications of nanotechnology and its toxicity.

Summary

When talking about nanomedicine and nanoparticles, we are talking about health benefits in modern times, but also about nanoparticles (NPs) that are strange and alien to human nature, internalized or absorbed by the body, accumulating and difficult to excrete. Nanomedicine has the ability to incorporate, encapsulate or conjugate drugs to be directed to a target cell population and to deliver them to a specific site in a more direct way. NPs have also been added to dental biomaterials in order to improve their physicochemical properties and qualities and thus help mainly in the prevention of PDB formation. An important characteristic of any pharmacological system to consider is biocompatibility, the objective of which is to minimize the effects of nonspecific cytotoxicity to healthy tissues while maximizing the effect of the drug on target tissues or against invading pathogens.

Keywords: Nanomedicine,
biocompatibility, cytotoxicity.

Introducción

La nanomedicina es un área innovadora poco conocida, está siendo explorada cada vez más ésta combina el concepto de nanotecnología y medicina. La idea de que una estructura nanométrica sea introducida al cuerpo y llegue a blancos específicos para desarrollar una actividad específica suena aterrador para muchos, es ficción para otros, pero para algunos no es más que una nueva área del conocimiento para explorar y con ello ayudar en la mejora de la salud de los individuos desde el interior de una célula.

Algunos metales como oro (Au), plata (Ag), paladio (Pd), platino (Pt), cobre (Cu), zinc (Zn), titanio (Ti), níquel (Ni), cromo (Cr), circonio (Zr), etc., son antibacterianos por naturaleza, nanopartículas de estos metales se han desarrollado para su uso en la prevención de la formación de la PDB en odontología y como auxiliares y coadyuvantes para mejorar biomateriales y productos de higiene bucal.

No obstante, con el afán de mejorar la salud a veces dejamos de lado las consecuencias que traen las mismas terapias, medicamentos, biomateriales, etc., a nivel genotóxico o citotóxico. Algunas nanoestructuras están diseñadas para llegar y atravesar las barreras celulares hasta alcanzar el ADN, entregando medicamentos o cambiando el código genético para llevar a estas células a apoptosis y así eliminar células tumorales, como es el caso del cáncer donde la nanotecnología lleva quimioterapéuticos directamente a células neoplásicas, o las vacunas que llegan directamente a los nódulos linfoides para obtener mediadores celulares, etc.

Pero qué pasa con las nanopartículas que tienen la misma capacidad por su tamaño nanométrico de atravesar la pared celular sin ser esa su función, es aquí donde el daño genotóxico y citotóxico puede suceder, en días, semanas o años, traducido en mutaciones, aberraciones cromosomales, inversiones, lesiones, translocaciones, etc., o a nivel clínico, manifestándose como artritis reumatoide o cáncer, siendo perjudiciales a

corto o largo plazo para los pacientes.

Nanotecnología

De acuerdo a la definición de la National Nanotechnology Initiative, la nanotecnología es la manipulación directa de materiales a nanoescala (1-100 nm). El término de nanomedicina fue puesto en marcha en 1993 por Robert A. Freitas Jr. y fue definido como observación, control y tratamiento del sistema biológico del cuerpo humano a nivel molecular usando nano-estructuras y nano-dispositivos. (Tugba S. 2013)

Las nanopartículas son materiales moleculares en los cuales el agente activo (medicamento o material biológico activo) es disuelto, atrapado, encapsulado, adsorbido o unido a estas. (Kozako, 2012)

La nanomedicina tiene la capacidad de incorporar, encapsular o conjugar una variedad de medicamentos para ser dirigidos a una población celular específica y de ofrecer entrega de medicamentos asimilables a un sitio específico. Así el objetivo terapéutico de medicamentos de los patógenos intracelulares deberá superar la membrana celular y barreras biológicas y liberar o retener el medicamento intracelularmente a nivel terapéutico por un periodo de tiempo deseado. La nanomedicina está emergiendo como una plataforma atractiva para la terapia avanzada de medicamentos intracelulares así como de biomateriales dentales. (Armstead, 2011)

Las nano partículas de 50 a 100 nanómetros son demasiado grandes para cruzar la barrera endotelial en los tejidos sanos, excepto en el riñón y en el vaso donde hay espacios o fenestraciones entre las células endoteliales. Es claro que hay muchas barreras para la penetración de nanopartículas. (Juliano, 2013)

Tipos

Dentro de los bionano materiales se encuentran los *fulerenos*, comprenden cualquier molécula hecha de átomos de carbón, en forma de esfera (bucky balls), elipsoide o

tubo (nanotubos). Son insolubles en condiciones normales. (Gottardi, 2013) Los *Liposomas* que pueden encapsular secuencias antigénicas grandes y anchas, factores inmunomodulatorios y medicamentos de los cuales estos pueden servir como potentes vehículos de entrega. (Kozako, 2012) Los *grafenos* son una mono capa plana atómica compuesta de sp²-adherida a átomos de carbono, con estructura biocompatible, es químicamente inerte e impermeable a los gases, es un excelente cubierta protectora para metales puesto que puede inhibir la corrosión de los mismos. (Zhang, 2014) Los *Dendrimeros* son polímeros ampliamente investigados por sus propiedades únicas como la estructura de la cubierta del núcleo bien definida y simetría haciéndolos excelentes candidatos para los sistemas de entrega de medicamentos y eventualmente también para el desarrollo de antimicrobianos novel. (Wrobel, 2018)

Biocompatibilidad

La biocompatibilidad es una característica importante de cualquier sistema farmacológico, y el objetivo es minimizar los efectos de citotoxicidad inespecífica a los tejidos sanos mientras maximiza el efecto del medicamento en los tejidos diana o en contra de patógenos invasores.

Las nanopartículas han sido fabricadas usando una variedad de materiales, incluyendo poly (lactide-co-glycolide) (PLGA), ácido poliláctico (PLA), ácido polimetacrílico (PMA), polietilen glicol (PEG), polímeros naturales como quitosán, gelatina, o alginato y otros materiales como lípidos, oro, plata y sílica. (Armstead, 2011)

Lo atractivo de la aplicación de nanotecnología cae en la única característica y fenómeno que se manifiesta en relación a su pequeño tamaño. En su definición más ampliamente aceptada de escala de nanotecnología es a 1-100nm. Algunas ventajas de esta escala son, el diseño de nanopartículas basadas en medicamentos específicos para ciertas células con especificidad mejorada, son menos invasivos en procedimientos quirúrgicos proporcionando menor tiempo de recuperación y menor riesgo a infec-

ciones postoperatorias y por último podría reducir el costo de la salud. (Pautler, 2010)

Aplicaciones

Los objetivos de la nanotecnología son habilitar el análisis de estructuras a nanoescala, entender las propiedades físicas de estructuras a dimensiones nano, manufacturar estructuras a nanoescala, desarrollar dispositivos con nano-precisión, y estabilizar el enlace entre el universo nanoscópico y macroscópico (Tugba, 2013) y así llegar al diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades e incrementar el entendimiento de la compleja fisiopatología de las enfermedades. (Saha, 2009)

La nanomedicina incluye varias aplicaciones que van desde la liberación de medicamentos con nanoesferas, andamios de tejido basados en diseño de nanotecnología. La nanotecnología en odontología tiene aplicaciones potenciales en ingeniería tisular e investigaciones en stem cell (tratamiento de fracturas orofaciales, aumento óseo, regeneración cartilaginosa y oseointegración de implantes. La ingeniería de tejidos permite la colocación de implantes que eliminan el periodo de recuperación prolongado, son biológica y fisiológicamente más estables que los previamente usados y pueden soportar con seguridad la carga temprana, las fibras a nanoescala son similares en forma a las dispuestas entre las fibras de colágeno y los cristales de hidroxapatita. (Tugba, 2013)

Las nanopartículas en un rango de 40 a 200 nanómetros pueden penetrar efectivamente la piel a través de la ruta folicular, así entrar a los nódulos linfoides vía células dendríticas y células de Langerhans, y obtener mediador celular e inmunidad humoral es el futuro de las vacunas en nanotecnología. (Nasir, 2009)

Nanopartículas en odontología

Se ha estimado que las nanopartículas están presentes en cerca de 3.500 materiales dentales, los compuestos a base de resina contienen partículas de relleno inorgánico de diferentes tamaños, que van desde supra micrones, a submicrón, usados junto con partículas de

tamaño nanométrico como sílice pirogénica (SiO₂) o dióxido de circonio (ZrO₂)-SiO₂.

Las partículas de relleno están incrustadas en la matriz de la resina y químicamente unida a ella a través de silanos. Los cementos de fosfato de zinc contienen partículas de ZnO o MgO en el polvo, los cementos de ionómero de vidrio compuestos de partículas de vidrio finamente molidas y algunos productos pueden contener sílice pirogénica como nano relleno. Los cementos hidráulicos de silicato de calcio contienen diferentes silicatos y aluminatos de calcio²² y los materiales de impresión contienen una variedad de rellenos (por ejemplo, ZnO o TiO₂). El tamaño de los rellenos normalmente está en el rango de micrómetros, pero las nanopartículas pueden ser subproductos no intencionales del proceso de fresado. Las nanopartículas en los implantes son fuertemente unidos a la superficie para prevenir infecciones (por ejemplo, nanopartículas de plata) o para mejorar biocompatibilidad [p. partículas de apatita o titanio (Ti)]. (Schmalz, 2018)

Las NP de metales como Ag, Cu, Au, Ti y Zn son antibacterianos en la naturaleza, por lo tanto, pueden ser útiles para inhibir la formación de la biopelícula.

Nanopartículas de Ag, ZnO y Zr han sido agregadas a resinas compuestas, barnices de cavidades, cemento de ionómero de vidrio (GIC), medicamentos intraconductos (hidróxido de calcio), selladores, cementos endodónticos y agregado de trióxido mineral (MTA) para superar la acumulación de PDB, caries y fracturas del material. Se agregaron NPs de Ag, ZrO₂ y TiO₂ como recubierto en las superficies de los implantes dentales para mejoraron sus propiedades antimicrobianas y mecánicas, así como favorecer la oseointegración y la cicatrización del tejido blando alrededor de los implantes dentales. La adición de NP de óxidos de Cu y Zn a los brackets de ortodoncia inhibió la formación de biopelícula y produjo un efecto anti caries, se agregaron los nanofillers de óxidos de Zr y Ti para mejorar la fuerza de adhesión. Se aplicaron en cepillos de dientes NPs de Ag mejo-

rando los efectos de remoción de placa mecánica debido a su acción antibacteriana. También se agregaron NPs de Ag a los dentífricos anti caries. Esto ayudó a una mejor reducción de las enfermedades periodontales. (Agnihotri, 2019)

Toxicidad

El punto focal de los estudios toxicológicos está dado por las vías tóxicas moleculares normales, envuelven genes y proteínas que causan efectos adversos en la salud humana cuando las sustancias químicas tóxicas alteran el proceso celular.

La identificación de posibles mutágenos tiene crucial importancia en el peligro de evaluación de drogas, ingredientes cosméticos, aditivos alimenticios, prótesis, etc. Las mutaciones podrían heredar cambios en la estructura del contenido del ADN tanto en la célula somática como en un germen celular. La mayoría de los carcinógenos opera generando daño en el ADN y causando mutaciones. (Hasan, 2017)

Desde que la ciencia moderna ha permitido la manipulación de nanomateriales, el tamaño, la forma y las características químicas pueden ser alteradas a favor de facilitar la interacción molecular, así agregando nano partículas a los medicamentos, estos aumentan su actividad antimicrobiana, anti fúngica, formación de biofilms, etc. Así se han propuesto nanopartículas como el quitosan, óxido nítrico o metálicas como nanopartículas de plata, cobre, titanio, magnesio y zinc, las cuales logran potenciar estos efectos celulares de muerte y eliminación alterando la permeabilidad de la membrana, destruyendo lípidos y proteínas de la membrana, fuga del contenido intracelular, dañando el ADN microbiano (penetrando a la pared celular e interactuando con las proteínas que contienen sulfuro o grupos thiol) perdiendo con ello habilidades de replicación celular y por lo mismo llegando a la muerte celular, inhibiendo el mRNA y la síntesis de proteínas por adherirse al DNA, etc. (Blecher, 2011)

Ningún parámetro individual ha sido aún identificado como el responsable de la toxicidad de la mayoría de las nanopartículas, pero se ha propuesto parámetros fisicoquímicos críticos determinantes en la toxicidad de nanomateriales; estructura cristalina, área de superficie, estado de oxidación, tamaño y composición química de la nanopartícula. (Kura, 2014)

Su potencial de toxicidad generalmente es dosis y tiempo dependiente, con los tamaños de partícula, sus formas y la carga superficial, que juegan un papel importante tanto en los estudios *in vitro* como *in vivo*. El sistema retículo endotelial, especialmente del hígado y el bazo secuestra la mayoría de estos nano compuestos, especialmente aquellos con tamaños superiores a 50 nm. (Kura, 2014)

Nanotoxicidad

Los factores importantes que influyen en la Nanotoxicidad son el tamaño, forma, superficie de partículas, biopersistencia, química de la superficie, componentes químicos, dosificación, producción de radicales libres y liberación de iones tóxicos a través de la disolución en medios biológicos. Las nanopartículas también pueden interactuar con el sistema inmune, provocando otros efectos secundarios en humanos.

Resultados iniciales, tanto de estudios en animales como de experimentos *in vitro*, sugieren que el tipo, tamaño y modo de utilización de nanopartículas puede producir diferentes efectos en cultivos celulares. (Maojo, 2012)

Existen varios materiales a nanoescala para aplicación biológica que han fallado debido a su toxicidad⁴⁵, esta falla se debe a la complejidad de los organismos vivos, lo que lo hace difícil de predecir las consecuencias (es decir, reacciones adversas) de insertar un material en el sistema biológico: la toxicidad de algunos nanomateriales implica vías muy complejas así como interacciones específicas entre tejidos biológicos y materiales sintéticos y las transformaciones que estos materiales pueden sufrir. (Maojo, 2012)

Nanopartículas ambientales

NP tóxicas del medio ambiente, están siendo estudiados como posibles agentes etiológicos de enfermedades autoinmunes, trastornos neurodegenerativos y la enfermedad de Crohn. Las NP tóxicas surgen de fuentes naturales y antropogénicas, de exposición laboral, aplicaciones medicinales y contaminación del aire ambiental, incluida la actividad volcánica, polvos o productos de combustión de combustibles a base de petróleo. (Bell, 2013)

Generalmente, las NP más pequeños son más tóxicas para las células que las NP más grandes del mismo recurso material.

El tamaño y la morfología de las nanopartículas producen propiedades diferentes físico-químicas, biológicas, electromagnéticas, magnéticas, ópticas, térmicas y cuánticas que las dadas por las sustancias en bulk dadas por la misma sustancia. (Bell, 2013)

Conclusión

Hay bastante entusiasmo en la literatura referente a la nanomedicina, especialmente las investigaciones van encaminadas a la entrega de medicamentos por nanopartículas, gracias a la bionanotecnología estamos llegando a lugares impensables dentro del cuerpo humano, sin embargo, no hay que dejar de lado las consecuencias de estas nanopartículas, no solo de las nanoestructuras en aras de desarrollo sino de las nanopartículas liberadas por biomateriales presentes o a que está expuesto el hombre.

Queda un largo camino de conocimientos por descubrir ya que identificando nanoformas menos tóxicas y biodegradables, usando quizá menos dosis, estarían entre las estrategias propuestas para reducir la toxicidad al menos en el campo de la nanomedicina que se puede controlar, estudiar e identificar, en cambio las nanopartículas ambientales a que estamos expuestos con la contaminación ambiental, aun seguirá el riesgo de toxicidad a ojos cerrados.

Referencias bibliográficas

- Agnihotri R, Gaur S, Albin S. (2019) Nanometals in Dentistry: Applications and Toxicological Implications-a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.*
- Armstead L. (2011) Nanomedicine as an emerging approach against intracellular pathogens, *International Journal of Nanomedicine.*
- Bell IR, Schwartz GE, Boyer NN, Koithan M, Brooks AJ. (2013) Advances in Integrative Nanomedicine for Improving Infectious Disease Treatment in Public Health. *Eur J Integr Med.* 5(2):126-140.
- Blecher Karin, et al, (2011) The growing role of nanotechnology in combating ingectious disease, Landes Bioscience, NY USA.
- Gottardi and Douradinha, (2013) Carbon nanotubes as a novel tool for vaccination against infectious diseases and cancer, *Journal of nanobiotechnology.*
- Hasan Turkez, Mehmet E. Arsan & Ozlem Ozderim (2017) Genotoxicity testing: progress and prospects for the next decade, *Expert Opinion on Drug Metabolism & toxicology.*
- Juliano R. (2013). Nanomedicine- is the wave cresting-?, National institute of health, *Nat Rev Drug Discov*, Author manuscript.
- Kozako Tomohiro, (2012) Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on oncotargets, *International journal of nanomedicine.*
- Kura AU, Hussein MZ, Fakurazi S, Arulselvan P.(2014) Layered double hydroxide nanocomposite for drug delivery systems; bio-distribution, toxicity and drug activity enhancement. *Chem Cent J.* 8(1):47.
- Maojo V, Fritts M, de la Iglesia D, Cachau R, Garcia M, Mitchell J, Kulikowski C. (2012). Nanoinformatics: a new area of research in nanomedicine. *International Journal of Nanomedicine* 2012;7 3867–3890.
- Nasir A. (2009). Nanotechnology in vaccine Development: a step forward, *Journal of investigative Dermatology.*
- Pautler M., Brenner S. (2010). Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health, *International Journal of Nanomedicine.*
- Saha M. (2009). Nanomedicine: Promising tiny machine for the healthcare in future- A review. *Oman Medical Journal* 2009, Volume 24, Department of pharmacy, Stanford University Bangladesh, Bangladesh.
- Schmalz G., Hickel R. van Landuyt KL. (2018). Reichl FX. Scientific update on nanoparticles in dentistry. *Int Dent J.* 68(5):299-305.
- Tugba S., Ozkan P. (2013). Nanotechnology and dentistry, *European Journal of Dentistry*, Vol. 7, January 2013.
- Wrobel D., et al. (2018) Phosphonium carbosilane dendrimers intecaction with a simple biological membrane model, *Royal Society of Chemistry.*
- Zhang W. et al,. (2014). Use of graphene as protection film in biological enviroments, *SCIENTIFIC REPORTS*, Nanobiotechnology.