

LA NANOTECNOLOGÍA EN LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS

Armendáriz Barragán B.^{1,3}, Álvarez Román R.², Elaissari A.³, Hatem F.³, Oranday Cárdenas A.¹, Galindo Rodríguez S.A.^{1*}

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Química Analítica. Av. Pedro de Alba s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 66455. San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México. Tel. +52 (81) 14 93 93 10.

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica. Av. Francisco I. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n, Mitras Centro, C.P. 64460. Monterrey, Nuevo León, México. Tel. +52 (81) 83 29 41 54.

³Université Claude Bernard Lyon I, Laboratoire d'Automatique et des Génie des Procédés (ESCP, CNRS UMR 5007). Bât. 308G, 43 Bd. 11 du Novembre 1918, 69622. Villeurbanne, Cedex, Francia. Tel. +33 (0)4 72 43 18 45.

*sergio.galindord@uanl.edu.mx



PALABRAS CLAVE: *nanotecnología, nanomateriales, nanomedicina.*

RESUMEN

La Nanotecnología ha acompañado al hombre en varias etapas de su evolución, permitiendo el desarrollo de productos innovadores que han mejorado su calidad de vida. Actualmente, ésta es una de las áreas de mayor crecimiento a nivel mundial en lo que a investigación y aplicación tecnológica se refiere. En este contexto, áreas de las Ciencias Biológicas en constante desarrollo, como la agricultura, los alimentos, el medio ambiente y la medicina, han incorporado avances nanotecnológicos de alto impacto en los últimos años. Dentro de los productos desarrollados con mayor aplicación se incluyen nanomateriales, nanosistemas de liberación, nanopelículas, nanorobots, nanodispositivos electrónicos, nanotubos de carbono y nanopartículas metálicas, entre otros. El presente trabajo aborda los principales productos desarrollados a partir de la nanotecnología y su aplicación en las Ciencias Biológicas, destacando la importancia y el avance que otorgan a la vida del hombre.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XVII, con el invento del microscopio de Robert Hooke se abre por primera vez la posibilidad de estudiar y entender el comportamiento de la materia a escalas invisibles para el ojo humano. Sin embargo, en épocas anteriores de la historia de la humanidad, ya había indicios sobre el efecto de manipular la materia para cambiar sus propiedades visibles. Se sabe que las pinturas que los egipcios y chinos utilizaban para colorear sus vitrales y objetos cerámicos estaban constituidas por oro coloidal, es decir, nanopartículas de oro suspendidas en un medio líquido. Debido a sus características físicas, estas nanopartículas absorben una parte de la luz visible de manera diferente dependiendo de su tamaño, su forma o la orientación de la fuente de luz, ofreciendo una amplia gama de colores, que van del rojo al azul. Así como éste, existen diversos ejemplos de cómo los materiales a escala nanométrica cambian radicalmente sus propiedades y comportamiento, permitiendo así, utilizar sus características fisicoquímicas para incrementar al máximo su aprovechamiento en tecnologías benéficas para el ser humano. En este contexto, la presente revisión pretende acercar al lector a la revolución invisible en las Ciencias Biológicas: la Nanotecnología.

¿QUÉ ES LA NANOTECNOLOGÍA Y CÓMO MODIFICA LA MATERIA?

De manera general, la Nanotecnología se define como el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a escala nanométrica; esto incluye, la explotación de fenómenos y propiedades que presenta la materia a nivel atómico o molecular (Figura 1).

Ahora bien, ¿Cómo con la Nanotecnología se logra un cambio tan grande en las propiedades fisicoquímicas de la materia? Esto se debe a que cualquier modificación de la materia se acompaña de un cambio radical en las relaciones que los objetos mantienen sobre los otros objetos. Considerando lo anterior, la reducción sobre el tamaño de un objeto en un factor de 2x, implica una reducción sobre su superficie de 4x y una reducción sobre su volumen de 8x. Para comprender lo anterior, si se tiene un individuo que mide 1.80 m con un peso de 80 kg es capaz, a *grosso modo*, de poder llevar una carga equivalente a su peso. Pero ¿Qué pasa si reducimos su tamaño en un factor de 100, es decir a sólo 18 mm? Su fuerza será reducida a un factor de 10,000 veces. Así, él sólo podría cargar alrededor de 8 g y su peso habrá disminuido en un factor de 1,000,000, con sólo 80 mg de peso, el individuo podrá cargar 100 veces su peso. Un principio similar es el que explica la capacidad que tienen las hormigas para levantar en promedio 20 veces su peso.

Si la analogía anterior se transfiere a todos los cambios de tamaño a escala nanométrica que se pueden realizar sobre, prácticamente, cualquier tipo de material, se vuelve evidente que el aprovechamiento de estos fenómenos puede aumentar las ventajas que presentan los objetos elaborados con o a partir de dicho nanomaterial y, por lo tanto, permitir la generación de nuevos e innovadores productos.

APROVECHAMIENTO DE LAS PROPIEDADES DE LA MATERIA A ESCALA NANOMÉTRICA EN DIVERSAS ÁREAS

La Nanotecnología ha venido a revolucionar diversos aspectos implicados en la vida cotidiana del hombre. Al ser un área de estudio completamente multidisciplinaria, necesita de la incorporación de conocimientos generados, a su vez, en otras disciplinas. Campos como la biología molecular, física, química, medicina, informática e ingeniería, son tan sólo algunos de los que nutren a la Nanotecnología aplicada. Es precisamente, este aspecto multidisciplinario el que le confiere a la Nanotecnología una aplicación tan variada y extensa dentro de diversos aspectos de la vida, por lo que, hoy en día, los productos y servicios generados a través de la Nanotecnología invaden, poco a poco, las industrias y el mercado mundial (Figura 2). Evidentemente, esta área ha venido a revolucionar la existencia del hombre, marcando una tendencia mundial hacia el uso de la misma para la resolución de diversos problemas.

A continuación, se enumeran algunos de los avances tecnológicos más importantes generados a través de la Nanotecnología, los cuales han tenido como fin el desarrollo de diversos sectores relacionados con la Biología, entre los que destacan los alimentos, la agricultura, el medio ambiente, los materiales médicos y la medicina.

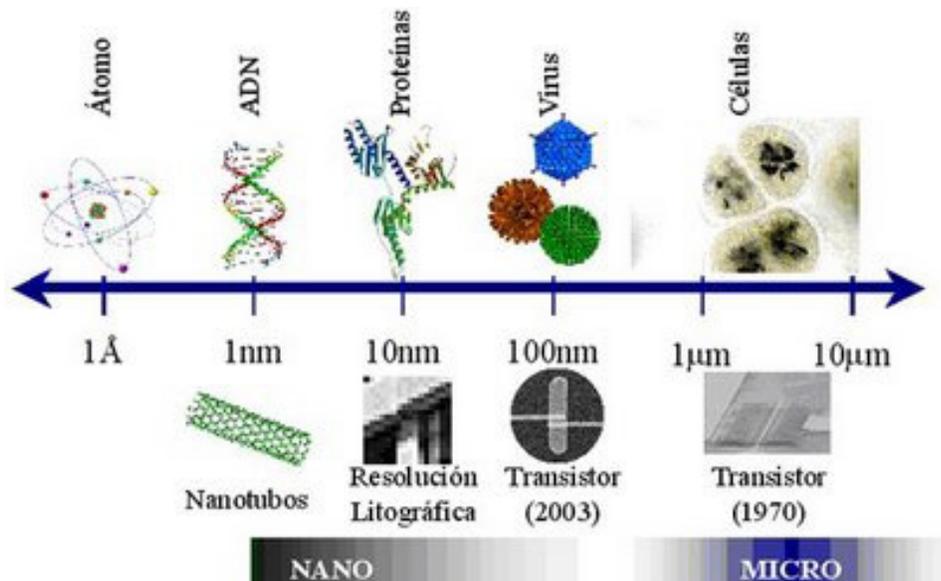


Figura 1. Diagrama dimensional de objetos con tamaños dentro de las micro- y nano-escalas. (Tomado del sitio electrónico: <http://www.nanotecnologia.cl/que-es-nanotecnologia/>)



Figura 2. Avances tecnológicos basados en la aplicación de la Nanotecnología.

APLICACIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA EN DIFERENTES SECTORES

NANOTECNOLOGÍA EN LOS ALIMENTOS

Uno de los sectores con mayor interés para el hombre es la Nanotecnología en alimentos. En particular, la Nanotecnología representa una de las alternativas más innovadoras para resolver problemas relacionados con el incremento nutricional de los alimentos, el aumento en su vida de anaquel y el mejoramiento de empaques que los contienen (Figura 3).

En este contexto, la protección de los alimentos contra el deterioro bacteriano ha sido uno de los principales objetivos a cumplir por medio del uso de la Nanotecnología. El deterioro bacteriano de los alimentos sucede durante su producción, procesamiento, transporte y almacenaje. Agentes *nanoantimicrobianos* han demostrado tener efectos significativos al contrarrestar el deterioro de distintos alimentos. Químicamente, estos antimicrobianos pueden estar constituidos de nanomateriales metálicos y óxidos metálicos. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, estos nanomateriales incrementan la formación de especies óxido reactivas que, en alta concentración, generan daño celular a los

microorganismos. Un ejemplo es la plata coloidal, la cual ha sido utilizada desde hace varios años para este fin, mostrando una alta eficiencia y poca migración de iones a los alimentos. Adicionalmente, zeolitas con plata han sido autorizadas por la FDA (*Food & Drug Administration*, agencia de los Estados Unidos de América) para la desinfección de los artefactos que están en contacto con los alimentos (US FDA, 2015a).

Otro tipo de materiales, los nanocompositos poliméricos, los cuales se definen como materiales compuestos de nanopartículas metálicas y polímeros en una dispersión homogénea, han sido utilizados para el mismo fin. Por ejemplo, empaques elaborados con nanocompositos de ZnO/gelatina (Arfat *et al.*, 2016; Shankar *et al.*, 2015; Umamaheswaria *et al.*, 2015) (FPI, ZnO/policarbonato (Dhapte *et al.*, 2015) y ZnO/ácido poliláctico (De Silva *et al.*, 2015; Marra *et al.*, 2016) se han propuesto para el diseño de empaques evitando la migración de iones al alimento. Así mismo, nanocomplejos de cobre coloidal u ZnO con quitosán, poliestireno, polivinilprolidona y cloruro de polivinilo se han utilizado en películas para inhibir el crecimiento microbiológico en alimentos (Cárdenas *et al.*, 2009; Jin *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2009).

Otro aspecto que ha llamado la atención en los alimentos es el incremento de la biodisponibilidad



Figura 3. Potenciales aplicaciones de la Nanotecnología en los alimentos.

(Adaptado del sitio electrónico del Consejo Europeo de Información Alimentaria, EUFIC: <http://www.eufic.org/en/food-production/article/opportunities-for-nanotechnology-in-food-and-feed>)

de compuestos bioactivos, que funcionan como suplementos nutricionales. Así, compuestos como la coenzima Q10, vitaminas, hierro, calcio, curcumina, entre otros, se han incorporado en sistemas de liberación nanométricos. Dichos nanosistemas poseen propiedades fisicoquímicas que permiten una mayor biodisponibilidad de las moléculas encapsuladas cuando se administran por vía oral. Por ejemplo, la Coenzima Q10, un compuesto altamente hidrofóbico y, por lo tanto, difícil de absorber y de incorporar en formulaciones alimenticias, se formuló en un novedoso nanosistema con surfactantes libre de lípidos, demostrando un incremento en su incorporación y biodisponibilidad, así como en la permeación intestinal (Zhou *et al.*, 2014). Por otro lado, nanoemulsiones (o/w) de catequinas, obtenidas del té verde, han permitido incrementar su permeación gastrointestinal (Bhushani *et al.*, 2016).

Otro grupo de compuestos bioactivos utilizados para prevenir la oxidación y el daño de los alimentos por agentes externos, son los antioxidantes. Para permitir mayor residencia y protección de los antioxidantes aplicados, nanosistemas poliméricos y metálicos se han propuesto para este fin. Por ejemplo, para controlar la oxidación en cortes de frutas y verduras, nanopartículas de ZnO han sido aplicadas directamente sobre los empaques de estos alimentos; esto ha mostrado mantener la frescura de manzanas "Fuji" bajo condiciones de anaquel (Li *et al.*, 2011). En otro estudio, cortes de manzanas de la variedad "Red Delicious" fueron tratadas con nanocápsulas de α -tocoferol, lo que mostró disminuir de manera significativa el índice de oxidación del producto (Zambrano-Zaragoza *et al.*, 2014)

Para mejorar la apariencia de los alimentos, la FDA aprobó el uso de TiO_2 como nanoaditivo de color en alimentos, siempre y cuando no exceda el 1% (p/p) dentro del producto (US FDA, 2002). En el caso de mezclas de nanoaditivos de color elaborados con TiO_2 , SiO_2 y/o Al_2O_3 pueden ser utilizados sin exceder el 2% (p/p) (US FDA, 2015b).

También los nanocompositos poliméricos con silicatos han sido utilizados para la elaboración de empaques con el fin de mejorar sus propiedades físicas y mecánicas en términos de resistencia de tensión, rigidez, permeabilidad a gases, resistencia al agua y

al calor, entre otras. Dichos empaques resisten mejor la tensión, el calor y se pueden utilizar en métodos de protección a la luz UV (Laoutid *et al.*, 2009; Lizundia *et al.*, 2016; Podsiadlo *et al.*, 2007).

Es evidente que la investigación en el campo de la Nanotecnología aplicada en alimentos ha generado un incremento en el potencial de la misma para expandir su uso en esta área y, por lo tanto, una mayor exposición de los humanos, directa o indirectamente, ante tales productos. Hoy en día existen pocos estudios toxicológicos orientados a los posibles efectos de los alimentos que incorporan cualquier tipo de nanomaterial, por lo que, la Nanotoxicología en alimentos debería de ser una disciplina que se desarrolle a la par de la aplicación tecnológica.

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA AGRICULTURA

Como en otras áreas, la Nanotecnología también ha venido a revolucionar la agricultura mundial. Actualmente, la agricultura es un campo que se enfrenta a múltiples desafíos ante la gran demanda de productos agrícolas por parte de los consumidores. La Nanotecnología podría aportar avances significativos al desarrollo de la agricultura (Figura 4). Las principales investigaciones dentro de este campo incluyen: i) el manejo de plagas y protección a cultivos, ii) el uso de nanomateriales para evitar la dispersión de grandes cantidades de agroquímicos, iii) la aplicación de nanosistemas para la liberación efectiva y prolongada de pesticidas, nutrientes y fertilizantes, iv) el diseño de nanodispositivos para el fitomejoramiento y transformación genética de cultivos y v) la elaboración de nanopartículas por plantas para la producción de nanomateriales (Parisi *et al.*, 2015). Particularmente, para la protección de productos agroquímicos (p.e. pesticidas y biopesticidas) se han utilizado nanosistemas de liberación, como nanocápsulas, nanopartículas y nanoemulsiones. Por ejemplo, se han preparado nanocápsulas de poli- ϵ -caprolactona (PCL) para encapsular herbicidas como la ametrina, atrazina y simazina. Particularmente, la encapsulación de atrazina permitió no sólo controlar el crecimiento de las especies blanco, sino también obtener una formulación segura para especies no blanco. Además, las nanocápsulas cargadas con el compuesto activo fueron estables y redujeron la dispersión de la atrazina (Pereira *et al.*, 2014). Por otro lado, nanopartículas de

ZnO recubiertas con macronutrientes (fertilizantes) fueron elaboradas con el fin de mejorar la absorción de estos nutrientes en plantas en sitios específicos (Milani *et al.*, 2012).

En cuanto a las estrategias para mejorar la calidad de los suelos, nanomateriales como la zeolita y nanoarcillas han sido empleados para la retención de agroquímicos y agua (Geohumus GmbH, 2017). Aunado a esto, filtros basados en nanomateriales (p.e. membranas con nanopartículas de TiO₂) han permitido mejorar la calidad del agua de riego en cultivos, eliminando sustancias tóxicas, como pesticidas y herbicidas (McMurray *et al.*, 2006). Por otro lado, los dispositivos electrónicos que se utilizan para la detección de pesticidas en suelos han adoptado avances basados en la Nanotecnología, incorporando nanobiosensores con liposomas (Vamvakaki y Chaniotakis, 2007).

Los ejemplos mencionados evidencian como la Nanotecnología, en conjunto con otras disciplinas, ha permitido establecer nuevas pautas para los desafíos agrícolas que el mundo requiere. En un futuro no muy lejano se advierte que la Nanotecnología será una de las áreas que brinde mejores e innovadoras soluciones a los problemas que enfrenta este sector tan importante en el desarrollo humano.

LA NANOTECNOLOGÍA MEDIOAMBIENTAL

Otro de los sectores que más preocupa a la sociedad y a la economía mundial es el medio ambiente, por lo que los grandes avances tecnológicos que se requieren en esta área van de la mano del desarrollo y aplicación de la Nanotecnología (Figura 5). Posiblemente, durante los próximos años, la Nanotecnología jugará un papel importante en el sector medioambiental, debido a que existen dos preocupaciones principales. Por un lado, los altos índices de contaminación y acumulación de sustancias nocivas han provocado una contingencia ambiental severa, por lo que, los avances basados en la Nanociencia serán primordiales para la solución de este problema. Por otro lado, el incremento en el uso de nanomateriales, y tecnología derivada de los mismos, ha aumentado la preocupación mundial porque se conoce poco o casi nada sobre sus posibles efectos nocivos y acumulación en el medio ambiente, por lo que, en los próximos años, la Nanotoxicología ambiental se convertirá en un área de estudio muy importante.

Con el objetivo de abordar la problemática de la contaminación ambiental, nanopartículas de diferentes agentes oxidantes, reductores y nutrientes han sido implementados para promover



Figura 4. Potenciales aplicaciones de la Nanotecnología en la agricultura. (Adaptado de Front. Environ. Sci., 22 March 2016. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2016.00020>)

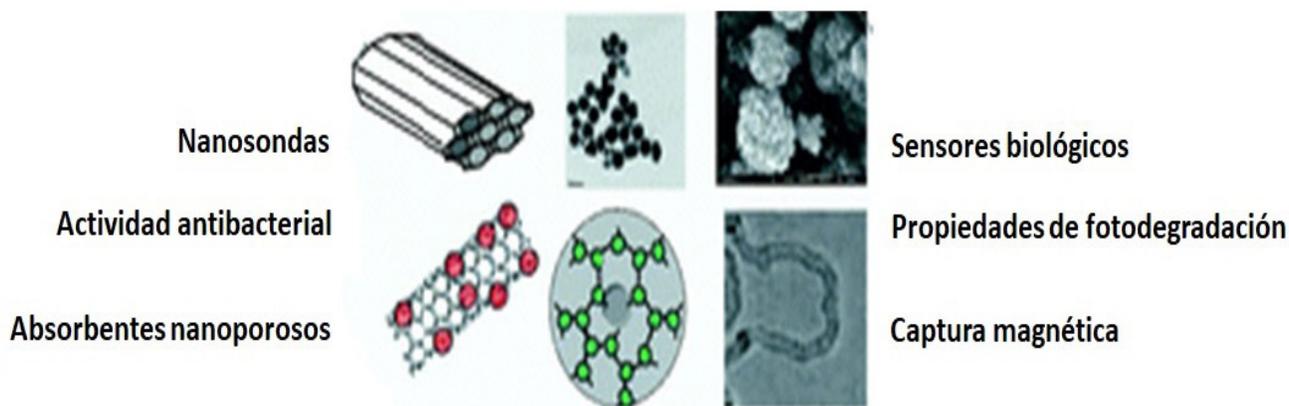


Figura 5. Aplicaciones nanotecnológicas en el medio ambiente.
(Adaptado del sitio electrónico: <http://www.lawandenvironment.com/2009/12/16/nanotechnology-epa-regulations-on-the-horizon/>)

la transformación de contaminantes y estimular el crecimiento bacteriano de consorcios que puedan degradar a dichas sustancias. Por ejemplo, nanopartículas de ZnO han mostrado tener propiedades como sensores y fotocatalizadores para el tratamiento de fenoles clorados (Kamat *et al.*, 2002). Además, las nanopartículas pueden ser ancladas a matrices sólidas como carbón, zeolita o membranas y así, incrementar la eficiencia en el tratamiento de agua, purificación de aguas residuales o contaminantes atmosféricos emitidos por industrias (Ponder *et al.*, 2000) reducing the chromium to Cr(III).

Las nanopartículas bimetálicas elaboradas con fierro/paladio, fierro/plata o zinc/paladio pueden servir como potentes agentes “reductores” y catalíticos de compuestos contaminantes, tales como, policlorobifenilos, organoclorados, pesticidas y solventes orgánicos halogenados (Zhang *et al.*, 1998) Pd/Zn, Pt/Fe, Ni/Fe.

Por su parte, sistemas como los nanotubos de carbón han despertado gran interés en la remediación medioambiental, al ser declarados “absorbentes superiores” de dioxinas. Se ha demostrado que los nanotubos pueden absorber dioxinas hasta tres veces más que el carbón activado convencional (Long y Yang, 2001). Así mismo, la manipulación a nanoescala de materiales como agentes quelantes en nanoestructuras como dendrímeros, que son

utilizados en la fabricación de soportes poliméricos de ultrafiltración, permite un proceso de ultrafiltración más eficiente y dirigido hacia el contaminante que se requiere remover, disminuyendo costos durante este proceso (Diallo *et al.*, 1999).

Durante los últimos años, con la aplicación de la Nanotecnología medioambiental se han podido diseñar nuevos y mejores dispositivos para la detección de contaminantes. Nanotubos sensores han mostrado tener un alto nivel de detección de dióxido de nitrógeno o amonio en comparación con los sensores convencionales (Kong *et al.*, 2000). Particularmente, nanoredes de silicón han sido diseñadas para crear dispositivos sensores en tiempo real más eficientes, con el objetivo de detectar especies químicas. Si, además, estos sensores son funcionalizados con anticuerpos, pueden no sólo detectar metabolitos bacterianos, sino también, patógenos presentes en agua, alimentos y aire (Cui *et al.*, 2001).

LA NANOTECNOLOGÍA APLICADA AL ÁREA DE LA SALUD: NANOMEDICINA

La medicina es una de las disciplinas con mayor crecimiento tecnológico debido a la constante demanda de nuevas estrategias de tratamiento y de manejo de afecciones médicas por parte de la población mundial,. Durante las últimas décadas, dentro de las Ciencias

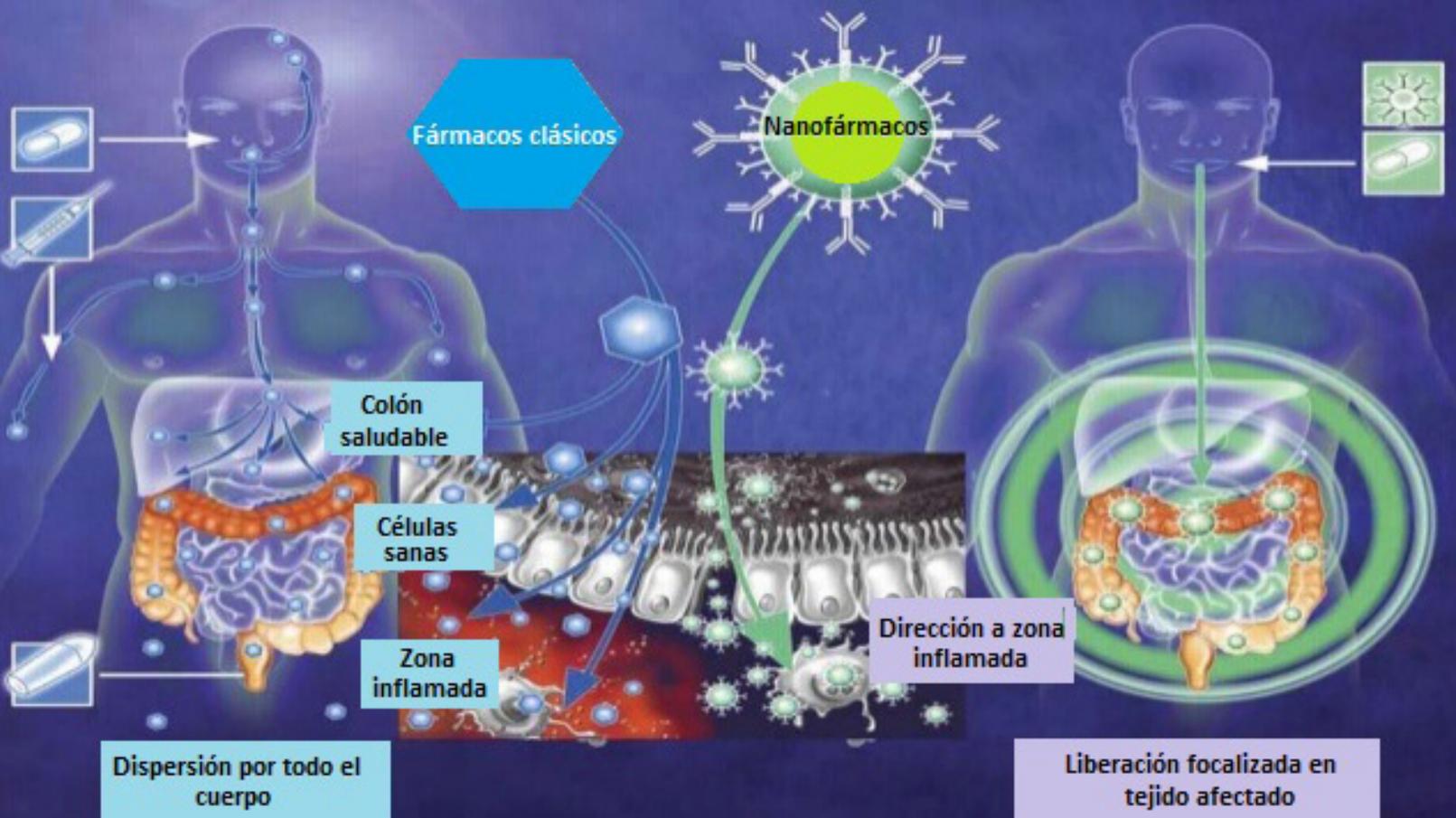


Figura 6. Liberación de fármacos a partir de sistemas nanométricos.

Biológicas, la Nanomedicina se ha convertido en uno de los sectores con mayor inversión económica para su desarrollo e investigación. En general, la Nanomedicina se define como la rama de la medicina que utiliza los conocimientos y avances de la Nanotecnología para mejorar la salud y la calidad de vida de los seres humanos. Lo anterior incluye el diseño y uso de nanomateriales, nanodispositivos, nanosistemas de liberación y nanorobots, entre otros, con el objetivo de prevenir, tratar y restablecer diversas afecciones médicas.

Uno de los avances tecnológicos más estudiados dentro de la Nanomedicina es el uso de sistemas para la liberación de fármacos y compuestos biológicamente activos (Figura 6). Con el objetivo de regular el desarrollo de las células madre con potencial aplicación en la medicina regenerativa, diversas nanoestructuras como, nanopartículas metálicas, *quantum dots* y nanotubos de carbono han sido empleadas con éxito en la diferenciación de dichas células pluripotenciales para desarrollar terapias que ayuden en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en humanos (Wang *et al.*, 2009). Además, nanosistemas acarreadores de biomoléculas se han probado para detectar las deficiencias nutricionales de las células madre y permitir la liberación controlada de las biomoléculas necesarias para el desarrollo de las mismas. Esta aplicación tecnológica presenta un avance importante en ingeniería de tejidos y tiene un gran potencial en aplicaciones biomédicas.

Otros ejemplos en los que la Nanomedicina ha encontrado aplicaciones interesantes es el uso de nanopartículas de oro para ayudar al diagnóstico de cáncer (Boisseau y Loubaton, 2011) y el uso de liposomas como adyuvantes en vacunas y para la liberación controlada de diversos fármacos (University of Waterloo, 2010).

Particularmente, diversas formulaciones basadas en nanopartículas han sido estudiadas para la liberación de fármacos. Debido a sus características fisicoquímicas, este tipo de nanosistemas permiten el transporte y liberación controlada del fármaco en el área afectada, disminuyen el número de dosis y los efectos secundarios. Actualmente, existe en el mercado *Abraxane*[®] (Celgene Corporation). Esta formulación contiene el paclitaxel en nanopartículas de albúmina, la cual es utilizada con éxito en la terapia del cáncer de pulmón, páncreas y de mama (Celgene Corporation, 2015) (Figura 7). Por otro lado, el fármaco doxorubicina ha sido formulado en liposomas unidos a nanoesferas de óxido de hierro. Esta formulación fue aplicada en ratones afectados por células cancerígenas de mama, posteriormente, por medio de radiofrecuencia la parte metálica de la nanoformulación se hizo vibrar para generar el rompimiento de los liposomas cargados. Esta terapia mostró detener el crecimiento tumoral en comparación con el tratamiento convencional que se sigue con la doxorubicina (Garde, 2012; Peiris *et*

al., 2012). Dicho estudio abre la pauta para la aplicación exitosa, no sólo de nanoformulaciones, sino también para innovar en la manera como se aplican las terapias en afecciones como el cáncer.

El uso de nanopartículas de polietilenglicol cargadas con fármacos antibióticos ha permitido lograr tratamientos más eficientes contra infecciones bacterianas, al focalizar la liberación del activo de manera precisa dentro del cuerpo (Trafton, 2012). Así, nanopartículas que contenían cadenas de histidina (moléculas marcadoras) ligadas a su cubierta probaron destruir a un conjunto de bacterias resistentes a antibióticos, al permitir una liberación sostenida del antibiótico utilizado (Radovic-Moreno et al., 2012).

Por otro lado, con el propósito de disolver coágulos sanguíneos, investigadores de la Universidad de Harvard, recientemente, utilizaron nanopartículas cargadas de anticoagulantes, las cuales fueron marcadas para unirse selectivamente a las plaquetas, permitiendo así la disolución del coágulo (Wyss Institute, 2012).

Recientemente, en un novedoso estudio, nanopartículas elaboradas a partir de membranas de bacterias mutantes fueron cargadas con paclitaxel, cetuximab y anticuerpos específicos. Posterior a la aplicación en cultivo celular, las células cancerígenas engulleron las nanopartículas, provocando mayor mortalidad con menos dosis de los fármacos anticancerígenos (ECCO, 2012; Elvidge, 2012).

Considerando el tamaño tan pequeño de las nanopartículas, éstas han sido utilizadas en el área de radioimagen y diagnóstico. Por ejemplo, los *quantum dots*, al presentar emisión de luz en función de su tamaño, pueden utilizarse en conjunto con imagen por resonancia magnética, lo cual produce excepcionales imágenes de tumores. Estas nanopartículas son más brillantes y sólo necesitan una fuente de luz para su excitación, lo que produce imágenes con mejor contraste en comparación con los medios de contraste orgánicos convencionales. Otra estrategia nanotecnológica diseñada recientemente son las nanoredes empleadas

para preparar dispositivos sensores, los cuales pueden detectar proteínas u otros biomarcadores tumorales, otorgando la oportunidad de localizar no sólo tumores, sino células cancerígenas mucho antes de que se desarrolle un acúmulo cancerígeno (Nie et al., 2007). A la par de un buen diagnóstico, es importante estudiar tecnologías que permitan radioterapias más eficientes. En este contexto, nanopartículas metálicas de oro o plata se han biodirigido a tumores al unir en su cubierta anticuerpos específicos. Una vez localizadas en el tumor, la radioterapia es aplicada, lo que aumenta la temperatura del nanomaterial, permitiendo la destrucción térmica localizada de las células cancerígenas (Zheng et al., 2005). Otro ejemplo destacable, es el uso de nanopartículas de cadmio (*quantum dots*), las cuales, al ser inyectadas quirúrgicamente en los tumores y posteriormente, aplicar luz UV, resplandecen, permitiendo localizar y extirpar el tumor con mayor facilidad (Loo et al., 2004).

Otras de las nanoestructuras más estudiadas en el sector de la salud son los nanomateriales. Particularmente, en Odontología diversos nanomateriales se han empleado con éxito. Por ejemplo, nanorellenos elaborados a partir de resinas adicionadas con nanopartículas de SiO₂ ofrecen alta resistencia al desgaste, fuerza y mejor estética al permitir un mejor proceso de pulido y lustrado. Existen nanorellenos compuestos por polvos de



Figura 7. Abraxane®, nanomedicina utilizada para el tratamiento del cáncer (Celgene Corporation)

partículas de aluminio y silicatos. Estos nanorellenos tienen dureza superior, mayor flexibilidad, mayor elasticidad y menos contracción del material (Freitas, 2005; Sivaramakrishnan y Neelakantan, 2014).

Dentro de los avances quirúrgicos, una innovadora suspensión compuesta de nanopartículas recubiertas de oro, al ser aplicada en un corte de tejido o dos tejidos adyacentes, ha mostrado mantener unido el corte sin necesidad de sutura (Gobin *et al.*, 2005).

En cuanto al combate contra el desarrollo de farmacoresistencia por parte de agentes etiológicos (bacterias, hongos, virus), nanopartículas de ZnO han sido aplicadas en conjunto con los antibióticos normalmente utilizados (p.e. ciprofloxacino). La combinación de estas terapias demostró que las nanopartículas de ZnO interfieren con las proteínas encargadas del desarrollo de resistencia al antibiótico, lo que disminuye su farmacoresistencia y, por lo tanto, incrementa la eficiencia del fármaco utilizado (Banoee *et al.*, 2010).

Por su parte, nanopartículas biodegradables cargadas con diversos fármacos antituberculosos prometen ser una solución ante el desarrollo de resistencia por la bacteria que causa la tuberculosis. En diversos estudios, las nanoformulaciones mostraron altas tasas de mortalidad de la bacteria con menores dosis de los antibióticos, así como, menor toxicidad al ser aplicadas en modelos *in vivo* (p.e. ratones o cuyos) (Pandey y Ahmad, 2011). Nuevamente, los avances en los nanosistemas de liberación controlada de fármacos para la encapsulación de agentes antituberculosos pueden conducir a una terapia más efectiva y asequible de la tuberculosis.

El desarrollo de textiles que incorporen nanoestructuras que presenten actividad antibacteriana (p.e. nanotubos de carbono, nanopartículas cargadas de antibióticos, nanopartículas metálicas, entre otros) también han sido desarrollados para ser utilizados en la curación o protección de heridas, disminuyendo la posibilidad de contaminación e infección en el área afectada (Fouda *et al.*, 2013).

Actualmente, el diseño y desarrollo de nanorobots para funcionar como dispositivos que permitan la detección, monitoreo o reguladores de diversas terapias al ser

introducidos en el cuerpo humano ya es una realidad para los médicos gracias a los avances nanotecnológicos en la medicina. Sin embargo, para el empleo de estos nanodispositivos tan complejos, es necesario el desarrollo de investigaciones mucho más detalladas que permitan implementar su uso formal en humanos.

Con los ejemplos expuestos, es evidente que la Nanotecnología sin duda jugará un papel primordial dentro de la medicina durante los próximos años. Particularmente, las terapias basadas en el uso de nanosistemas de liberación de fármacos y el uso de nanomateriales son dos de las herramientas que prometen aumentar la eficiencia de los tratamientos aplicados en padecimientos importantes como cáncer, infecciones por agentes farmacoresistentes a antibióticos y enfermedades crónico-degenerativas, así como, en radioterapia y diagnóstico (Figura 8).

LA NANOTECNOLOGÍA LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Actualmente, la Facultad de Ciencias Biológicas (UANL) cuenta con investigaciones importantes en el área de la Nanotecnología aplicada. Particularmente, el Laboratorio de Nanotecnología encabezado por el Dr. Sergio A. Galindo Rodríguez se especializa en el diseño y desarrollo de sistemas de liberación a escala nanométrica, particularmente nanopartículas poliméricas, para potencializar la actividad biológica de compuestos individuales (naturales y sintéticos), extractos vegetales y sus fracciones, así como de aceites esenciales, con el objetivo de tratar enfermedades como la tuberculosis (Armendáriz Barragán, 2012; Armendáriz *et al.*, 2016), las dermatomicosis (Velázquez Dávila, 2017) y la periodontitis (Díaz Zarazua, 2016; Hernández Vela, 2016); también se han desarrollado investigaciones para prevenir enfermedades en piel (Cavazos Rodríguez, 2011; Silva Flores, 2015-en proceso). En el área de los alimentos, se han desarrollado nanoformulaciones para aumentar la vida de anaquel de productos hortofrutícolas y favorecer la biodisponibilidad de antioxidantes (Guerrero Barbosa, 2017). Dentro del campo de la formulación de insecticidas, recientemente, una investigación mostró que la incorporación de aceite esencial de *Schinus molle* impide el desarrollo larvario de la plaga generada por *Musca domestica* (Villegas Ramírez, 2017). En cuanto al control de vectores transmisores de enfermedades infecciosas

(p.e. *Aedes aegypti*) como dengue, chikungunya y zika, entre otras, diversas nanoformulaciones elaboradas con aceites esenciales o extractos han demostrado una eficiente actividad larvicida del vector (Figueroa Espinoza, 2014; Salas Cedillo, 2017; Lugo Estrada, 2013-en proceso). Las investigaciones desarrolladas dentro del Laboratorio de Nanotecnología de la FCB-UANL, evidencian el alto potencial que tienen los sistemas nanoparticulados para aumentar la actividad biológica de moléculas de origen natural o sintético.

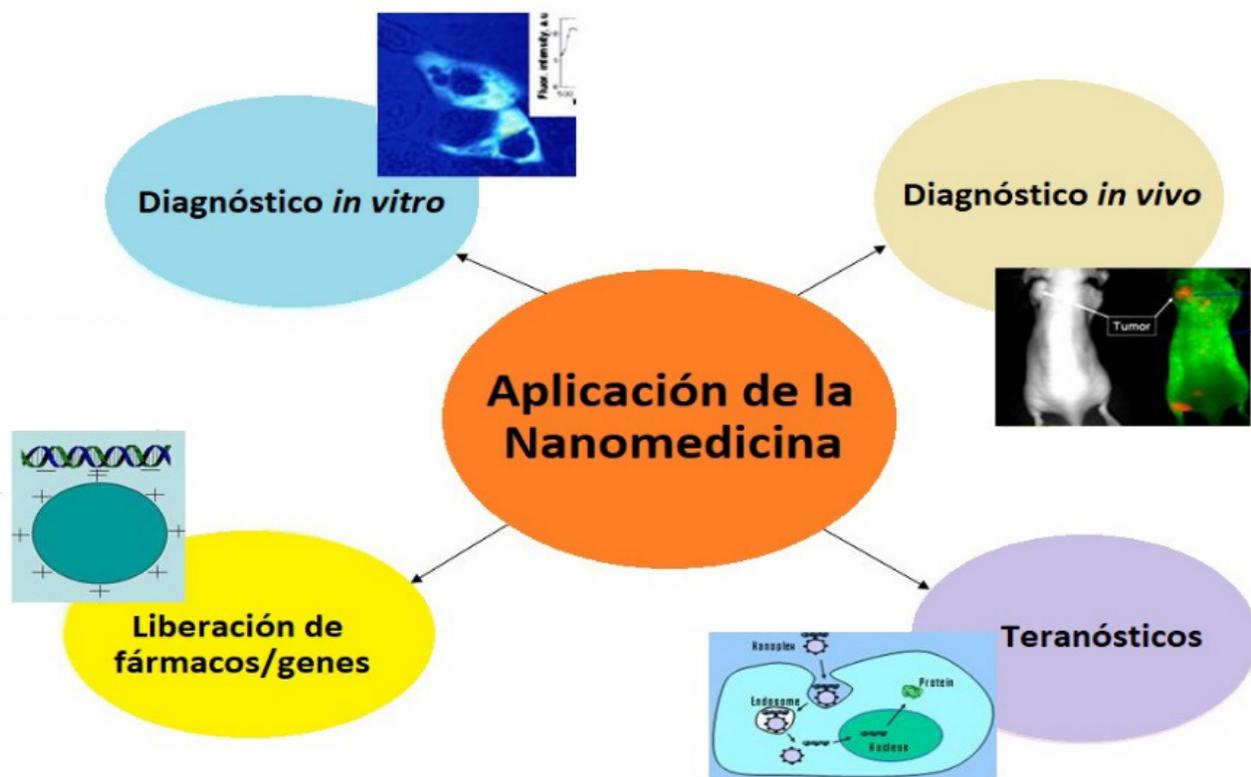


Figura 8. La Nanomedicina y sus potenciales aplicaciones.

Cabe mencionar que dentro de las investigaciones, en colaboración con grupos de investigación institucionales, nacionales extranjeros, se realizan estudios de preformulación, caracterización físicoquímica de las nanoformulaciones, desarrollo y validación de métodos de cuantificación por cromatografía (CLAR y CG), caracterización por espectroscopía FT-IR, calorimetría por DSC, desarrollo y establecimiento de estudios de actividad biológica (p.e. actividad antimicrobiana), pruebas dermatocinéticas, ensayos de citotoxicidad y estudios de actividad bioinsecticida, entre otros (Figura 9).

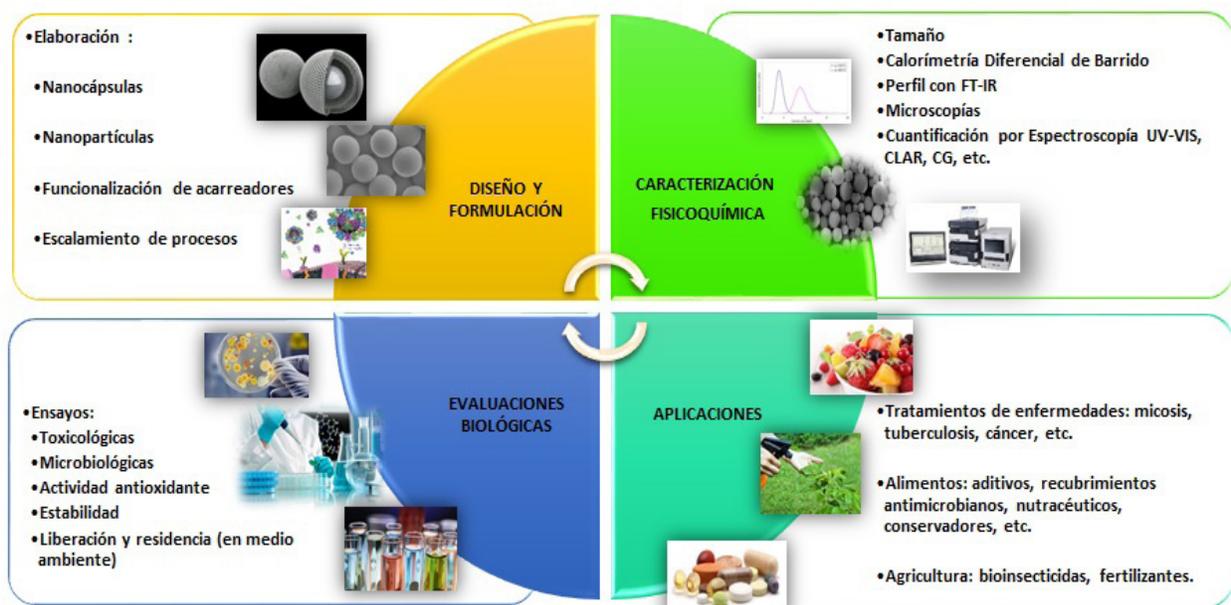


Figura 9. Desarrollos nanotecnológicos aplicados en las Ciencias Biológicas y de la Salud llevados a cabo en el Laboratorio de Nanotecnología de la FCB-UANL.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a el AIRD-Francia (JEAI-2011, NANOBIOISA), CONACyT Ciencia Básica, PAICyT-UANL y a la Red PRODEP-SEP (DSA 103.5/14156). BAB agradece a CONACyT por la beca 486227.



LITERATURA CITADA

- Arfat, Y. A., Benjakul, S., Prodpran, T., Sumpavapol, P., Songtipya, P. 2016. Physico-mechanical characterization and antimicrobial properties of fish protein isolate/fish skin gelatin-zinc oxide (ZnO) nanocomposite films. *Food and Bioprocess Technology*, 9(1), 101-112. <https://doi.org/10.1007/s11947-015-1602-0>
- Armendáriz Barragán, B. 2012. *Preparación y evaluación in vitro de la actividad antituberculosa de nanopartículas biodegradables cargadas con clofazimina*. Tesis Licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León. 61pp.
- Armendáriz-Barragán, B., Álvarez-Román, R., Galindo-Rodríguez, S. A. 2016. *Formulación de productos naturales en sistemas de liberación micro- y nanoparticulados*. 411-436pp. En: Rivas-Morales, C., Oranday-Cárdenas, M. A. & Verde-Star, M. J. (Eds.) *Investigación en platas de importancia médica*. Omnia Science. Barcelona, España. <http://omniascience.com/monographs/index.php/monograficos/article/view/338>
- Banoee, M., Seif, S., Nazari, Z. E., Jafari-Fesharaki, P., Shahverdi, H. R., Moballegh, A., Shahverdi, A. R. 2010. ZnO nanoparticles enhanced antibacterial activity of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 93(2), 557-561. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31615>
- Bhushani, J. A., Karthik, P., Anandharamakrishnan, C. 2016. Nanoemulsion based delivery system for improved bioaccessibility and Caco-2 cell monolayer permeability of green tea catechins. *Food Hydrocolloids*, 56, 372-382. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.12.035>
- Boisseau, P., Loubaton, B. 2011. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Comptes Rendus Physique*, 12(7), 620-636. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2011.06.001>
- Cárdenas, G., Díaz, V. J., Meléndrez, M. F., Cruzat, C. C., García Cancino, A. 2009. Colloidal Cu nanoparticles/chitosan composite film obtained by microwave heating for food package applications. *Polymer Bulletin*, 62(4), 511-524. <https://doi.org/10.1007/s00289-008-0031-x>
- Cavazos Rodríguez, M.R. 2011. *Encapsulación de aceites esenciales en nanopartículas poliméricas para su aplicación dermatológica*. Tesis Maestría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
- Celgene Corporation. 2015. ABRAXANE® Patient & Caregiver Website. from <http://www.abraxane.com/> (consultado el 05/09/2017).
- Cui, Y., Wei, Q., Park, H., Lieber, C. M. 2001. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 293(5533), 1289-1292. <https://doi.org/10.1126/science.1062711>
- De Silva, R. T., Pasbakhsh, P., Lee, S. M., Kit, A. Y. 2015. ZnO deposited/encapsulated halloysite-poly (lactic acid) (PLA) nanocomposites for high performance packaging films with improved mechanical and antimicrobial properties. *Applied Clay Science*, 111, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.03.024>
- Dhapte, V., Gaikwad, N., More, P. V., Banerjee, S., Dhapte, V. V., Kadam, S., Khanna, P. K. 2015. Transparent ZnO/polycarbonate nanocomposite for food packaging application. *Nanocomposites*, 1(2), 106-112. <https://doi.org/10.1179/2055033215Y.0000000004>
- Diallo, M. S., Balogh, L., Shafagati, A., Johnson, Goddard, W. A., Tomalia, D. A. 1999. Poly(amidoamine) dendrimers: A new class of high capacity chelating agents for Cu(II) ions. *Environmental Science & Technology*, 33(5), 820-824. <https://doi.org/10.1021/es980521a>
- Diaz Zarazua, L. J. 2016. *Formulación de nanopartículas con clorhexidina para su potencial uso odontológico*. Tesis Licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León. 33pp.

- ECCO. 2012. First trial in humans of "minicells": a completely new way of delivering anti-cancer drugs. http://www.ecco-org.eu/Global/News/ENA/ENA-2012-PR/2012/11/9_11-First-trial-in-humans-of-minicells (consultado el 05/09/2017).
- Elvidge, S. 2012. Bacterial "minicells" deliver cancer drugs straight to the target. <http://www.fiercepharma.com/r-d/bacterial-minicells-deliver-cancer-drugs-straight-to-target> (consultado el 05/09/2017).
- Figueroa Espinoza, A. 2014. *Incorporación de extractos de semillas de Anona muricata L. en nanopartículas poliméricas para el uso en el control de Aedes aegypti L.* Tesis Licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.
- Fouda, M. M. G., Abdel-Halim, E. S., Al-Deyab, S. S. 2013. Antibacterial modification of cotton using nanotechnology. *Carbohydrate Polymers*, 92(2), 943-954. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.09.074>
- Freitas, R. A. 2005. Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery. *International Journal of Surgery*, 3(4), 243-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2005.10.007>
- Garde, D. 2012. "Chemo bomb" nanotechnology effective in halting tumors. <http://www.fiercepharma.com/r-d/chemo-bomb-nanotechnology-effective-halting-tumors> (consultado 05/09/2019).
- Geohumus GmbH. 2017. <http://www.geohumus.com/en/> (consultado 05/09/2017).
- Gobin, A. M., O'Neal, D. P., Watkins, D. M., Halas, N. J., Drezek, R. A., West, J. L. 2005. Near infrared laser-tissue welding using nanoshells as an exogenous absorber. *Lasers in Surgery and Medicine*, 37(2), 123-129. <https://doi.org/10.1002/lsm.20206>
- Guerrero Barboza, A. 2017. *Encapsulación de coenzima Q10 en nanopartículas poliméricas no biodegradables.* Tesis Licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.
- Hernández Vela, T. N. 2016. *Estudio clínico de la actividad antiplaca de la clorhexidina incorporada en nanopartículas poliméricas.* Tesis Maestría, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
- Jin, T., Sun, D., Su, J. Y., Zhang, H., Sue, H. J. 2009. Antimicrobial efficacy of zinc oxide quantum dots against *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, and *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Food Science*, 74(1), M46-52. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.01013.x>
- Kamat, P. V., Huehn, R., Nicolaescu, R. 2002. A "sense and shoot" approach for photocatalytic degradation of organic contaminants in water. *The Journal of Physical Chemistry B*, 106(4), 788-794. <https://doi.org/10.1021/jp013602t>
- Kong, J., Franklin, N. R., Zhou, C., Chapline, M. G., Peng, S., Cho, K., Dai, H. 2000. Nanotube molecular wires as chemical sensors. *Science*, 287(5453), 622-625. <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.622>
- Laoutid, F., Bonnaud, L., Alexandre, M., Lopez-Cuesta, J.-M., Dubois, P. 2009. New prospects in flame retardant polymer materials: From fundamentals to nanocomposites. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 63(3), 100-125. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2008.09.002>
- Li, X., Li, W., Jiang, Y., Ding, Y., Yun, J., Tang, Y., Zhang, P. 2011. Effect of nano-ZnO-coated active packaging on quality of fresh-cut "Fuji" apple. *International Journal of Food Science & Technology*, 46(9), 1947-1955. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02706.x>
- Li, X., Xing, Y., Jiang, Y., Ding, Y., Li, W. 2009. Antimicrobial activities of ZnO powder-coated PVC film to inactivate food pathogens. *International Journal of Food Science & Technology*, 44(11), 2161-2168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2009.02055.x>

- Lizundia, E., Ruiz-Rubio, L., Vilas, J. L., León, L. M. 2016. Poly(l-lactide)/ZnO nanocomposites as efficient UV-shielding coatings for packaging applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 133(2), 42426. <https://doi.org/10.1002/app.42426>
- Long, R. Q., Yang, R. T. 2001. Carbon nanotubes as superior sorbent for dioxin removal. *Journal of the American Chemical Society*, 123(9), 2058-2059. <https://doi.org/10.1021/ja003830l>
- Loo, C., Lin, A., Hirsch, L., Lee, M.-H., Barton, J., Halas, N., Drezek, R. 2004. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 3(1), 33-40. <https://doi.org/10.1177/153303460400300104>
- Lugo Estrada, L. 2013-En proceso. *Desarrollo de sistemas nanoparticulados con dos aceites esenciales para el control de Aedes aegypti L.* Tesis Doctorado, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.
- Marra, A., Silvestre, C., Duraccio, D., Cimmino, S. 2016. Polylactic acid/zinc oxide biocomposite films for food packaging application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 254-262. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.039>
- McMurray, T. A., Dunlop, P. S. M., Byrne J. A. 2006. The photocatalytic degradation of atrazine on nanoparticulate TiO₂ films. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 182, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2006.01.010>
- Milani, N., McLaughlin, M. J., Stacey, S. P., Kirby, J. K., Hettiarachchi, G. M., Beak, D. G., Cornelis, G. 2012. Dissolution kinetics of macronutrient fertilizers coated with manufactured zinc oxide nanoparticles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(16), 3991-3998. <https://doi.org/10.1021/jf205191y>
- Nie, S., Xing, Y., Kim, G. J., Simons, J. W. 2007. Nanotechnology applications in cancer. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 257-288. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152025>
- Pandey, R., Ahmad, Z. 2011. Nanomedicine and experimental tuberculosis: facts, flaws, and future. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 7(3), 259-272. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.01.009>
- Parisi, C., Vigani, M., Rodríguez-Cerezo, E. 2015. Agricultural Nanotechnologies: What are the current possibilities? *Nano Today*, 10(2), 124-127. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2014.09.009>
- Peiris, P. M., Bauer, L., Toy, R., Tran, E., Pansky, J., Doolittle, E., Karathanasis, E. 2012. Enhanced delivery of chemotherapy to tumors using a multicomponent nanochain with radio-frequency-tunable drug release. *ACS Nano*, 6(5), 4157-4168. <https://doi.org/10.1021/nn300652p>
- Pereira, A. E. S., Grillo, R., Mello, N. F. S., Rosa, A. H., Fraceto, L. F. 2014. Application of poly(ε-caprolactone) nanoparticles containing atrazine herbicide as an alternative technique to control weeds and reduce damage to the environment. *J. Hazard. Mater*, 268, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.01.025>
- Podsiadlo, P., Kaushik, A. K., Arruda, E. M., Waas, A. M., Shim, B. S., Xu, J., Kotov, N. A. 2007. Ultrastrong and stiff layered polymer nanocomposites. *Science*, 318(5847), 80-83. <https://doi.org/10.1126/science.1143176>
- Ponder, S. M., Darab, J. G., Mallouk, T. E. 2000. Remediation of Cr(VI) and Pb(II) aqueous solutions using supported, nanoscale zero-valent iron. *Environmental Science & Technology*, 34(12), 2564-2569. <https://doi.org/10.1021/es9911420>
- Radovic-Moreno, A. F., Lu, T. K., Puscasu, V. A., Yoon, C. J., Langer, R., Farokhzad, O. C. 2012. Surface Charge-Switching Polymeric Nanoparticles for Bacterial Cell Wall-Targeted Delivery of

- Antibiotics. *ACS Nano*, 6(5), 4279–4287. <https://doi.org/10.1021/nn3008383>
- Salas Cedillo, H. I. 2017. *Desarrollo de un potencial insecticida nanoparticulado de Schinus molle para el control de Aedes aegypti*. Tesis Maestría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
- Shankar, S., Teng, X., Li, G., Rhim, J.W. 2015. Preparation, characterization, and antimicrobial activity of gelatin/ZnO nanocomposite films. *Food Hydrocolloids*, 45, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.12.001>
- Silva Flores, P. G. 2015-En proceso. *Desarrollo y evaluación dermatocinética de nanopartículas con aceites esenciales para su aplicación en piel*. Tesis Doctorado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.
- Sivaramakrishnan, S. M., Neelakantan, P. 2014. Nanotechnology in dentistry - What does the future hold in store? *Dentistry*, 4(2), 198 <https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000198>
- Trafton, A. 2012. Target: Drug-resistant bacteria. <http://news.mit.edu/2012/antibiotic-nanoparticle-0504> (consultado el 05/09/2017).
- Umamaheswaria, G., Sanujaa, S., Arul Johna, V., Kanthb, S. V., Umapathya, M. J. 2015. Preparation, characterization and anti-bacterial activity of zinc oxide-gelatin nanocomposite film for food packaging applications. *Polymers & Polymers Composites*, 23(3), 199–204.
- University of Waterloo. 2010. Nanotechnology in targeted cancer therapy. <https://uwaterloo.ca/news/news/nanotechnology-in-targeted-cancer-therapy> (consultado el 05/09/2017)
- US FDA. 2002. Listing of color additives exempt from certification, Tittle 21-Food and drugs code of federal regulations. Retrieved from https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=6ad001edd5b0635d0ebb4bd96ebb7c7a&mc=true&node=se21.1.73_1575&rgn=div8
- US FDA. 2015a. Environmental decisions - Memo for food contact notification no. 1569 <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/EnvironmentalDecisions/ucm488455.htm> (consultado el 04/09/2017)
- US FDA. 2015b. Color additive status list. <https://www.fda.gov/forindustry/coloradditives/coloradditiveinventories/ucm106626.htm> (consultado el 05/09/2017)
- Vamvakaki, V., Chaniotakis, N. A. 2007. Pesticide detection with a liposome-based nano-biosensor. *Biosensors & Bioelectronics*, 22(12), 2848–2853. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2006.11.024>
- Velázquez Dávila, L. A. 2017. *Evaluaciones dermatocinéticas y antimicóticas de productos naturales incorporados en nanopartículas poliméricas biodegradables* Tesis Doctorado, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.
- Villegas Ramírez, H. M. 2017. *Actividad larvicida de aceites esenciales para el control de Musca domestica L. (Diptera: Muscidae)*. Tesis Licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Nuevo León.
- Wang, Z., Ruan, J., Cui, D. 2009. Advances and prospect of nanotechnology in stem cells. *Nanoscale Research Letters*, 4(7), 593–605. <https://doi.org/10.1007/s11671-009-9292-z>
- Wyss Institute. 2012. Harvard's Wyss Institute develops novel nanotherapeutic that delivers clot-busting drugs directly to obstructed blood vessels. <https://wyss.harvard.edu/harvards-wyss-institute-develops-novel-nanotherapeutic-that-delivers-clot-busting-drugs-directly-to-obstructed-blood-vessels/> (consultado 04/09/2017).
- Zambrano-Zaragoza, M. L., Mercado-Silva, E., Del Real L., A., Gutiérrez-Cortez, E., Cornejo-Villegas, M. A., Quintanar-Guerrero, D. 2014. The effect of nano-coatings with α -tocopherol and xanthan gum on shelf-life and browning index of fresh-cut

"Red Delicious" apples. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 22, 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.09.008>

Zhang, W., Wang, C.-B., Lien, H.L. 1998. Treatment of chlorinated organic contaminants with nanoscale bimetallic particles. *Catalysis Today*, 40(4), 387-395. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(98\)00067-4](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(98)00067-4)

Zheng, G., Patolsky, F., Cui, Y., Wang, W. U., Lieber, C. M. 2005. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nature Biotechnology*, 23(10), 1294-1301. <https://doi.org/10.1038/nbt1138>

Zhou, H., Liu, G., Zhang, J., Sun, N., Duan, M., Yan, Z., Xia, Q. 2014. Novel lipid-free nanoformulation for improving oral bioavailability of Coenzyme Q10. *Biomed Research International*, 2014, ID 793879, 9pp. <https://doi.org/10.1155/2014/793879>