





El ingeniero:
intruso cordial en Biomedicina

Lección Inaugural del Curso Académico 2019-2020,
pronunciada por D.^a Eva Martín del Valle,
Catedrática de Ingeniería Química de la Universidad de Salamanca,
en el solemne Acto Académico celebrado
el día 12 de septiembre de 2019
presidido por el Sr. Rector Magnífico D. Ricardo Rivero Ortega.

| EVA MARTÍN DEL VALLE |

El ingeniero: intruso cordial en Biomedicina



SECRETARÍA GENERAL

2019

© 2019 de los textos:
Eva Martín del Valle

© 2019 de esta edición:
Universidad de Salamanca. Secretaría General

Cubierta:
Servicio de Producción e Innovación Digital

Edición no venal

Imprime: Gráficas Lope

Hecho en la UE - Made in EU

| ÍNDICE |

I. INTRODUCCIÓN

9

II. ANTECEDENTES: AQUEL QUE NO CONOCE SU PASADO NO ES DUEÑO DE SU FUTURO

21

III. FENÓMENOS DE TRANSPORTE EN SISTEMAS BIOLÓGICOS: UNA VENTANA AL AVANCE

37

Fenómenos de Transporte y tratamiento del Cáncer

39

El Cáncer

40

Mecanismo de formación de tumores

45

Modelos de crecimiento tumoral
con efecto quimioterápico

47

IV. TRATAMIENTOS EN CÁNCER:
EL RETO NANOTECNOLÓGICO

55

Nanotecnología y cáncer

55

*Nanotecnología aplicada al tratamiento
de tumores HER-2 positivos (mama y ovario)*

65

*Nanotecnología aplicada al tratamiento
de tumores de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)*

74

*Metabolismo celular y nanotecnología:
nuevas terapias para tratamiento del cáncer*

84

V. CONCLUSIONES

99

VI. AGRADECIMIENTOS

103

VII. BIBLIOGRAFÍA

105

| I. INTRODUCCIÓN |

Excmo. Sr. Rector Magnífico.

Excmos. e Ilmos. Señores

Miembros de la comunidad universitaria

Queridos amigos

Señoras y Señores

LA PALABRA «POESÍA» viene del griego «*poiesis*», que significa «cualidad de crear, hacer o producir». Se trata de un acto creativo donde se manifiestan la estética y la belleza a través de la palabra.

Hoy quisiera ser capaz de utilizar poesía, en el concepto estético de la palabra, para agradecer, para abrir mi alma y mi corazón y poder así, demostrar los sentimientos que me invaden.

Por ello, es por lo que dedico mis primeras palabras de agradecimiento a los Directores de Departamento de Ciencias I, las no biológicas, que me propusieron para impartir esta lección. Pero también quiero expresar mi especial y emocionado agradecimiento a los Directores de los Departamentos de las Ingenierías de esta Universidad de Salamanca que encabezaron y

apoyaron mi propuesta. A todos ellos, muchas gracias.

Para mí, es un honor ser la primera ingeniera en representar las áreas técnicas en esta Universidad, volcada fundamentalmente a las Humanidades.

Según muestran los datos de la hemeroteca, hay que remontarse a la apertura de curso académico 1991-92 para encontrar un representante «técnico», concretamente de Química Técnica, precursor de la Ingeniería Química, impartiendo esta lección.

Era en ese momento en el que el Profesor Galán, comenzaba su discurso con estas palabras [1] *«...concreté que lo más sencillo era comunicar mis reflexiones sobre algo a lo que he dedicado mis mejores y mayores esfuerzos que no es otra cosa que lo que entiendo por Ingeniería Química y cómo ésta ha influido a lo largo de los años en la Industria Química tradicional hasta concluir en el desarrollo de nuevas tecnologías.»*

Dos años después, en 1993, se estableció la Titulación de Ingeniero Químico en esta Universidad, siendo la Universidad de Salamanca pionera en España en ofertar esta Ingeniería.

Dado el sentido transversal del conocimiento, en el que creo firmemente como desarrollo de

la Ciencia al servicio de la Sociedad, trataré a lo largo de esta lección de describir cómo se introdujo la Ingeniería en Medicina partiendo desde la antigüedad, para explicar el sistema circulatorio, hasta la actualidad donde el desarrollo de nuevos materiales, la aparición de nanotecnología y entender la célula humana como un gran reactor químico ha permitido aplicar todos estos conocimientos a la terapia del cáncer.

El hecho de pertenecer al área de las Ciencias e Ingeniería, hace que mi elocuencia sea probablemente menor que la de los que se dedican al *Trivium*, donde la Retórica, la Dialéctica y la Gramática tienen su asiento. Sin embargo, intentaré, recalco lo de intentaré, estar a la altura de las circunstancias, por cuanto los que pertenecemos al *Quadrivium*, provenimos de Pitágoras, donde la educación está basada en la moderación y el dominio de uno mismo imitando el orden y armonía del universo. Es, esa imitación la que me impulsa a dictar estas palabras.

La responsabilidad de impartir la lección inaugural, así como la elección del tema a tratar, hace que se abra una ventana de posibilidades

donde el fin último es encontrar la convergencia de varios pensamientos. Pensamientos que por otra parte abordan y deben constituir la inquietud del Profesor Universitario que no es otra que la FINALIDAD de La Universidad. ¿Qué deber ser y qué se debe demandar a la Universidad?

Largos ríos de tinta se han escrito sobre cuál ha de ser el papel de la Educación Superior en la sociedad del siglo XXI, con posiciones bastante encontradas. Desde aquellos que temen y claman contra la tecnificación y mercantilización de la Universidad, hasta otros que menosprecian el origen de la misma, el gusto del saber por el saber, de la apertura al conocimiento universal, al «*pan episteme*» es decir «todo el conocimiento», que es como se expresa el término Universidad en griego.

Sin embargo, unos y otros confluyen en la vocación de servicio que ha de regirse siempre dentro de estos muros. Que la Universidad no se entienda sin Sociedad, y la Sociedad queda tullida, si la Universidad se despega de ella.

Así pues, la Universidad debe servir a la Sociedad como un motor que genere y eduque

a los mejores profesionales del mañana, aquellos que sigan contribuyendo al progreso en las Ciencias, las Artes y las Letras.

Si se hace memoria sobre los objetivos y fines de la Universidad, nos encontramos con un cambio de paradigma en el siglo XIX. En la segunda parte de dicho siglo, los estudios clásicos, científicos y liberales pasan a un segundo plano, y las enseñanzas técnicas toman gran protagonismo. Precisamente esto ocurre, acompañado de la gran eclosión que es la Revolución Industrial, que precisa de estas nuevas formas para ser competitivo, generar bienestar y progreso social.

De esta forma, la Universidad da un giro, viendo las oportunidades del medio externo, como si de un ser vivo se tratase, para adaptarse y seguir siendo de provecho. Por tanto, cabría preguntarnos ahora, ¿Qué hay allá fuera, que nos mueva a adaptarnos a reconducir el rumbo de esta ocho veces centenaria institución en España?

Es posible que no lo sepamos con completa objetividad, pues dentro de estas paredes, la vida se ve algo diferente y a veces se pueden

confundir las sombras con la realidad, como decía Platón [2]. Quizás es mejor salir afuera y preguntar: ¿qué espera usted de la Universidad?

Mientras escribía esta lección inaugural, lo hice con algunos conocidos, ajenos al día a día universitario, que me dieron las siguientes respuestas:

- Que aporte buenos conocimientos a mi hija para que el día de mañana encuentre un trabajo.
- Que genere conocimiento y descubra cosas que sean de utilidad para la gente.
- Que forme bien a mi hijo.
- Que saque buenos profesionales para que el día de mañana mejoren el mundo y lo transmitan a las generaciones futuras.

Esto es lo que nos demanda la Sociedad, que he querido simplificarlo en cuatro grandes objetivos: Enseñar la profesión, Investigar, Enseñar a Enseñar y Enseñar a investigar. Si cumpliésemos estas cuatro funciones, seríamos un instrumento de verdadera transformación social, generando y transmitiendo el conocimiento.

Este es el bello reto que tenemos por delante y, por tanto, la gran responsabilidad que también supone hoy para mí esta lección inaugural, que de corazón deseo que sea de utilidad, para que todos seamos capaces de enseñar mejor y de investigar mejor.

Es esta, una tarea que se va logrando poco a poco, porque no estoy de acuerdo con aquellos que dicen que la Universidad del pasado fue mejor. La Universidad del pasado fue la que fue y ya no existe.

Hoy en día, sin embargo, somos una generación con ganas de trabajar y de hacer cosas. Con muchas ganas, como lo prueba los resultados tan relevantes obtenidos por los compañeros de Grupo de Investigación en Aplicaciones del Láser y Fotónica.

Es por ello por lo que además de felicitarlos y felicitarnos, son el paradigma de la Universidad. Por tanto, exclamo: ¡sin desmayar, adelante!

Por otra parte, y siguiendo con el hilo del discurso, he de decir que la elección del tema de esta lección inaugural me generó una serie de cavilaciones. El enfrentarme a este hecho trajo

a mi cabeza un comentario que leí no recuerdo donde, de Marguerite Yourcenar, a propósito de su libro *Memorias de Adriano*, que indagando sobre el personaje se encontró una carta de Flaubert en la que decía: *«cuando los dioses ya no existían y Cristo no había aparecido aún, hubo un momento único, desde Cicerón hasta Marco Aurelio, en que el hombre estuvo solo»*.

Después de unos días de reflexión y teniendo en cuenta lo que entiendo sobre el fin de la Universidad, decidí intentar acercarlos de forma atractiva al hecho de que, teniendo saberes dispersos de las cosas, además, aparentemente alejados unos de otros, se pueden concatenar en un conocimiento común que de sentido práctico a dicho conocimiento y justifique el porqué de esos saberes aparentemente técnicos y sin utilidad. Es decir, se ha de pasar a un conocimiento más general en el que forzosamente ha de incluirse la multidisciplinaridad y que contribuya a la Sociedad de forma activa.

Para reforzar lo anterior, es decir la necesidad de multidisciplinaridad, trataré a lo largo de esta lección poner de manifiesto la aplicación de la Ingeniería para ayudar a algunos

problemas que plantea la Medicina, lo que podríamos llamar Ingeniería Biomédica y su contribución a la Sociedad.

Entendida en sentido amplio, la aplicación de Ingeniería en Biomedicina hace uso de los principios y los métodos de la ingeniería a la comprensión, definición y resolución de problemas en Biología y en Medicina. Es evidente, por tanto, su fuerte carácter multidisciplinar, porque incorpora aspectos relacionados con la electrónica, las matemáticas, la informática, los materiales, la mecánica, las comunicaciones, etc., además de las ciencias de la vida.

La primera característica de colaboración entre Ingeniería y Medicina es utilizar el conocimiento de las leyes mecánicas y herramientas matemáticas para elaborar modelos realistas de comportamiento de estructuras biológicas.

Además, el desarrollo de nuevos materiales, la aparición de nanotecnología y entender la célula humana como un gran reactor químico ha incrementado, y ha contribuido al desarrollo de terapias más seguras y eficaces.

La experimentación biológica es necesaria para aportar valores realistas a los parámetros

con significado físico de los modelos teóricos y calibrar el resto de los parámetros de dichos modelos.

Todo ello conlleva a que la demanda de profesionales y de investigadores relacionados con el tratamiento y el diagnóstico de enfermedades y con el desarrollo de nuevas terapias basadas en Nanotecnologías se encuentre en un momento de gran crecimiento.

Además, es indudable, que el enorme avance que ha experimentado la Medicina durante la segunda mitad del siglo XX no habría sido posible sin la aportación concurrente de avanzadas técnicas que han permitido el desarrollo de nuevas soluciones a problemas médicos.

Este hecho condiciona que la aplicación de Ingeniería en Medicina sea uno de los sectores industriales de mayor crecimiento en la economía mundial. A ello hay que unir el incuestionable peso económico y social del sector *salud* que afecta potencialmente a todos los ciudadanos, si bien tiene una singular incidencia en los sectores de población que requieren una atención especial, como las personas mayores y las discapacitadas.

A continuación, y a modo de ejemplo, trataré en las siguientes líneas de mostrarles algunos de los avances en los que, aprovechando sinergias, nuestro grupo está trabajando activamente.

Por tanto y como se ha indicado anteriormente se comenzará realizando una descripción de cómo se introdujo la Ingeniería en Medicina, partiendo desde la antigüedad, con el estudio del sistema circulatorio basado en Dinámica de Fluidos.

Posteriormente, y teniendo en cuenta que la hidrodinámica está a su vez fundamentada en Fenómenos de Transporte, se extrapolarán los modelos de circulación a tumores. Así, se describirá la aplicación de estos fenómenos de transferencia para optimizar los tratamientos de quimioterapia.

Se finalizará esta lección haciendo una descripción de las tendencias y oportunidades multidisciplinares para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento en cáncer compartiendo con ustedes algunos ejemplos, basados en nanotecnología, que nuestro grupo de investigación ha desarrollado.

Normalmente y como es fácil de comprender, es el *médico* el factor primordial y el faro de estas investigaciones, los demás somos herramientas que intentamos facilitar y si es posible mejorar su trabajo.

Esta es la razón por la que nos sentimos intrusos cordiales de la Medicina.

| II. ANTECEDENTES: AQUEL QUE NO CONOCE SU PASADO NO ES DUEÑO DE SU FUTURO |

ALGUNA VEZ LA FILOSOFÍA, (Matemáticas, Moral, Física) y Medicina estuvieron unidas y caminaban de la mano, en especial en la antigüedad distante cuando la metodología científica aún no estaba avanzada en la interpretación de los fenómenos físicos y la realidad o «centro de todo» pertenecía al hombre religioso. Entonces el espacio no era homogéneo y los territorios estaban divididos en sagrados y profanos y el llamado cosmos se encontraba poblado de espíritus, seres inmateriales y fuerzas desconocidas que rellenaban el «resto» del espacio no territorial o mágico[2-6].

Es por ello, por lo que desde la Antigüedad se intentó explicar lo desconocido para luego reproducirlo. Por tanto y en el sentido más amplio, la aplicación de la Ingeniería a las Ciencias de la vida y la Medicina ha estado con nosotros durante siglos y quizás durante milenios.

Los textos más antiguos que contienen conceptos que hoy día podrían entenderse como «aplicaciones de Ingeniería en Biomedicina»

son probablemente, el clásico griego «*De las partes de los animales*» de Aristóteles y el libro chino *Nei Jing* (o *Internal Classic*) que se transmitió junto a las enseñanzas de Confucio [7,8].

Aristóteles, por ejemplo, presentó una descripción de la anatomía y de la función de los órganos internos. Su análisis del movimiento de la uretra para transportar la orina desde el riñón hasta la vejiga es realmente encomiable. Aristóteles también escribió el libro *Del movimiento de los animales* en el que aparecen secciones de animales y del ser humano que describen el proceso de andar [9-10].

Otros científicos más modernos han contribuido también a aspectos particulares relacionados con esta misma disciplina. Así, Leonardo da Vinci (1452-1519) se puede considerar como el primer científico *bioingeniero*. Sus observaciones del movimiento humano cumplían sorprendentemente la tercera ley de Newton, ley de acción y reacción. Además, trató temas como el grado de locomoción, el efecto de correr en contra del viento, etc [9].

Desde ese momento son muchos los científicos que han empleado sus investigaciones para dar explicación a fenómenos que tienen lugar

en el cuerpo humano, principalmente la respiración y el sistema circulatorio. Pero fue sin duda alguna la irrupción de la aplicación de las matemáticas para representar los fenómenos físicos, lo que supuso un cambio de perspectiva [11-12].

Así, se pasó de descripciones y explicaciones cualitativas del sistema cardiovascular (como la teoría de Windkessel) a una cuantificación del comportamiento de éste mediante la aplicación de ecuaciones matemáticas y dinámica de fluidos.

Ha sido, sin embargo, la reciente aparición de computación de dinámica de fluidos y modelos computacionales específicos de interacción flujo sanguíneo-pared arterial la que ha contribuido de forma activa a la detección precoz de enfermedades cardiovasculares y mejoras terapéuticas.

Desde el punto de vista histórico, la primera descripción holista (multidisciplinar) procede de Hipócrates (hacia 469-399 a.C.) y Aristóteles (384-32 a.C.). Ellos sostenían la idea de que el corazón se mueve porque cierto *«espíritu más sutil que el aire»* lo impele a buscar un lugar más amplio en el que moverse. Además, el corazón era

el origen de la sangre, de los vasos sanguíneos y de un calor innato que daba lugar al pulso y al latido cardíaco. Durante siglos se dio por cierto que la sangre era un líquido estático [8-10].

Aristóteles excelente naturalista, estableció el fundamento válido de la anatomía comparada y concibió el corazón como centro del sistema vascular. A dicho maestro se debe el nombre de aorta (*aorté*, del verbo *aéiro* = *levantarse*), para la gran arteria que sale del ventrículo izquierdo [12].

Sin embargo, estudió solamente peces y pequeños animales como el camaleón, de lo que derivan ciertas aseveraciones equivocadas: por ejemplo, la existencia de solo tres cavidades cardíacas. Más aún, creía erróneamente que el corazón constituye la sede de la vida psíquica. El médico Diocles de Caristo, su discípulo (375-300 a. C.), de acuerdo con una aseveración de Galeno, fue el autor del primer tratado anatómico –perdido–, que se basa en la disección de animales [13].

Posteriormente, el médico anatomista Galeno (hacia 129-199 d.C.) propuso que los pulsos de presión generados por el corazón se propagaban a través de la red arterial [12].

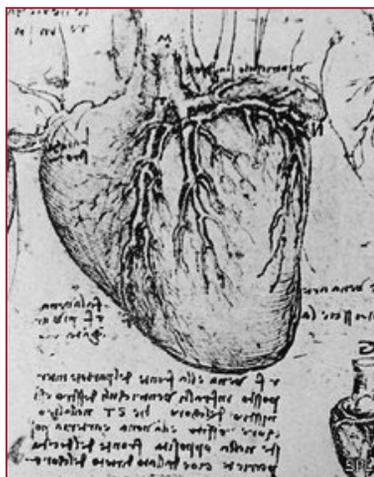
Demostro mediante disección que el ventrículo izquierdo contenía sangre, pero pensó que ésta pasaba al ventrículo derecho por unos por unos orificios invisibles existentes en el tabique intermedio. La contracción del corazón impulsaba la sangre hacia las arterias desde el ventrículo izquierdo, mientras que el derecho permitía la salida de «vapores» de desecho [11,14].

Sin embargo, el verdadero fundador de la investigación biomédica fue Leonardo da Vinci (1452-1519) cuyo quinto centenario se celebra este año.

Unos 50 años antes que Vesalio y Falloppio, ya había disecado en el hospital florentino de Santa María Nova alrededor de 30 cadáveres de niños, mujeres, ancianos y hasta el de un centenario (Codex Madrid I, II) [12].

Él mismo escribió: *«Io copro alli homini l'origine della prima o forse seconda cagione del loro essere»* (descubro a los hombres el origen de la primera o quizá segunda causa de su ser). Él había dibujado, asimismo, con tinta o sanguina, más de 1,500 croquis y compuesto varias decenas de folletos y cuadernos de explicaciones y comentarios. En Milán contó con la colaboración del cirujano Marco Antonio de la Torre (1478-1511), catedrático en la Universidad de Pavía [15,16].

Leonardo no dio a conocer estos trabajos, tan sólo los compartió con un grupo selecto de sus discípulos y dejó el conjunto de sus dibujos y notas a Francesco Melzi. El maestro toscano sabía introducir la cera fundida en las cavidades de los órganos para obtener los vaciados correspondientes. También era hábil en instilar colorantes en los vasos sanguíneos para demostrar sus recorridos, mediante la técnica ya elaborada por Alessandra Giuliani de Persiceto, alumna de Mondino [17-19].



| Figura 1. Dibujo del corazón realizado por Leonardo da Vinci |

Más tarde, en ese mismo siglo, las cosas empezaron a cambiar: Andreas Cesalpino (1519-1603), que acuñó el término circulación, defendió la teoría del retorno de la sangre venosa a través de las venas.

Fue en el siglo XVII, cuando la dinámica de fluidos comienza a aflorar. Se entendió la circulación de la sangre como un movimiento de ida y vuelta dentro del sistema venoso siguiendo las ideas de Galeno, hasta que más tarde llegó William Harvey, (*William Harvey, fue médico de cámara de los reyes Carlos y Jacobo I de Inglaterra*) quien rechazó esta teoría y formuló la suya propia acerca de este proceso [20-23].

Así pues, Harvey presenta en *De Motus Cordis*, una teoría con el fin de explicar la circulación de la sangre. El investigador británico afirma en ella que el corazón impulsa la sangre hacia las arterias y aspira aquella contenida en las venas. La contracción y relajación del corazón provoca efectos mecánicos que se parecen a los que se dan en una bomba hidráulica.

El movimiento de la sangre se produce conforme a principios que se rigen en un orden físico-mecánico. Desde el ventrículo izquierdo, la sangre es enviada a las arterias por la

aorta, consiguiéndose su expansión por todo el cuerpo.

Harvey concebía los vasos arteriales como estructuras pasivas que el flujo de la sangre dilata. El corazón bombea sangre hacia la aorta en su fase sistólica y la red arterial se expande rítmicamente. Así pues, el investigador británico consideraba que las contracciones del corazón eran la causa del movimiento de la sangre.

De esta manera, la sangre en circulación resultaba ser materia en movimiento, por tanto, el mecanicismo lograba su primera victoria en la biología moderna [23].

Tan pronto como *De Motus Cordis* fue publicado, Descartes aceptó el descubrimiento de Harvey sobre la circulación de la sangre.

El filósofo francés entendió que la física era reducible a la mecánica de fluidos y que el cuerpo humano era semejante a una máquina. Sin embargo, de acuerdo con una antigua tradición fisiológica, pensó que la máquina humana se mantenía en funcionamiento por el calor generado en el corazón.

Así pues, René Descartes defendió la teoría mecanicista de Harvey al considerar el movi-

miento de la sangre como una circulación perpetua y al coincidir con la visión del filósofo del ser humano como máquina. Sin embargo, quiso aportar nuevas ideas «*mecanicistas*» destacando de esta manera ciertos errores en cuanto al papel activo del corazón, demostrado claramente por el investigador británico [20].

Descartes defiende que la sangre sigue el trayecto que Harvey señala, pero por otra parte afirma que su teoría es insuficiente, porque en ella no se encuentran las razones geométricas del movimiento del corazón. En la fisiología de Descartes, se defiende que el corazón no impulsa la sangre, sino que es dilatado por ella, es decir, que el corazón no bombea sangre, sino que, al poseer una elasticidad limitada, obliga a que las válvulas situadas en los ventrículos se abran bajo el aumento de la presión al entrar la sangre [23].

De esta manera, para Descartes la causa de la circulación de la sangre, así como el principio de todos los movimientos del cuerpo, es el calor del interior del corazón y no la contracción de éste como afirma Harvey, pues para el filósofo dicha contracción no existe.

Sin embargo, las conclusiones de Harvey continúan siendo válidas después de 400 años. Pero ni siquiera William Harvey sospechaba lo rápida que era esa circulación: los seis litros de oro rojo recorren, en una hora, 120 veces el cuerpo humano entero [23].

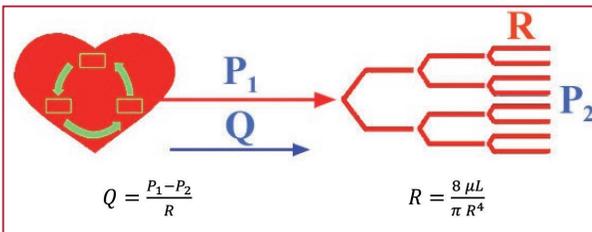


| Figura 2. William Harvey |

Siglos después, el desarrollo de la dinámica de fluidos y la inclusión de los desarrollos matemáticos a comienzos del siglo XIX, aportaron información cuantitativa al funcionamiento del sistema circulatorio.

Así La ley de Poiseuille, también conocida como ley de Hagen-Poiseuille después de los experimentos llevados a cabo en 1839 por Gottthilf Heinrich Ludwig Hagen (1797-1884), es una ley que permite determinar el flujo laminar estacionario de un líquido incompresible y uniformemente viscoso (también denominado fluido newtoniano) a través de un tubo cilíndrico de sección circular constante.

La ley que lleva su nombre permite conocer el caudal de circulación de la sangre en el cuerpo humano, así como la resistencia, debida al rozamiento con las venas y arterias (figura 3). Además pone de manifiesto que pequeños cambios en el diámetro de un vaso sanguíneo generan grandes modificaciones en el caudal de sangre (figura 4) [24,25].



| Figura 3. Aplicación de la Ley de Poiseuille al sistema circulatorio |

Donde

Q = Caudal circulatorio

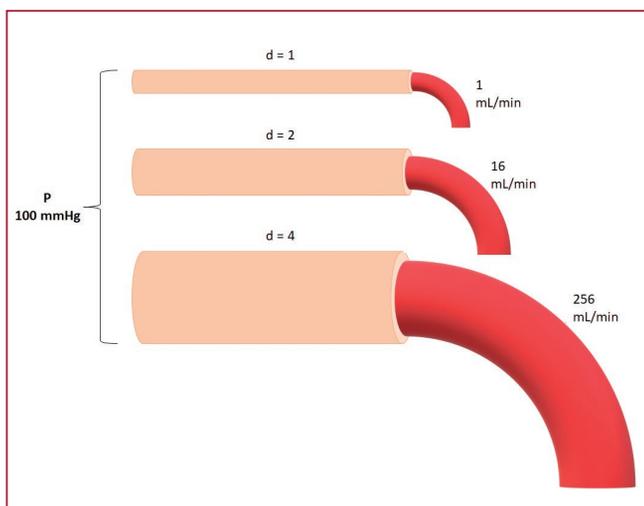
P_1 y P_2 = Presiones

R = Resistencia, debida al rozamiento con las venas y arterias

L =Longitud del tubo (vena o arteria)

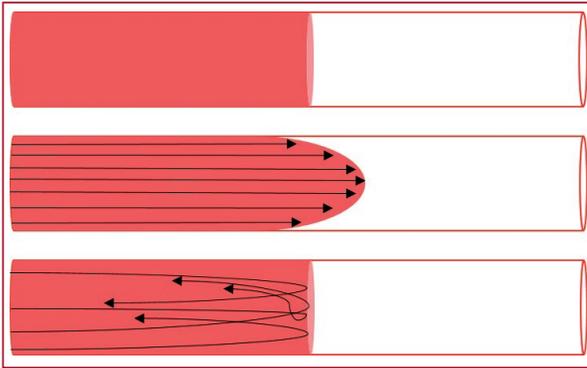
μ =Viscosidad del fluido (sangre)

R = Radio del tubo (vena o arteria)



| Figura 4. Efecto del diámetro del vaso sanguíneo en el caudal |

Además, Poiseuille dedujo la ley parabólica de distribución de velocidades en la sección, es decir un símil de lo que acontece en venas y arterias (figura 5).



| Figura 5. Líneas de corriente parabólicas deducidas por Poiseuille |

Posteriormente, a comienzos del siglo xx se establecieron los modelos de *Windkessel* (*cámara de compresión*), donde la aorta se concibe como un tubo elástico con capacidad para almacenar fluido. Así, en el extremo del corazón el fluido es introducido de forma intermitente, mientras que en el otro extremo el fluido sale de una forma aproximadamente constante. El sistema

circulatorio es concebido como un «embalse elástico» donde el corazón bombea sangre y desde el cual una red de conductos no elásticos salen para «regar» el cuerpo. La resistencia al flujo vendría dada por la ley de Poiseuille. Lo que dio lugar a la elaboración de modelos matemáticos que simulaban esta teoría [26].

Ya en el siglo xx, *Womersley*, a mediados de los años 50, considerando solamente los términos lineales de la ecuación de Navier-Stockes y el tubo rígido, desarrolló una ecuación que predice el flujo sometido a una función sinusoidal de presión [27].

Posteriormente se incluyó el término de elasticidad en la pared y nuevas condiciones de contorno para hacerlo más realista.

Sin embargo, el planteamiento y solución de modelos matemáticos del flujo sanguíneo donde se tenga en cuenta la interacción con la pared arterial flexible es muy reciente. Esto es debido a que los modelos, por muy simplificado que sea su planteamiento, son lo suficientemente complejos como para requerir métodos numéricos robustos para su resolución.

Leonhard Euler, en 1775, ya planteó las ecuaciones con acoplamiento en un modelo unidi-

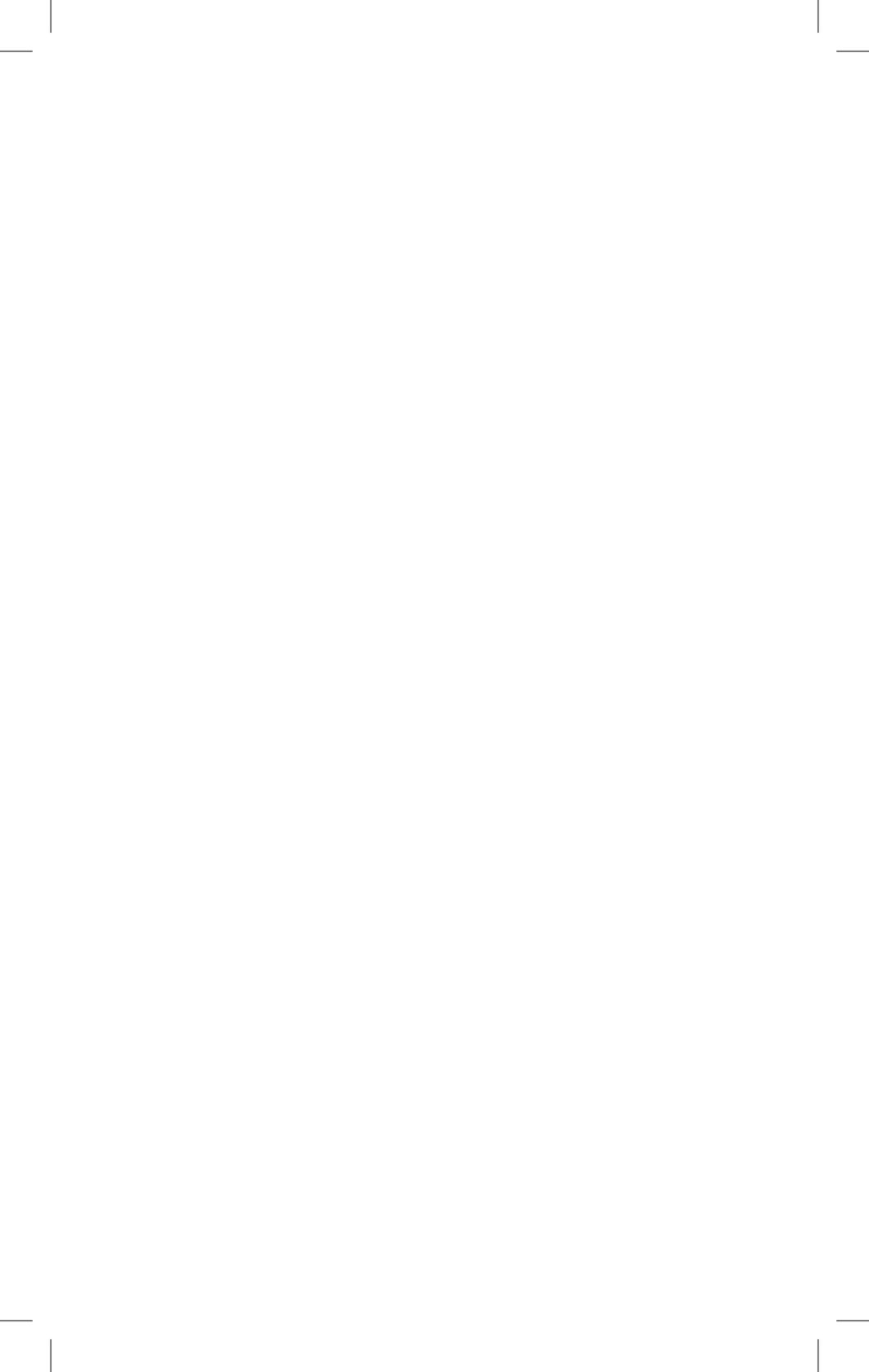
mensional, aunque reconoció la enorme dificultad para resolverlas [27].

La solución de estos tipos de modelos matemáticos, que representan procesos dinámicos de un fluido, contribuyen a mejorar los modelos de comportamiento de flujo sanguíneo. Con lo que las simulaciones computacionales se acercan a la realidad, pudiéndose ser aplicadas principalmente a diferentes entornos clínicos.

Hasta ahora hemos visto la aparición de la Ingeniería en Medicina para describir mediante modelos hidrodinámicos el funcionamiento del corazón y la sangre corpórea.

Estos modelos están fundamentados en Fenómenos de Transporte.

Por ello, a continuación, se procederá a describir la aplicación de los fenómenos de transferencia en la terapia del cáncer, así como sus implicaciones, tema central de esta lección.



III. FENÓMENOS DE TRANSPORTE EN SISTEMAS BIOLÓGICOS: UNA VENTANA AL AVANCE

*«There's no question that the interface
between physic and biology is going to be
a major area of investigation. I think that
some of the big problems in biology will only
be cracked once researchers start to nurture
this interface more»*

Geoffrey West, 2001

EL FUNCIONAMIENTO DE CÉLULAS, órganos y tejidos requiere el suministro efectivo de nutrientes, reguladores de crecimiento y otros muchos componentes para su correcto funcionamiento.

Órganos como los pulmones, hígado y riñones tienen funciones relevantes de intercambio de moléculas entre tejidos y la sangre. Además, los mecanismos de transporte de moléculas y los lugares donde deben llegar estas, son los responsables de los niveles de organización celular. Las alteraciones de estos mecanismos de transporte son los responsables de numerosas

enfermedades como aterosclerosis, cáncer o enfermedades renales [28].

Los Fenómenos de Transporte comprenden el estudio integrado de la transferencia de cantidad de movimiento, energía y materia, así como la termodinámica y reacción química.

El avance en la investigación biomédica requiere el conocimiento mecanístico de los Fenómenos de Transporte. Ello permite la caracterización fisiológica de los procesos celulares, diagnóstico precoz, diseño de instrumentos médicos, así como el desarrollo de nuevas terapias. Ejemplos de ello son: máquinas de diálisis, máquinas de «*by-pass*» corazón-pulmón, biosensores y precursores de membrana.

Además, cabe destacar el papel fundamental de los Fenómenos de Transporte en la eliminación de toxinas de la sangre, la terapia celular, la liberación de fármacos y uso de nanotecnología. En este sentido cabe destacar la terapia génica, y nuevas estrategias de abordar el cáncer [28].

El campo de los Fenómenos de Transporte permite la interpretación cuantitativa de los procesos biológicos. La capacidad predictiva

de los modelos matemáticos fundamentados en las ecuaciones de conservación permite entender el comportamiento complejo de los sistemas biológicos. Las soluciones, analíticas y numéricas, permiten encontrar soluciones a numerosos problemas relacionados con dicho funcionamiento, así como contribuir al diseño de nuevas tecnologías y terapias.

En las siguientes líneas se describirá una aplicación donde puede identificarse la importancia y la ventana al avance de los fenómenos de transporte en sistemas biológicos: tratamiento del cáncer.

Fenómenos de Transporte y tratamiento del Cáncer

Con el fin de entender la importancia y contribución de los modelos, fundamentados en fenómenos de transporte, para mejorar la dosis de quimioterapia en la terapia en cáncer, se procederá a dar unas ligeras pinceladas sobre el cáncer y los tratamientos actuales.

Posteriormente se describirá el mecanismo de formación de un tumor para, finalizar plan-

teando los criterios de clasificación de los modelos que actualmente se aplican.

| El Cáncer

El cáncer es el estado final de un largo y complejo proceso evolutivo originado por una mutación en una única célula que exhibe un crecimiento descontrolado, rompiendo la cooperación que mantiene la integridad de un organismo multicelular [29].

El 75-80% de los cánceres se deben a la acción de agentes externos que actúan sobre el organismo, causando alteraciones en las células. Se estima que el tabaco es responsable de al menos el 30% de los tumores, la dieta de otro 30% y los agentes infecciosos (sobre todo en países en desarrollo) del 18% [AEC]. Como estos factores son externos se pueden modificar y reducir la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Para ello es necesario llevar una vida saludable que puede alcanzarse con una alimentación balanceada, ejercicio físico, cuidado con el sol, sin tabaco, y con el cumplimiento de normas de seguridad ante sustancias cancerígenas [30-32].

Una vez diagnosticado el cáncer, el siguiente paso es buscar la terapia correspondiente al tipo de tumor para combatirlo. Para hacerlo existen diferentes *tratamientos* que se aplican al paciente, tratamientos que se administran tanto de forma individual como simultáneamente según la necesidad. Estos pueden ser [31]:

- **Cirugía:** si el tumor está muy localizado y no se sitúa en un órgano vital muy vascularizado se elimina mediante cirugía. Existen varios tipos según lo que se pretenda con ella: cirugía curativa si lo que se pretende es extirpar el tumor (o bien extirpación local si se elimina el tumor y un poco del tejido sano que le rodea, o bien extirpación radical si se elimina también los ganglios, tejidos y estructuras que le rodean), cirugía profiláctica si se eliminan lesiones premalignas o cirugía paliativa si se pretende mejorar la calidad de vida sin llegar a eliminar totalmente el tumor.
- **Radioterapia:** cuando el tumor está localizado, aunque no tanto como para poder eliminarlo con cirugía o no tiene un fácil acceso, se eliminan las células tumo-

rales con radiación. Para ello, se utiliza radiación ionizante en dosis altas para destruir las células cancerosas o reducir su velocidad de crecimiento.

- **Quimioterapia:** es el uso de fármacos cuando existe metástasis o cuando se quiere evitar que vuelva a aparecer cáncer, o bien disminuir el tamaño del tumor antes de cirugía o reducir la velocidad de crecimiento del cáncer. Puede producir resistencia y mutaciones en genes.
- **Inmunoterapia:** es una terapia en la cual se utilizan sustancias que ayudan al sistema inmunitario, restaurándolo o reforzándolo, para luchar contra el cáncer de varias maneras, bien marcando las células cancerosas para que el sistema inmunitario las identifique mejor, bien suministrando proteínas reguladoras de la respuesta inmunitaria [32,33] o suministrando factores estimulantes de colonias.

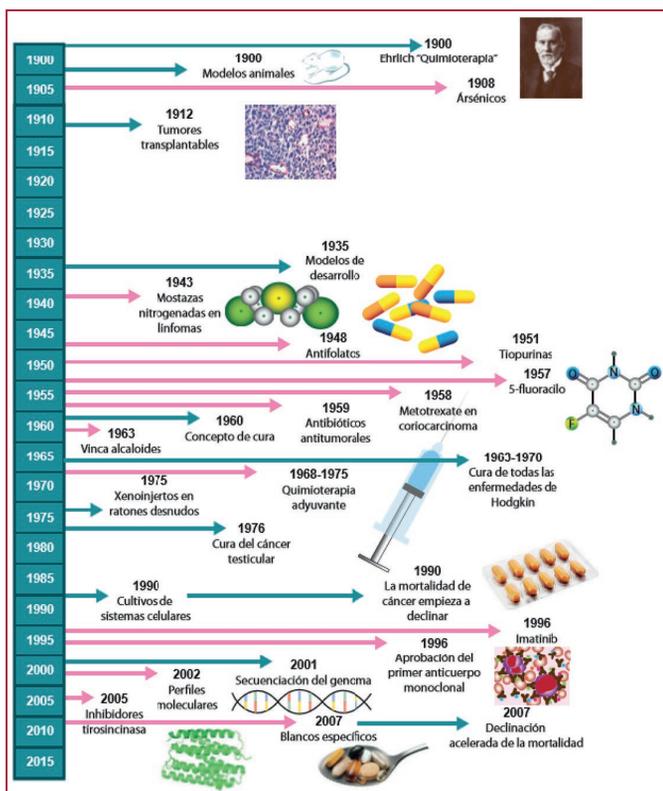
Dentro de las diferentes terapias existentes en Oncología, la quimioterapia continua siendo uno de los tratamientos más empleados.

Fue el médico y bacteriólogo polaco Paul Ehrlich (1854-1915) quien acuñó el término de *quimioterapia* [31], que se puede definir como la administración de fármacos que interfieren en el ciclo celular. Esta terapia puede actuar tanto de forma local como en todo el organismo [34] y persigue curar totalmente del cáncer al paciente o, si no se puede esto, prolongar su supervivencia y aliviar los síntomas asociados a la enfermedad.

La aplicación estándar de quimioterapia establece la administración de fármacos por ciclos (períodos de administración y posteriormente descanso de la terapia) inicialmente más intensos reduciendo la dosis al decrecer el tumor, requiriendo habitualmente varios ciclos de quimioterapia para reducir progresivamente un tumor. Clínicamente se usan tres factores a tener en cuenta en los tratamientos [35]:

- Intensidad de dosis: es la cantidad de fármaco que se suministra por unidad de tiempo (definida por Hryniuk W. como $\text{mg}/\text{m}^2/(\text{unidad de tiempo})$ [31])
- Frecuencia de dosis: es el máximo acortamiento entre ciclos o frecuencia.

- Duración total del tratamiento: es el tiempo durante el cual se realiza cada la terapia.



| Figura 6. Evolución de la quimioterapia |

Actualmente la quimioterapia actúa matando las células tumorales del cuerpo, sin embargo, algunos tejidos y órganos vitales como intestino, hígado y médula resultan también afectados por el tratamiento.

| Mecanismo de formación de tumores

La formación incipiente de un tumor, su evolución y comportamiento, es un sistema tremendamente complejo e inteligente. Es por ello que para mejorar los tratamientos se requiere un conocimiento profundo de los diferentes mecanismos que tienen lugar.

Fenómenos de transporte, que comprenden un estudio integrado de la transferencia de energía y materia, así como la termodinámica y reacción química permiten un conocimiento y estudio de tales mecanismos [36].

La formación de un tumor implica diferentes etapas. Así inicialmente, el tumor toma los nutrientes del medio que le llegan por difusión. Sin embargo, cuando el tumor comienza a crecer la difusión no es suficiente para mantener el continuo crecimiento tumoral, debido a que los nutrientes entran al tumor con una tasa

proporcional a su superficie, mientras éste consume con una tasa proporcional a su volumen.

Ante esta deficiencia nutricional el tumor puede entrar en un periodo de latencia en el cual detiene su crecimiento o libera agentes químicos que difunden en el tejido y activan la angiogénesis induciendo a los vasos sanguíneos cercanos a crecer hacia él [37].

Finalmente, la red de capilares penetra en el tumor suministrándole todos los nutrientes necesarios para su crecimiento. En esta etapa se dice que el tumor está vascularizado, mientras que cuando el tumor se nutre solo por difusión se denomina un tumor avascular.

Por tanto, puede decirse que el cáncer es un sistema complejo.

En un sistema complejo la interacción entre las partes o subsistemas establece una conducta global que no podría ser anticipada desde el comportamiento de los componentes aislados.

El comportamiento global del sistema depende tanto de la naturaleza de las interacciones como de las características de las partes que lo componen y se ve modificado cuando estas interacciones cambian.

Tales sistemas son inherentemente *no lineales*, exhibiendo jerarquías o transiciones irreversibles entre estados alternativos. Estos sistemas son frecuentemente caracterizados por leyes de «*escala*» pudiendo exhibir *auto-organización*.

La formación de tumores y su evolución, es un ejemplo de sistema complejo compuesto por una sociedad de miembros individuales: las células. Cada una de ellas se reproduce de una manera cooperativa y organizada siguiendo un conjunto de «*reglas*» y respondiendo a las interacciones locales con otras células, ya sean cancerosas o normales [38].

Desde este punto de vista se puede estudiar la evolución del cáncer desarrollando modelos matemáticos computacionales que implementen los principales mecanismos de transporte e incorporen propiedades realistas del sistema biológico tales como estocasticidad y no-linealidad.

Modelos de crecimiento tumoral con efecto quimioterápico

Los planes terapéuticos en quimioterapia están fundamentados en ensayos clínicos. Éstos, además de costosos, tienen un largo tiempo de

espera para evaluarlos y presentan gran dificultad para realizar test múltiples. Por ello es necesario utilizar modelos matemáticos que simulen la realidad biológica y que permitan acortar plazos, reducir costes, sin que lógicamente suponga una reducción de la calidad en los tratamientos y que permitan comprender mejor cual es el proceso de carcinogénesis [39].

La *modelización matemática* es un proceso que consiste en imitar a la realidad y representarla en términos matemáticos, con el objetivo de explicar y comprender el fenómeno para resolver algún problema e incluso poder llegar a realizar predicciones. El modelo matemático se construye idealizando y por consiguiente simplificando la realidad, pero sin que se pierda la correspondencia con la misma [40].

La historia de la modelización matemática de fenómenos viene de lejos, podemos decir que comienza con la geometría de Euclides en la antigua Grecia, continuando en los siglos posteriores su aplicación sobre diversos fenómenos físicos.

Es a finales del siglo XX cuando se comienza a aplicar sistemáticamente a la Biología y

la Medicina, constituyendo una herramienta muy importante para encontrar nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer u optimizar las existentes.

Así se han conseguido desarrollar modelos que logran describir cómo es la evolución de un tumor, permitiendo entender mejor los mecanismos del proceso tumoral.

De esta forma estos conocimientos se han empleado para observar la eficacia de un tratamiento y validarlo antes de llegar a realizar los ensayos en pacientes. Todo ello conlleva una reducción de los costes de experimentación y la obtención de resultados médicamente aceptables.

Los modelos de acción terapéutica están fundamentados en el crecimiento del tumor y la acción farmacológica de la quimioterapia.

Generalmente se asume que el tumor tiene una sensibilidad al fármaco homogénea antes y durante el tratamiento y la misma para todas las células tumorales [41].

Esto se sabe que no es cierto ya que un tumor es sumamente heterogéneo, pero es una primera y necesaria aproximación al problema.

Se supone también una población de células tumorales todas con igual tasa de crecimiento en ausencia de migración ni interacción entre ellas [42-45].

Durante la quimioterapia se asume que los fármacos utilizados modifican la cinética de crecimiento propia del tumor que está modelizada.

Para tener esto en cuenta es necesario modificar esa ecuación de crecimiento tumoral, habitualmente la de Gompertz, con un término sustractivo que depende de la cantidad de células tumorales presentes y de la concentración del fármaco, con una dependencia tal que a más células tumorales y a más concentración del fármaco más influye el activo farmacológico en la destrucción de células tumorales [46-49]. Así la EDO (ecuación diferencial ordinaria) modificada y que gobierna el número de células tumorales será:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) - K \cdot C(t) \cdot N(t)$$

siendo $C(t)$ la concentración de fármaco en el tumor en cada instante en el sitio donde actúa.

Se podría suponer una dependencia no lineal con respecto a la concentración del fármaco a diferencia de lo que se ha considerado, mejorando el modelo, pero aumentando la complejidad.

En determinadas ocasiones se introduce una modificación de la farmacocinética denominada «acción umbral de los fármacos». Se considera que los fármacos poseen un umbral de concentración mínima C_{\min} a partir del cual actúan y si no se llega a él no. Para tenerlo en cuenta se puede transformar la ecuación descrita anteriormente con una función escalón de Heaviside como modificación al modelo:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu N(t) \cdot \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) - K \cdot [C(t) - C_{\min}] \cdot N(t) \cdot H[C(t) - C_{\min}]$$

Como primera aproximación de una forma simple se puede modelizar esta situación suponiendo dos compartimentos conectados, en uno estaría el plasma con el fármaco que pasaría al segundo compartimento donde está el tumor, generando así un Modelo de Dinámica-Farmacocinética [50].

El compartimento del plasma tiene una concentración propia $C_I(t)$ de fármaco mientras en

el compartimento del tumor la concentración del mismo sería $C_2(t)$.

Se estudia la evolución de la concentración de dicho fármaco mediante dos ecuaciones diferenciales acopladas, que daría una idea de la eficacia del tratamiento.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(K_{E1} + K_{12}) \cdot C_1(t) + \frac{u(t)}{V_1}$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = K_{12} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot C_1(t) - K_{E2} \cdot C_2(t)$$

Existen otros modelos matemáticos basados en la resistencia a los fármacos o aquellos que consideran la quimioterapia, inmunoterapia y la inmunorespuesta, modelos todos ellos con mayor complejidad [51,52].

Por tanto, puede decirse que la complejidad de la modelización del crecimiento tumoral, y en particular de los modelos usados para la quimioterapia, supone un gran desafío debido a la dificultad que conlleva el modelizar la acción de los fármacos, ya que su entendimiento es aún incompleto, sobre todo en la acción conjunta de los mismos y sus sinergias.

Los modelos matemáticos usados deben considerar todas las variables biológicas de las que dependen y tener en cuenta las restricciones inherentes a la administración de fármacos para quimioterapia.

Cuantas más variables se consideren en la construcción del modelo, más se aproximará a la realidad de la dinámica tumoral. Con ello se mejorarán las terapias, y se podrán adaptar mejor al paciente y de esta forma mejorar su calidad de vida.



| IV. TRATAMIENTOS EN CÁNCER: EL RETO NANOTECNOLÓGICO |

«El ingeniero ideal es una mezcla. No es un científico, no es un matemático, no es un sociólogo ni un escritor, pero debe usar el conocimiento y técnicas de algunas o de todas estas disciplinas para resolver problemas prácticos».

N. W. Dougherty, 1955

| Nanotecnología y cáncer

LA NANOTECNOLOGÍA se define como ciencia realizada a nanoescala, es decir, desde 1 a 100 nm.

Un buen ejemplo para hacerse una idea de lo que es este tamaño es pensar que el espesor de una hoja de periódico es cercano a los 100000 nm.

La idea y el concepto de esta disciplina viene de una conferencia impartida por un físico teórico americano Richard Feynmann (Premio Nobel de Física en 1965), titulada *«There is plenty of room at the bottom»*. Esta conferencia versó sobre las posibilidades de los científicos de controlar átomos o moléculas individuales, y sirvió

como la base para el desarrollo de la Nanociencia, la cual se comenzó a emplear en muchas disciplinas obteniendo resultados inimaginables, en la Química, Biología, Física, Ingeniería, Medicina o Ciencia de los Materiales.

En concreto, el uso de Nanotecnología en Medicina ayuda actualmente al desarrollo de nuevas herramientas para mejorar terapias y tratamientos y, particularmente, en estas últimas décadas se ha comenzado a aplicar al cáncer, creando una revolución debido a las mejoras que ha proporcionado con respecto a tratamientos convencionales.

Tal y como se ha descrito previamente, el cáncer es una enfermedad compleja (y también muchas veces imprevisible e incomprendible) que es causada debida a varias alteraciones genéticas que controlan distintas funciones celulares.

El cáncer se inicia como una enfermedad localizada, que posteriormente se puede extender a múltiples órganos del cuerpo humano, haciéndola, en algunas ocasiones, incurable y mortal.

Los tratamientos o terapias clásicas del cáncer se prescriben basándose en exámenes con-

vencionales radiológicos e histopatológicos y de este modo, estos tratamientos se restringen a tratamientos que atacan directamente al tumor (quimioterapia, radioterapia o cirugía) o tratamientos con agentes inmunoterapéuticos para que sistema inmune del paciente luche por sí mismo contra la enfermedad.

Sin embargo, ninguno de estos tratamientos es completamente efectivo, debido a los grandes inconvenientes que deben afrontar y superar.

Estos inconvenientes pueden provenir por una distribución no específica de los agentes tumorales, una inadecuada cantidad de fármaco que alcance el tumor, una elevada toxicidad del fármaco para el paciente, un desarrollo de resistencia específica al agente antitumoral o una limitación del seguimiento de la respuesta terapéutica.

Por tanto, científicos de diversas disciplinas, se están esforzando durante estos últimos años en la búsqueda y el desarrollo de un tipo de «vehículo» direccionado para hacer llegar el fármaco a los tumores con una concentración adecuada, destruyendo únicamente las células tumorales mientras se minimiza el daño a las células sanas.

En el desarrollo de estos «vehículos con un GPS especial» es dónde la Nanotecnología juega un papel determinante, para que mediante una correcta manipulación de materiales a escala nano permitir encontrar una solución óptima para la identificación específica de la célula tumoral.

A partir del anterior concepto, se introduce la Nanomedicina (aplicación de la Nanotecnología en la rama médica) en el cáncer, necesitándose entonces el conocimiento de varias disciplinas, como la Química, Ingeniería, Medicina, Biología, Física, para hacer frente a un mal que afecta a la sociedad mundial.

Estas disciplinas, en conjunto y con la Nanomedicina como punto en común, trabajan actualmente para diseñar esos vehículos, o sistemas «nano», adecuados para el tratamiento, prevención y diagnóstico del cáncer.

Estos sistemas «nano», han de ser desarrollados buscando las siguientes características:

- 1) Que posean una acción terapéutica por sí mismos y que sean capaces de llevar una «carga útil».

- 2) Que puedan ser unidos a determinados ligandos con una alta afinidad específica por las células tumorales.
- 3) Que puedan acomodar distintas moléculas con acción farmacéutica que produzcan combinaciones diferentes y útiles para terapia o diagnóstico del cáncer.
- 4) Que puedan sobrepasar mecanismos de resistencia del fármaco.
- 5) Que tengan un tamaño adecuado para poder utilizarse mediante administración intravenosa sin producir coágulos así como penetrar en las células (tamaños menores de 250 nm).

Existen varios sistemas de este tipo que se pueden usar en diferentes «terapias nano» contra el cáncer. Cabe mencionar:

- **Liposomas:** Estructuras lipídicas que pueden encapsular (o cargarse en su interior) con fármacos. Este tipo de sistemas están bastante estudiados, y de hecho, liposomas cargados con doxorrubicina ya están en el mercado (Caelix). Esta formulación contiene además un compuesto unido a la superficie del liposoma (MPEG) para evitar su fagocitosis en el

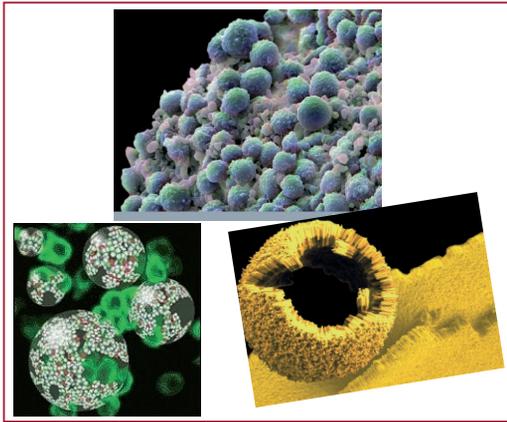
organismo, incrementando su tiempo de circulación en la sangre.

- **Dendrímeros:** Compuestos macromoleculares que contienen un núcleo central con diversas ramificaciones en su alrededor. Esta particular geometría facilita la modificación del tamaño y de la forma dependiendo de la aplicación.

- **Micelas poliméricas:** Se pueden definir como una colección de moléculas anfifílicas. Estas moléculas poseen «zonas» hidrófobas e hidrófilas. Esta particularidad hace a estas micelas muy útiles como vehículos para cargar fármacos con poca solubilidad en agua (hidrófobos), manteniendo una parte hidrófila. De este modo, se evitan problemas relacionados con fármacos con poca solubilidad en agua, que es un inconveniente que afecta a la dosis y al tiempo de circulación en sangre.

- **Nanopartículas:** Partículas de tamaño nano con el fármaco en su interior (encapsulado) o ligado a su superficie. La superficie de las nanopartículas debe ser susceptible a modificaciones, para poder «pegar» sobre ellas distintos ligandos con el fin de proporcionar

interacciones bioquímicas específicas con los receptores expresados en las células objetivo de las nanopartículas.



| Figura 7. Imágenes de diferentes estructuras «nano» |

Estas nanopartículas pueden diseñarse también cambiando el material o su carga dependiendo de las necesidades. Como ejemplo, se pueden mencionar:

- Nanopartículas con ARN de interferencia: Estas nanopartículas van cargadas con ARN de interferencia, y se pueden emplear para silenciar expresiones espe-

cíficas de genes. El potencial de este sistema en inmunoterapias es muy elevado.

- Nanopartículas biomiméticas: Este tipo de nanopartículas imitan o mimetizan componentes biológicos para poder ser aplicadas con éxito en diferentes terapias. Un ejemplo es el desarrollo de nanopartículas recubiertas de membranas de células cancerígenas con un fármaco en su interior. Del mismo modo, proteínas virales podrían ser introducidas en las nanopartículas para producir una respuesta antitumoral.
- Nanopartículas magnéticas: Este tipo de nanopartículas se usan principalmente para aplicaciones de imagen por resonancia magnética, y están constituidas principalmente por óxidos de hierro paramagnéticos.

Estos son algunos ejemplos de sistemas nano que se han desarrollado en estos últimos años con aplicaciones en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, se han desarrollado de igual modo nanopartículas para vacunas contra diferentes cánceres o incluso sistemas «nano» que

pueden llegar a zonas del organismo dónde no alcanzan los vasos sanguíneos.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente puede vislumbrarse el potencial de la revolución que puede suponer la introducción de la nanotecnología para mejorar la lucha contra el cáncer.

De hecho, basándose en la nanotecnología y en los sistemas nano descritos previamente, se han desarrollado (o modificado) distintas terapias o tratamientos:

- **Terapia fotodinámica:** En este tipo de terapia, un fármaco fotosensible se incorpora al paciente utilizando un sistema nano. Posteriormente este fármaco es activado mediante una luz de longitud de onda, liberando especies reactivas de oxígeno que pueden eliminar selectivamente células tumorales. Esta terapia no es susceptible de desarrollar resistencia por parte de las células tumorales.

Lógicamente, en este caso es muy importante que esas nanopartículas fotosensibles lleven también incorporados ligandos para conseguir que seleccionen correctamente las células objetivo.

- **Terapia génica:** Los sistemas «nano» portan genes exógenos, que deben ser capaces de acabar con células cancerígenas una vez que el sistema alcance el genoma tumoral.
- **Radioterapia:** En este caso, los sistemas «nano» están constituidos (o son cargados) con materiales con un elevado número atómico Z , como puede ser el oro. Estos materiales son capaces de incrementar la dosis de radiación recibida. Por tanto, al incorporar este tipo de materiales en tumores, se aumenta en mayor medida la absorción fotoeléctrica en el tumor que en sus alrededores, y como consecuencia la dosis recibida es incrementada.

Como puede observarse, la inclusión de la Nanomedicina en el tratamiento contra el cáncer ha supuesto una revolución, creando nuevas terapias y modos de atacar este problema mundial.

Aunque algunos ejemplos se han explicado previamente, son sólo un pequeño número de «armas» a medida, disponibles de un gran arsenal que se puede crear debido al ingenio de diversas disciplinas trabajando conjuntamente.

te, utilizando la nanotecnología como ciencia común.

A continuación, les describiré algunos ejemplos de aplicación de Nanotecnología para tratamiento del cáncer que nuestro grupo ha desarrollado.

*Nanotecnología aplicada al tratamiento
de tumores HER2-positivos
(mama y ovario) [54]*

Actualmente, dos de los tipos de cánceres más frecuentes dentro de la población femenina en todo el mundo son los de mama y ovario, los cuales, en España concretamente, representan un 29% y 3,7%, respectivamente, del total de la incidencia del cáncer en mujeres (datos de la Sociedad Española de Oncología Médica de 2017).

Dentro de estos dos tipos de cáncer, el subtipo HER2-positivo, que representa cerca del 15-20% del total de cánceres de mama y el 6-7% del total de cánceres de ovario se caracteriza por presentar una sobreexpresión proteica del receptor HER2/neu, implicado en rutas relacionadas con la supervivencia, la prolifera-

ción y la diferenciación celular. Así, dicha sobreexpresión está relacionada con el desarrollo de tumores más agresivos, con una mayor probabilidad de metastatizar y con un peor pronóstico para los pacientes.

Sin embargo, desde la introducción en clínica del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2, se ha producido una notable mejora en la supervivencia de los pacientes con el subtipo de cáncer mencionado. El mecanismo de acción de este anticuerpo se desconoce todavía, pero sí se ha demostrado que es capaz de causar citotoxicidad regulando a la baja, la expresión de los receptores HER2/neu, y que presenta un efecto sinérgico cuando se administra junto con agentes quimioterápicos convencionales, como son el paclitaxel, el docetaxel o las sales de platino.

Es por ello que el tratamiento de primera línea que se emplea actualmente contra los cánceres de mama y ovario HER2-positivos avanzados incluye la combinación de los anticuerpos humanizados pertuzumab y trastuzumab con fármacos de la familia de los taxanos. Dentro de ésta, el ya mencionado paclitaxel (PTX) es uno de los fármacos más usados para

el tratamiento de los cánceres hormonales metastásicos.

Se trata de un éster diterpenoide natural, extraído a partir de la corteza del tejo del Pacífico, que actúa estabilizando los microtúbulos celulares. Gracias a este mecanismo de acción, el PTX es uno de los fármacos antitumorales más eficaces, pero, sin embargo, presenta un gran inconveniente: posee una solubilidad acuosa tan limitada ($0,34 \mu\text{g/ml}$) que su disolución en una mezcla de Cremofor® EL y etanol, con importantes efectos secundarios, es necesaria para su administración clínica.

Por este motivo, durante los últimos años se han buscado nuevos sistemas de transporte para este fármaco, que permitan administrarlo sin necesidad de disolverlo en la mezcla citada anteriormente, siendo algunas de las alternativas desarrolladas: la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas o la síntesis de emulsiones parenterales, nanopartículas, liposomas, micelas y dendrímeros.

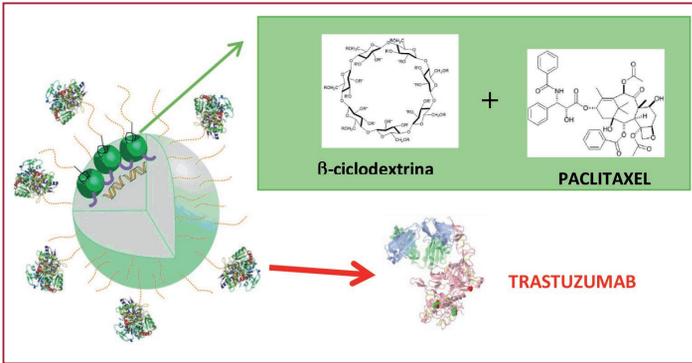
Dentro de estas alternativas, los sistemas nanoparticulados son los que ofrecen mayores ventajas debido a que, gracias a su reducido

tamaño, se pueden extravasar fácilmente a los tejidos tumorales y evitar ser degradados por macrófagos (RES), y conseguir de este modo mejorar la distribución tisular y la eficacia de los fármacos que transportan, así como disminuir la aparición de resistencias.

Teniendo en cuenta la información anteriormente descrita, en nuestro grupo de investigación y en colaboración con el Dr. Pandiella, del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, se ha desarrollado y validado un nuevo sistema de transporte para el PTX de forma dirigida a las células tumorales de cáncer de mama y ovario HER2+.

El vehículo consiste en nanopartículas de alginato y piperacina, conjugadas de forma covalente con complejos de *inclusión* β -*ciclodextrinas-paclitaxel* (β CDs-PTX) (con el fin de mejorar la solubilidad y reducir la toxicidad del fármaco) y *trastuzumab* en su superficie, con el fin de dirigir específicamente la nanopartícula a las células tumorales de HER2-positivas.

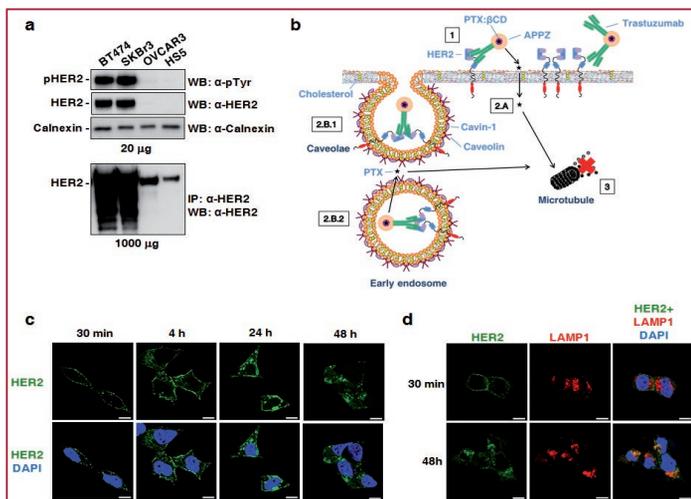
A continuación, en la Figura 8 se muestra un esquema de la composición y estructura de las nanopartículas.



| Figura 8. Representación de la nanopartícula preparada |

Con el fin de asegurar la eficacia del tratamiento se estudió como primera etapa si las nanopartículas eran capaces de internalizarse en las células tumorales (lo cual es un requisito para su efecto terapéutico) mediante microscopía de fluorescencia se observó la internalización y se estudió la posible colocalización con los endosomas celulares.

Las imágenes obtenidas, Figura 9, permitieron observar de forma satisfactoria la internalización de las nanopartículas en células tumorales con diferentes niveles de sobreexpresión HER2+.

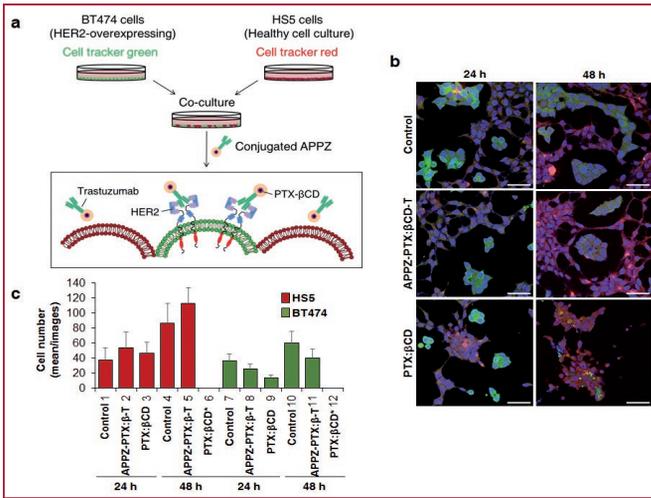


| Figura 9. Esquema del proceso de internalización e imágenes de colocalización |

Posteriormente, y con el fin de comprobar si el anticuerpo fijado en la superficie de las nanopartículas reconocía específicamente a las células tumorales, se realizaron co-cultivos de forma aleatoria de células sanas y células tumorales a los cuales se aplicó el tratamiento de las nanopartículas.

El efecto deseado es que el tratamiento sólo destruya a las células tumorales, pero no afecte a las sanas.

De los resultados obtenidos, se puede concluir que las nanopartículas son específicas, dado que son capaces de matar las células tumorales, pero no tienen efecto significativo sobre las sanas (figura 10).

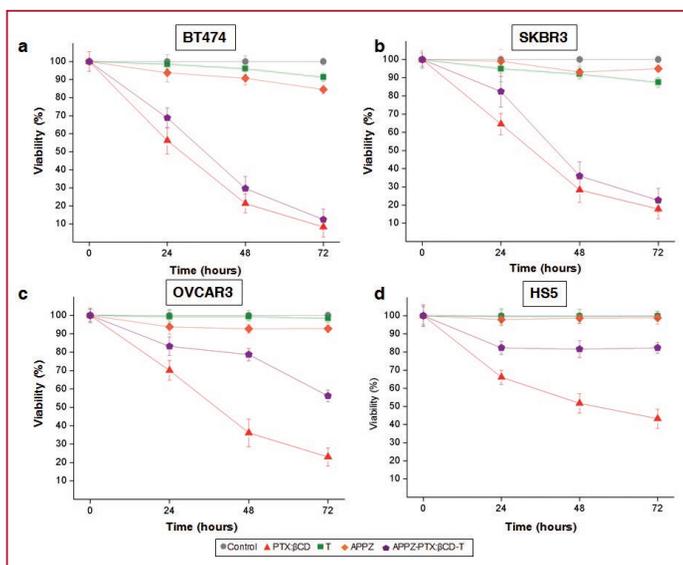


| Figura 10. Representación de co-cultivos y eficacia del tratamiento |

Finalmente se validó el efecto terapéutico en tres líneas celulares con tres grados de sobreexpresión HER2+ (mama BT474, mama SKBR3, aislada en el Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center y ovario).

De los resultados obtenidos (figura 11) puede concluirse que, las nanopartículas reconocen específicamente las células tumorales y generan una muerte celular efectiva. Así cuanto mayor es la sobreexpresión de HER2 en las células tumorales, mayor es el efecto terapéutico.

Además, también puede observarse que las nanopartículas afectan a las células sanas de forma prácticamente insignificante.



| Figura 11. Efecto terapéutico *in vitro* del tratamiento |

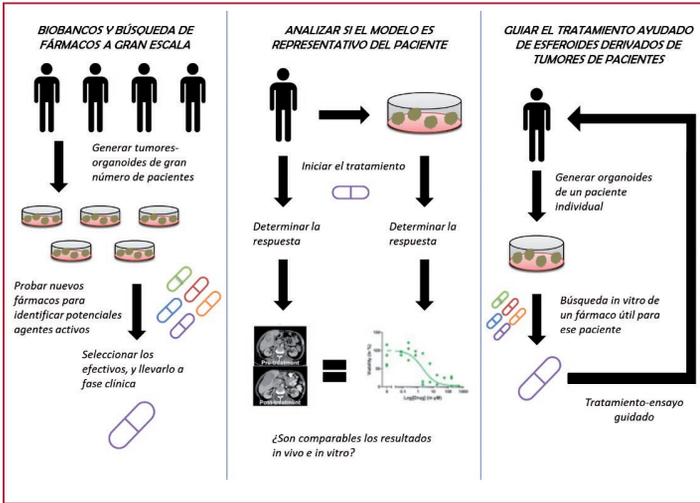
Los resultados tan prometedores obtenidos, ponen de manifiesto una alternativa esperanzadora para este tipo de tumores.

Actualmente se están validando las nanopartículas producidas en tumores en tres dimensiones, esferoides.

Los esferoides son un modelo de cultivo 3D que aprovecha la tendencia natural a agregarse que muestran muchos tipos celulares, para crear masas multicelulares de forma esferoidal, que son objeto de cultivo *in vitro*.

Los esferoides tumorales mimetizan los tumores desarrollados en el cuerpo humano tanto bioquímica como estructuralmente. Por tanto, puede considerarse que son el modelo de cultivo celular ideal para la caracterización y ensayo de fármacos tal como se muestra en la Figura 12.

Estos experimentos permitirán reducir el número de animales de experimentación que se realizarán como última etapa.



| Figura 12. Potencial clínico del uso de esferoides |

Nanotecnología aplicada al tratamiento de tumores de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) [55]

El cáncer de pulmón es la principal causa de fallecimiento debida al cáncer (335,000 muertes al año en Europa y 160,000 en USA). Además, el 85 % de los casos de este tipo de cáncer están causados por las células no pequeñas (NSCLC).

La incidencia y recurrencia del cáncer de pulmón en España se ha incrementado en las últimas décadas y, aunque, todavía es más frecuente en hombres, se está incrementando mucho en mujeres debido a los cambios en los hábitos de consumo de tabaco. Una vez diagnosticado, NSCLC puede tratarse mediante cirugía, quimioterapia o radioterapia.

El desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos representa un esperanzador avance en las terapias contra el cáncer. La mayoría de los fármacos antitumorales presentan una baja especificidad entre las células tumorales y las células sanas. Como resultado, se requieren altas dosis con el consecuente elevado coste y toxicidad.

En los últimos años, el uso de micro y nanopartículas como transportadores de fármacos ha abierto nuevas fronteras en el campo de la nanotecnología y nanociencia.

Las micro o nanopartículas son el soporte de los fármacos en los sistemas de liberación y ofrecen ventajas en el direccionamiento del fármaco mediante la modificación y en la biodistribución. El principal beneficio es la reducción

de los indeseables efectos secundarios de la administración de fármacos libres.

El desarrollo de nuevas micropartículas y nanopartículas como portadores de sustancias activas biológicamente es una de las principales directrices de la ciencia de biomateriales actual. Las sustancias soportadas sobre la matriz polimérica aumentan su estabilidad química, mejoran la solubilidad en líquidos biológicos, así como el control de liberación de los componentes activos y la distribución del fármaco en el organismo.

Estas nanopartículas, como se describió anteriormente, en la aproximación para cáncer de mama, son vectorizadas con la finalidad de reconocer únicamente la célula tumoral.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito se desarrolló un sistema nanoparticulado y vectorizado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, que fue validado *in vitro* en modelos animales de ratón.

Como antecedentes a este trabajo, cabe destacar la colaboración llevada a cabo con el grupo de investigación dirigido por el Prof. Dr. D. Gonzalo Varela Simó del Departamento de

Cirugía Torácica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Fruto de dicha colaboración y del desarrollo conjunto de un proyecto de investigación en terapia celular, se concluyó que el empleo de films de alginato era adecuado para el cierre de fistulas pulmonares. Así, el alginato se demostró como un material biodegradable y biocompatible que era susceptible de emplearse en contacto con el pulmón, como, por ejemplo, en la administración controlada de fármacos quimioterapéuticos.

Por otra parte, en la búsqueda de nuevas vías de aplicación no parenterales de tratamientos quimioterapéuticos en cáncer de pulmón, se planteó el desarrollo de un sistema de administración de fármacos vía «*in situ*» mediante el uso de nanopartículas, las cuales, serían recirculadas, en el pulmón.

El objetivo de este trabajo se centra en carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) puesto que suponen la gran mayoría de casos de cáncer de pulmón y en más del 60% de los casos sobre expresan EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). El EGFR se ha convertido en un excelente objetivo terapéutico para tratar estos tumores.

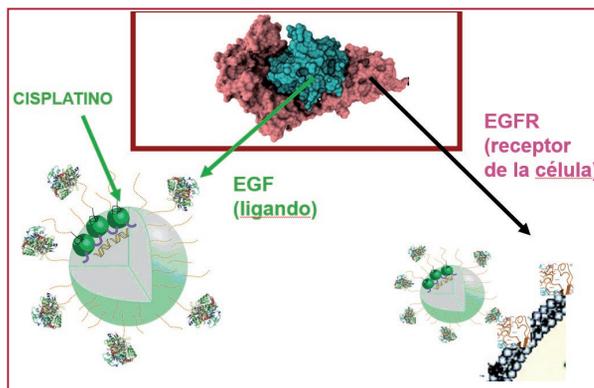
Los ligandos diana deben presentar alta afinidad por las células tumorales. Por ello, varias investigaciones han recurrido a utilizar rasgos únicos de células tumorales como receptores, generalmente antígenos. Esto produce una endocitosis que supera la resistencia a los fármacos en el citoplasma.

Las interacciones del factor de crecimiento epidérmico (EGF) con las células cancerosas representan una estrategia de orientación comúnmente utilizada, ya que las células cancerosas sobreexpresan receptores para nutrición para así mantener su metabolismo de rápido crecimiento. EGF ha demostrado que bloquea y reduce la expresión tumoral de EGFR.

Por tanto, se desarrollaron nanopartículas de un material biocompatible (alginato). En dichas partículas se incorporó en su superficie cisplatino, como agente quimioterápico, y como ligando específico (EFG) que reconoce específicamente a las células tumorales de este tipo de cáncer de pulmón.

El cisplatino es un agente quimioterapéutico de los más utilizados, en el tratamiento del cáncer de pulmón, siendo nuestro objetivo reducir la dosis necesaria para así disminuir

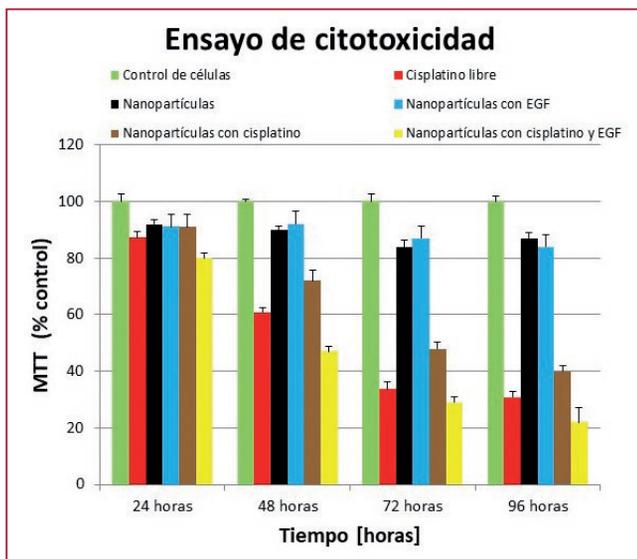
drásticamente los efectos secundarios que lleva asociados su aplicación y se han indicado con anterioridad.



| Figura 13. Representación esquemática de la nanopartícula y el reconocimiento específico a la célula tumoral |

Una vez que las nanopartículas fueron preparadas y caracterizadas se procedió a su validación *in vitro*.

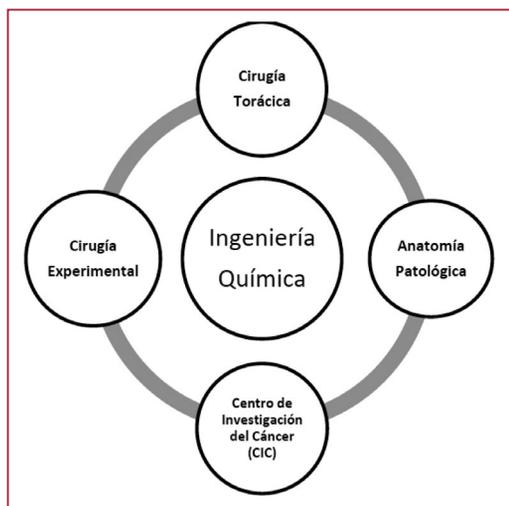
Los resultados experimentales obtenidos ponen de manifiesto su eficacia, así como su selectividad por las células tumorales de cáncer de pulmón de células no pequeñas, como se puede observar en la figura 14.



| Figura 14. Eficacia del tratamiento con nanopartículas |

A continuación y en colaboración con el servicio de Cirugía Torácica, Cirugía Experimental y Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Salamanca, así como con el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, se procedió a la validación de las nanopartículas *in vivo*. El esquema de colaboración se muestra en la figura 15. Todos los procedimientos con los animales se llevaron a cabo según la nor-

mativa española del uso de animales de experimentación (Real Decreto 1201/2005, del 10 de octubre).



| Figura 15. Esquema de la colaboración multidisciplinaria |

Para ello, se desarrollaron modelos en ratón en los que se generó un modelo animal de cáncer de pulmón de células no pequeñas. A dichos animales se les indujo el tumor de pulmón, y los tumores fueron resecaos dejando una pequeña cantidad de tumor. En la misma intervención se aplicó mediante un gel en la

zona afectada el tratamiento –in situ– de nanopartículas.

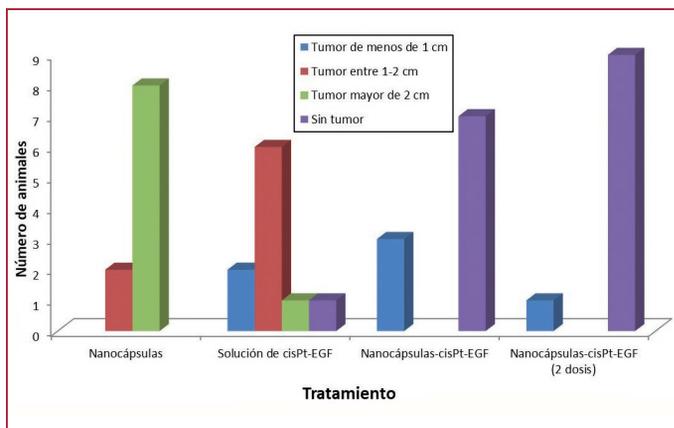
Después de 60 días de evolución con el tratamiento de nanopartículas se pudo comprobar:

- Que el material empleado para producir las nanopartículas, así como la concentración empleada no generaba respuesta inflamatoria ni tóxica en los animales.

Específicamente y como se muestra en la Figura 16, se observó:

- Que todos los animales sin tratamiento presentaron tumor y la evolución de su crecimiento era muy rápida, debido a la agresividad de la línea celular.
- En los animales tratados con una sola dosis de nanopartículas la respuesta terapéutica fue buena, dado que en el 70 % de ellos no apareció tumor, pero en el 30 % apareció de nuevo el tumor.
- Con el fin de mejorar la efectividad terapéutica se empleó en el tratamiento una segunda dosis de nanopartículas después de 4 semanas de evolución. Así los resultados mejoraron teniendo un 90% de los animales en los que no apareció el tumor

de nuevo y un 10% donde apareció el tumor de nuevo.



| Figura 16. Resultados *in vivo* del tratamiento |

Por tanto, puede decirse que los esperanzadores resultados obtenidos en los ensayos *in vivo* abren una nueva vía en tratamientos específicos de cáncer de pulmón.

*Metabolismo celular y nanotecnología:
nuevas terapias para tratamiento de cáncer*

En nuestro organismo, el oxígeno se encuentra en su forma más estable (O_2), sin embargo, en determinadas condiciones, principalmente por medio de reacciones bioquímicas redox, por fagocitosis, en una reacción inflamatoria controlada o por exposición a radiaciones ionizantes, rayos ultravioletas, contaminación ambiental, humo de cigarro, drogas, entre otras pueden producirse una serie de especies químicas (moléculas o radicales libres) altamente reactivas. [56]

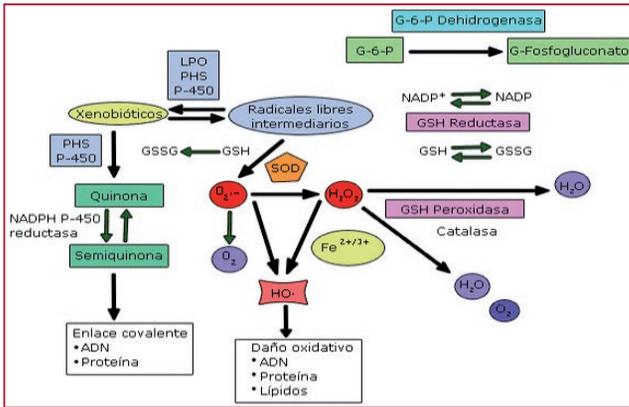
Cuando se produce un desequilibrio entre la producción de oxidantes y antioxidantes, aparece un estado conocido como *estrés oxidativo*, donde estas moléculas son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo, y en consecuencia, llegar a producir daño celular [57,58].

El incremento del estrés oxidativo puede resultar de:

- un aumento en la producción de precursores de radicales libres
- un aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS)

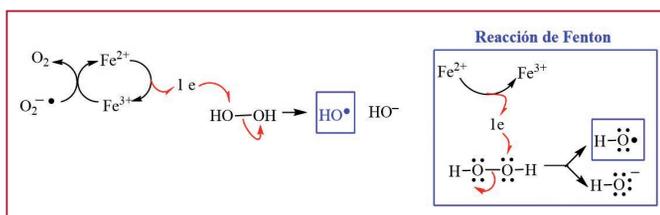
- un incremento de las catálisis para generar productos oxidantes,
- una reducción de los sistemas antioxidantes
- una combinación de todos ellos.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) presentan alta reactividad, dado que son capaces de reaccionar con una amplia gama de estructuras celulares, conociéndose que sus blancos fundamentales son los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas, las proteínas y los ácidos nucleicos (ADN) tal como se muestra en la figura 17 [58].



| Figura 17. Esquema del balance de reducción-oxidación en el cuerpo humano |

La reacción del H_2O_2 con estos iones metálicos reducidos Fe^{2+} , es conocida como reacción de Fenton y es una vía fundamental en la generación de la especie más reactiva y potente de todas las derivadas del oxígeno que es el ion hidroxilo, ($-\text{OH}$).



| Figura 18. Reacción de Fenton |

Desde hace algunos años es conocido que la ferropoptosis es un mecanismo de muerte celular causada por una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por el catión Fe^{2+} [59]. La concentración intracelular del mismo, al igual que la del Cu^{2+} , está muy regulada en el interior de los lisosomas y esto se debe, precisamente, a que cuando dicho catión se oxida a Fe^{3+} , el electrón que pierde reduce a las moléculas de H_2O_2 , naturalmente presentes en las células, y se generan radicales hidroxilo a través de la reacción de Fenton [60].

Se ha demostrado que una producción excesiva de ROS es fundamental para el desarrollo y progresión de los tumores malignos. Sin embargo, cuando el equilibrio de dichas especies de oxígeno se altera en las células tumorales, aumentando en gran cantidad la concentración de ROS, éstas entran en apoptosis [1-3].

En nuestro grupo, se ha desarrollado una línea de investigación que se fundamenta en la aplicación de polidomamina para hacer frente a este fenómeno. Entre otras propiedades es capaz de polimerizar generando unas nanopartículas que exhiben una gran capacidad de adsorción de iones metálicos, tales como Fe^{3+} , como se describirá a continuación.

Como consecuencia de todo ello, uno de los objetivos que perseguimos en nuestro trabajo, dada la demostrada elevada afinidad de las partículas de polidomamina por el Fe^{3+} , es conseguir desplazar el equilibrio hacia dicho catión a partir de su forma reducida (Fe^{2+}) en los lisosomas.

De esta forma, cuando las partículas sean endocitadas en las células tumorales, se liberarían numerosos electrones por el paso de Fe^{2+} a Fe^{3+} que participarían en la generación de ROS y por tanto, el consiguiente suicidio o apoptosis de las células tumorales.

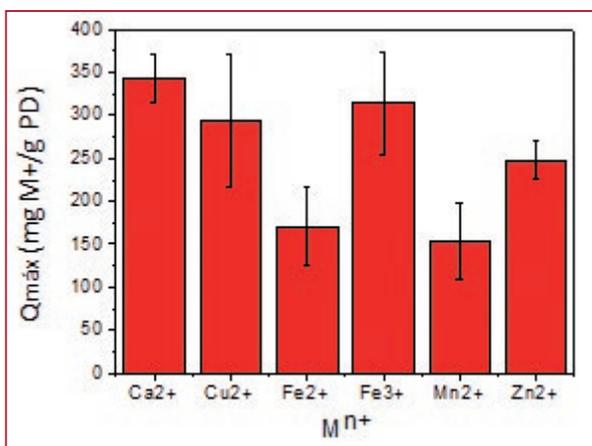
La polidopamina (PD), es un análogo sintético de la melanina con propiedades muy similares a las de estos polímeros naturales. Este producto ha ido adquiriendo una gran relevancia durante los últimos años en investigación, especialmente en la Ciencia de los Nanomateriales. El punto de inicio que propició dicha relevancia fue el descubrimiento del empleo de la polidopamina para el recubrimiento multifuncional de distintas superficies y [64], actualmente, una de las aplicaciones más importantes de este polímero es el diseño de nuevos sistemas de diagnóstico y terapéuticos de enfermedades como el cáncer [65,66].

Para dicho diseño, a parte de la habilidad de la polidopamina de recubrir superficies independientemente del sustrato, también son fundamentales otras dos propiedades de la misma: la primera de ellas, que se trata de un material biocompatible y [67], la segunda, que químicamente es muy versátil y presenta una gran afinidad por diversos cationes metálicos [66].

Esta última característica fue descrita por nuestro grupo de investigación en 2018 [68]. En dicha publicación, se describe la síntesis de nanopartículas de polidopamina de 220 nm de

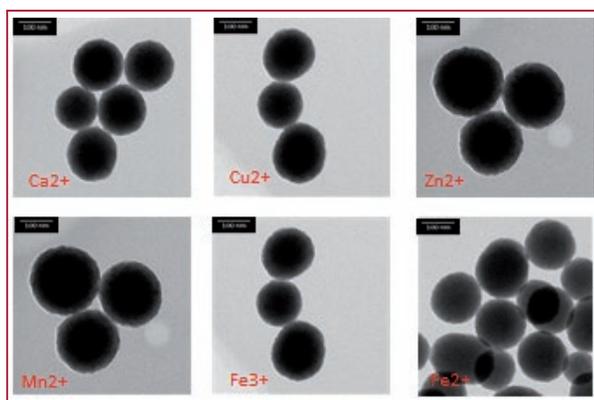
diámetro y su interacción con diferentes cationes metálicos (M^+) presentes en el cuerpo humano (Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} y Fe^{3+}) a pH 4.6.

Dicho valor de pH fue seleccionado porque es el que presentan los lisosomas, los orgánulos encargados de almacenar y degradar los cationes mencionados y, por consiguiente, de regular su concentración intracelular [69]. Estos resultados se muestran en la figura 19.



| Figura 19. Capacidad de adsorción de las partículas de polidopamina de diferentes cationes metálicos, presentes de forma natural en el cuerpo humano, al valor de pH lisosomal |

Además, se tomaron imágenes por microscopía electrónica de trasmisión (TEM) con el fin de comprobar si se había producido alguna modificación morfológica en la superficie de las partículas tras la adsorción, que se muestran en la figura 20.



| Figura 20. Imágenes de las partículas de polidopamina de diferentes cationes metálicos, presentes de forma natural en el cuerpo humano, al valor de pH lisosomal |

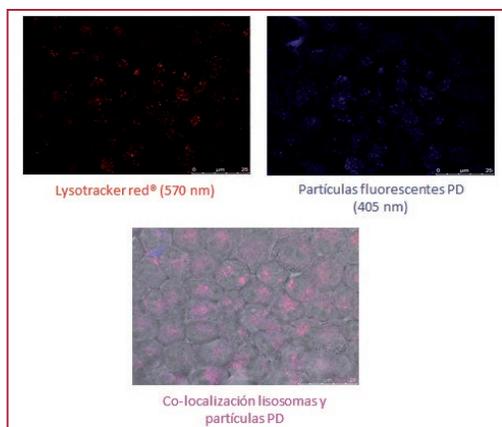
Como resultado de los experimentos realizados, se pudo comprobar que las partículas de polidopamina son capaces de actuar como transportadores de una gran variedad de cationes metálicos y que, dentro de estos, presentan

una gran afinidad por el Ca^{2+} , el Cu^{2+} y el Fe^{3+} , estando precisamente estos dos últimos cationes implicados en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de la química de Fenton [70], como se indicó anteriormente.

Por otra parte, al analizar los cambios morfológicos en la superficie de las nanopartículas cargadas con cationes por TEM, se observó que no había diferencias significativas excepto en el caso del Fe^{3+} , cuya adsorción le confería un aspecto más esponjoso a las partículas. Este hecho se debe a que la manera de acomplejarse de los cationes es diferente y, por ello, también se hizo un estudio tentativo en el trabajo de los posibles sitios de adsorción de los cationes en las partículas de polidopamina por espectroscopia infrarroja [68].

Posteriormente, se comprobó por microscopía confocal (CLSM) que las partículas de polidopamina eran internalizadas en las células por un proceso de endocitosis y que acababan en el interior de estos orgánulos. Para dicha comprobación, se sintetizaron partículas de polidopamina fluorescentes de unos 100 nm de diámetro, y se trataron con ellas células de una línea de carcinoma de mama humano (BT474).

Al tomar las imágenes correspondientes se encontró que, efectivamente, las partículas eran internalizadas sin problema en el citoplasma de estas células y, al usar un marcador fluorescente lisosomal (Lysotracker Red®), se observó que existía una co-localización entre la señal del mismo y la de las partículas, probando que eran almacenadas en estos orgánulos (figura 21).



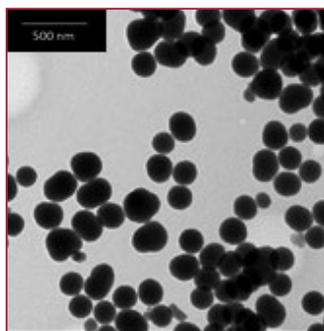
| Figura 21. Imágenes de CLSM que demuestran que las partículas de polidopamina que son internalizadas en el citoplasma celular permanecen en los lisosomas de las células (BT474) tratadas con ellas |

Tal y como se ha mencionado, los lisosomas son los centros reguladores de la concentración

de cationes metálicos libres, por los que la polidopamina presenta una gran afinidad.

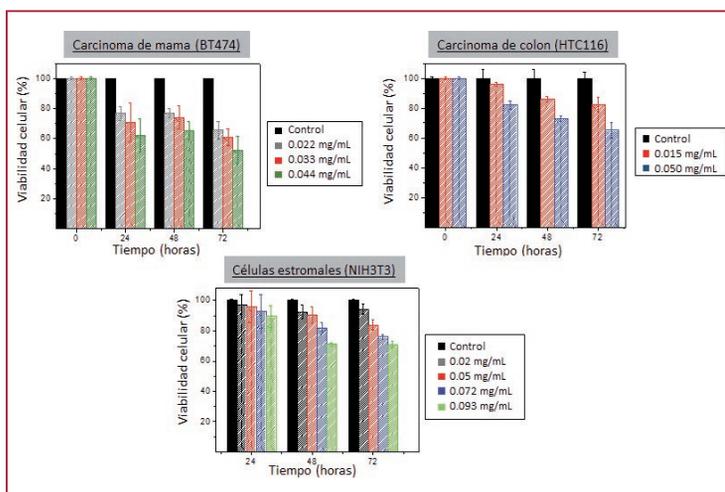
Por este motivo, como siguiente paso, se decidió estudiar si el tratamiento con partículas de polidopamina y con partículas de polidopamina cargadas con cationes tenía algún efecto sobre la viabilidad celular y, por consiguiente, si podrían emplearse como un nuevo sistema con propiedades antiproliferativas.

Con dicho fin, se sintetizaron de nuevo partículas de 100 nm de tamaño (figura 22) y se trataron con ellas tanto células humanas de carcinoma de mama (línea BT474) y de carcinoma de colon (línea HTC116) como células sanas estromales (línea NIH3T3).



| Figura 22. Imágenes de TEM de las partículas de polidopamina de 100 nm de tamaño |

De esta manera, se pudo demostrar que las partículas de polidopamina eran capaces de reducir la viabilidad de las tres líneas celulares mencionadas y de cómo presentaban un efecto antitumoral más específico cuando las células se trataban con concentraciones menos elevadas de partículas (figura 23).



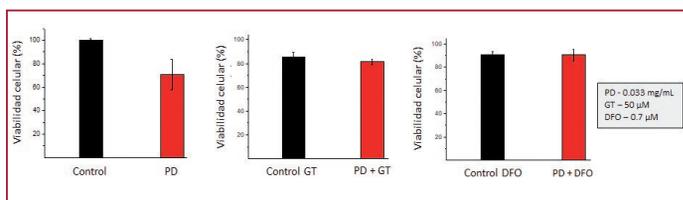
| Figura 23. Resultados de los ensayos MTT obtenidos al tratar con diferentes concentraciones de partículas de polidopamina de 100 nm células de las líneas BT474, HTC116 y NIH3T3.

Para la obtención de los mismos se aplicó el protocolo descrito en Nieto et al., 2018 [68] |

Además, en dicho trabajo, se realizaron unos segundos ensayos MTT en los que se trataba de forma simultánea a células de la línea BT474 con partículas de polidopamina y con deferoxamina (DFO) y glutatión (GT) (figura 24).

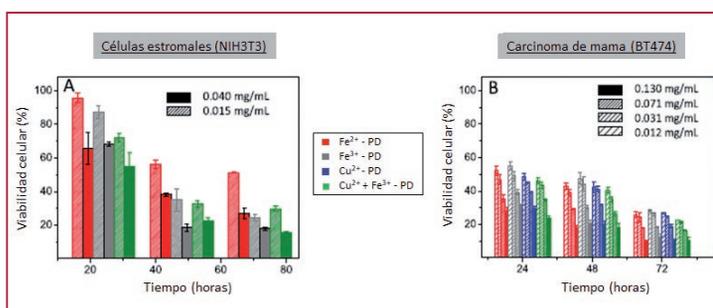
Al ser estos dos compuestos agentes quelantes de hierro, se pretendía determinar si el efecto antiproliferativo de las partículas de polidopamina se producía precisamente por el «secuestro» de este catión en los lisosomas.

En efecto, se comprobó que el tratamiento con los agentes quelantes causaba una inhibición por sustrato del efecto de reducción de la viabilidad celular de las partículas de polidopamina.



| Figura 24. Resultados de los ensayos MTT obtenidos 24 horas después de tratar simultáneamente con partículas de polidopamina (100 nm) y con GT o DFO células de las líneas BT474, y que demuestran que el hierro podría estar implicado en su efecto antiproliferativo |

Finalmente, en Vega et al., 2018 [71] pueden encontrarse los resultados de un tercer y último ensayo de viabilidad celular de las partículas de polidopamina «cargadas» con cationes metálicos, realizado en las líneas BT474 y NIH3T3 (figura 25).



| Figura 25. Resultados de los ensayos MTT realizados con distintas concentraciones de partículas de polidopamina cargadas con cationes metálicos |

En ellos puede observarse que, cuando las partículas de polidopamina adsorben cationes metálicos, su efecto antiproliferativo es mucho más notable y no es específico, sino que se produce igual en las células tumorales y en las sanas.

La causa posiblemente sea el desequilibrio en la concentración de cationes que se produce en los lisosomas tras el tratamiento con estas partículas, que desemboca en la generación de niveles anormales de ROS, y pone de manifiesto que el empleo de este tipo de partículas como nuevos sistemas de diagnóstico podría tener importantes efectos secundarios si no se hacen las consideraciones adecuadas.

Este problema puede evitarse mediante la incorporación de un anticuerpo monoclonal para dirigir estas nanopartículas a células tumorales sin afectar a las sanas, trabajo que se está realizando actualmente en nuestro grupo en colaboración con el Prof. Joaquín Moran y su grupo del Departamento de Química Orgánica.

Además, se pretende incorporar un fármaco quimioterápico con el fin de mejorar la eficacia del potencial tratamiento.



| V. CONCLUSIONES |

EN ESTOS TIEMPOS de oscuridades premeditadas y falta de precisión en el lenguaje, «*Hoy en día hacerse entender es cometer un delito*» decía Oscar Wilde, he tratado a lo largo de este discurso, de mostrarles la importancia de la transferencia de conocimiento entre disciplinas y cómo el aprovechamiento del acervo común permite la aparición de nuevos descubrimientos, de enorme importancia para superar nuevos retos.

Ejemplo de ello, es la contribución de la Ingeniería en Medicina. Les he expuesto tan sólo algunos ejemplos con los que se ha tratado de dejar clara su aplicabilidad a enfermedades de gran impacto social como el cáncer. Su importancia futura será, sin duda, aún mayor. La revolución biomimética es una realidad y tendrá una influencia decisiva en la mejora de la calidad de vida de la sociedad.

Sin embargo, para avanzar en la misma, es imprescindible superar las limitaciones, tanto históricas como organizativas de la enseñanza actual, basada únicamente en el rígido y clásico esquema disciplinar. La perspecti-

va transdisciplinar complementaria nunca ha conseguido disponer de raíces suficientemente fuertes en el sistema Universitario.

Desde la creación de las primeras Universidades y en la enseñanza medieval, se estableció la fragmentación de los saberes en diferentes disciplinas por razones prácticas. Esta concepción ha permanecido hasta nuestros tiempos actuales.

El desarrollo de las estructuras disciplinares de pensamiento dentro de las Universidades durante el siglo XIX produjo al mismo tiempo «entendimiento y ceguera». Entendimiento porque se realizaba un análisis cada vez más profundo en materias gradualmente más específicas. Pero también ceguera, ya que esta especificidad se ha conseguido a expensas de perder una visión más global.

El siglo XX puede considerarse como el de la hiper-especialización. Mediante la división progresiva del trabajo, el ser humano ha alcanzado cotas inimaginables de progreso económico e intelectual.

Sin embargo, la especialización ha acabado por convertirse más en institucional que en una

verdadera demanda intelectual. Temas como, el mal funcionamiento de los sistemas de investigación, modelos de financiación, o los avances en la carrera profesional individual, conducen a magníficos expertos en áreas cada vez más pequeñas.

La trans-disciplinariedad, las excursiones fuera de los ámbitos reconocidos como propios por una disciplina, son normalmente penalizados en aras del mantenimiento de un orden institucional excesivamente estático.

En mi opinión, la investigación de calidad no es la que mejor se alinea con los cánones al uso, sino la que abre nuevas perspectivas de futuro. Es aquella que hace honor a la frase de Einstein «*La mente intuitiva es un regalo sagrado y la mente racional su fiel sirviente. Hemos creado una sociedad que honra al sirviente y ha olvidado el regalo*».

Para finalizar mi intervención me gustaría citar a Flaubert. En su obra *L'éducation sentimentale* [72] presenta al final, un diálogo entre Frédéric y su amigo Deslauriers que puede inspirar este final de mi lección inaugural. Frédéric atribuía sus males a su conducta alejada de la

línea recta, mientras que Deslauriers se lamentaba de su exceso de rectitud. *«Yo tenía demasiado de lógico y tú de sentimental».*

En la complementariedad de los intereses y las motivaciones, y en el sentido integrador, que, en mi opinión, debe tener la investigación universitaria, se encuentran poderosas razones para que quien quiera contribuir a la causa colectiva, con su trabajo y su dedicación, tenga cabida. El resto será el azar, las circunstancias y la época en la que nos toca vivir, como decía
Gustave Flaubert.

| VI. AGRADECIMIENTOS |

PARA CONCLUIR, es de justicia reconocer y agradecer en este momento a todas aquellas personas, colectivos e instituciones, que han sido partes esenciales de mi vida personal y profesional y que han contribuido decisivamente a mi formación y a mi sentido crítico. En primer lugar y de forma especial, a mi marido y maestro, el Profesor Galán.

También quisiera agradecer el apoyo y confianza de tantas instituciones, grupos y personas que han posibilitado nuestro trabajo. No sólo financiándolo, sino sobre todo comprendiéndolo o sustentándolo con sus conocimientos complementarios, datos imprescindibles, críticas constructivas y, en definitiva, contribuyendo a su crecimiento.

Por supuesto, un agradecimiento especial merecen, los miembros de mi grupo de investigación por su fidelidad, esfuerzo, convicción en los objetivos comunes y, aún más importante, por su amistad. Siempre lo digo porque lo creo firmemente: son ellos los artífices reales de los pequeños logros que hayamos podido conseguir como colectivo durante estos últimos años

y, desde luego, los protagonistas de los desarrollos y resultados que les he mostrado en esta lección.

Finalmente, gracias a todos ustedes por su asistencia a este acto académico y por escuchar pacientemente, este discurso.

Muchas gracias

| VII. BIBLIOGRAFÍA |

1. Galan, M.A., *Ingeniería Química: de la química industrial a las nuevas tecnologías*. Ediciones Universidad de Salamanca (1991).
2. Bordieu, P., *El oficio del científico*. Barcelona: Anagrama (2003).
3. Crombie, A., *Historia de la ciencia*. Madrid: Alianza Editorial (2000).
4. Etcheverría, J., *Ciencia y valores*. Barcelona: Destino (2002).
5. *Filosofía de la ciencia*. Madrid: Akal (1995).
6. Estany, A., *Introducción a la filosofía de la ciencia*. Barcelona: Crítica (1993).
7. Gribbin, J., *Historia de la ciencia*. Barcelona: Crítica (2002).
8. HIPÓCRATES. «*Airs, waters, places*». *El desafío de la epidemiología*. Washington: OPS (1994).
9. Düring, J., *Aristóteles*. (Trad. B. Navarro). México: Ed. UNAM (1987).
10. Kragh, H., *Introducción a la historia de la ciencia*. Barcelona: Crítica (1989).
11. Kuhn, T., *La estructura de las revoluciones científicas*. México: Fondo de Cultura Económica (1975).
12. Laín, P., *Historia de la medicina moderna y contemporánea*. Madrid: Editorial Científico-médica (1963).
13. Hornung, E., *Los agujeros negros vistos desde el interior*. (Trad. F. Patán). Diógenes. 1997. N.º 65 (1997).

14. Laín Entralgo, P., *Historia de la medicina*. Barcelona: Ed. Salvat; 1978.
15. Arcieri, JP., *Alcmeón of Crotona and the Pythagorean School*. Nueva York: Ed. Paoella; 1937.
16. Castiglioni, A., *A history of Medicine*. (Trad. E. B. Krumbhear). Nueva York: Ed. Alfred A. Knopf (1946).
17. Clayton, M., *Leonardo da Vinci. The anatomy of man*. Boston: Little Brown & Co. (1992).
18. Pazzini, A., *Leonardo nella storia della cardiologia*. Florencia: Edizioni Mediche Italiane (1959).
19. Mattioli, M., *La scoperta della circolazione del sangue*. Nápoles: Edizioni Scientifiche Italiane (1972).
20. Santorio, S., *De statica medicina aphorismorum sectionibus septem comprehensa*. Venecia (1614).
21. Castiglioni, A., *A history of Medicine* (Trad. E. B. Krumbhear). Nueva York: Ed. Alfred A. Knopf; 1946. p. 458 (1946).
22. De Micheli, A., *El método científico en cardiología*. Arch Inst Cardiol Mex (1997).
23. Harvey, W., *Disputations touching the generation of animals*. (Trad. del latín al inglés por G. Whitteridge). Oxford: Ed. Blackwell (1981).
24. J. D. Bronzino, *The Biomedical Engineering Handbook*, CRC Press: Boca Raton FL (1995).
25. R. B. Bird, N. E. Stewart and E. N. Lightfoot, *Transport Phenomena*, John Wiley and Sons, New York (1960).

26. William R. Milnor, Williams & Wilkins, *Hemodynamics*, Baltimore (1989).
27. Yoganathan, AP et al. *Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: Applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques.* J Am Coll Cardiol;12:1344-1353 (1988).
28. George, A. Truskey, Fan Yuan, David F. Katz. *Transport Phenomena in Biological Systems*. Pearson Prentice Hall Bioengineering. (2003).
29. «Las cifras del cáncer en España 2017», SEOM Sociedad Española de Oncología Médica (2017).
30. «Control del cáncer. Aplicación de los conocimientos», *Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces*, Organización Mundial de la Salud (2007).
31. Granados García, M., Arrieta Rodríguez, O., Cantú de León, D., «*Oncología y cirugía. Bases y principios*», Manuel moderno, Instituto Nacional de Cancerología (2013).
32. Jakab, Z., World Health Organization, «*The cancer burden in the European Union and the European Region: the current situation and a way forward*», Director of the World Health Organization's Regional Office for Europe, Informal meeting of Health Ministers, Bruselas, Bélgica (2010).
33. Instituto Nacional del Cáncer NIH, «*Inmunoterapia: Uso del sistema inmunitario para tratar el cáncer*».
34. Tortora, G. J., Derrickson B., «*Principios de anatomía y fisiología 11 Ed.*», Editorial Panamericana (2006).
35. Díaz-Rubio, E., García-Conde, J., «*Oncología Clínica Básica*», Arán Ediciones S.A. (2000).

36. Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J., «*Basic & Clinical Pharmacology 12^{ed}*», Lange McGraw-Hill (2012).
37. Marusic, M., «*Mathematical models of tumor growth*», Departamento de matemáticas, Universidad de Zagreb, Croacia (1996).
38. Sbiety, H., Younes, R., «*Review of optimization methods for cancer chemotherapy treatment planning*», Computer Sciences Systems Biology, Universidad de Versailles, Francia (2015).
39. Skipper, H., Schabel, F., Wilcox, W., «*Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia*», Cancer Chemother Rep (1964).
40. Benzekry, S. et al., «*Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth*», Research article, PLoS Comput Biol (2014).
41. Rivas Cañas, M., «*Modelo multi-fase para el crecimiento tumoral en la fase avascular neoplásica: una hipótesis quorum sensing en los autoinductores tumorales*», Facultad de Matemáticas y Estadística, Universidad Politécnica de Cataluña (2010).
42. Araujo, R.P., McElwain, D.L.S., «*A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling*», Bulletin of Mathematical Biology, School of Mathematical Sciences, Queensland University of Technology, Australia (2004).
43. Álvarez Suárez, A., «*Modelización. Computación y matemáticas contra el cáncer*», Universidad de Alcalá (2013).

44. Cameron, D.A., «*Mathematical modelling of the response of breast cancer to drug therapy*», Journal of Tizenrenrol Medicine. Vol. 2 (1997).
45. Chang, A.E. et al., «*Oncology: an evidence-based approach*», Springer Science and business media (2007).
46. Barbolosi, D., Iliadis, A., «*Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy: a simulation study using a PK-PD model*», Computers in Biology and Medicine, Pergamon (2001).
47. Clynes, M., «*Multiple Drug Resistance in Cancer 2: Molecular, Cellular and Clinical Aspects*», Kluwer Academic, Boston (1998).
48. Iwasa, Y., Novak, M.A., Michor, F., «*Evolution of resistance during clonal expansion*», Genetics April 1, vol. 172 no. 4 (2006).
49. Komarova, N., «*Stochastic modeling of drug resistance in cancer*», Journal of theoretical biology, Elsevier (2006).
50. Panetta, J.C., «*A mathematical model of drug resistance: heterogeneous tumors*» (1996).
51. Tomasetti, C., Levy D., «*An elementary approach to modeling drug resistance in cancer*» (2009).
52. Sotolongo-Grau, O., «*ISTER: Nuevo índice oncológico que optimiza los tratamientos radioterápicos y sus implicaciones en la planificación de servicios de oncología radioterápica*», Tesis doctoral, UNED (2009).
53. Isaeva, O.G., Osipov, V.A., «*Different strategies for cancer treatment: mathematical modeling*», Bogoliubov Laboratory of Theoretical Physics, Joint Institute for Nuclear Research, Russia (2008).

54. Nieto, C., Centa, A., Rodríguez-Rodríguez, J., Pardiella, A. and Martín del Valle, E. «*Paclitaxel- Trastuzumab Mixed Nanovehicle to Target HER2-Overexpressing Tumors*». *Nanomaterials*, 9 (2019).
55. Román, J.V., Galán, M.A. and Martín del Valle, E. «*Preparation and preliminary evaluation of alginate cross-linked microcapsules as potential drug delivery system (DDS) for human lung cancer therapy*». *Biomedical Physics & Engineering Express*. June 8 (2016).
56. Lemens, MR. «*Free radicals in chemical carcinogenesis*». *Klin.Wochenschr*;69(21-23):1123-34 (1991).
57. Price, MA., Tullius, TD., «*Using hydroxyl radicals to probe ADN structure*». *Methods Emzimol*, 212:194-219 (1992).
58. Jaruga, P., Dizdaroglu, M. «*Repair of products of oxidative ADN base damage in human cells*». *Nucleic Acids Res* 24:1389-94 (1996).
59. Okamoto, K., Toyokuni, S., Kim, WJ., Ogawa, O., Kakehi, Y., «*Overexpression of human mutT homologue gene messenger RNA in renal cell carcinoma: evidence of persistent oxidative stress in cancer*». *Int J Cancer*; 65:437-41 (1996).
60. Shi, X., Jiang, H., Mao, Y., Ye, J., Saffiotti, U., «*Vanadium (IV)-mediated free radical generation and related 2'-deoxyguanosine hydroxylation and ADN damage*». *Oncology*; 106:27-38 (1996).
61. Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E. et al. «*Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death*». *Cell*, 149, 1060-1072 (2012).

62. Yang, W.S. and Stockwell, B.R., «*Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis*» Chem. Biol., 15, 234-2345 (2008)
63. Liou, G.Y. and Storz, P., Free Rad. Res., «*Reactive oxygen species in cancer*», 44(5) (2010).
64. Lee, H., Dellatore, S.M., Miller, W.M., Messersmith, P.B., «*Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings*» Science, 318, 426-430 (2007).
65. Cho, S., Park, W., Kim, D.-H., «*Silica-Coated Metal Chelating-Melanin Nanoparticles as a Dual-Modal Contrast Enhancement Imaging and Therapeutic Agent*» ACS Appl. Mater. Interfaces, 9, 101-111 (2017).
66. Ge, R., Lin, M., Li, X., Liu, S., Wang, W., Li, S., et al. «*Ionic Modification Turns Commercial Rubber into a Self-Healing Material*» ACS Appl. Mater. Interfaces, 9, 19706-19716 (2017).
67. Liu, Y., Ai, K., Liu, J., Deng, M., He, Y., Lu, L., «*Sp² C-dominant N-doped carbon sub-micrometer spheres with a tunable size: a versatile platform for highly efficient oxygen-reduction catalysts*» Adv. Mater. 25, 1353-1359 (2013).
68. Vega, M., Nieto, C., Marcelo, G., Martín del Valle, E. M., «*Cytotoxicity of paramagnetic cations-Loaded polydopamine nanoparticles*» Colloids Surf. B, 167, 284-290 (2018).
69. Ding, L., Zhu, X., Wang, Y., Shi, B., Ling, X., Chen, H., et al. «*Melanin/polydopamine-based nanomaterials for biomedical applications*» Nano Lett., 17, 6790-6801 (2017).

70. Dixon, S. J., Stockwell, B.R., «*Ferroptosis: death by lipid peroxidation*» *Nat. Chem. Biol.* 10, 9-17 (2014).
71. Nieto, C., Vega, M., Marcelo, G., Martín del Valle, E.M., «*Polydopamine nanoparticles kill cancer cells*» *RSC Adv*, 8, 36201-36208 (2018).
72. Flaubert, G. «*L'Education Sentimentale*», Gallimard (2005).

Esta Lección Inaugural se terminó de imprimir
en Salamanca el día 10 de agosto de 2019,
festividad de San Lorenzo.



