



Ciència i tecnologia al servei de la biomedicina:

Nanociència i nanotecnologia al servei de la
biomedicina



Gerard Tobías Rossell

Universitat Catalana d'Estiu 2021, Prada de Conflent



European Research Council
Established by the European Commission

El què ens apassiona...



CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas

- Organisme públic d'investigació
- 126 centres
- Implantació en totes les comunitats autònomes
- Àrees Científico-Tècniques:
 - Humanitats i Ciències Socials
 - Biologia i Biomedicina
 - Recursos Naturals
 - Ciències Agràries
 - Ciència i Tecnologies Físiques
 - Ciència i Tecnologies Químiques
 - Ciència i Tecnologia de Materials
 - Ciència i Tecnologia d'Aliments



Institut de Ciència de Materials de Barcelona



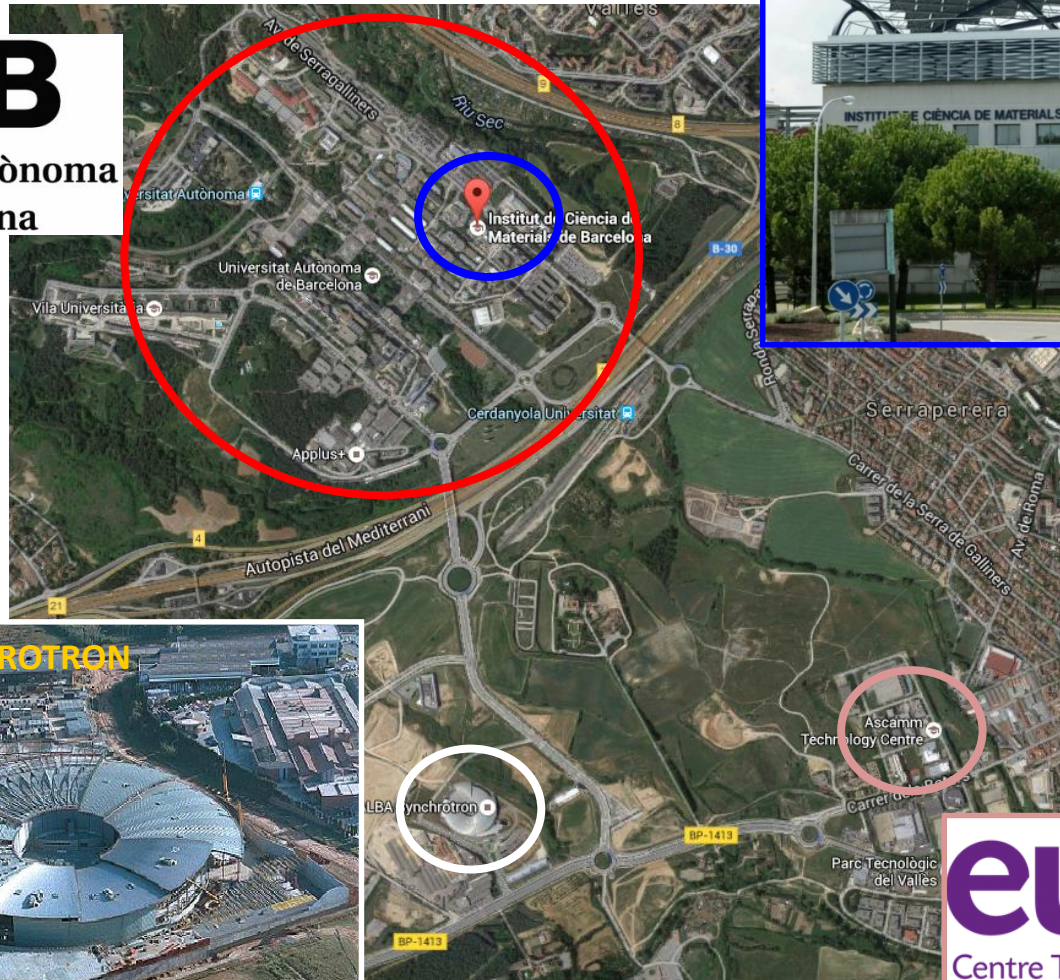
UAB



ICMAB



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona



eurecat
Centre Tecnològic de Catalunya



Institut de Ciència de Materials de Barcelona

Linies de recerca a l'ICMAB:

- I. Biomaterials and materials for drug delivery, therapy, diagnostics and sensing
- II. Materials for energy and environment
- III. Materials for information science and electronics
- IV. Methodologies for materials science and nanotechnology



De què parlarem?

Nanotecnologia

Nanobiomedicina

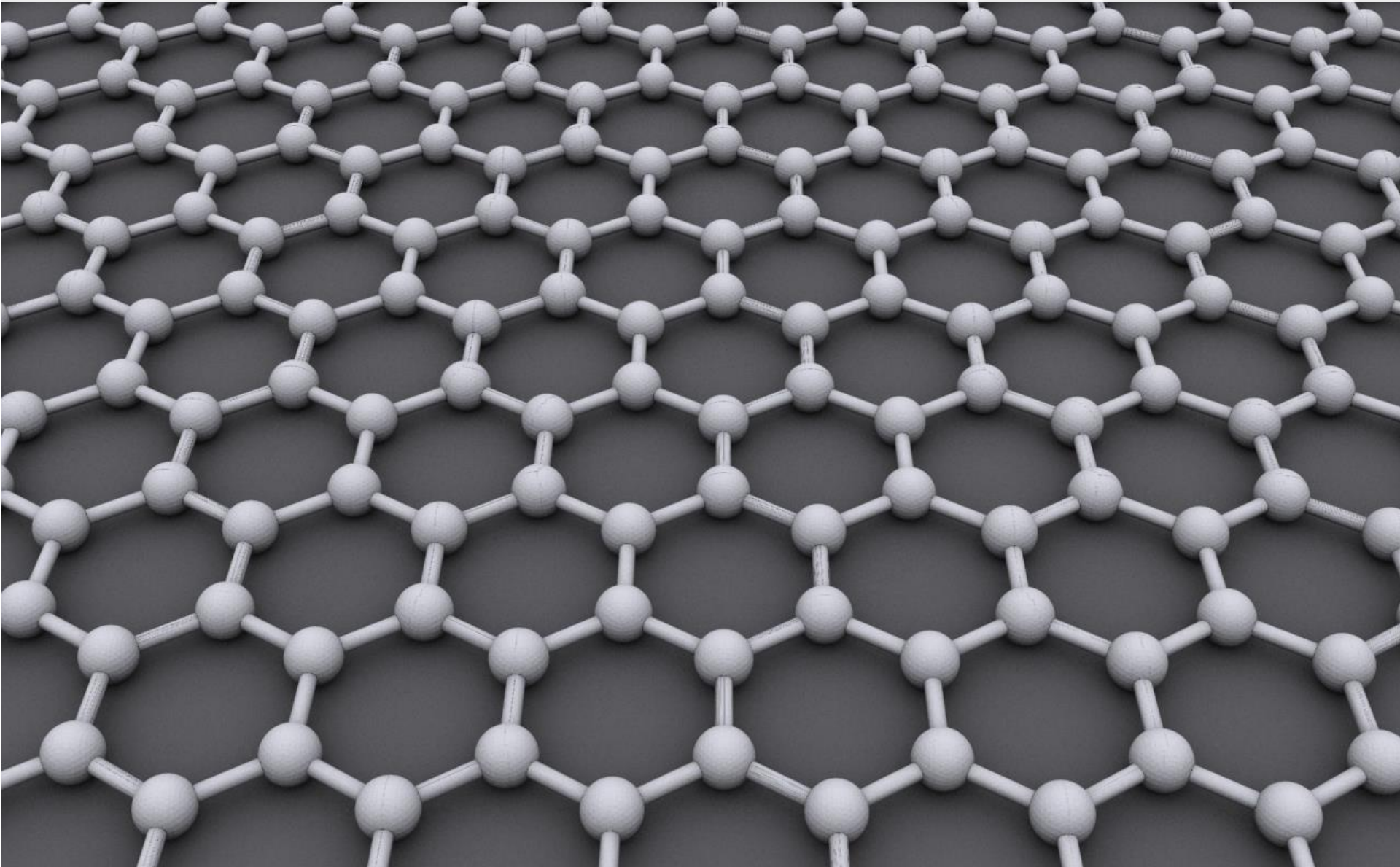
Diagnòstic

Teràpia

Medicina regenerativa

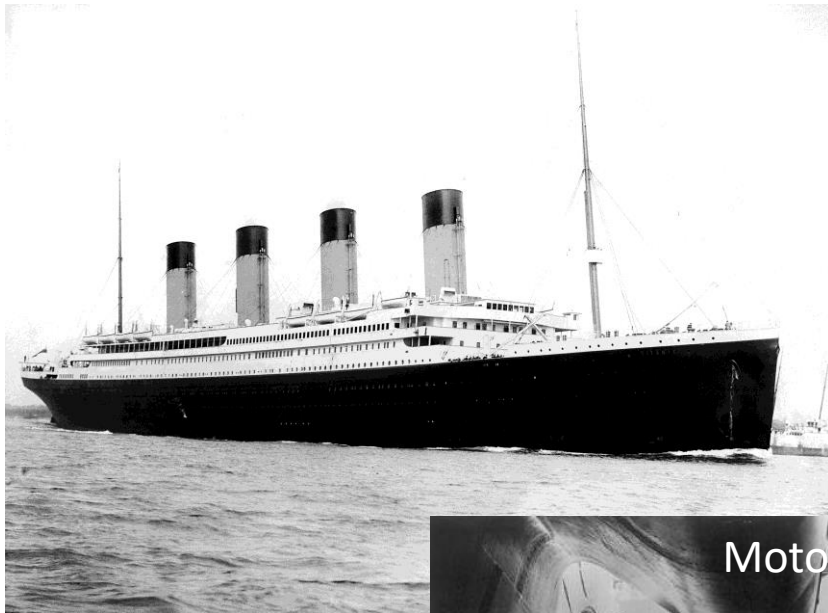
Òrgans artificials

Nanotecnología – el concepto –

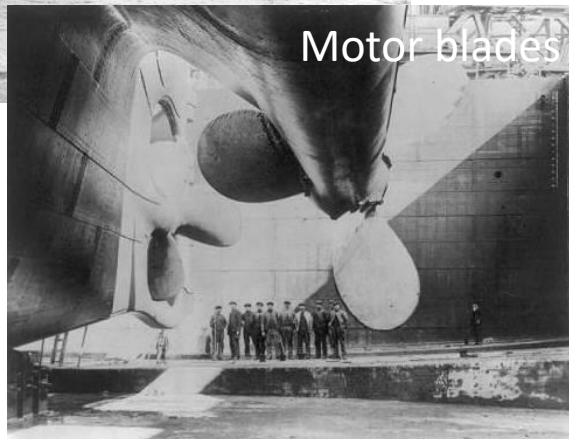


Per què NANO?

Principis de segle XX...



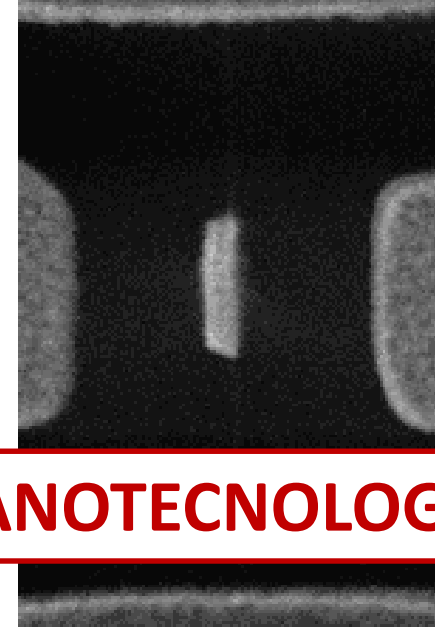
Titanic 1912



Motor blades

Principis de segle XXI...

Or girant en un nanotub



NANOTECNOLOGIA

300 nm

2,000 vegades més petit
que el cabell humà

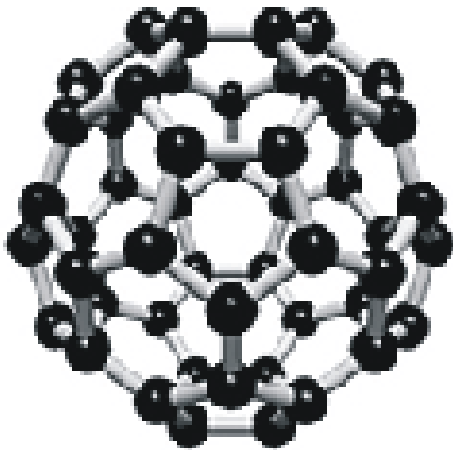
Nature 2003

Com són de grans els Nanomaterials?

NANO

**NANOMATERIALS
NANOTECNOLOGIA**

Escala nanomètrica: 10^{-9} m
 10^{-9} m = 0.000000001 m



$d \sim 0.7 \times 10^{-9}$ m



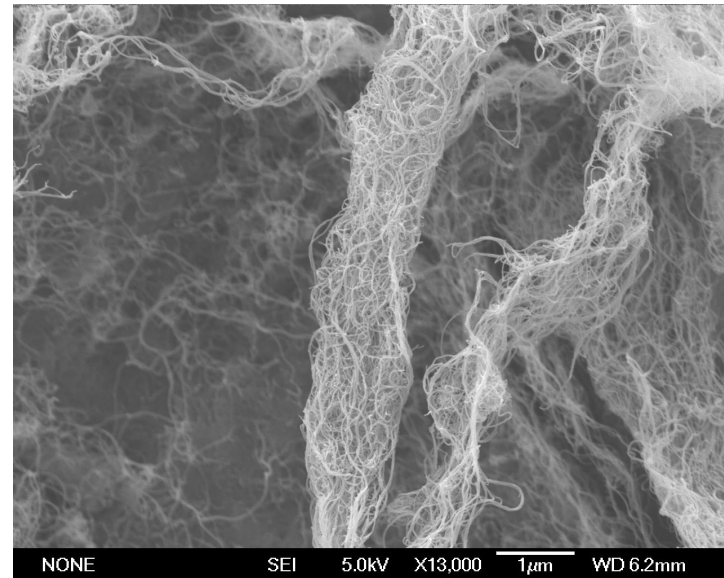
$d \sim 1.7 \times 10^{-1}$ m



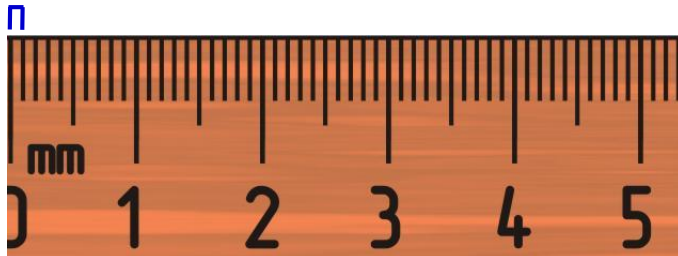
$d \sim 1.3 \times 10^7$ m

Com són de grans els Nanomaterials?

Gruix 1 cabell \equiv 10.000 nanotubs

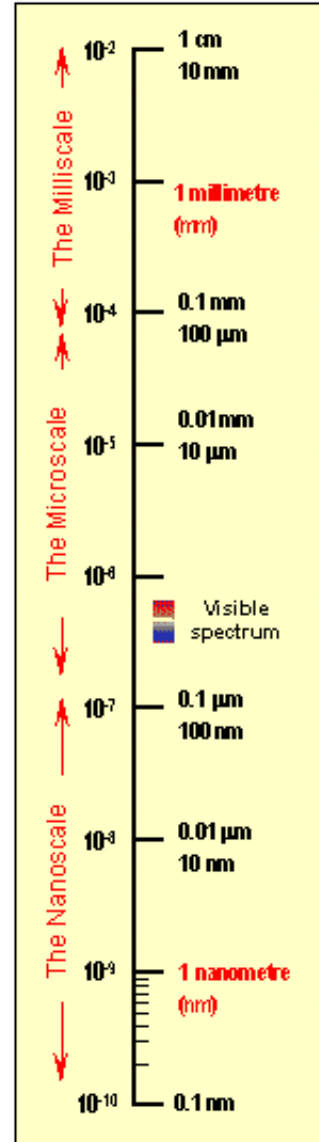
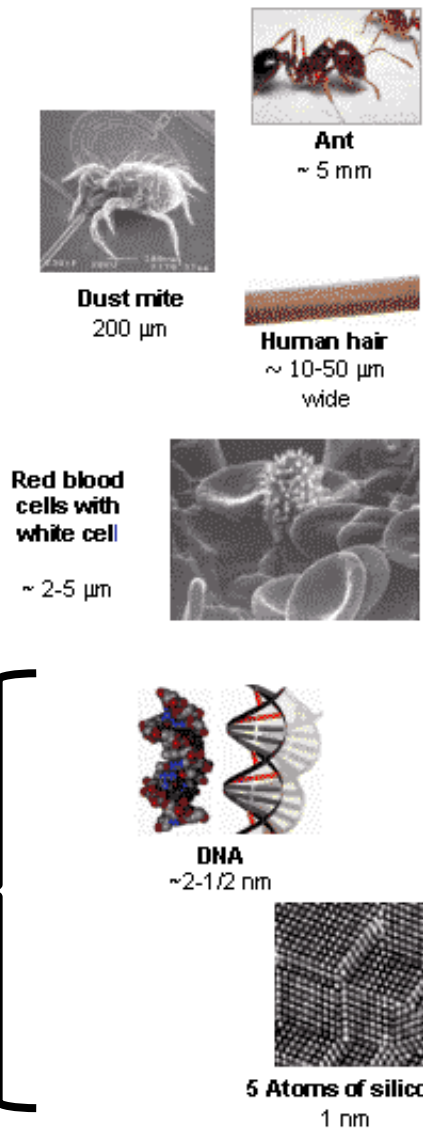


1 mm \equiv 1.000.000 nanotubs



Una mostra de 10 mg conté
3.000.000.000.000.000 nanotubs!!!

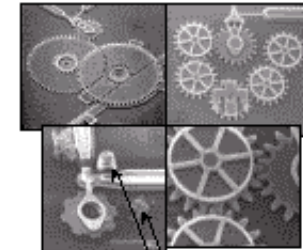
La Nano Escala



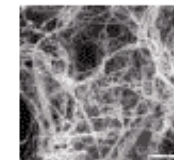
Head of a pin
1-2 mm

Micro Electro Mechanical Devices

10 -100 μm wide



Pollen grain
Red blood cells



Cellulose nanofibrils
20-100nm wide



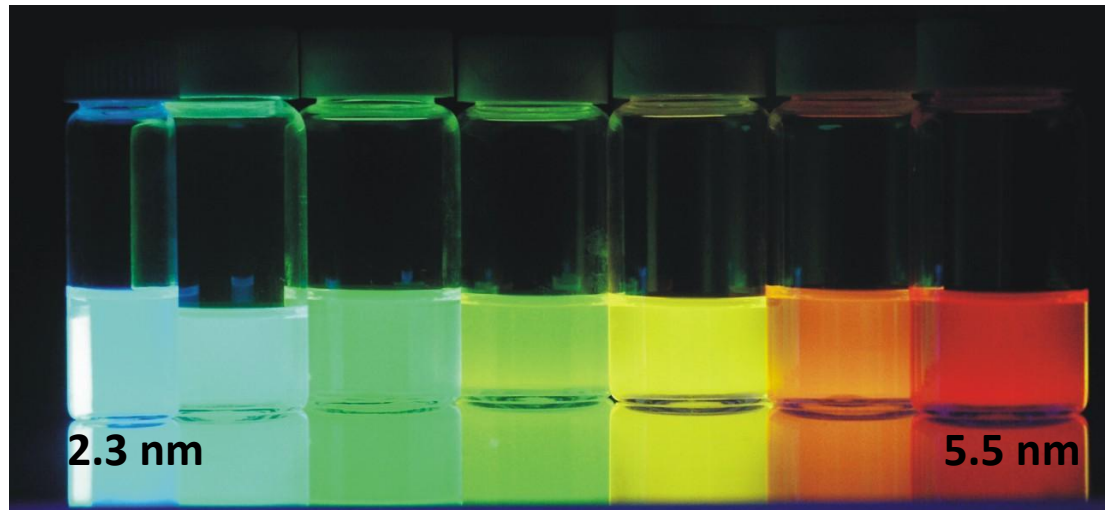
Stacks of clay mineral platelets, each platelet with ~ 1nm thickness



Carbon nanotube
~2 nm diameter



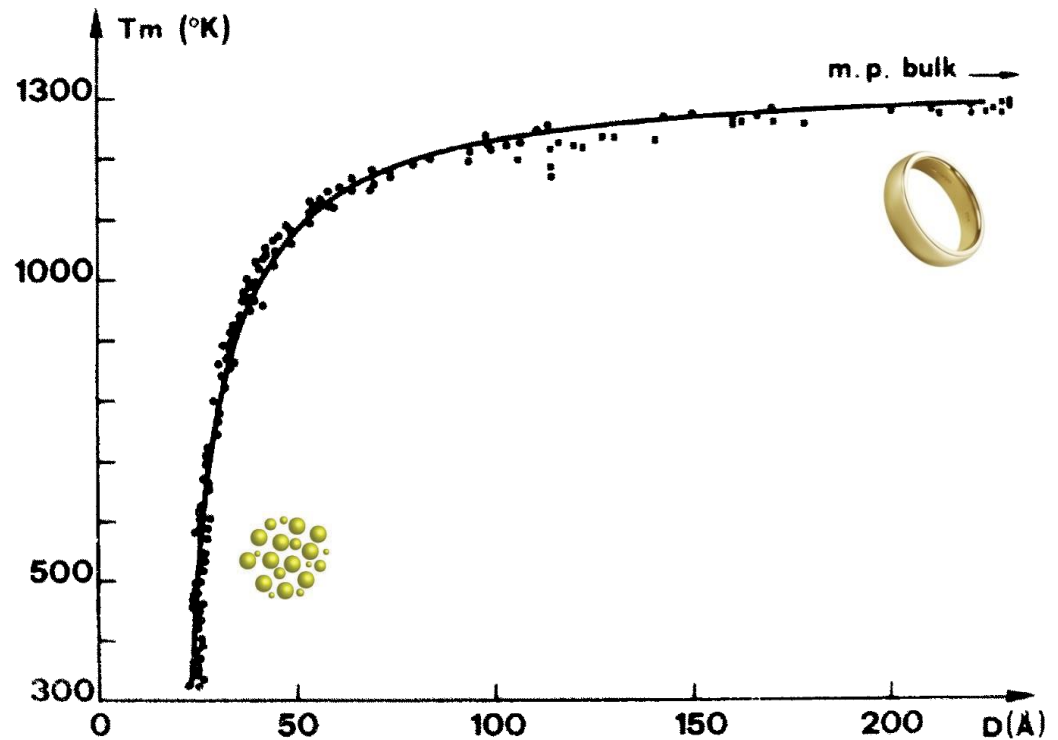
- Escala processos biològics
- Noves propietats
- Propietats modulables (quantitzades)
- Elevada àrea superficial

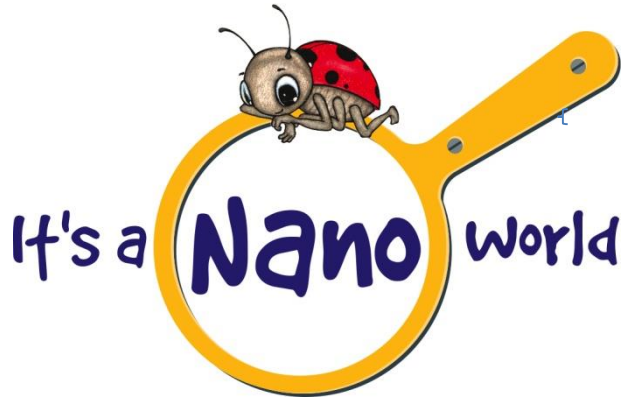


OR – Color?



OR – Punt de fusió? 1064 °C

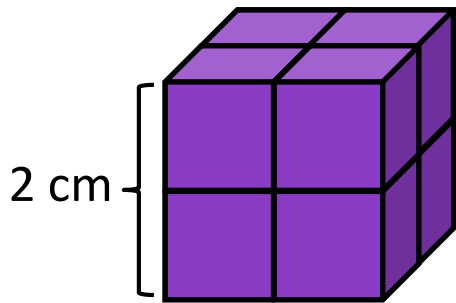




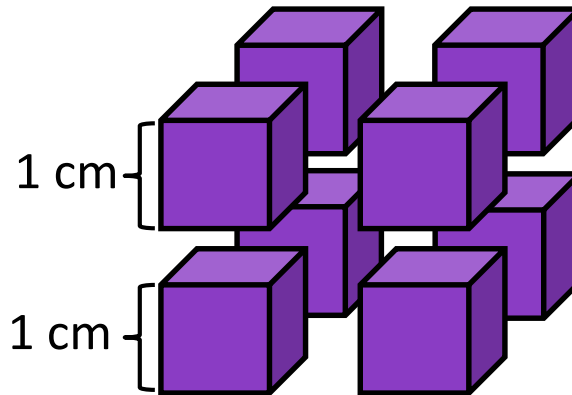
Cristalls de sal



Quina és la superfície del cristall?

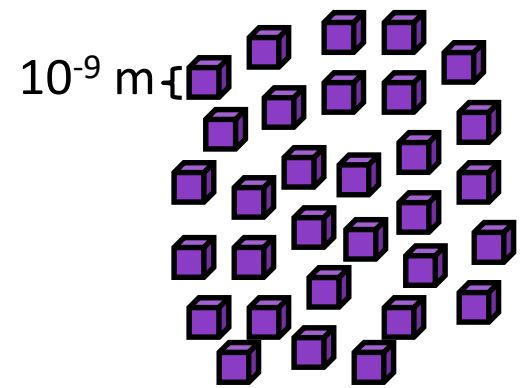


$$6 \text{ cares} \times (2 \times 2) = 24 \text{ cm}^2$$

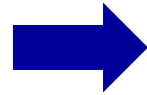
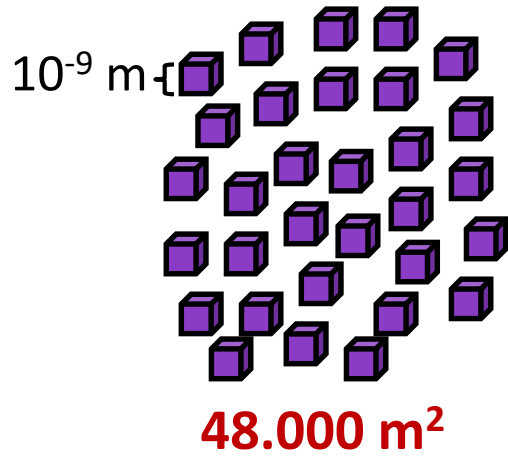


$$8 \text{ cubs} \times 6 \text{ cares} \times (1 \times 1) = 48 \text{ cm}^2$$

I si anem NANO?



$$48.000 \text{ m}^2$$



Mateixa superfície que 5 camps de futbol!!!

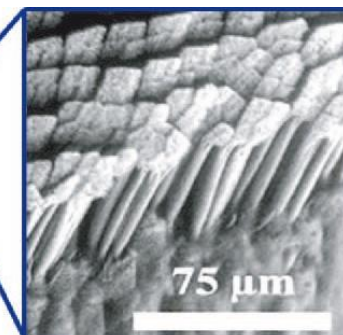
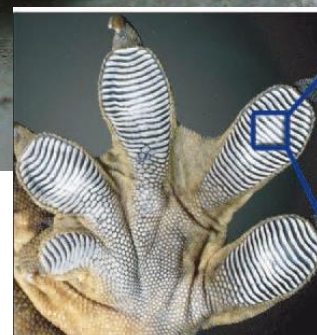


Nano a la Natura

Flor de Lotus

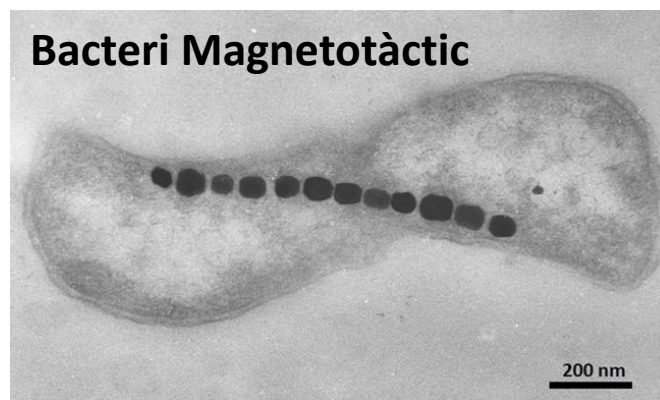


Peu de Llangardaix

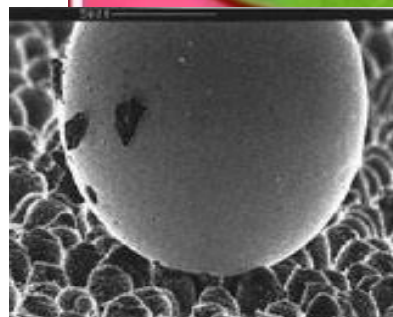


PNAS 10792, 104, 2007

Bacteri Magnetotàctic



Nature Education Knowledge 3(10):30, 2012



Agriculture



Products	225
Companies	65
Countries	23

Automotive



Products	570
Companies	156
Countries	33

Construction



Products	670
Companies	278
Countries	36

Cosmetics



Products	814
Companies	211
Countries	29

Electronics



Products	2051
Companies	102
Countries	16

Environment



Products	531
Companies	220
Countries	33

Food



Products	332
Companies	128
Countries	23

Home Appliance



Products	289
Companies	93
Countries	18

Medicine



Products	999
Companies	296
Countries	36

Others



Products	443
Companies	197
Countries	29

Petroleum



Products	303
Companies	110
Countries	26

Printing



Products	139
Companies	58
Countries	19

Renewable Energies



Products	468
Companies	150
Countries	27

Sports and Fitness



Products	150
Companies	38
Countries	17

Textile



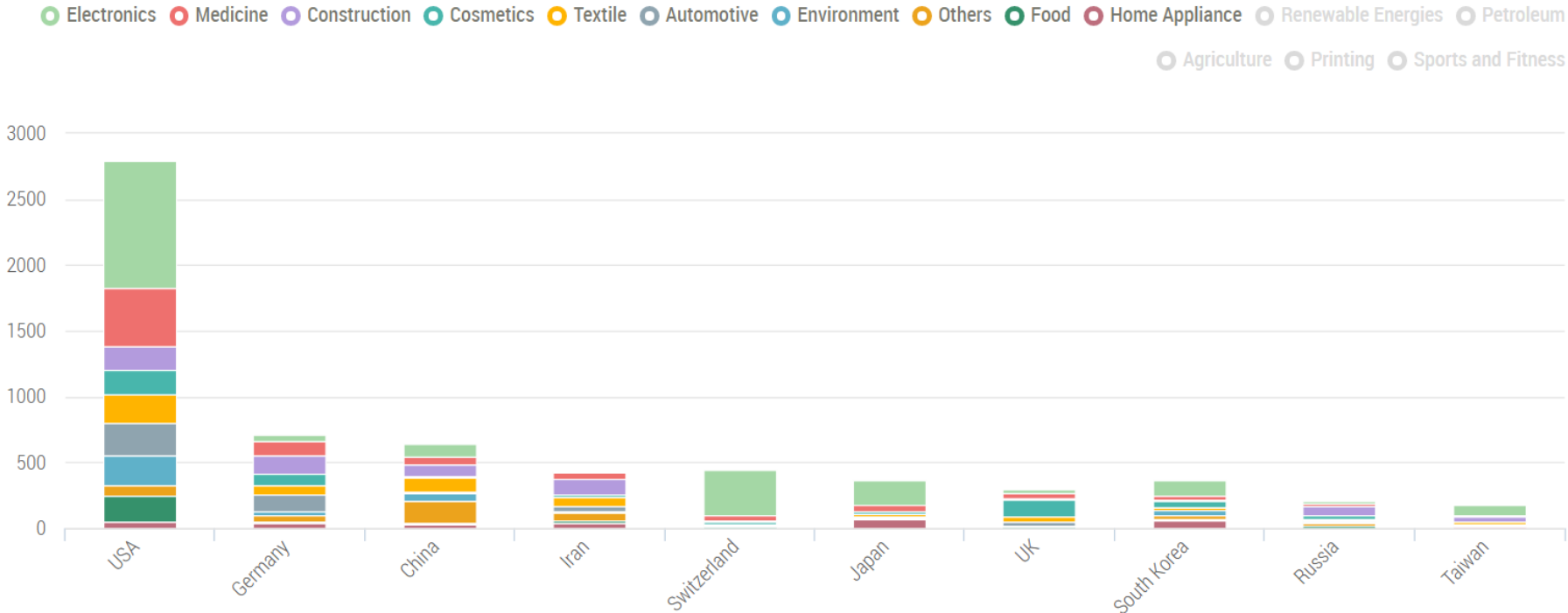
Products	726
Companies	438
Countries	41

Nanotechnology Products
Database

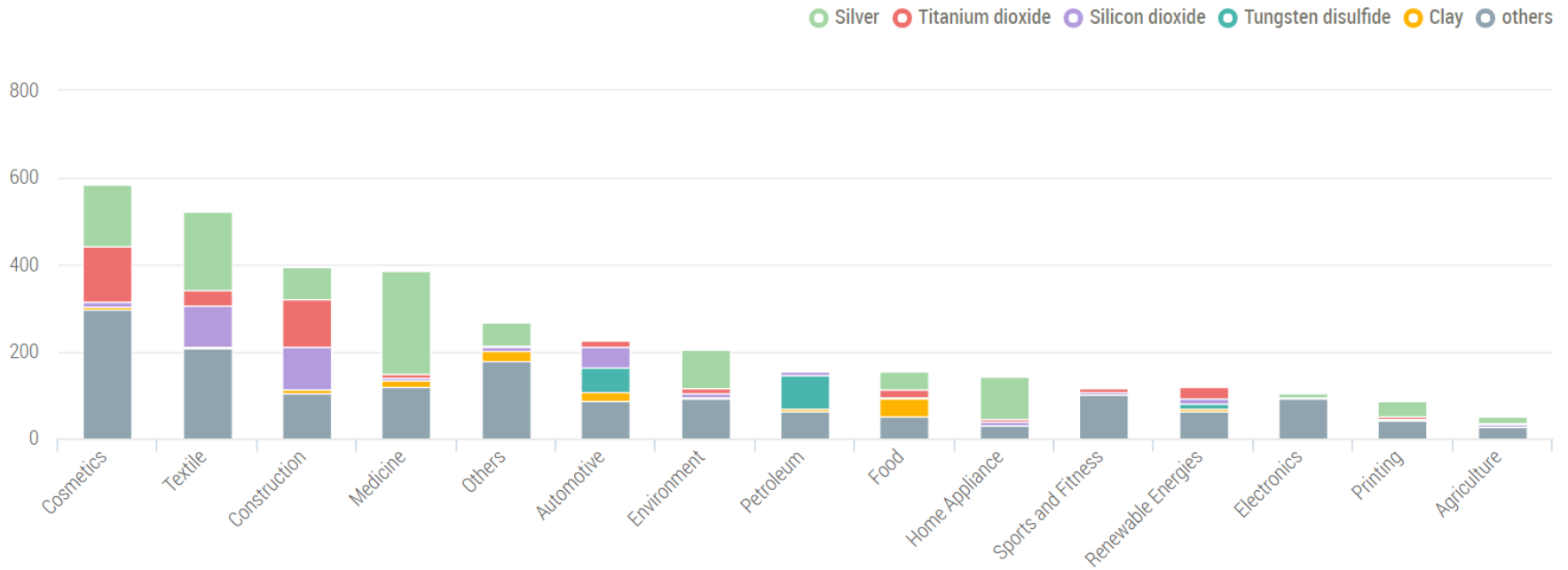
PRODUCTES COMERCIALS



No. Products in Industrial Divisions by Country



No. Nanomaterials Used in Products by Industrial Divisions



Industries 1

- Medicine** 186
- Dentistry 186

Nanomaterials 11





- Silver (Nanoparticle /Nano... 25
- Hydroxyapatite (Nanopartic... 16
- Clay (Nanoparticle /Nanopo... 7
- Zirconium dioxide (Nanopar... 5
- Silicon dioxide (Nanoparti... 5

[More v](#)

Morphology 3

- Nanoparticle /Nanopowder 61
- Nanostructure Coating 1
- Graphene 1

Countries 21

-  USA 57
-  Japan 32
-  Germany 21
-  South Korea 15



MEDICINE - DENTISTRY | MOUTH WASH

Liquid antibacterial tooth and mouth balm

[ApaCare](#)

Properties :Bacteria removal,Teeth Protection,Teeth remineralization

Application :Dentistry

Ca5(PO4)3(OH)

 Germany



MEDICINE - DENTISTRY | MOUTH WASH

Coral Nano Silver Mouthwash Mint

[Coral LLC](#)

Properties :Anti-bacterial Activity,Non-toxic,Anti-Germ,Mouth Moisturizing

Application :Dentistry

Ag

 USA



MEDICINE - DENTISTRY | TOOTHBRUSH

Nano-b Silver Toothbrush

[OraGuard Ltd](#)

Properties :Anti-bacterial Activity,Durable Antibacterial effect,High durable brushes

Application :Personal care

Ag

 UK



MEDICINE - DENTISTRY | TOOTHPASTE

Coral Nano Silver Toothpaste Bubble Berry

[Coral LLC](#)

Properties :

Anti-bacterial Activity,Non-toxic,Eco-friendly,Natural Material,Gluten-free,Enamel strengthening and recovery,Fluoride-free

Application :Dentistry

Ag

 USA



MEDICINE - DENTISTRY | TOOTHPASTE

20 ppm Nano-SilverSol Toothpaste

[Oralids Health](#)

Ag

 USA

ANTIMICROBIANS

AgNPs



BLANQUEJANTS



TiO₂ NPs

ANTIENVELLIMENT (ANTIOXIDANT)



AuNPs



Fullerens

CREMES SOLARS

TiO₂
ZnO



NANO/MICROPARTÍCULES (>200 nm)

- Dispersen la *llum visible* (380-750 nm)
- Donen coloració blanca

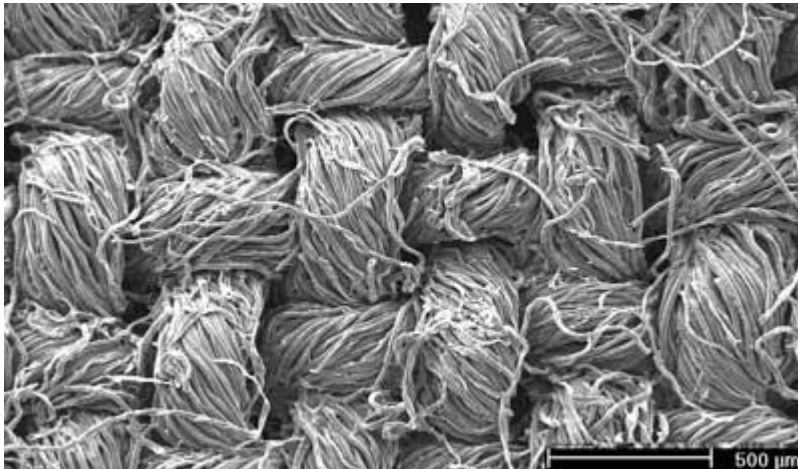
NANOPARTÍCULES (<60 nm)

- Dispersen pràcticament tota la *llum UV* (150-380 nm)
- Són *transparents*: sensació de no estar protegit
- Cremes més lleugeres i fàcils d'aplicar

Tèxtil

**Efecte antimicrobià
i reducció de l'olor**

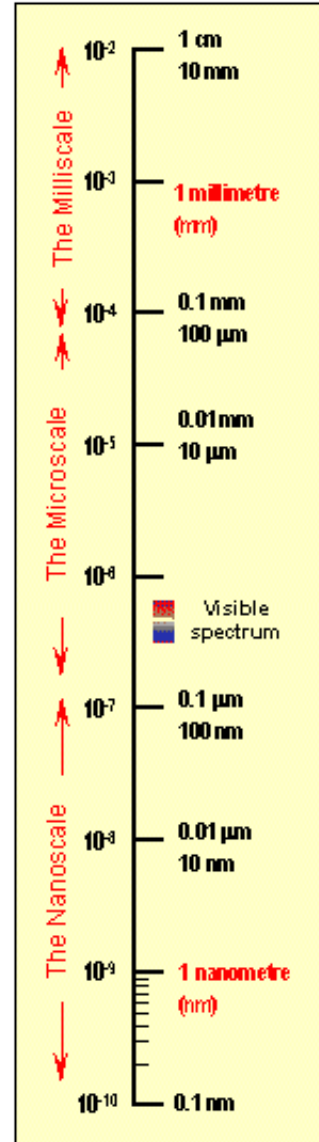
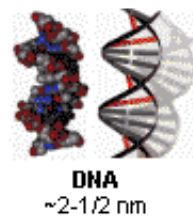
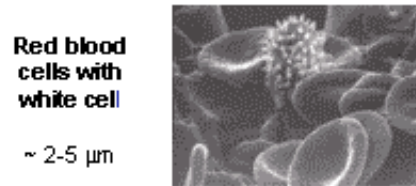
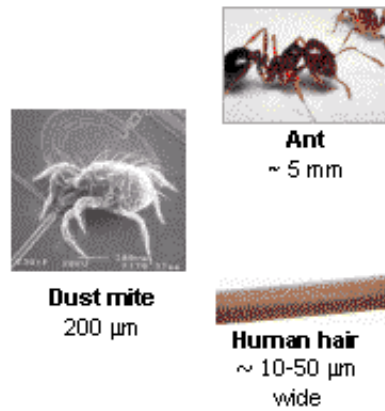
Ag NPs



Aplicacions Biomèdiques

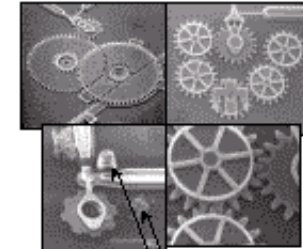


La Nano Escala Escala dels processos biològics

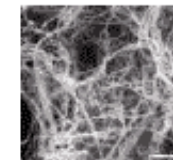


Head of a pin
1-2 mm

Micro Electro Mechanical Devices
10 -100 μm wide



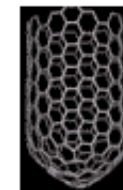
Pollen grain
Red blood cells



Cellulose nanofibrils
20-100nm wide



Stacks of clay mineral platelets, each platelet with ~ 1nm thickness



Carbon nanotube
~2 nm diameter

Acercamiento al torrente sanguíneo de un ser humano

Corazón (9 centímetros)

Abductor del tamaño del puño cerrado, el corazón es un músculo poderoso que impulsa la sangre a través del sistema circulatorio del cuerpo, un sistema complejo de arterias, venas y lin, entre otras cosas. Cada día, el corazón extrae a millones de litros de sangre y la bombea a través de millones de vasos sanguíneos para dar lugar a la vida.

Arteriola (50 micrómetros, o milonésimas partes de un metro)

Una arteriola es un vaso sanguíneo pequeño (abductor de 2.000 veces más pequeño que el corazón) que lleva la sangre del corazón a los tejidos corporales. La arteriola tiene paredes gruesas y flexibles que le permiten cambiar de tamaño y contraerse para controlar el flujo de sangre. Cuando las arteriolas se contraen, la presión sanguínea aumenta, lo que ayuda a mantener la fuerza para empujar la sangre a través de las pequeñas arteriolas.

Glóbulos rojos (7 micrómetros)

Los glóbulos rojos circulan en la sangre y llevan oxígeno a los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos de los humanos son flexibles y se forman en un puño al día una docena de veces en el corazón. Los glóbulos rojos de los humanos son flexibles y se forman en un puño al día una docena de veces en el corazón. Los glóbulos rojos de los humanos son flexibles y se forman en un puño al día una docena de veces en el corazón. Los glóbulos rojos de los humanos son flexibles y se forman en un puño al día una docena de veces en el corazón.

Plaqueta (2 micrómetros)

Las plaquetas, las células más pequeñas en la sangre, son una parte fundamental en el proceso de sanación. Cuando las células sanguíneas se dañan, las plaquetas se adhieren a las células dañadas y se agregan para formar un coágulo que ayuda a detener la hemorragia. Las plaquetas también ayudan a reparar los vasos sanguíneos dañados y a prevenir la formación de coágulos.

Partícula de colesterol (22 nanómetros, o mil milonésimas parte de un metro)

El colesterol es una grasa que ayuda a formar la membrana de las células. El colesterol sigue en el torrente sanguíneo en partículas que se conocen como lipoproteínas. Estas partículas ayudan a transportar el colesterol a las células que lo necesitan para mantenerse saludables. Sin embargo, un exceso de colesterol puede contribuir a la formación de coágulos y a la enfermedad cardíaca.

Proteína de hemoglobina (5.5 nanómetros)

Los glóbulos rojos transportan oxígeno de los pulmones a los tejidos corporales y el oxígeno que transportan es llevado por la proteína de hemoglobina. Una proteína de hemoglobina contiene cuatro cadenas de aminoácidos que se conocen como grupos hemo. Cada grupo hemo contiene un átomo de hierro, lo que ayuda a la proteína de hemoglobina a transportar oxígeno.

Grupo hemo (1 nanómetro)

Las estructuras con forma de anillo forman la cadena de la hemoglobina y el oxígeno que transportan. Cuando el átomo de hierro de un grupo hemo se conecta a una molécula de oxígeno, la proteína de hemoglobina cambia su forma para permitir que se conecte con los otros grupos. Cada proteína de hemoglobina puede transportar cuatro moléculas de oxígeno al cuerpo.

Átomos de oxígeno (0.14 nanómetros)

Los átomos son los bloques que constituyen toda la materia. Dos átomos de oxígeno se unen para formar una molécula de gas de oxígeno, lo que ayuda a abastecer del 20% de la atmósfera de la Tierra y es clave en casi todos los procesos biológicos del planeta. Los microscopios de luz pueden observar y medir el tamaño de una molécula de 50 millones de veces, lo que permite a los científicos ver y estudiar átomos individualmente.

COR – 9 centímetros

ARTERIOLA – 50 micres

GLÒBULS VERMELLS – 7 micres

PLAQUETA – 2 micres

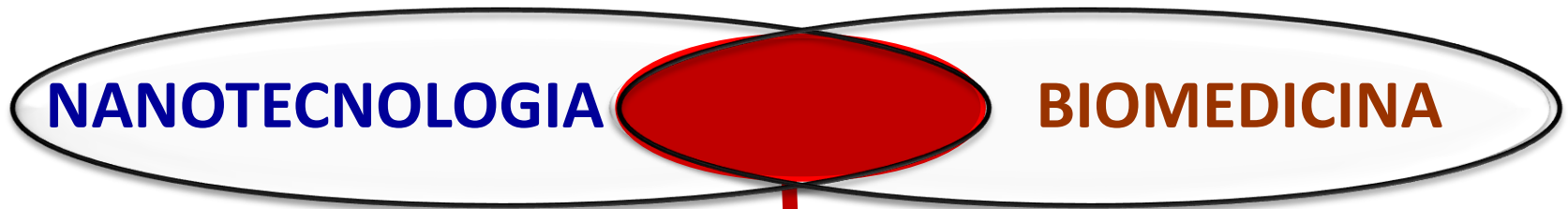
PARTÍCULA COLESTEROL – 22 nanòmetres

PROTEÏNA HEMOGLOBINA – 5.5 nanòmetres

GRUP HEMO – 1 nanòmetre

ÀTOM D'OXÍGEN – 0.14 nanòmetres

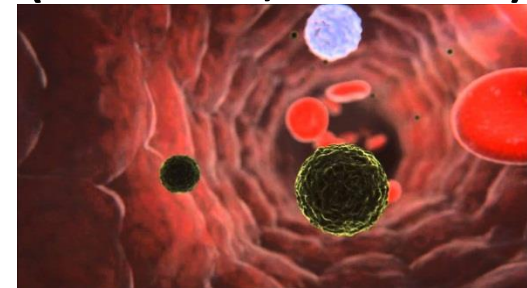
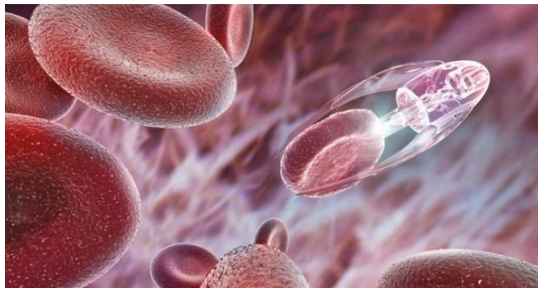
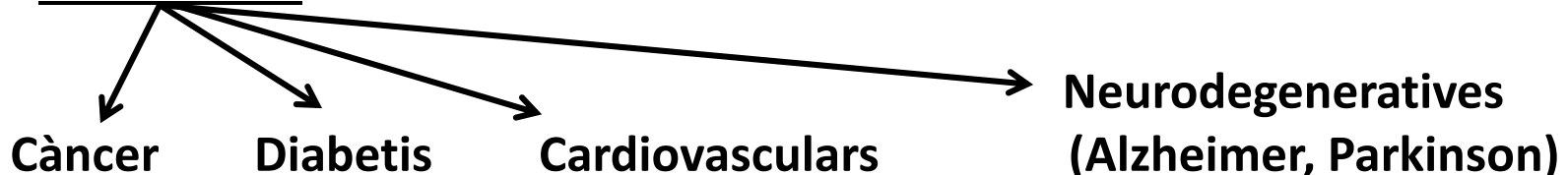




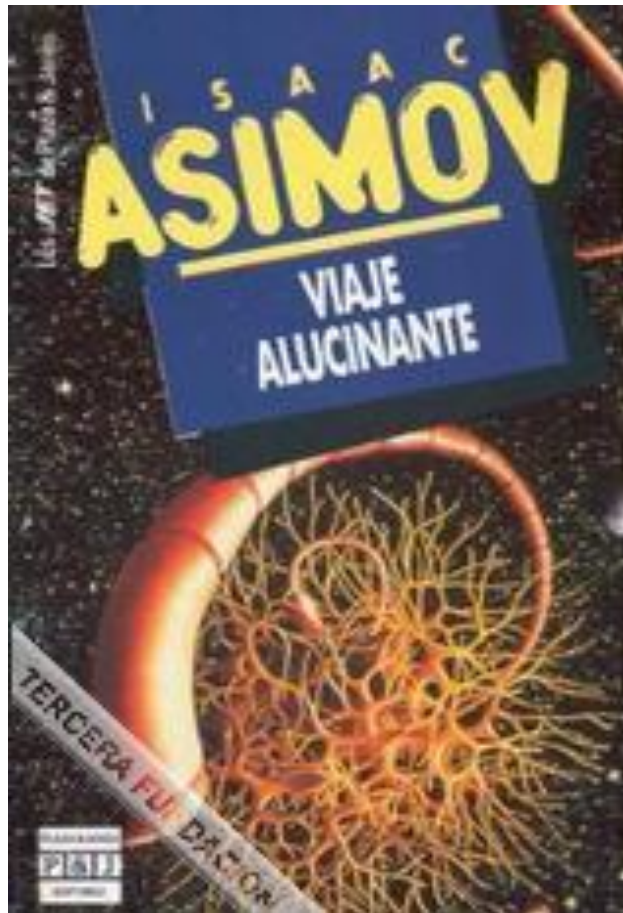
*Revolució de les
Ciències de la Salut*

NANOBIOMEDICINA

Desenvolupar nanoeines per *diagnosticar, prevenir i tractar* **MALALTIES** en estadis inicials.



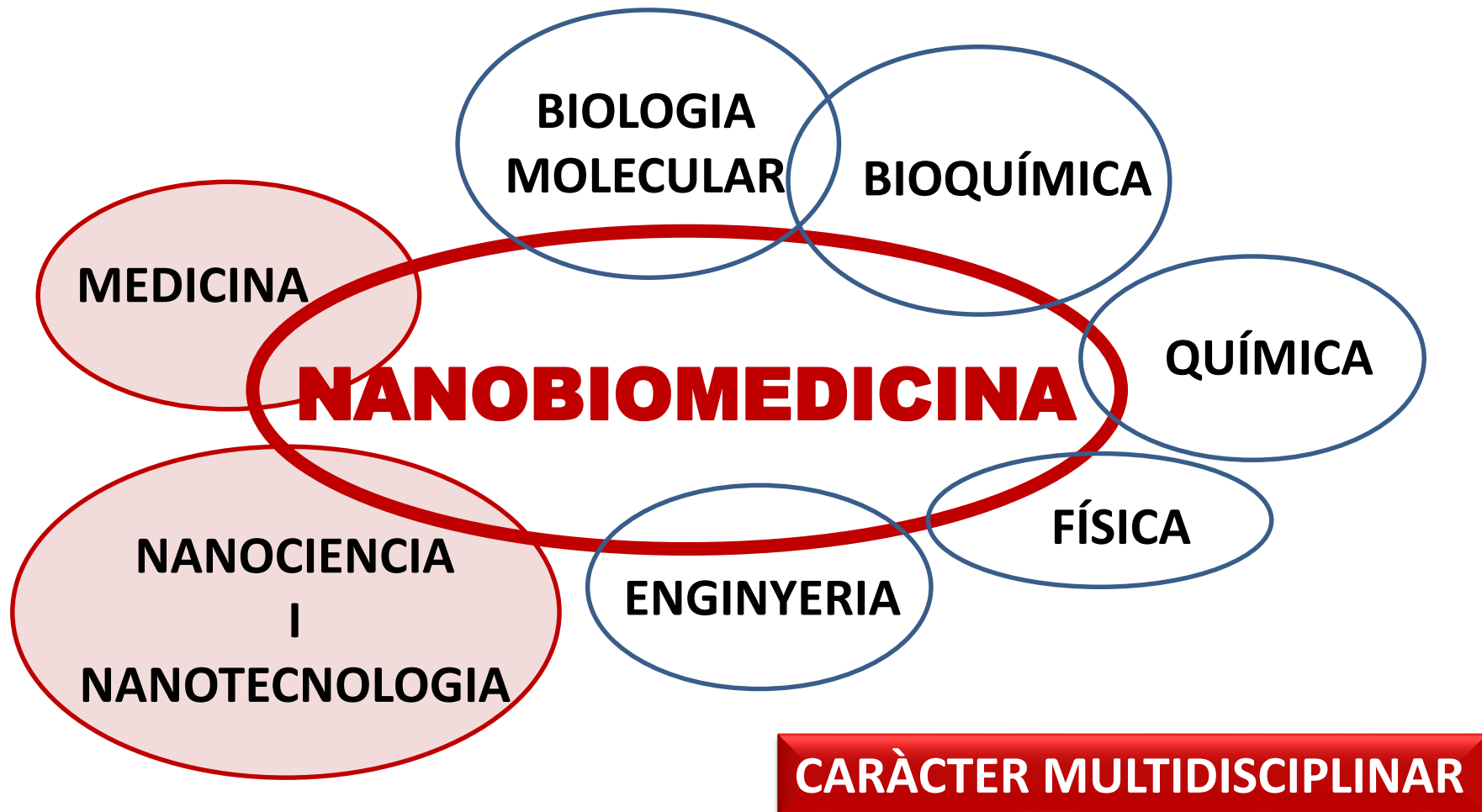
De la ficció ...



ÉRASE UNA VEZ ... LA VIDA



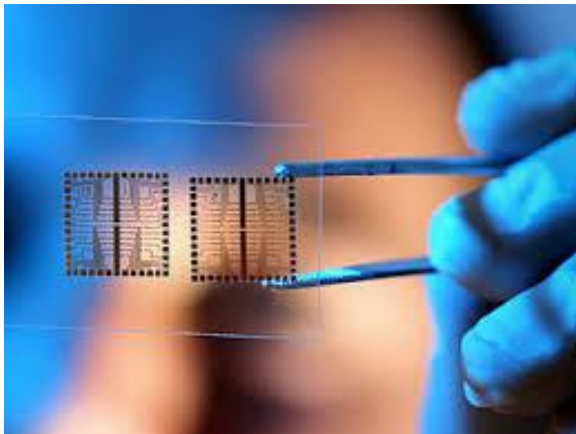
... a la realitat



NANOBIOMEDICINA

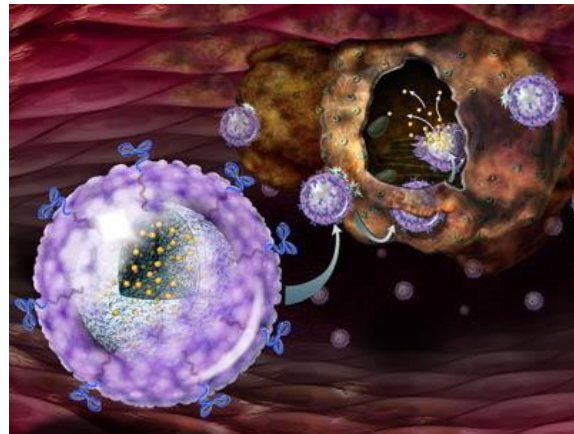
Medicina personalizada

DIAGNÒSTIC
in-vitro / in-vivo



Sensors / Nanovectors

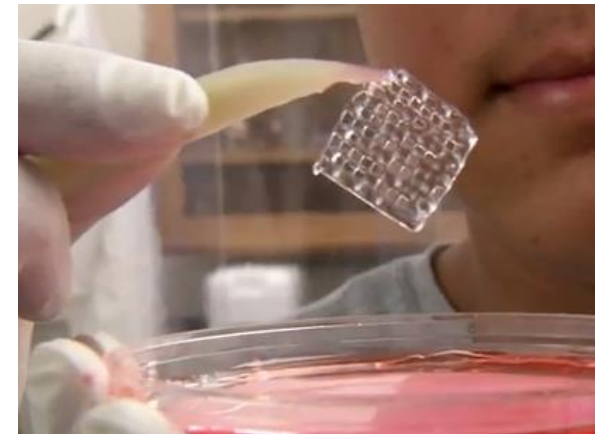
TERÀPIA



Nanovectors

Cribat de farmacs (modelització)

MEDICINA
REGENERATIVA



Enginyeria de teixits, pròtesis,
òrgans artificials

NANOVECTORS

DIAGNÒSTIC

TERÀPIA



NANOVECTORS

DIAGNÒSTIC

TERÀPIA

Nanopartícules inorgàniques per al diagnòstic i el tractament del càncer



PDF

Carlota Ramos Casanova

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Marina Llenas Martínez

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Stefania Sandoval

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

Gerard Tobías Rossell

Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)

La investigació de les nanopartícules en biomedicina ha registrat un interès creixent en els últims anys ateses les prometedores propietats que tenen per al diagnòstic i el tractament del càncer. En aquest article s'exposen els mecanismes d'actuació d'aquest tipus de nanomaterials contra les cèl·lules tumorals i les estratègies de disseny per a millorar-ne l'eficàcia. També s'exploren els principals tipus de nanopartícules inorgàniques que han destacat per les seves característiques en el camp de l'oncologia.

Paraules clau: Nanopartícules, tumors, càncer, tractament, diagnòstic.

Càncer

- 10 milions de morts el 2020
- 20 milions de casos nous cada any pel 2025
- Cost global de \$2.5 trillons l'any

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>



✓ **Agents de contrast**

✓ **Cirurgia**

✓ **Quimioteràpia**

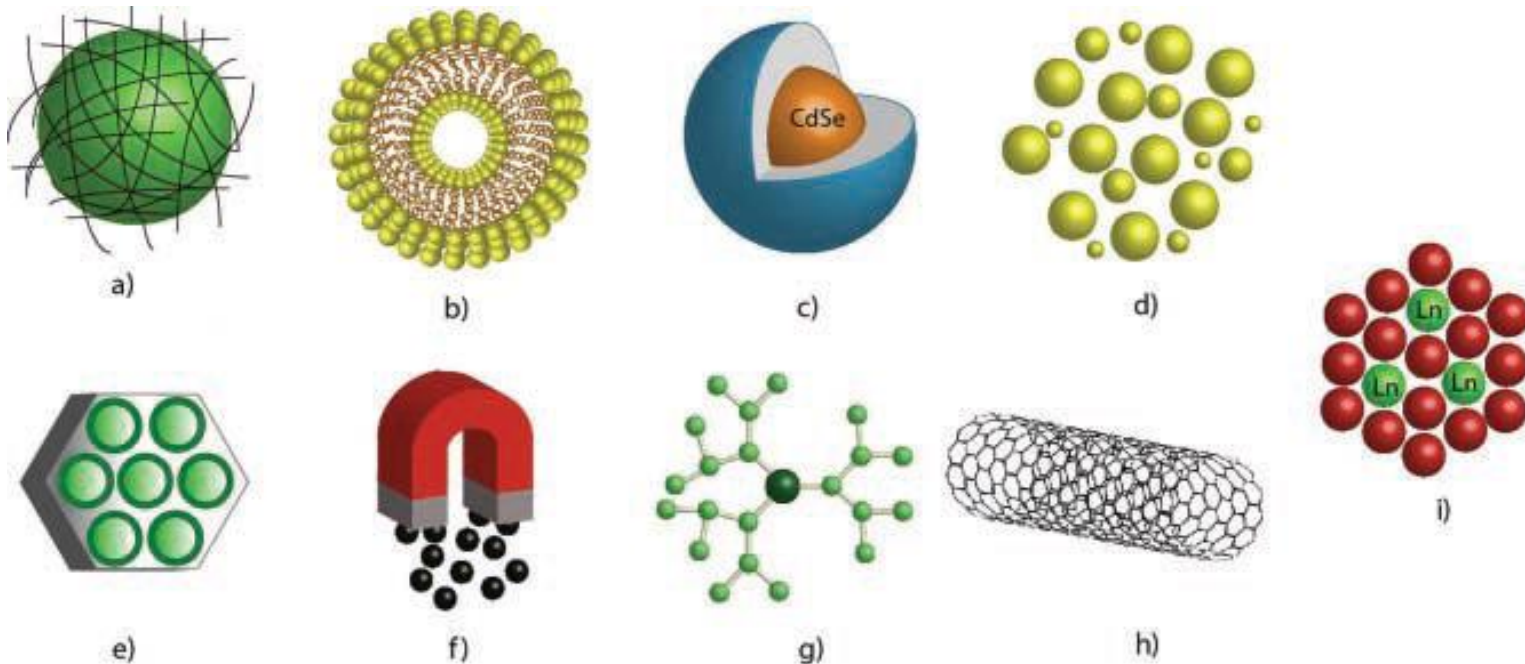
✓ **Radioteràpia**

✓ **etc...**



Diagnòstic i teràpia d'enfermetats

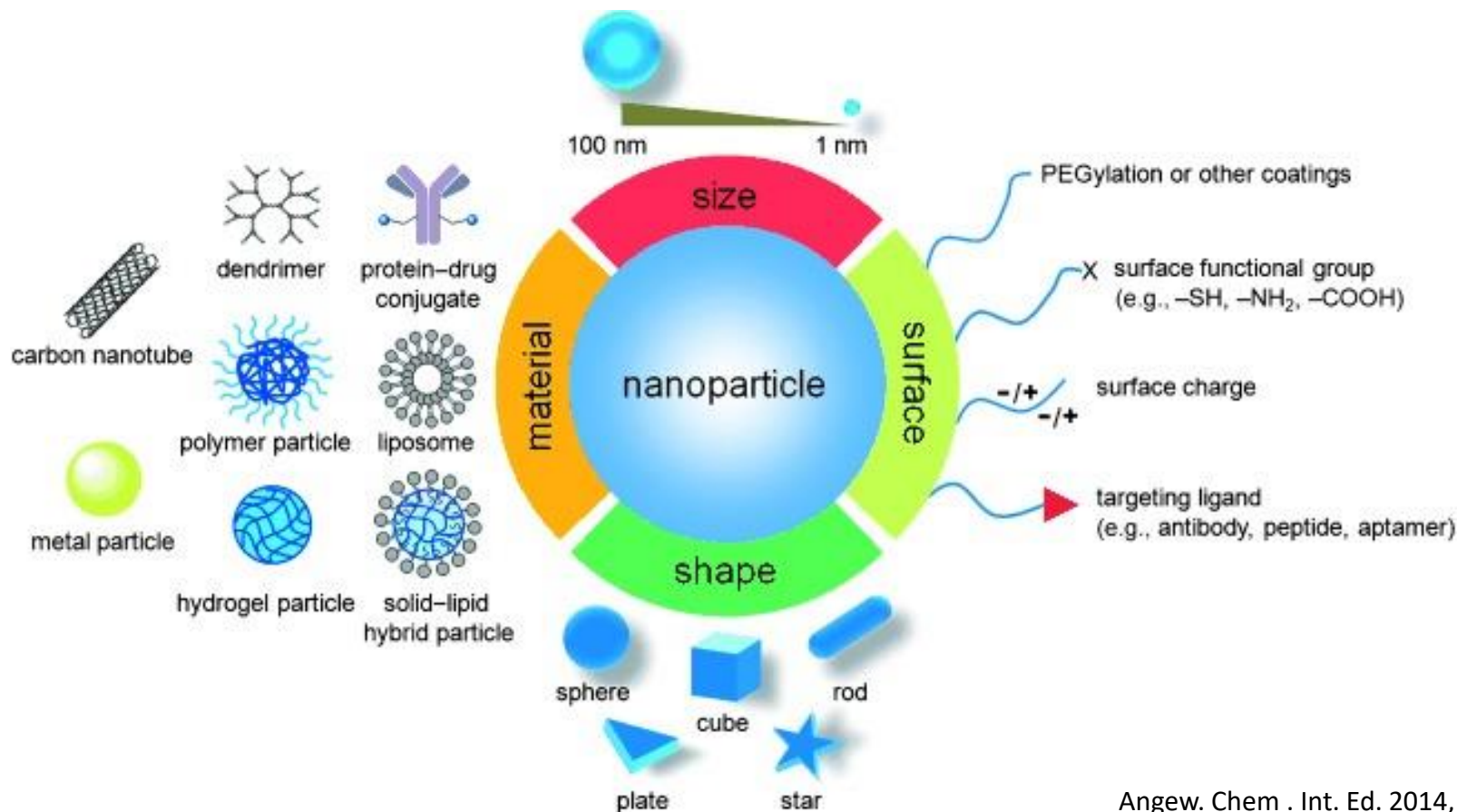
Nanopartícules per aplicacions biomèdiques










Types of nanosystems used for cancer therapy: (a) polymeric nanoparticles, b) liposomes, c) quantum dots, d) gold nanoparticles, e) zeolite L, f) magnetic nanoparticles, g) dendrimers, h) nanotubes, i) upconverting nanophosphors.

Diagnòstic i teràpia d'enfermetats

Nanopartícules per aplicacions biomèdiques

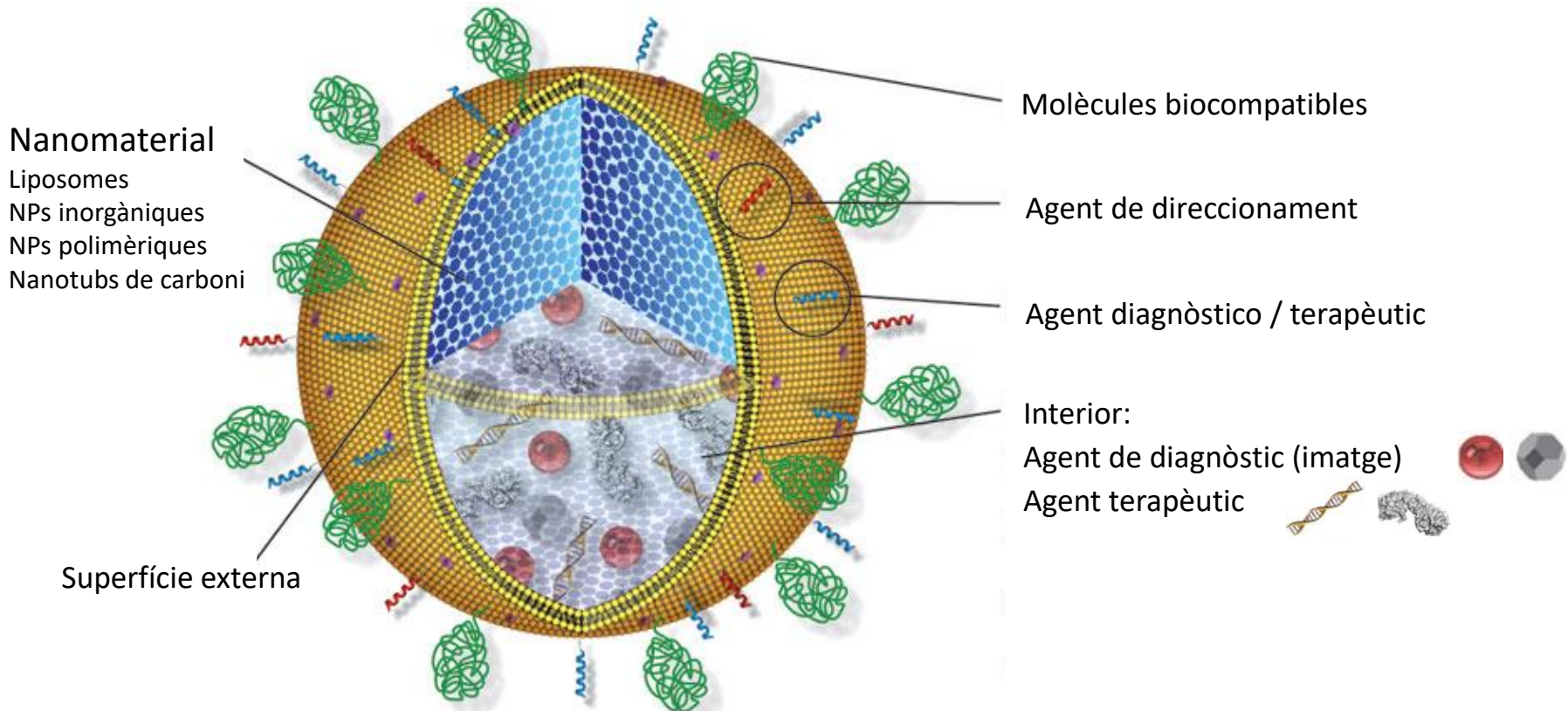


Nanomedicines utilizadas en humans o en ensayos clínicos

Product name	Supplier	Technology	Indications	Nanocarrier	Status
Myocet	Cephalon	Liposomal doxorubicin	Breast cancer	Liposome 	Approved
Oncaspar	Enzon	PEG-asparaginase	Cancer-acute lymphocytic leukemia	Polymer 	Approved
Feridex	Bayer	SPION dextran coating	Liver imaging	Iron oxide nanoparticles 	Approved
Abraxane	Abraxis	Albumin-paclitaxel nanoparticles	Breast cancer	Albumin nanoparticles 	Approved
Aurimmune	CytImmune Sciences	Gold coated TNF-PEG particles	Solid Tumors	Gold nanoparticles 	Phase II
AuroShell	Nanospectra Biosciences	Silica nanoparticles-gold coating	Solid Tumors	Silica nanoparticles 	Phase I
BioVant	BioSante	Calcium phosphate - vaccine adjuvant	Vaccine adjuvant	Calcium phosphate nanoparticles 	Phase I

Diagnòstic i teràpia d'enfermetats

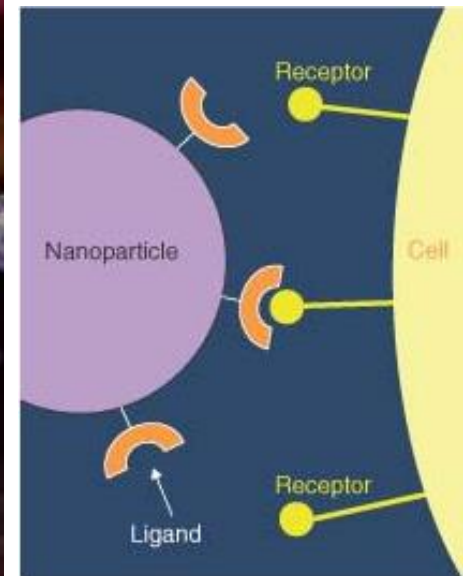
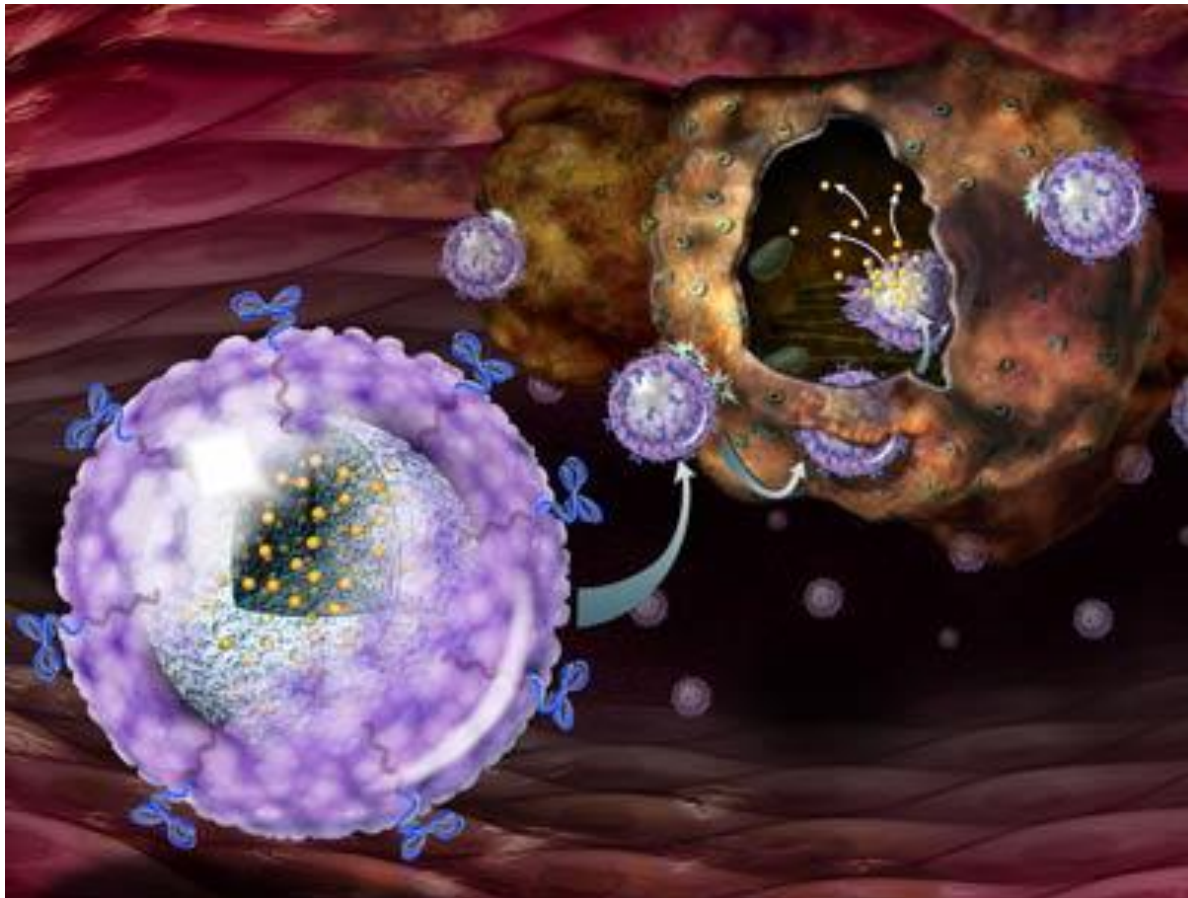
Nanopartícules per aplicacions biomèdiques



Dirigeixen acumulen agents de diagnòstic o terapeutics en el lloc desitjat

Acumulació de nanopartícules en tumors

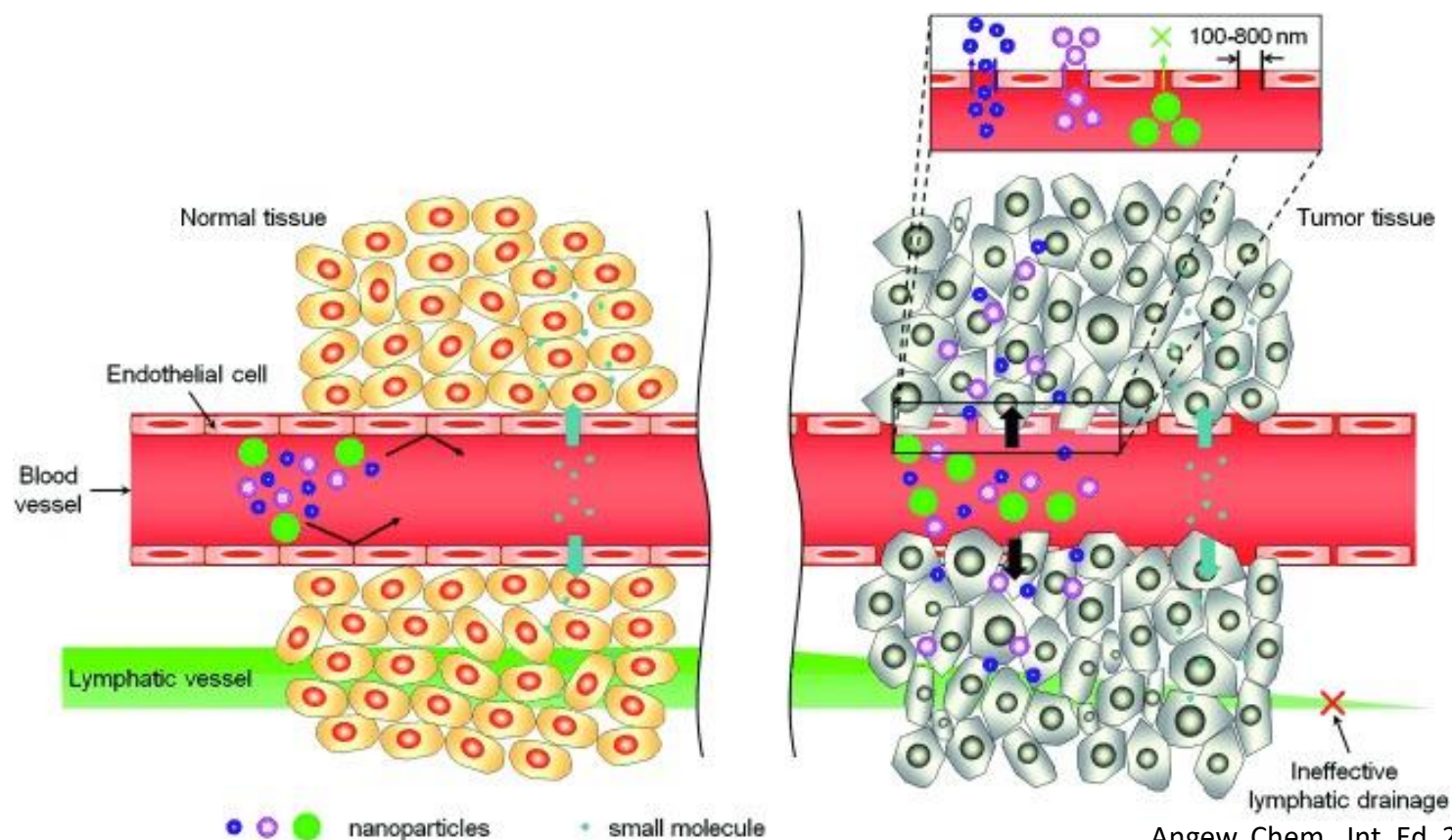
Acumulació ACTIVA



Acumulació de nanopartícules en tumors

Acumulació PASSIVA

Les nanopartícules es beneficien de l'efecte EPR (major permeabilitat i retenció)



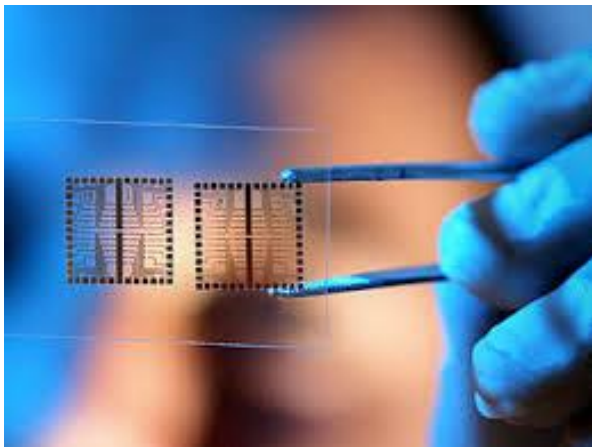
DIAGNÒSTIC



Diagnòstic d'enfermetats



Nano-bioxips Biosensors



Informació clínica i genètica

Agents per imatge a l'interior del cos humà



Pel diagnòstic i pel seguiment del tractament terapèutic



✓ **Agents de contrast**



- ✓ **Cirurgia**
- ✓ **Quimioteràpia**
- ✓ **Radioteràpia**
- ✓ **etc...**

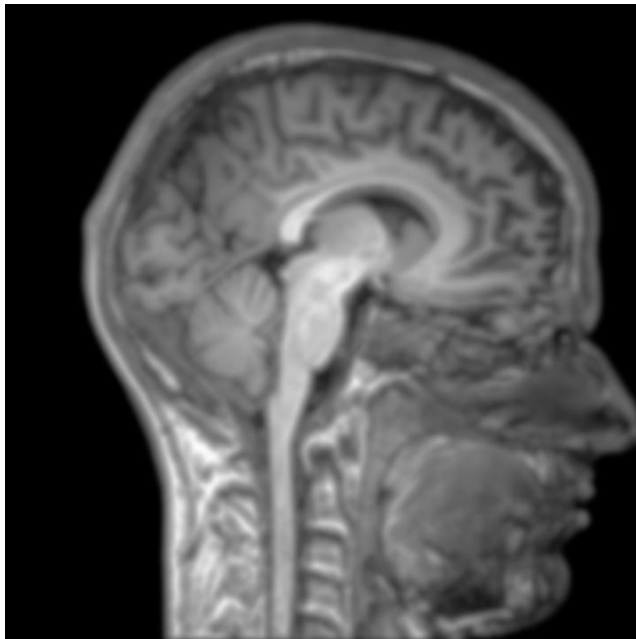
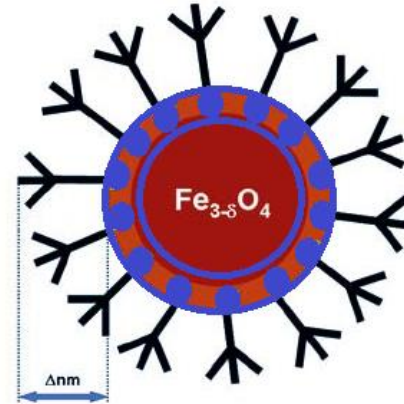
Tècniques de diagnòstic / imatge

- ✓ **Resonància (resonància magnètica nuclear, MRI)**
- ✓ **TAC (radiografia 3D – raigs X)**
- ✓ **Ecografia (ultrasons)**
- ✓ **Gammagrafia (radioactius)**



Resonància Magnètica Nuclear

Agents de contrast proporcionen imatges amb més informació i faciliten el diagnòstic



Test COVID-19



Utilitzen nanopartícules d'or per test d'antigens.

Monitorització

PEGATS ELECTRÒNICS

Mesuren i emmagatzemen contínuament els paràmetres biomètrics de la ferida i els comunica a un núvol a través d'una aplicació de telèfon intel·ligent.

- ✓ Sensors biocompatibles i no invasius
- ✓ Resposta ultrasensible a biopelícules y composicions de fluids corporals
- ✓ Detecció multiparamètrica
- ✓ Flexible, transpirable i transparent
- ✓ Electrònica portàtil de baix cost
- ✓ Anàlisis de dades connectades al núvol



Aplicació: pacients diabètics amb ferides cròniques

TERÀPIA





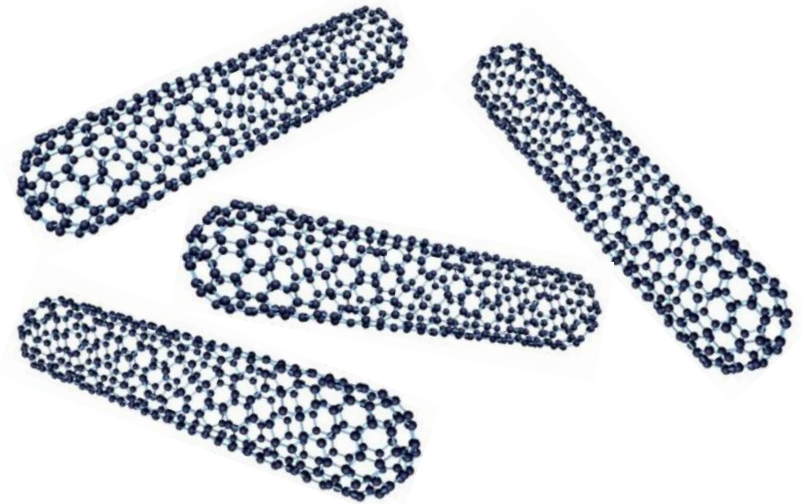
✓ **Agents de contrast**



- ✓ **Cirurgia**
- ✓ **Quimioteràpia**
- ✓ **Radioteràpia**
- ✓ **etc...**

Administració de fàrmacs (Quimioteràpia)

Què podem millorar amb nanotecnologia?



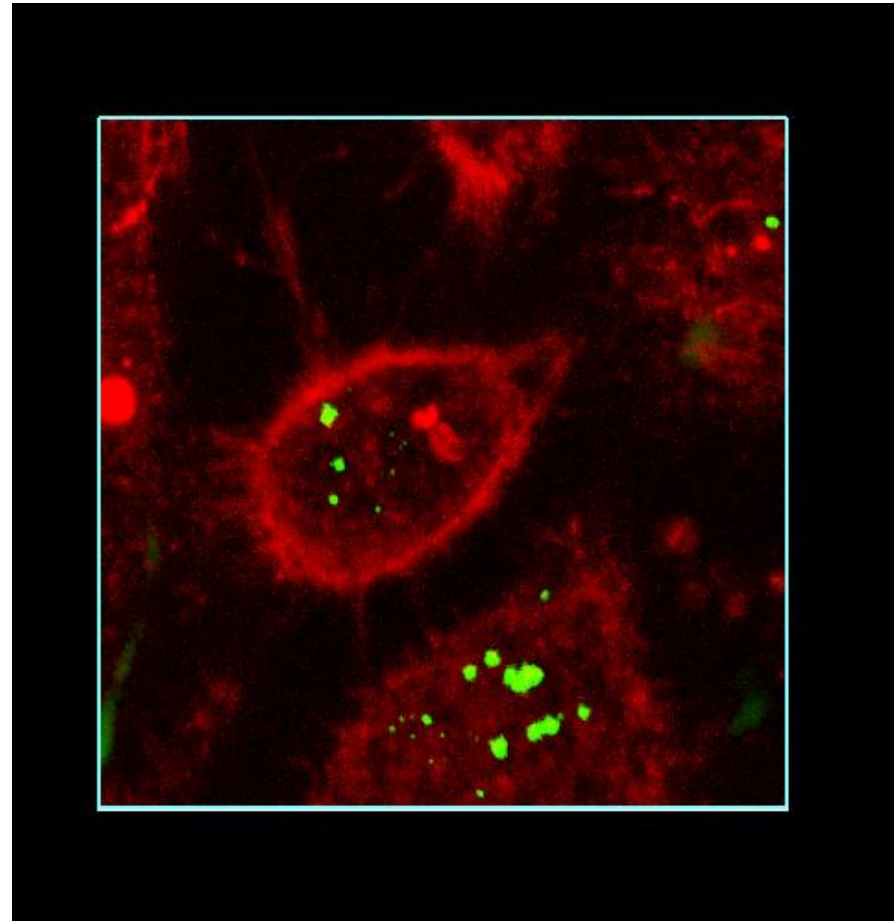
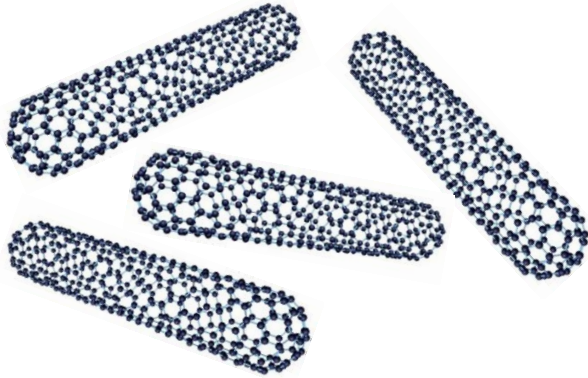
Administració de fàrmacs

Què podem millorar amb nanotecnologia?

- Millorar l'administració de medicaments poc solubles
- Dirigir el medicament a un lloc determinat (reducció efectes secundaris)
- Alliberar dos o més fàrmacs simultàneament per teràpia combinatòria
- Alliberament control.lat (pH, T, estímul extern)
- Nanopartícules multifuncionals (fàrmac, agent d'imatge, ...)
- **Reducció en les despeses de sanitat**



Administració de fàrmacs



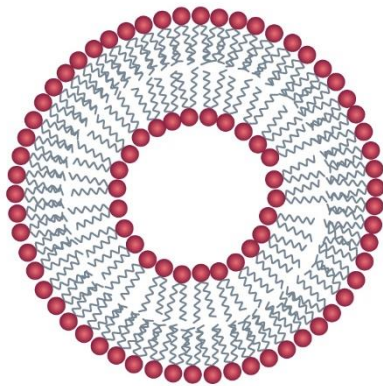
Vacunes COVID-19

Nanopartícules lipídiques pel transport de mRNA



Vacunas COVID-19 (mRNA)

lipid molecule
 ● – hydrophilic headgroup
 ~ – hydrophobic chains

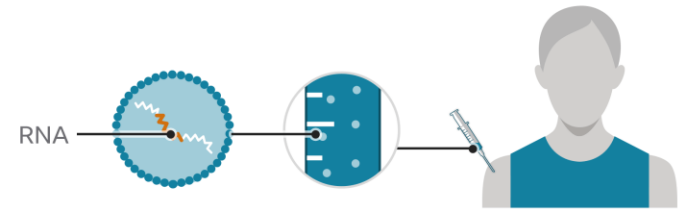


Nanopartícula (liposoma)

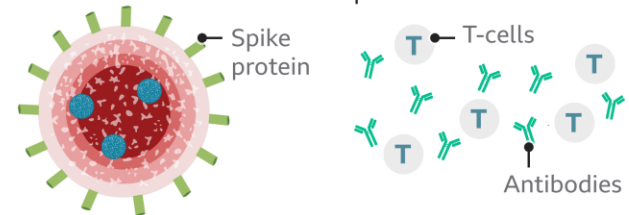
<https://www.cas.org/resource/blog/understanding-nanotechnology-covid-19-vaccines>

How an RNA vaccine works

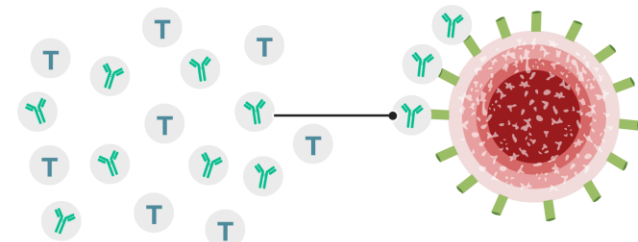
- 1 Scientists take part of the virus's genetic code and turn it into a vaccine that is injected into the patient



- 2 The vaccine enters the cells and tells them to produce the coronavirus spike protein
 The body's immune system reacts, produces antibodies and activates T-cells to destroy cells with the spike protein

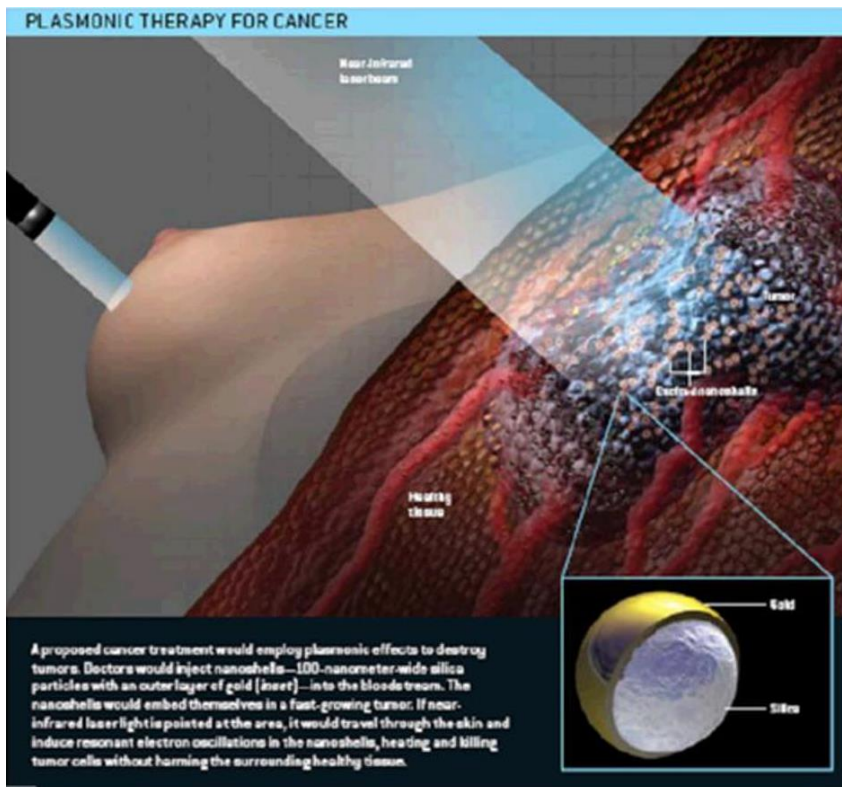


- 3 If the patient later catches coronavirus, the antibodies and T-cells are triggered to fight the virus



Nanopartícules d'or per teràpia

Tractament de càncer - LASER

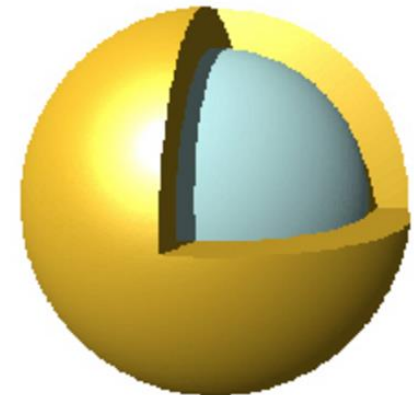


Scientific American

Assajos clínics (en pacients)



IV Bag of AuroShells

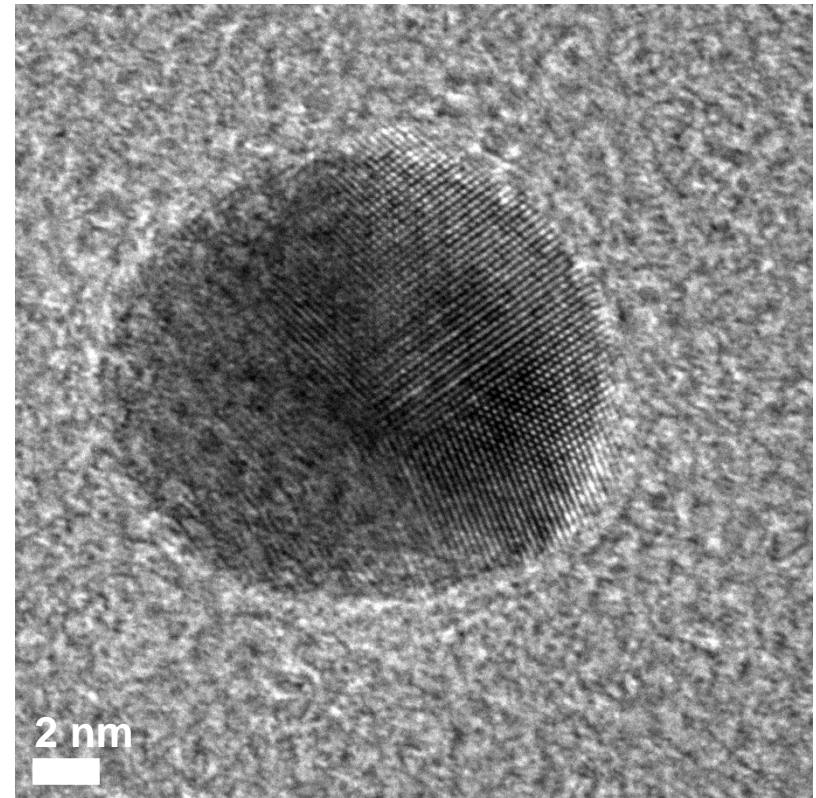
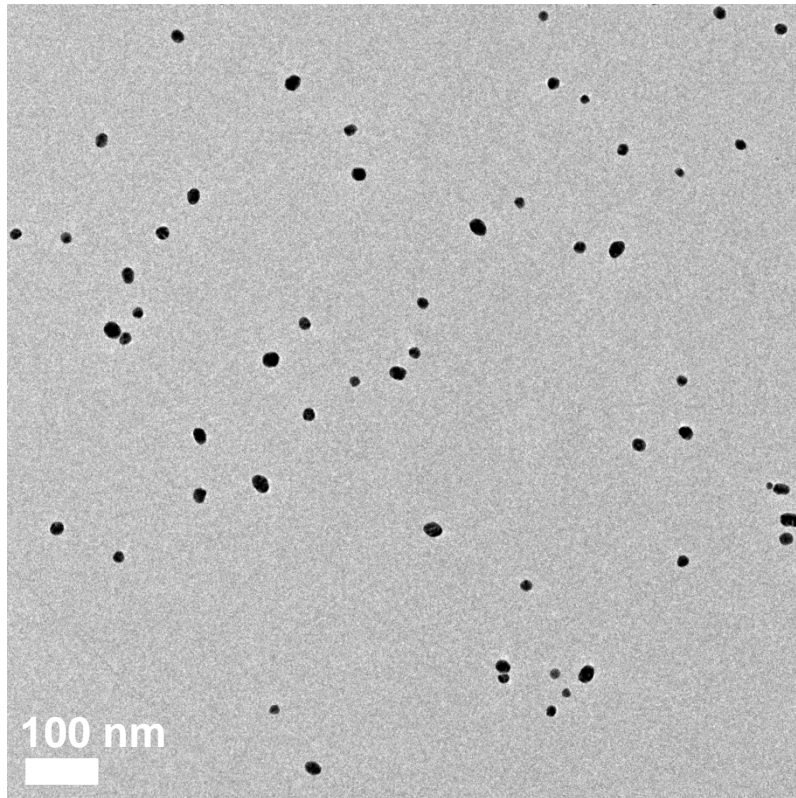


Individual AuroShell Particle

<http://www.nanospectra.com/>

Nanopartícules d'or

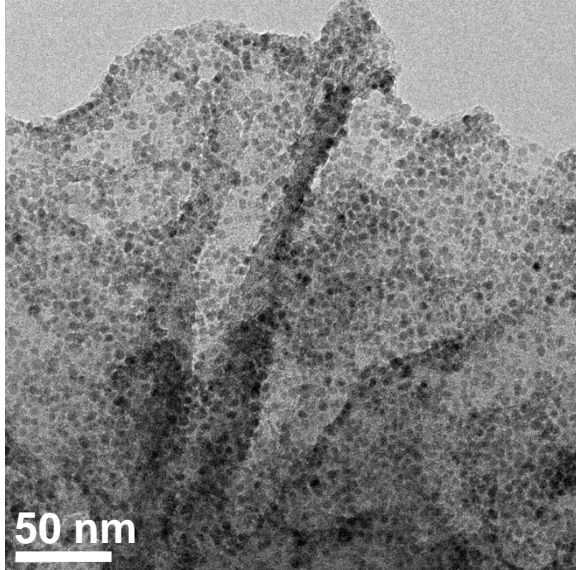
Imatges de microscòpia de les nanopartícules d'or





NANOSPECTRA
BIOSCIENCES

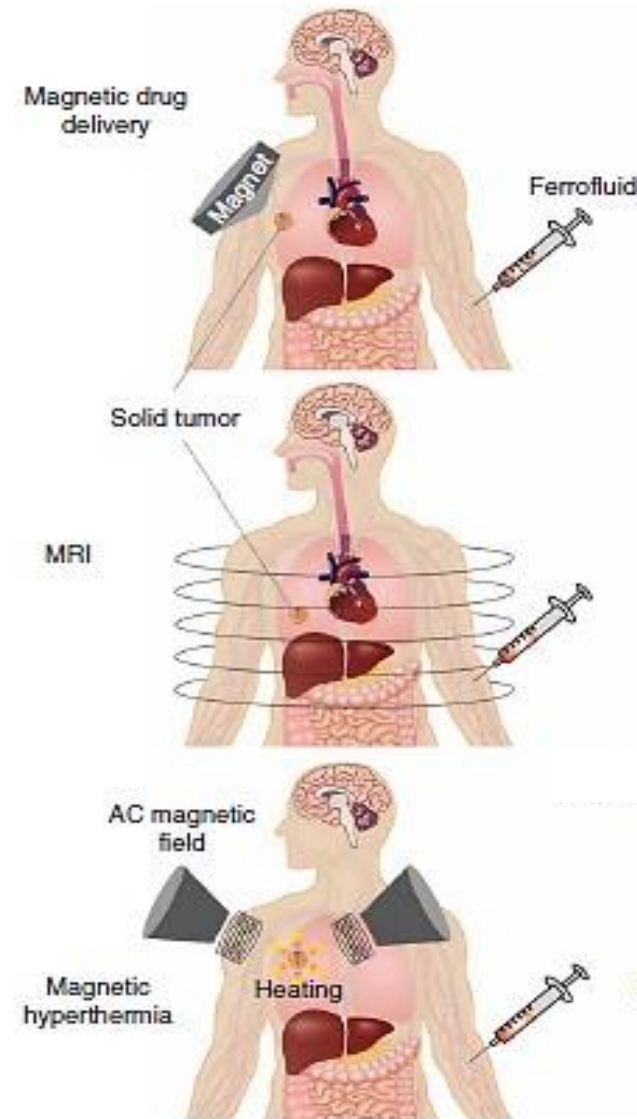
Nanopartícules magnètiques per teràpia



IMATGE

TERÀPIA

Tractament de càncer - IMANS



MEDICINA REGENERATIVA



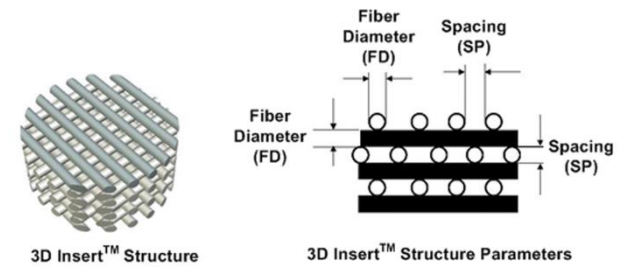
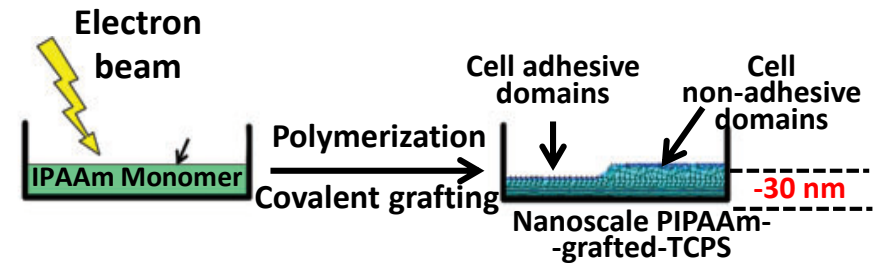
Medicina regenerativa

- Manteniment
 - Millora
 - Reparació de la funció
- } CÈL.LULES, TEIXITS, ÒRGANS
- Mètodes basats en:
 - Teràpia cel.lular
 - Enginyeria de teixits

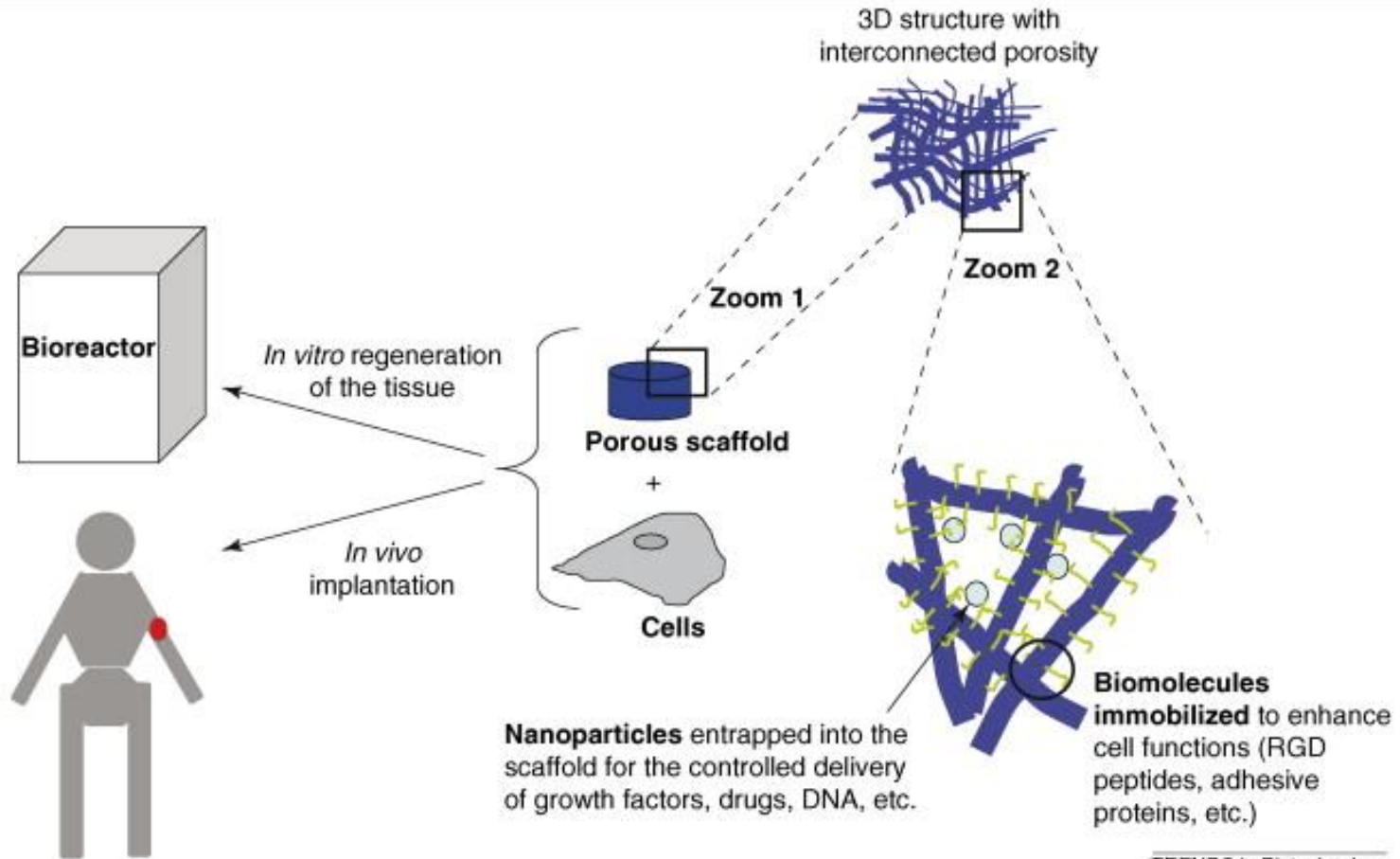
NANO REGENERACIÓ CEL.LULAR

Nanoestructures planes

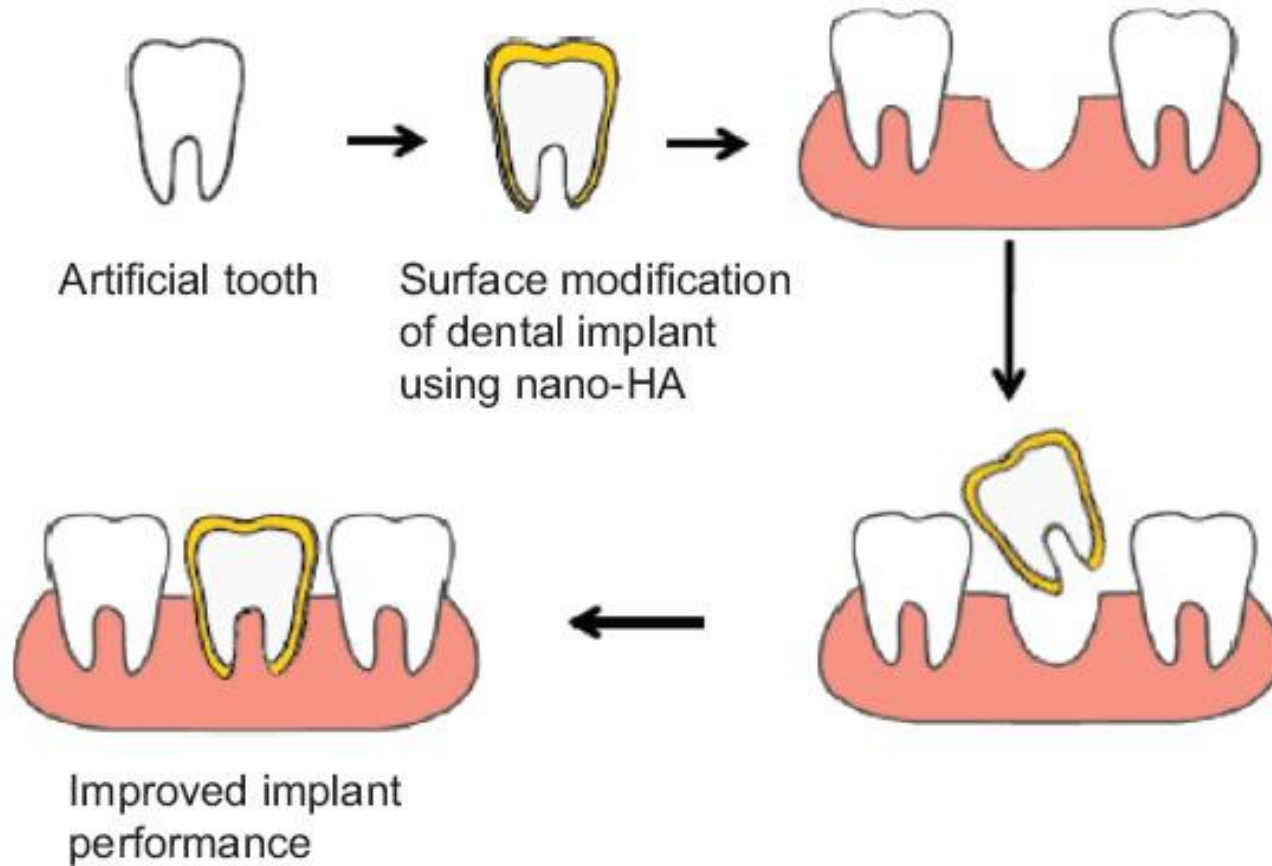
Nanoestructures 3D



Nanostructures 3D



Implants dentals



Esmalts dentals i pastes restauradores

Contenen un nanocomposit amb nanopartícules de incorporades en una resina. Aquestes pastes reparadores tenen gran resistència a la flexió i mínim desgast.



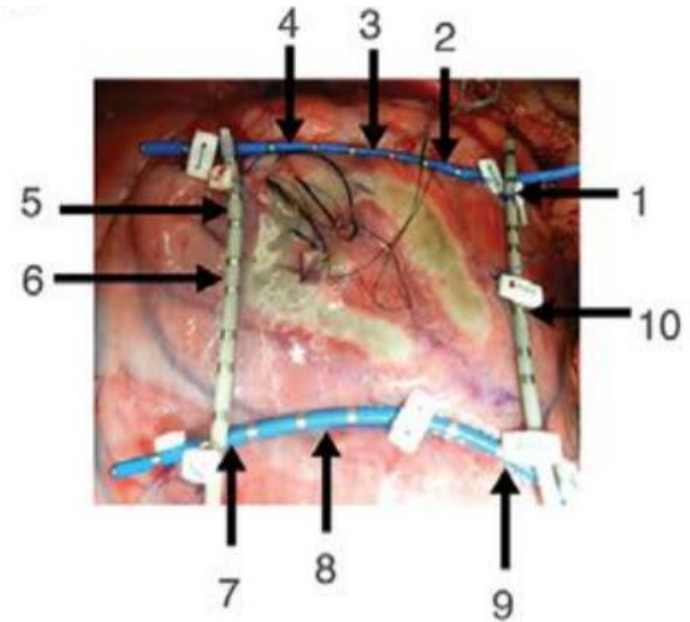
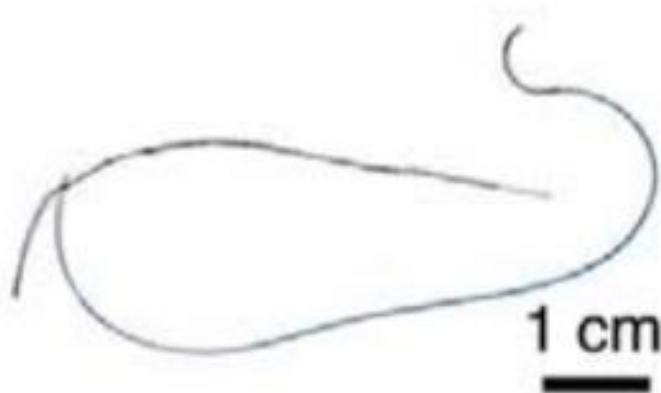
Pròtesis dentals

Discs G-CAM amb biopolimers nanoreforçats amb grafè d'ús biològic per fresat mitjançant fabricació assistida per ordinador



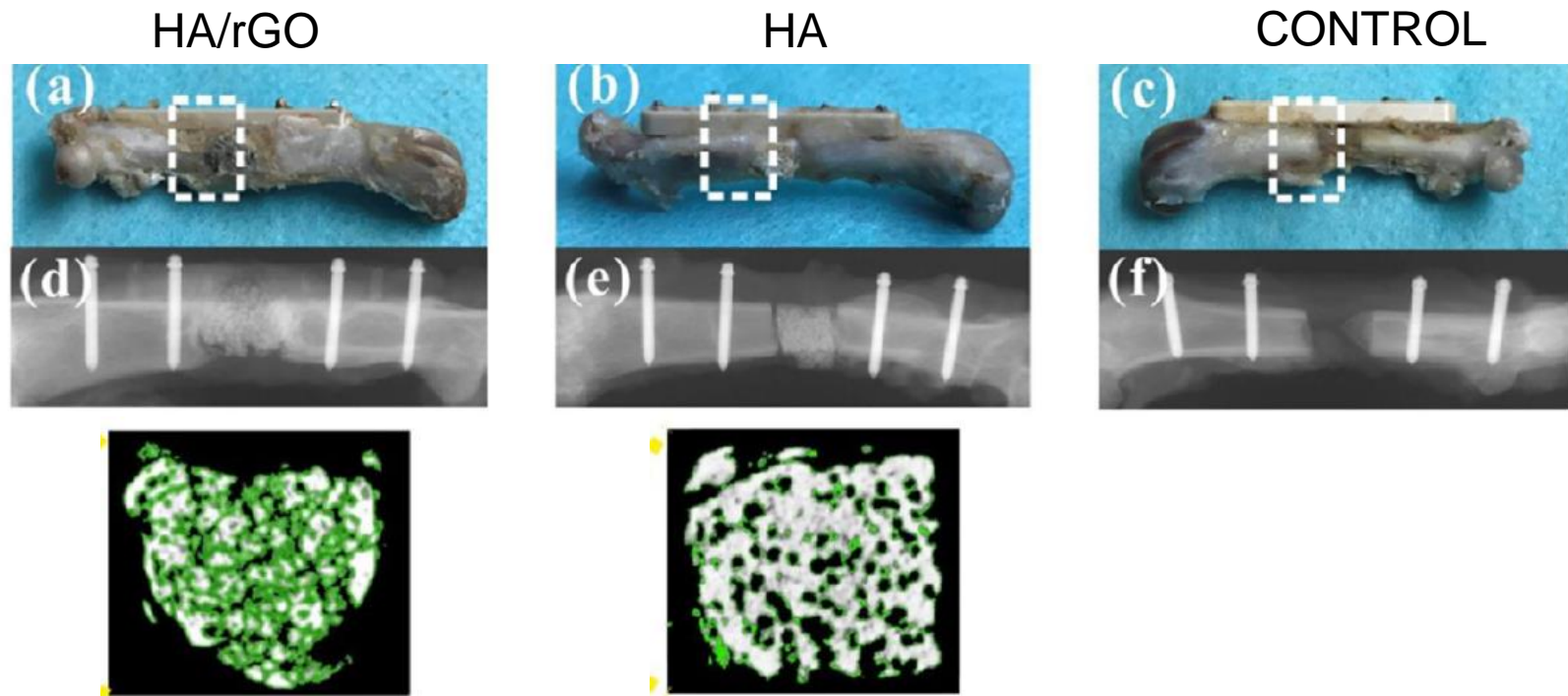
<https://www.graphenano.com/>

Material de sutura



- Els nanotubs de carboni combinen les propietats mecàniques necessàries dels materials de sutura amb la conductivitat elèctrica
- Fibres de nanotubs de carboni com a material de sutura per restaurar la conducció en el miocardi en cors amb arítmia

Regeneració òssia



- Andamís compostos d'hidroxiapatita i rGO, amb bon grau de degradació i propietats mecàniques
- El rGO millora l'adhesió *in vitro* i una **reparació més ràpida de l'os *in vivo***

Implants flexibles basats en grafè

Sistemes electrònics capaços de mesurar i actuar en les neurones (sistema nerviós central o perifèric)

Transistors

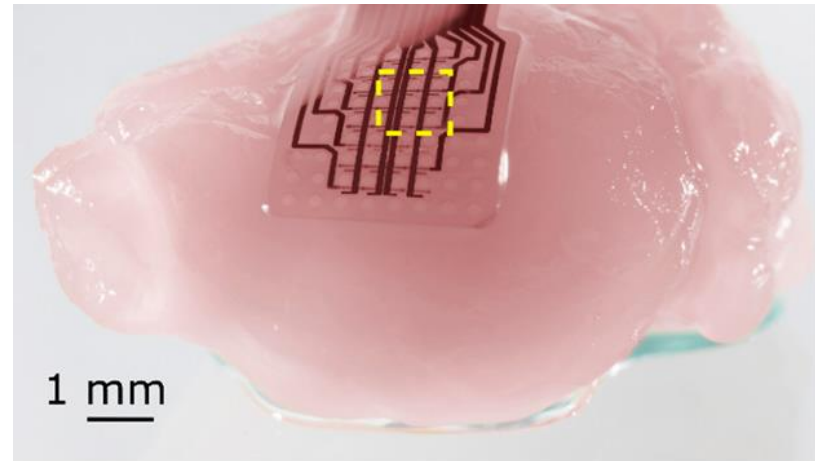
Mesurar els camps elèctrics de el cervell amb més sensibilitat

neurologia: diagnòstic epilèpsia

Elèctrodes

Estimulen de forma molt eficient, amb elevada injecció de corrent

oftalmologia: degeneració macular
neurologia: estimulació en patologies cerebrals



Nature Materials 18, 280 (2019)
 Nano Lett. 20 (5) 3528 (2020)

Regeneració de pell

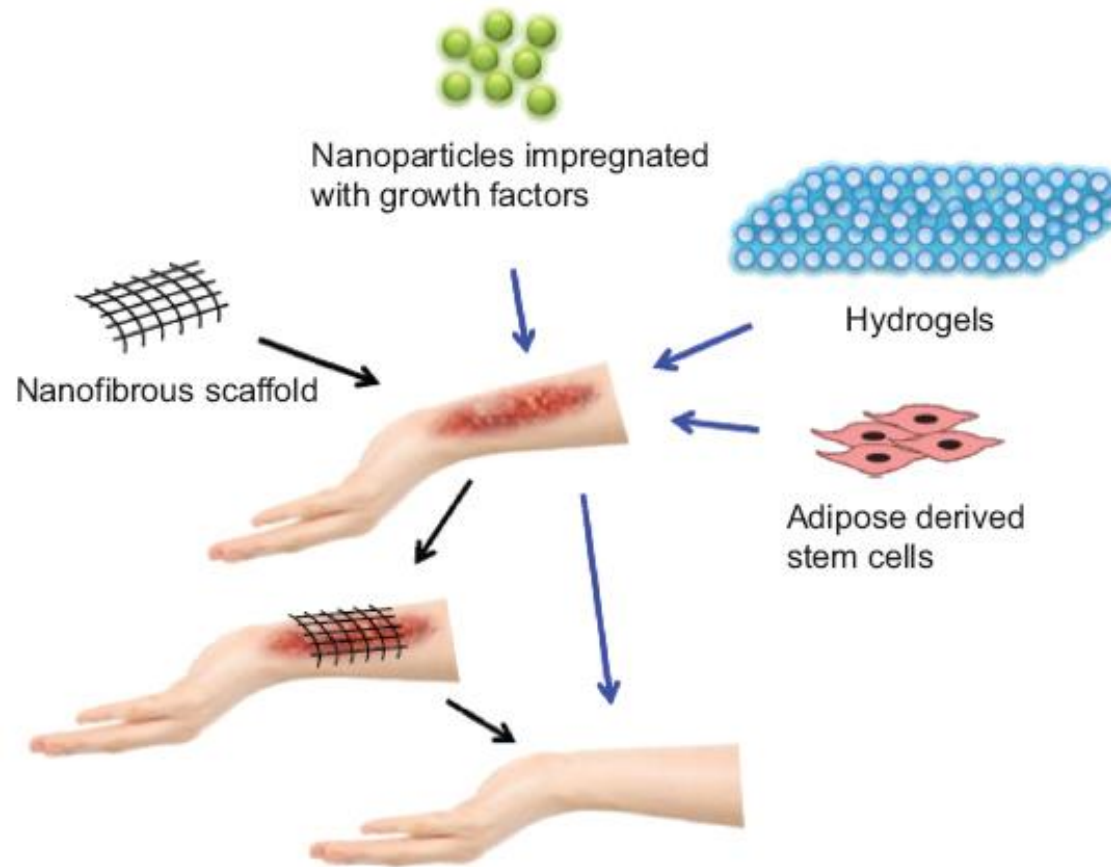


Figure 3 Various nanotechnology-based methods for skin regeneration.

Regeneració de pell

Nanoregeneració de cèl.lules pròpies pel transplantament de cremades

Juliol de 2016: Hospitals del SAS de Granada i Sevilla

- 70 % pell cremada
- Producció en tres setmanes de 5900 cm² de pell (41 làmines de 144 cm²) a partir de 4 cm² de la pacient.
- **Utilitzant suports nanoestructurats pel creixement**



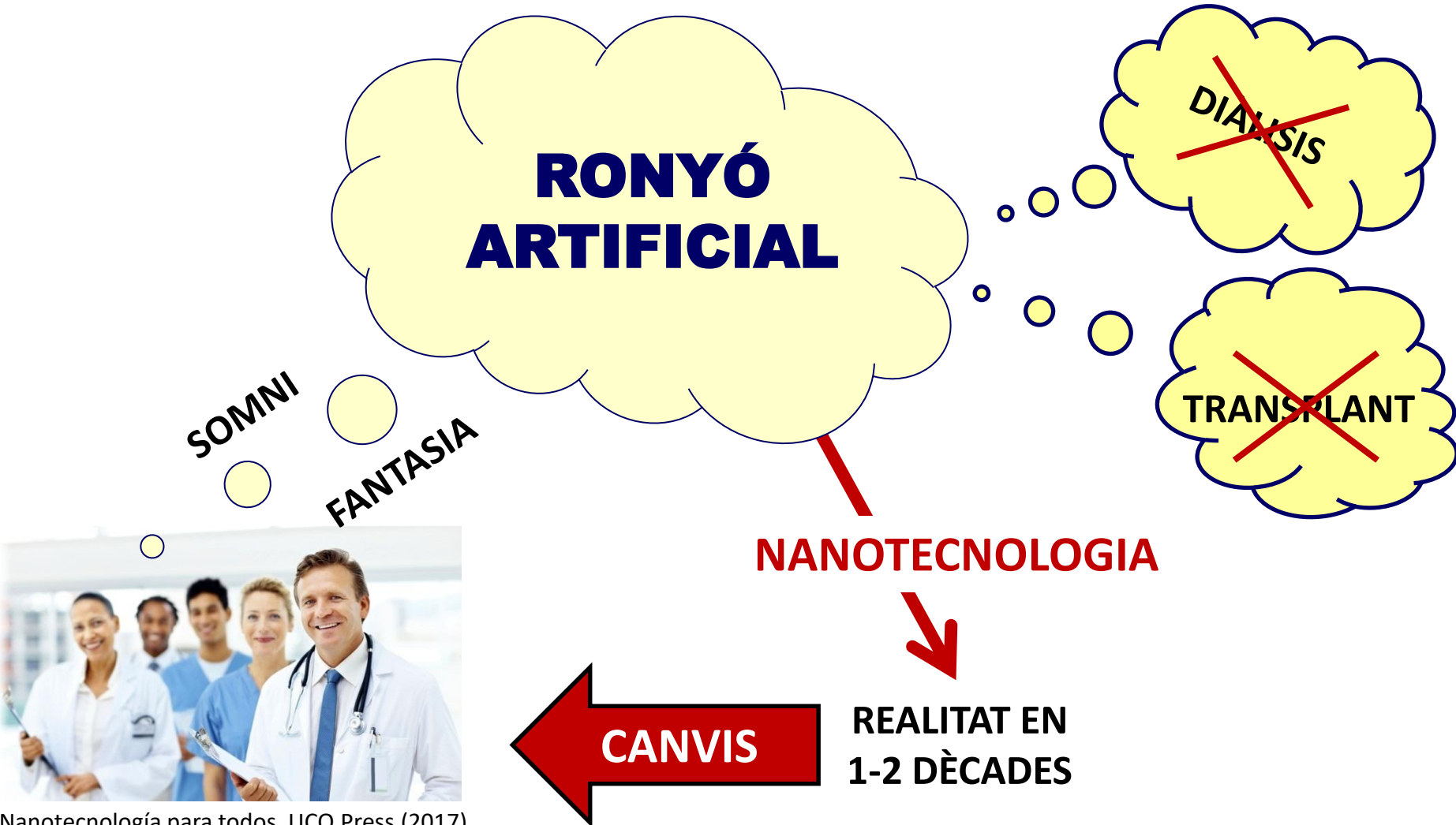
***ÒRGANS
ARTIFICIALS***

Òrgans en un xip

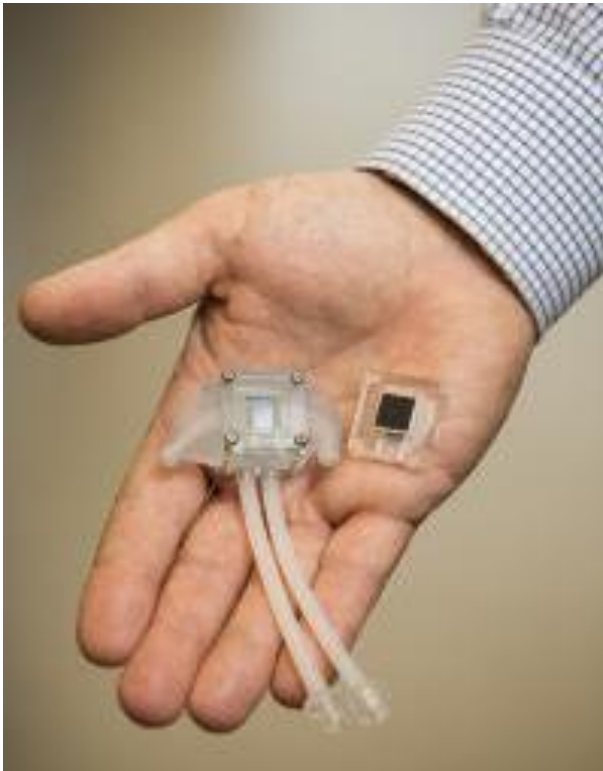
REPRODUIR UN ÒRGAN EN UN XIP PER ESTUDIAR MALALTIES



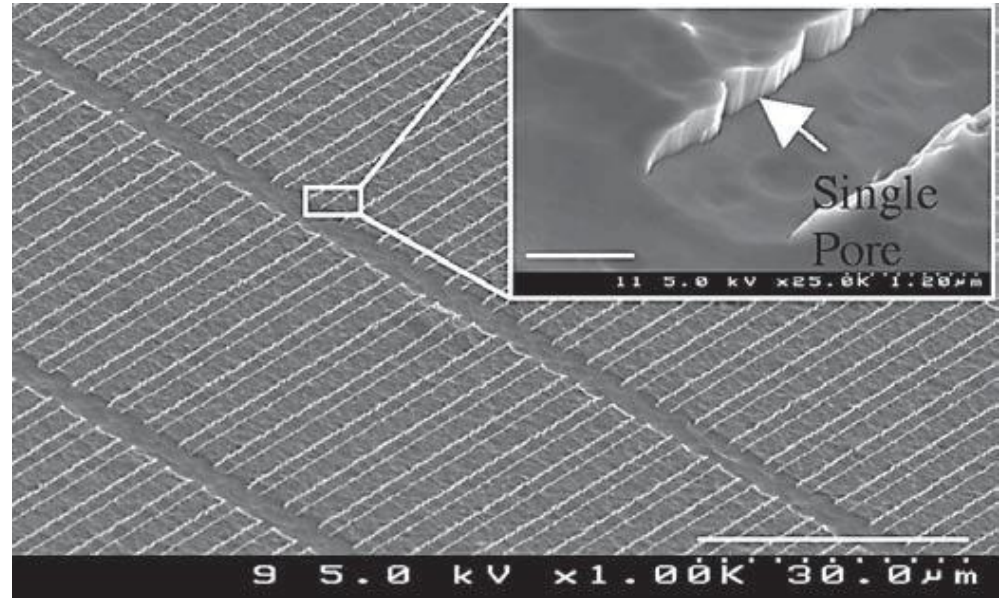
Òrgans artificials



Òrgans artificials



Nanofiltre

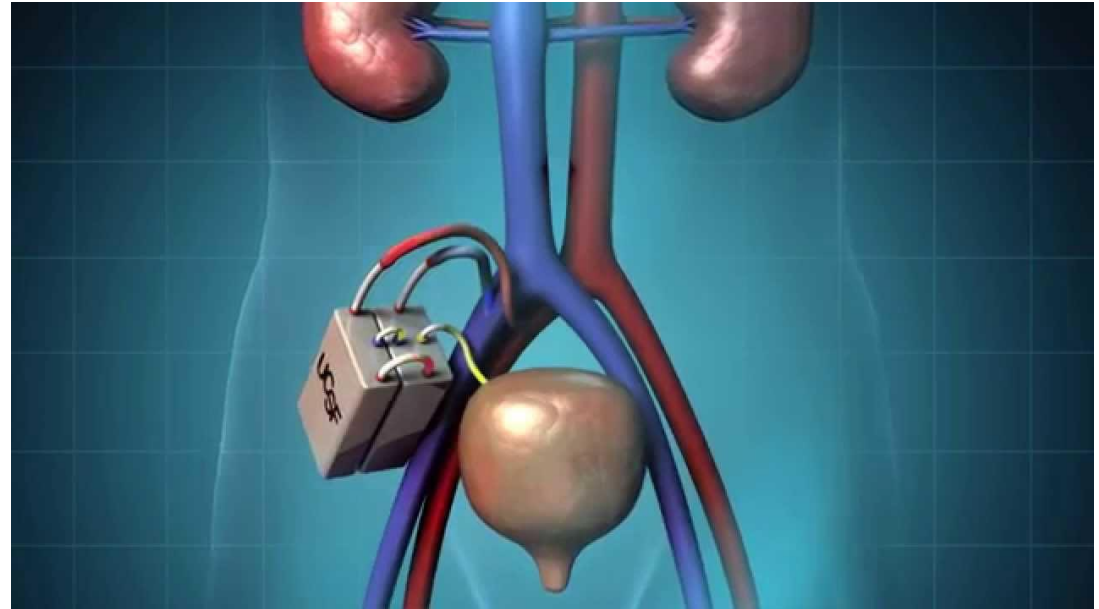


SEM d'una membrana de sílice nanoporosa

- La velocitat de filtració és el doble que la de la hemodiàlisis ordinària.
- Aplicable a pacients en fase d'insuficiència renal crònica

Organs artificials

Prototip de ronyó artificial



- El 2017 es van iniciar els assajos clínics amb pacients
- El 100% de pacients sotmesos a diàlisi en el Vanderbilt Medical Center s'han ofert com a voluntaris



Ciència i tecnologia al servei de la biomedicina:

Nanociència i nanotecnologia al servei de la
biomedicina



Gerard Tobías Rossell

Universitat Catalana d'Estiu 2021, Prada de Conflent



European Research Council
Established by the European Commission