

# Nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento médico\*

DIANNEY CLAVIJO GRIMALDI<sup>1</sup>

GRÉGORY ALFONSO GARCÍA<sup>2</sup>

CIRO ALFONSO CASADIEGO<sup>3</sup>

## Resumen

Cada día se hace más evidente la necesidad de investigar la utilización de nanomateriales en los diferentes campos de la medicina, tanto en el diagnóstico temprano de diversas enfermedades, como en su utilidad como acarreadores y liberadores de medicamentos, en el recubrimiento de dispositivos de uso clínico, en el control de infecciones y su posible intervención en terapia génica. Éstas y futuras aplicaciones, así como los efectos debidos a su utilización, justifican profundizar en el papel de la nanotecnología en la actividad médica.

**Palabras clave:** nanomedicina, nanotecnología, nanopartículas.

## Title:

Nanotechnology in the diagnosis and medical treatment

---

\* La presente revisión fue presentada en el II Simposio Nacional en Nanotecnología: Nano Forum Colombia, 2007.

- 1 Docente. Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Docente experto fisiología. Facultad de Medicina y Facultad de Enfermería, e Instituto de Investigación. Unisánitas.
- 2 Docente facilitador. Docente experto genética, bioquímica y biología celular y molecular. Facultad de Medicina e Instituto de Investigación. Unisánitas. Docente. Laboratorio de Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.
- 3 Docente experto morfología. Facultad de Medicina y Facultad de Enfermería, e Instituto de Investigación. Unisánitas. Docente Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: 18-01-2008

Revisado 22-03-2008

Aceptado: 15-06-2008

## Abstract

Every day it becomes more evident the need for research on the use of nanomaterials in various fields of medicine, both in the early diagnosis of various diseases, such as its usefulness of drugs delivery systems, coating devices for clinical use, infection control and their possible involvement in gene therapy. These and future applications, as well as its effects due to their use, further justify the role of nanotechnology in medical activity.

**Key words:** nanomedicine, nanotechnology, nanoparticles.

La nanotecnología es la ciencia involucrada en el diseño de materiales funcionales, dispositivos y sistemas por medio del control de la materia a escala nanométrica, 1 a 100 nm ( $1\text{ nm}=10^{-9}\text{ m}$ ), dimensiones en las cuales las propiedades físicas, químicas y biológicas de los materiales cambian drásticamente, lo cual permite la interacción a nivel celular y molecular con alto grado de especificidad[1-3]. La nanomedicina es la aplicación de la nanotecnología a la medicina con el objeto de ejercer control sobre las estructuras biológicas, con precisión molecular y atómica, con el fin de mantener y establecer la salud[3]; incluye aplicaciones en el diagnóstico, el tratamiento, la monitorización y el control en diversas funciones biológicas[4].

Algunos de los nanosistemas con claras aplicaciones biológicas y médicas se incluyen en la tabla 1[5-24]. Estos nanosistemas, así como otros no mencionados, permiten el desarrollo de

novedosas, promisorias y fascinantes posibilidades de la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento médicos.

Las siguientes son algunas de ellas. son:

- **Diagnóstico temprano.** Los nanodispositivos utilizados como agentes de contraste en la imaginología médica (especialmente, en resonancia magnética, ecografía y tomografía) tienen claras ventajas sobre los agentes tradicionales en cuanto a mejor dispersión óptica, incremento de la biocompatibilidad, disminución en la probabilidad de desnaturalización y, especialmente, su capacidad de unirse a ligandos, lo cual los convierte en dispositivos con múltiples funciones que se unen a las células blanco, permiten la imagen para el diagnóstico y acarrean medicamentos, permitiendo un tratamiento específico y eficiente.

Merecen mención especial los avances en el uso de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro para mejorar la sensibilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de lesiones metastásicas. La detección adecuada de siembras tumorales en los ganglios linfáticos, no sólo reduce el tiempo y las complicaciones quirúrgicas para el paciente, sino que es esencial para determinar el tratamiento a seguir[23,24].

- **Diagnóstico y manejo de enfermedades cardiovasculares.** La enfermedad cardiovascular y sus consecuencias (enfermedad coronaria, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular) ocupan en nuestro país los primeros lugares de morbilidad y mortalidad por causas no relacionadas con la violencia.
- La detección a nivel celular y molecular de las lesiones de aterosclerosis en la pared de los vasos es posible gracias a la utilización de nanopartículas que se unen específicamente a factores locales producidos por activación de la placa aterosclerótica (por ejemplo, fibrina o factor tisular), marcadores de angiogénesis y macrófagos. Al mismo tiempo que se localiza la lesión, la nanopartícula liberaría medicamentos (paclitaxel o doxorubicina, por ejemplo) para inhibir la angiogénesis y la proliferación celular que lleva a la estenosis del vaso sanguíneo afectado por la placa.

En el caso de los pacientes cuyo diagnóstico se hace cuando ya se presenta isquemia miocárdica (insuficiencia en el riego sanguíneo que puede llevar a infarto), además de permitir la imagen del territorio isquémico, la nanopartícula podría incorporar genes de factores de crecimiento que serían incorporados por la maquinaria genética de la célula miocárdica para que ella misma produzca proteínas “tera-

péuticas” (fenómenos de transfección y transducción génica) [25,26].

- **Cambios en la forma de administración de algunos medicamentos.** Muchos medicamentos de uso común son péptidos o proteínas (por ejemplo, insulina, hormonas, algunas vacunas y medicamentos anti-neoplásicos). Éstos no pueden ser administrados por vía oral debido a que son degradados enzimáticamente, tienen baja absorción, escasa capacidad para atravesar membranas biológicas, rápida eliminación y vida media corta. El uso de nanoesferas y nanocápsulas permitiría no sólo su administración oral sino la reducción de los efectos secundarios, al disminuir la irritación de la mucosa gastrointestinal, la toxicidad y la posibilidad de inmunización, además de que mejorarían su eficacia al aumentarse la estabilidad del compuesto activo, la biodisponibilidad y la absorción [17,27].

- **Control del sangrado.** La nanotecnología parece abrir una posibilidad interesante frente a los métodos tradicionales de hemostasia (por ejemplo, mediante presión, cauterización, utilización de fármacos, etc.) que generalmente requieren condiciones específicas y no sólo ocluyen el vaso comprometido (vasoconstricción) sino los de tejidos adyacentes, afectando el suministro

tro de oxígeno y nutrientes a las células sanas. Se han ensayado soluciones nanohemostáticas que disminuyen notablemente el tiempo de sangrado, preservan la integridad de las células vecinas y permiten que sus componentes básicos (generalmente, aminoácidos) sean utilizados como materia prima en el proceso de regeneración[17,28].

- **Disminución de posibles complicaciones al utilizar stents.** En los pacientes con obstrucción de las vías biliares se hace necesario colocar un *stent* que restaure el flujo normal de bilis. En muchos casos, este dispositivo se obstruye con barro biliar y es colonizado por bacterias, lo cual hace que necesite colocar uno nuevo. Los estudios *in vitro* demuestran que su recubrimiento con nanoemulsiones superhidrófobas disminuye notablemente ambas complicaciones[29]. Para los *stents* coronarios, alternativa terapéutica ante la cirugía de *bypass* en pacientes seleccionados, se encuentran en proceso de investigación las cubiertas nanotexturizadas que promueven la adherencia al *stent* en las células musculares lisas y endoteliales, lo cual disminuye los riesgos de una nueva estenosis y de trombosis[30].
- **Nanocirugía.** El progreso de la nanotecnología ha permitido el desarrollo de herramientas para practicar

“intervenciones quirúrgicas” a nivel celular e, incluso, molecular: sistemas láser, nanojeringas, nanopinzas, nanoalambres y diversos dispositivos para manipulación electrocinética. Los sistemas láser, por ejemplo, introducidos en medicina hace cerca de 40 años para intervenciones a nivel macroscópico, se utilizan en pulsos de algunos nanojulios (nanojoules) durante femtosegundos ( $1 \text{ femtosegundo} = 10^{-15} \text{ segundos}$ ) para la manipulación de células individuales u organelos subcelulares como componentes del citoesqueleto, mitocondrias, disección de cromosomas para inactivación de regiones genómicas específicas, así como transfección de ADN sin destruir la estructura celular, utilizando perforaciones transitorias en la membrana plasmática[31].

- **Interferencia en la actividad celular.** La transcripción es el proceso por medio del cual la información contenida en una secuencia de nucleótidos del ADN es transferida a una secuencia de ARN.

A pesar de los avances, existen muchos interrogantes en relación con las moléculas específicas involucradas en la regulación de la expresión genética; por ejemplo, en las enfermedades existe la controversia de si los cambios en la expresión génica son causa o consecuencia de las alteraciones moleculares[32].

La interferencia de ARN es un mecanismo por el cual pequeños ARN no codificantes silencian la expresión de genes específicos. El desafío en la terapia basada en interferencia de ARN es activar selectiva y eficientemente el silenciamiento génico[33].

La introducción de siARN (ARN pequeños de interferencia) para producir el silenciamiento de ARNm (ARN mensajeros) que debían traducirse para formar proteínas específicas, ha producido un gran impacto en el tratamiento futuro de varias enfermedades de muy difícil manejo, entre ellas el cáncer, la esclerosis lateral amiotrófica, la aterosclerosis grave, la distrofia muscular de Duchenne y la degeneración macular de la retina.

Los silenciadores (siARN) pueden ser administrados por vía intravenosa, pero su llegada a la célula blanco no es fácil debido a los mecanismos de inmunidad innata que destruyen los siARN circulantes y evitan que entren a las células. La posibilidad de unir siARN a nanopartículas diseñadas para “no ser vistas”, es decir, que no sean detectadas por estos mecanismos de control y para ligarse específicamente a un tipo celular (por ejemplo, una célula cancerosa), haría que el tratamiento fuese selectivo, evitando la inhibición o influencia en otros genes que comparten homología parcial y no son el blanco original (efecto *off-targeted*)[33-35].

Los ensayos en ratones, en los cuales se utilizaron nanopartículas multifuncionales con múltiples funciones, de 25 a 40 nm de diámetro, a las que se incorporó ácido fólico, una partícula de reconocimiento específico y siARN como agente antineoplásico, demostraron la presencia de un bloqueo completo del crecimiento tumoral, lo cual se considera bastante promisorio no sólo para el tratamiento del cáncer sino también de infecciones como la hepatitis y el sida[36].

- **Control de infecciones.** Las nanoemulsiones pueden utilizarse como medio para la administración de vacunas por vía mucosa (por ejemplo, nasal u ocular) sin necesidad de ser almacenadas en frío, lo cual es ventajoso en áreas rurales, por ejemplo.

Asimismo, aprovechando las propiedades tóxicas de los metales, en particular la producción de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) bajo luz ultravioleta, se han diseñado emulsiones con nanopartículas de plata, útiles en la asepsia y antisepsia en ambientes hospitalarios y extrahospitalarios, ya que inactivan la mayoría de los microorganismos, incluso el VIH-1.

La nanotecnología también puede utilizarse en el diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas, mediante el diseño de diversos biosensores que

detectan el ADN específico de un agente infeccioso particular y las variedades resistentes a los antibióticos, lo cual permitiría la instauración oportuna y precisa de la terapia antimicrobiana. Como se ha mencionado, las nanopartículas servirían como liberadores específicos de medicamentos y, además, se estudia la posibilidad de que sean utilizadas en terapia génica, para modificar el comportamiento de parásitos como *Plasmodium falciparum*[37].

Además de las anteriores aplicaciones, es necesario mencionar que los avances tecnológicos en los instrumentos que permiten visualizar estructuras nanométricas se han convertido en aliados de la biología molecular. Recientemente, gracias a la utilización del microscopio de fuerza atómica, que provee nuevos métodos para el estudio funcional de proteínas de membrana celular *in situ*, se ha logrado una caracterización más precisa del receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT1), así como de otros subtipos de receptores, como el AT4 (38). Estos conocimientos serán útiles, no sólo para profundizar en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el control de la presión arterial mediante el uso de medicamentos que bloquean estos receptores, sino de las posibles aplicaciones de los mismos a nivel neuronal, en las áreas cerebrales donde su expresión es abundante: los ensayos en cultivos celulares de neuronas de corteza e hipocampo, demostraron

que el uso de bloqueadores de receptores AT1 se relacionan con la disminución de la acumulación de la proteína amiloide tipo b de la enfermedad de Alzheimer[39].

Tal como se anotó, éstas son sólo algunas de las posibilidades de la nanotecnología que prometen cambiar el panorama en el diagnóstico y tratamiento médicos. Sin embargo, el uso de nanosistemas, a pesar de su capacidad para imitar los sistemas moleculares y celulares normales en tamaño y función y de sus potenciales beneficios, puede acarrear riesgos al desconocerse, en la mayoría de los casos, la reacción del cuerpo humano a los mismos.

Los estudios en humanos y animales sugieren que la inhalación de nanopartículas y su translocación a la circulación se relacionan con eventos coronarios. Los alcances de la perturbación en el sistema inmune son desconocidos. La interacción de las proteínas de las células hepáticas, del bazo y de los ganglios linfáticos con nanopartículas, puede cambiar sus antigenicidad y generar respuestas autoinmunes[17,40].

Las nanopartículas derivadas de la combustión (combustion derived nanoparticles, CDNP) ya sean de origen natural (resultantes de erupciones volcánicas o de la erosión) o por actividad humana (uso de diesel y combustible de aviones), una vez inhaladas

pasan a la circulación sistémica y provocan alteraciones en el ritmo cardíaco por efecto tanto en el sistema nervioso central como en el corazón. Su fagocitosis a nivel alveolar se relaciona con procesos de inflamación crónica y daño del ADN, con la consecuente posibilidad del desarrollo de neoplasias.

Las CDP que evaden la fagocitosis incrementan la incidencia de

eventos coronarios, como ya se mencionó, y de daño crónico sobre las células endoteliales, lo cual favorece el desarrollo y activación de placas y la trombogénesis[41,42]. Es por esto, y por los potenciales efectos que aún desconocemos, que es necesario insistir que, a la par de los adelantos científicos y tecnológicos, debe avanzarse en los principios éticos que guiarán la utilización de este conocimiento[43].

**Tabla 1**  
**Nanosistemas frecuentemente utilizados en biología y medicina**

Nanosistema	Definición	Aplicaciones más comunes	Referencias
Puntos cuánticos	Agregados de cientos de átomos (por ejemplo, cadmio, tecnecio, cinc o selenio, tantalio, indio), cubiertos externamente por solventes no polares o solubles en medios acuosos a los que además pueden añadirse ligandos u otros componentes.	Debido a la emisión de fluorescencia, son útiles en diagnóstico imaginológico[10,11] y en el estudio dinámico de procesos celulares[12,13].	2, 4 - 8
Nanoliposomas	Vesículas en las cuales un volumen acuoso que, generalmente, contiene el compuesto activo, es rodeado por una membrana fosfolipídica similar a la membrana celular.	Acarreadores de gran variedad de medicamentos, agentes de contraste y radiofármacos. Se está desarrollando una nueva generación capaz de incorporar fulerenos para liberar medicamentos no solubles en agua.	2, 9-14  2,15-16
Nanoesferas	Sistemas gel y coloidales que contienen una sustancia activa, adsorbida en la superficie o disuelta en el interior de la partícula.	Acarreadoras de medicamentos Agentes de contraste para imagen.	2,15-16
Nanocápsulas	Sistemas vesiculares en donde la sustancia activa está confinada en un núcleo lipídico o acuoso y rodeada por una membrana polimérica de una o múltiples capas.	Acarreadoras de medicamentos. Agentes de contraste para imagen.	

Nanosistema	Definición	Aplicaciones más comunes	Referencias
Nanoemulsiones	Dispersiones de aceite y agua en la cuales la fase dispersa está formada por gotas de la sustancia activa en nanoescala. Son estabilizadas en la superficie con una cubierta de surfactante y co-surfactante.	Acarreadoras de medicamentos.	16-18 1,17,19 20 21,22 22-24
Dendrimeros	Son moléculas esféricas poliméricas, altamente ramificadas, compuestas por un núcleo central, (por ejemplo, NH3), y capas alternantes de monómeros, generalmente ácido acrílico y etilen-diamina, cuya alternancia continúa hasta que se construye la última generación deseada.	Detección de cambios celulares específicos. Agentes de contraste para imagen. Acarreadores de medicamentos. Sensores de muerte celular. Acarreadores de fragmentos de ADN.	
Nanocubiertas	Estructuras óptimamente activas, formadas por un núcleo de silicio rodeado por una delgada capa metálica, generalmente de oro.	Detección de cambios celulares específicos. Tratamiento de cáncer.	
Nanotubos	Átomos de carbono en disposición cilíndrica, en una sola capa (SWNT) o en varias (MWNT). Pueden hacerse solubles en agua y aumentar su biocompatibilidad mediante la activación de su superficie.	Detección de cambios celulares específicos. Sistema liberador de gentes de contraste para imagen y medicamentos. Sustrato para crecimiento celular y regeneración de tejidos.	
Nanopartículas superparamagnéticas	Usualmente preparadas por coprecipitación alcalina de proporciones adecuadas de sales de Fe <sup>2+</sup> o Fe <sup>3+</sup> en agua en presencia de un polímetro adecuado como dextrán o polietilenglicol.	Debido a los cambios magnéticos que producen, se han utilizado en el diagnóstico por resonancia magnética. Activadas pueden unirse a células blanco específicas.	

**Bibliografía**

1. Clavijo D, García G, Clavijo DM, Casadiego C, Zamora R, Alarcón JR, *et al.* De las nanopartículas a los nanodispositivos. *Universitas Médica*. 2006;46:134-7.

2. Jain KK. *Applications of nanobiotechnology in clinical diagnostics*. Clin Chem. 2007;53:2002-9.

3. Leary SP, Liu CY, Apuzzo MLJ. *Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part I – Progress in nanoscience, nanotechnology, and the comprehension of events in the mesoescale realm*. Neurosurgery. 2005;57:606-34.

4. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. *Nanomedicine: current status and future prospects*. FASEB J. 2005;19:311-30.



5. Sahoo SK, Labhasetwar V. *Nanotech approaches to drug delivery and imaging*. Drug Discov Today. 2003;8: 1112-20.
6. Voura EB, Jaiswal JK, Mattoussi H, *et al*. Tracking metastatic tumor cell extravasation with quantum dot nanocrystals and fluorescence emission-scanning microscopy. Nat Med. 2004; 10:993-8.
7. Ozkan M. *Quantum dots and other nanoparticles: what can they offer to drug discovery?* Drug Discov Today. 2005;9:1065-71.
8. Sako Y. *Imaging single molecules in living cells for systems biology*. Mol Syst Biol. 2006;2:56.
9. Zhang JA, Anyarambhatla G, Ugwu S, *et al*. Development and characterization of a novel Cremophor EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation. Eur J Pharm Biopharm. 2005;59:177-87.
10. Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, *et al*. Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(s)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies. Clin Cancer Res. 2004; 10:2319-26.
11. Zamboni WC, Gervais AC, Egorin MJ, *et al*. Systemic and tumor disposition of platinum after administration of cisplatin or STEALTH liposomal-cisplatin formulations (SPI-077 and SPI-077 B103) in preclinical tumor model of melanoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:329-36.
12. Donald PR, Sirgel FA, Venter A, *et al*. The early bactericidal activity of a low-clearance liposomal amikacin in pulmonary tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2001;48:877-80.
13. Reubi JC. In vitro identification of vasoactive intestinal peptide receptors in human tumors: implications for tumor imaging. J Nucl Med. 1995;36:1846-53.
14. Sahoo SK, Labhasetwar V. *Nanotech approaches to drug delivery and imaging*. Drug Discov Today. 2003; 8:1112-20.
15. Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, *et al*. Nanoencapsulation II: biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. Nanomedicine. 2006;2:53-65.
16. Koo OM, Rubinstein I, Onyuksel H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review. Nanomedicine. 2005;1:193-212.
17. Clavijo D, García G, Mejía O, *et al*. La frontera entre la biología molecular y la nanotecnología y su impacto en la medicina. Iatreia. 2007;20:297-307.
18. Junping W, Takayama K, Nagai T, *et al*. Pharmacokinetics and antitumor effects of vincristine carried by microemulsions composed of PEG-lipid, acid, vitamin E and cholesterol. Int J Pharm. 2003;251:13-21.
19. Cloninger MJ. Biological applications of dendrimers. Curr Opin Chem Biol. 2002;6:742-8.
20. Giraldo J, González E, Gómez-Baquero F. *Nanotecnociencia: nociones preliminares sobre el universo nanoscópico*. Bogotá. Ediciones Buinaima; 2007.

21. Lacerda L, Bianco A, Prato M, *et al.* *Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology.* Adv Drug Deliv Rev. 2006;58:1460-70.
22. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. *Nanomedicine: current status and future prospects.* FASEB J. 2005;19:311-30.
23. Harisinghani M, Barentsz J, Hahn P, *et al.* *Non invasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer.* N Engl J Med. 2003; 348:2491-500.
24. Rockall A, Sohaib S, Harisinghani M, *et al.* *Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer.* J Clin Oncol. 2005;23:2813-21.
25. Wickline S, Neubauer A, Winter P, *et al.* *Applications of nanotechnology to atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26:435-41.
26. Yang X. *Nano- and microparticle-based imaging of cardiovascular interventions.* Radiology. 2007;243: 340-7.
27. Rieux A, Fievez V, Garinot M, *et al.* *Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach.* J Control Release. 2006;116:1-27.
28. Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, *et al.* *Nano neuro-knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision.* Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:5054-9.
29. Seitz U, Block A, Schaefer A, Wienhold U, *et al.* *Biliary stent clogging solved by nanotechnology? In vitro study of inorganic-organic sol-gel coatings for teflon stents.* Gastroenterology. 2007; 133:65-71.
30. Caves J, Chaikof E. *The evolving impact of microfabrication and nanotechnology on stent design.* J Vasc Surg. 2006;44:136-8.
31. Leary SP, Liu CY, Apuzzo MLJ. *Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part III – Nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery.* Neurosurgery. 2006;58:1009-26.
32. Gómez LA. Transcripción, maquinaria, mecanismos y regulación: avances y potencial uso de RNAs pequeños. *Memorias. Cuarto Curso Internacional Teórico-Práctico Avances y Aplicaciones de la Biología Molecular en las Áreas Clínico-Quirúrgicas de la Salud Humana.* Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2007.
33. Gallego A. Mecanismos y aplicación terapéutica de la interferencia de RNA. *Memorias. Cuarto Curso Internacional Teórico-Práctico Avances y Aplicaciones de la Biología Molecular en las Áreas Clínico-Quirúrgicas de la Salud Humana.* Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2007.
34. Salamanca-Gómez F. *El ácido ribonucleico de interferencia: una nueva herramienta terapéutica.* Gac Med Mex. 2005;141:169-70.
35. Devi R. *siRNA based approaches in cancer therapy.* Cancer Gene Ther. 2006;13:819-29.

36. Guo S, Huang F, Guo P. *Construction of a folate-conjugated pRNA of bacteriophage phi29 DNA packaging motor for delivery of chimeric siRNA to nasopharyngeal carcinoma cells.* Gene Ther. 2006;13:814-20.
37. Allaker R, Ren G. *Potential impact of nanotechnology on the control of infectious diseases.* Trans R Soc Trop Med Hyg. En prensa. 2007.
38. Li G, Xi N, Wang D. *Nanotechnology and membrane receptor: focus on angiotensin ii receptors.* Med Clin N Am. 2007;91:929-36.
39. Wang J, Ho L, Chen L, *et al.* *Valsartan lowers brain  $\beta$ -amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease.* J Clin Invest. 2007; (en prensa).
40. Kagan VE, Bayir H, Shvedova AA. *Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin.* Nanomedicine. 2005;1:313-6.
41. BéruBé K, Balharry D, Sexton K, *et al.* *Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity.* Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34: 1044-50.
42. Donaldson K, Tran L, Jiménez A, *et al.* *Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure.* Particle Fibre Toxicol. 2005;2:1-14.
43. Gaspar R. *Regulatory issues surrounding nanomedicines: setting the scene for the next generation of nanopharmaceuticals.* Nanomedicine. 2007;2: 143-7.