

# Metal-nanopartikulen erabilera nanoteknologia farmazeutikoan

(The use of metallic nanoparticles in pharmaceutical nanotechnology)

Luz Fidalgo Mayo\*

Kimika Organikoa eta Ezorganikoa Saila. Farmazia Fakultatea.  
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz

**LABURPENA:** Norio Taniguchi zientzialari japoniarrak erabili eta definitu zuen lehenengo aldiz nanoteknologia hitza, 1974. urtean. Handik aurrera, mikroskopia elektronikoren aurrerapausoak bultzatuta, gorenean izan da ohiz kanpoko den teknologia berri hau. Nanoteknologia materia eskala atomikoan kontrolpean izatean datza eta, teknologia hau erabilita, etorkizunean garapen izugarria izango da gure bizitzako alderdi askotan. Azken hogeitau urteotan medikuntza eta farmazia arloetan nanoteknologiaren abantailak aztertu dituzte ikerlan ugari eta gaur egun emaitza ikusgarriak ari dira agertzen. Artikulu honetan haietariko batzuk aurkezten dira, metal nanopartikuletan, nagusiki, arreta jarritz.

**HITZ GAKOAK:** nanoteknologia, nanomedikuntza, farmakoa.

**ABSTRACT:** *In 1974, Japanese scientist Norio Taniguchi first used and defined the nanotechnology word. Since then, driven by advances in the electron microscope, this fascinating new technology has only just prevailed. Nanotechnology is about controlling matter on an atomic scale and using it will lead to tremendous development in many aspects of our lives in the future. Numerous studies in the field of medicine and pharmacy in recent years have examined the advantages of nanotechnology, being the results impressive. This article presents some of them, focusing mainly on metallic nanoparticles.*

**KEYWORDS:** *nanotechnology, nanomedicine, drug.*

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Luz Fidalgo Mayo. Kimika Organikoa eta Ezorganikoa Saila. Farmazia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) (Vitoria-Gasteiz). – [marialuz.fidalgo@ehu.eus](mailto:marialuz.fidalgo@ehu.eus) – <https://orcid.org/0000-0001-9897-1005>

**Nola aipatu / How to cite:** Fidalgo Mayo, Luz (2023). «Metal-nanopartikulen erabilera nanoteknologia farmazeutikoan». *Ekaia*, 44, 2023, 101-125. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24198>).

Jasotze-data: 2022, uztailak 6; Onartze-data: 2023, urtarrilak 18.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## 1. SARRERA

Antoine Saint-Exupery-k, 1943an, «El Principito» izenburuko eleberrian, *funtsezkoa ikustezinean dagoela* aipatu zuen. Zientzia arloan nanoteknologian dugu hitz hauen isla, haren aztergaia txikia baino txikiagoa, ikusezina dena, baita. Eskala nanometrikoan dagoena giza ile bat baino ehun mila aldiz txikiagoa da. Pentza dezagun nanometro bat  $10^{-9}$  m dela, metro bat mila milioi partetan banatzean geratzen dena. Sinestezina dirudi hain txikia den zerbait materia maneiatzeko gakoa izatea.

Nanozientziak gutxienez 1 eta 100 nanometro bitarteko egiturak azertu, ulertu eta gugana helarazten ditu, eta Nanoteknologia da ezagutza horren aplikazioa.

Gure bizitzan uste dugun baino arlo gehiagotan dugu aplikagarria nanoteknologia, besteak beste, energia, aisia, ingeniari-tza, ingurumen-zientzia, elikagaigintza, medikuntza, bioteknologia eta farmazia, 1. irudian ikusten den bezala. Hainbat diziplina biltzen dira nanoteknologian, zeharkako zientzia izanik, susmaezin diren atak irekitzen baititu molekulekin banaka aritzeak. Iraultza bat iritsi da zientzian nahiz teknologian: txikiaren iraultza, ikusezinarena, hain zuzen ere.



**1. irudia.** Nanoteknologiaren aplikazio nagusiak [1].

Nanoteknologia interes handiena pizten duen eremuetako bat da XXI. mendeko ikerkuntzan. Haren aurrerapenei esker, nanomaterialen bidez mundu mailako arazo ugari konpon daiteke; esaterako, gaixotasunen diagnosia eta tratamenduak, txertoen garapena, uraren garbiketa, hidrogenoren bilketa energi iturri gisa, elikagaiak alferrik galtzea, bakterio supererresistenteak suntsitzea, eta abar. Are gehiago, SARS-CoV-2 (COVID-19)-ren agerpena murrizteko sortutako txertoen batzuk nanoteknologian oinarritzen dira [2].

Nanoteknologiak biltzen dituen arloetatik garrantzitsuenetako bat nanoteknologia farmazeutikoa da, eta artikulu honen helburua hurbilketa bat egitea da, jakitera ematearekin batera zer onura eta aplikazio espero daitekeen gaur egun eta etorkizunean nanomaterialen arlo biomedikoetan, farmakologian zein medikuntzan.

Farmakoen ekoizpena milioika dolar mugitzen dituen industria bat da eta talde farmazeutiko guztiak hobekuntzak bilatzen ari dira, ekoizpenaren eraginkortasunari begiratuz eta medikamentu ez kaltegarrien bila. Bestalde, lehia itzela denez, premiazkoa da berrikuntza, eta, ildo horretatik, dudarik gabe erabilgarria da nanoteknologia farmakoen ekoizpena eta kalitatea hobetzeko.

## **2. NANOTEKNOLOGIAREN OINARRIAK**

Errealitateak, maila atomikoan, oso bestelako ezaugarriak ditu guk ikusten dugun makromunduarekin alderatuta, eta zoragarriak dira etorkizunerako nanoteknologiak eskaintzen dituen aukerak, haietariko batzuek, oraingoz, fikziozko zientzia badirudite ere. Hori dela eta, askotan, nanoteknologia disruptiboa dela esaten da, orain dela urte batzuk pentsaezina zen modu batez konpon ditzakeelako gure munduaren arazo larri asko. Nanoteknologia 1-100 nm bitarteko egitura atomikoak zein molekularrak kontrolatzeaz eta ezaugarritzeaz arduratzen da, hain tamaina txikia izateagatik propietate eta funtzio berriak dituzten material, tresna eta sistema berriak lortzeko bide baitira.

Nanoeskalaren objektuak ugaztunen zelulak baino 100-10.000 aldiz txikiagoak dira. Honako definizioa ematen dute batzuek nanometroaz: nanometroa luzerako eskalaren tresna artifizial txikienek eta mundu naturalaren atomoek eta molekulek bat egiten duten puntu magikoa da. Aipagarria da bizitza 2-5 nm-ko dimentsioetan sustatzen dela, gure DNAREN dimentsioak tarte horretakoak baitira.

Nanoteknologiaren aitzindaritzat hartzen da 1965ean Fisikako Nobel saria irabazi zuen fisikaria, Richard Feynman estatubatuarra. 1969an Fisika Elkarte Amerikarrean «There is plenty of room at the bottom» hitzaldi

ezaguna eman zuen, material nanometrikoek irekiko zituzten aukerei buruz aurreikuspenak eginez. Feynmanek materia eskala atomikoan manipulatzeari lortuz gero egingo ditugun aurrerapausoak itzelak izango direla aurrean zuten. Gaur errealitate dira berak auresandako asko.

Nanoteknologia kontzeptua 1974an proposatu zen lehenengo aldiz, eta Norio Taniguchi japoniarri zor diogu. Geroago, mikroskopiako teknika berrien garapenari eta fullerenoren deritzon aurkikuntzari esker nanoteknologiak aurrerapauso izugarria egin zuen. Fullerenok karbono atomoz osatutako futbol-baloi nanometrikoak dira eta karbono  $sp^2$  eta  $sp^3$  hibridoak dituzte. Medikuntzan aplikazio asko dituzte: antioxidatzaileak, antibakterianoak eta bioaktiboen finkatzaileak, barruko espazioan sustantziak garraiatu ditzaketelako (2. irudia).



**2. irudia.** Fullerenok  $C_{60}$ , hogen hexagonoz eta hamabi pentagonoz osatuta [3].

Nanoteknologiaren helburu nagusienetako bat giza garapena eta bizikaltatearen hobekuntza sustatzea dela esan daiteke. Ondorioz, askotariko arloekin du lotura; besteak beste, ingeniari, elektronika, medikuntza, farmazia-industria, edo elikagaien industria. Nanozientziak eta nanoteknologiak hainbat aztergai biltzen dute, hala nola kimika, fisika, medikuntza, biologia eta ingurumen zientziak, besteak beste. Nanoteknologia horietara guztietara zuzentzen da eta guztietatik elikatzen da. Horregatik, nanoteknologiari buruz hitz egitean diziplina anitzekoa eta zeharkakoa dela esan ohi da.

Gaur egun, nanoteknologia egitean nanopartikulak (NP) erabiltzen dira askotan, baina gure planetan betidanik existitu dira eta, abibide gisa, hor daude kea, kedarra edo mikroorganismo biologikoak, birusak eta bakterioak. Are gehiago, antzinako zibilizazioetan erabiltzen zituzten. Adibidez, egiptoarrek eta txinatarrek berun sulfuro nanopartikulak (PbS-NP) erabiltzen zituzten, bai sendatzeko bai koloratzaile gisa [4]. Otzi momiak, Europako momia natural zaharrenak, dituen tatuajeetan titanio nanopartikulak (Ti-NP) dauzka, sendatzeko asmoz erabiliak, uste denaren arabera.

1857. urtetik aurrera dakigu Erdi Aroko katedraleetako bidrieren koloreak urrezko nanopartikulei (Au-NP) (kolore gorria) eta zilarrezko nanopartikulei (Ag-NP) (kolore horia) zor dizkiegula. Laburbilduz, gizakiok nanopartikulekin antzinatek bizi garela esan daiteke, baina XX. mendearen amaiera arte ez ditugu eskura izan beharrezkoak diren tresnak eskala atomikoan murgiltzeko. Gaur egun, atomoak ikusi, ikutu eta mugitu ditzakegu!

NPak kanpoko dimentsio batean edo gehiagotan 1-100 nm bitarteko atomoez eta molekulez osatzen dira. Lehenengo sorkuntzakoak (100-10 nm artean) eta bigarrenekoak (10-1nm artean) bereizten dira. Azken horiei *quantum dot* (QD) izena ematen zaie. Oro har, NPak egitura artifizialak dira, osaturik daudenak karbonoz, urrez, zilarrez, zinkez, kobrez, titanioz, burdinaz, silizioz eta selenioz besteak beste, baita horien guztien oxidoz ere. Ikusten denez, mota askotako metal-nanopartikulak daude, eta dituzten ezaugarriak tamainaren, formaren eta gainazalaren mende daude. NPen sintesi bideei dagokienez, fisikoak, kimikoak edo biologikoak izan daitezke, azken horiek direlarik ingurumenerako abegitsuenak, errentagarrienak eta energia-gastu txikienekoak.

Baina zergatik berezitasun hau? Tamaina-murritzapenarekin batera ikusgarri bihurtzen dira homologo makroskopikoek ez dituzten propietateak; horretan datza duten interesa. Honako propietate hauek aipatuko ditugu:

1. Tamaina murriztean sortutako egituran askoz handiagoa da gainazal/bolumen erlazioa; izan ere, gainazaleko atomoak kantitate handiagoan daude bolumen unitatearekiko. Hori dela eta, erreaktibotasuna izugarri handitzen da eta eraginkortasuna indartzen, materia kantitatea txikiagoa izan arren. Izan ere, gainazalean handiagoa da atomo kopurua.
2. Eskala nanometrikoan, materiaren portaera efektu kuantikoek baldintzaten dute; eragina dute haren propietate optikoetan, elektrikoe-tan nahiz magnetikoetan. Adibideak: urrea gorri bihurtzen da; siliz-zea, berriz, fluoreszente, eta zink oxidoak gardetasuna erakusten du, besteak beste.
3. Molekulak banatzen diren moduak eragina du haien propietate mek-anikoetan eta erreaktibotasunean, duten tamaina txikiak gai egiten baititu neurri oso txikiko lekuetan zehar iragateko eta geratzeko.

### **3. NANOMEDIKUNTZA ETA NANOTEKNOLOGIA FARMAZEUTIKOA**

Esan denez, gure osasunean duten eragina ikusita, nanomedikuntza eta nanoteknologia farmazeutikoa gai nagusi dira gero eta ikerketa gehiago-

tan. Honen harira, Ralph Merkle deritzon zientzialari ospetsuaren esanetan, «nanoteknologiaren aurrerapausoak erabiliz, sendatze-teknologiaren kalitatea hobetzeko gai izanez gero, gastu ekonomiko txikiaz gutxitu ahalko ditugu gaur egun irauten duten osasun-baldintza kaltegarriak eta giza sufrimenduaren maila [5]. Segidan, erlazio estua duten aipatutako nanoteknologiaren bi adarrei buruz arituko gara.

### 3.1. Definizioa eta erabilpen arloak

Hasteko, esan beharra dago nanomedikuntza eta nanoteknologia farmazeutikoa banatzen dituen lerroa ia bereizezina dela. Batzuetan bi diziplina bereko bi adartzat jotzen dira. Nanopartikulak biomedikuntza arloan lehen aldiz 1970eko hamarkadan agertu baziren ere, 2005ean sortua da nanomedikuntza kontzeptua, eta gaixoei jasango dituzten diagnostikoak eta tratamenduak irauliko ditu, bide pertsonalizatuagoak eta ekonomikoagoak sortuko baitira [6].

Nanomedikuntza nanoteknologiaren adar bat da, posible egiten duena gaixotasunak diagnostikatzea, sendatzea, prebenitzea, mina arintzea eta, oro har, giza osasuna babestea; alegia, nanoteknologia sendatze arloko beharrianetarako erabiltzea da nanomedikuntza.

Medikuntzaren historiatik dakigu 1893an bertan Au-NPak erabili zirela anemia-gaixoak artatzeko. Paul Ehrlich mediku alemaniarra nanomedikuntzaren aitatzat har daiteke: XX. mendearen hasieran *burbuila magiko* deritzon lehenengo nanofarmakoaren erabilpenarekin hasi zen, hura beste farmako batzuei gehituta patogenoak hilko zirelakoan [7].

2003an nanotaxonomia garatu zen, nanoteknologiak medikuntzan dakartzan aurrerapenak sailkatzeko. Bost arlo nagusi bereizten ditu: biofarmazia, material eta gailu ezargarriak, diagnosi-tresnak eta kirurgia-laguntzaileak [8]. Zehaztasun gehiagoz, esan daiteke nanoteknologiak beregan biltzen dituela irudi-teknikak, antimikrobianoak, antibiotikoak, inplanteak, birsorkuntzarako materialak eta txertoak.

Nanoteknologia farmazeutikoa deritzo, bere aldetik, sendatze-erabileterarako erabiltzen diren nanomaterial (NM) eta nanopartikula berrien sintesiaz arduratzen den teknologiari. Gaur egungo farmako aurreratuenetako batzuk nanofarmakoak dira.

### 3.2. Nanoteknologia farmazeutikoaren abantailak

Nanosendagaien arrakastaren oinarria izan da gai direla farmakoen hainbat molekulak dituzten arazoak gainditzeko. Izan ere, ohiko farmakoen betiko muga dira egonkortasun eta disolbagarritasun txikiak, batez besteko bizitza txikia, zیتotoxizitatea, espektro terapeutiko laburra eta farmakozinetika ahula [9].

Batzuetan, txikia da farmakoak uretan duen disolbagarritasuna eta, bestetan, molekula ondo xurgatzen da baina organismoak azkarregi kanporatzen du, gaixoari eragin onuragarria ekarri baino lehen. Gainera, farmakoaren eragina ez da mugatzen nahi dugun eremura; kaltegarria izan daitekeen eragina du inguruko ehun eta organoetan ere.

Nanofarmakoak, aldiz, gorputzean barneratu eta luzaro eduki ahal dira onura egiten, tratamenduak behar duen eremura zehatz bideratuta eta alboko eremuak kaltetu gabe.

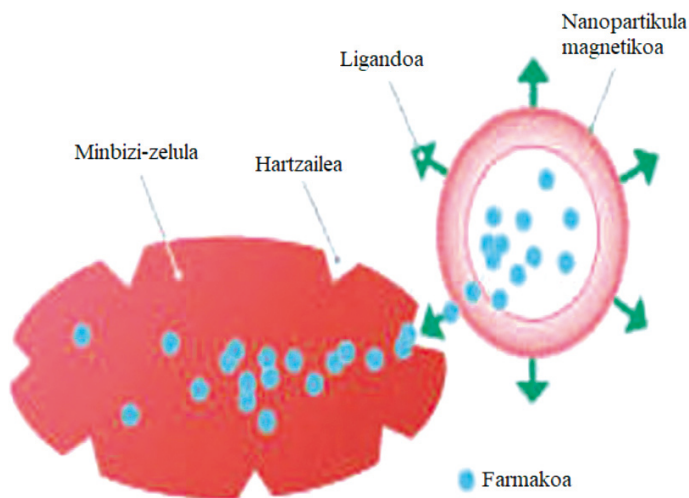
Farmakoak askatzeko orduan funtzio bat baino gehiago betetzen duten teknikak daude; adibidez, irudi-teknikak erabiliz farmakoak organismoan zehar egiten duen bidea ikus daiteke. Halako aukera erabilita, sistema bakar batekin aldi berean egin daiteke terapia eta diagnostikoa. Konbinazio horri teragnosia deitzen zaio eta, hartan, nanofarmakoak gai dira, biologikoki kontrasteak eginez, gorputzean determinatzeko zelularen edo itu-molekularen posizioa zehatza. Adibide moduan aipa daitezke eskualeno-gemcitabine konjugatuaren barruan garraiatutako magnetita (burdina (II) eta (III) oxidoa,  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}_2\text{O}_4$ )-ren nanokristalak [10].

Honako hauek dira nanofarmakoek dituzten abantailarik garrantzitsuenak: disolbagarritasun eta egonkortasun handiagoak, selektibotasuna hobetuta izatea eta askapena kontrolpean, bai etengabekoa bai estimulu baten ondoriozkoa. Horiez gain aipa daitezke hainbat farmakoren arteko efektu sinergikoa, bioeskuragarritasun handiagoa, efektu terapeutiko areagotua eta albo-ondorio apalagoak [11].

Beste abantaila garrantzitsu bat ere bada, gainera, gaixotasunen kontrako tratamendurako farmako garraiatzaileak diseinatu ahal izatea. Nagusiki, aipatzekoak dira minbiziarekin zerikusia duten aplikazioak. Giza gorputzak ezin du tumore bat deuseztatu, immunitate-sistemari itzuri egiteko gai diren mekanismoak baititu. Zorionez, antigeno espezifikokoak garraiatzen dituzten NPak eratu daitezke, tumoreen kontra biomarkatzaile gisa jokatzen dutenak. Ondorioz, immunitate-sistemak kanpoko agente gisa detekta ditzake eta azkenean ezabapena gauzatu daiteke. Horrekin batera, ondoko zelula osasuntsuak kaltetzen dituzten beste tratamenduak saihestu ahal dira. Horren adibidea erakusten da 3. irudian, nanopartikula magnetikoaren erabilpena irudikatuta. Abantaila horiei gehitu dakieke epe laburrera edo ertainera printzipio aktiboen bektore garratzaile gisa jokatzea izango dutela funtzio nagusi produktu nanoteknologikoen medikuntza eta farmazia arloan.

Beraz, aurrean labur deskribatzen dena ikusita, NPen abantailak honela zerrendatu daitezke:

- NPak diseinatu daitezke organo edo ehun jakin batera iristeko eta beste ehun batzuetan nahi ez diren farmako-efektuak murrizteko.
- NPek medikamentuen eraginkortasuna eta selektibotasuna hobetzen dute.



**3. irudia.** Nanopartikulen tumor baten kontrako akzio mekanismoa [12].

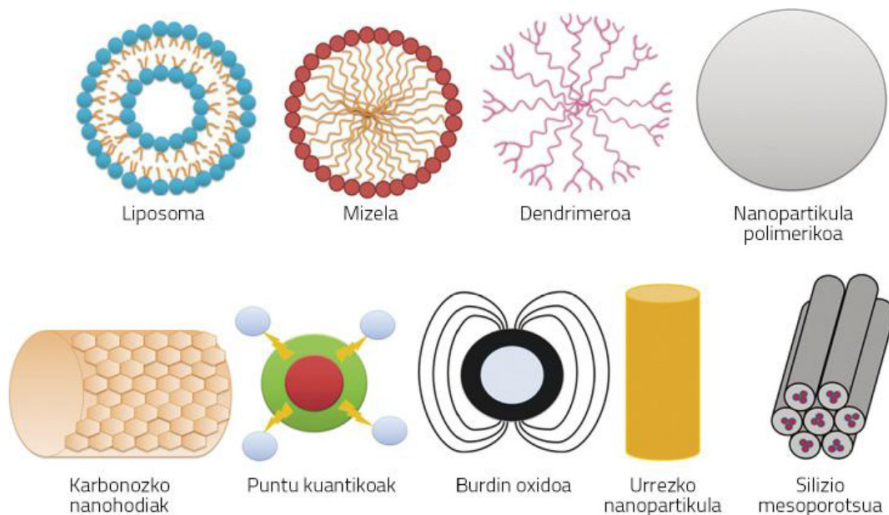
Hala eta guztiz ere, nanofarmakoek desabantailak ere badituztela aipatu behar da. Oraindik, nabarmena da porrot-tasa ikerkuntzan (ikerkuntza basikotik aplikazio kliniko bihurtzeko tasa % 10 baino txikiagoa da), eta ezinbestekoa da nanofarmakoen interakzio biologikoak «*in vivo*» aztertzea nanofarmako asko fase klinikora pasa daitezen. Horrekin batera, aintzat hartu behar dira ekoizpen erreproduzigarria eta etika-printzipioak ere [11].

#### 4. NANOTEKNOLOGIA FARMAZEUTIKOAN ERABILITAKO MATERIALAK

Nanoteknologia farmazeutikoak erabiltzen dituen materialak mota askotakoak dira, 4. irudian agertzen den moduan. Batetik, material nanoe-gituratu ez-organikoak daude, hala nola metal-NPak, metal oxido-NPak, karbono nanohodiak (ingelesez, *carbon nanotubes* edo *CNT*) edo silize nanopartikulak. Bestetik, izaera organikoa dutenak ere badaude; esaterako, nanoesferak, nanokapsulak, liposomak, mizelak, dendrimeroak edo polimero-farmako konjugatuak, besteak beste. Nanomaterial hibrido organiko/ez-organikoak ere badira, nanogelak bezala [7].

Amerikako Elikagaien eta Farmakoen Administrazioaren definizioz (ingelesezko laburdura, FDA) nanomedikamentuak 1-100 nm tartean gutxienez dimentsio bat duten produktuak dira, mota desberdinetako propietate fisikoak eta kimikoak izan ditzaketanak, edo efektu biologiko desberdinak eragiten dituztenak. Baita 1-100 nm-ko tartean ez daudenak baina dimentsioari esker fenomeno bereziren bat sorrarazten dutenak [11].





**4. irudia.** Nanopartikula-moten irudikapenak: goiko lerroan, nanopartikula konbentzionalak eta, beheko lerroan, berriz, nanopartikula ez-organikoak [14].

Nanomedikamentuak, oro har, farmakoen eta haien nanogarraraiatzaileen konbinazioari esker sortzen dira, haietariko batzuek, berez, printzipio aktiboen osagaiak nanoforman izan arren. Azken kasu horretan beharrezkoa da egonkortzaileen laguntza, agregazioak ekiditeko.

1995. urtean onartu zuen FDAk lehenengo nanomedikamentua, Doxil<sup>TM</sup>/Caelyx<sup>TM</sup> izenekoa. 1996an, burdina oxidozko nanopartikula superparamagnetikoen (ingelesez, *Superparamagnetic Iron Oxid Nanoparticles*, edo SPION) erabilera onartu zen anemia sendatzeko[9]. 2016an oso erabilia den minbiziaren aurkako medikamentua, Paclitaxel zitotoxikoa, nanoformulatu zen, albuminarekin nanopartikulak osatuz. Abraxane<sup>TM</sup> izenez da ezaguna [5, 6]. 2020an Resveratrol-NPren erabilera ere proposatu zen aurrerapen modura [13].

Aurrekoak zenbait adibide besterik ez dira, eta gaur egun merkaturatuta dauden nanofarmakoak edo fase klinikoan daudenak *Cortellis Drug Discovery Intelligence* (CDDI) datu-baseak barneratzen ditu. 2021eko ekainera arteko datuen arabera, merkatuan daude 100 nanofarmako, eta 563 fase klinikoan edo beste urratsetan, guztira 663 farmako direlarik. Gehienak, I fase egoeran (% 33) eta II fasean (% 21) daude eta minbizi- (% 53) eta infekzio-tratamenduak dira gehienak. [11].

Artikulu honek helburu izango ditu, nagusiki, metal- eta metal oxidonanopartikulak farmako gisa eta, hurrengoan, hainbat aplikazio aztertuko ditugu banan-banan.

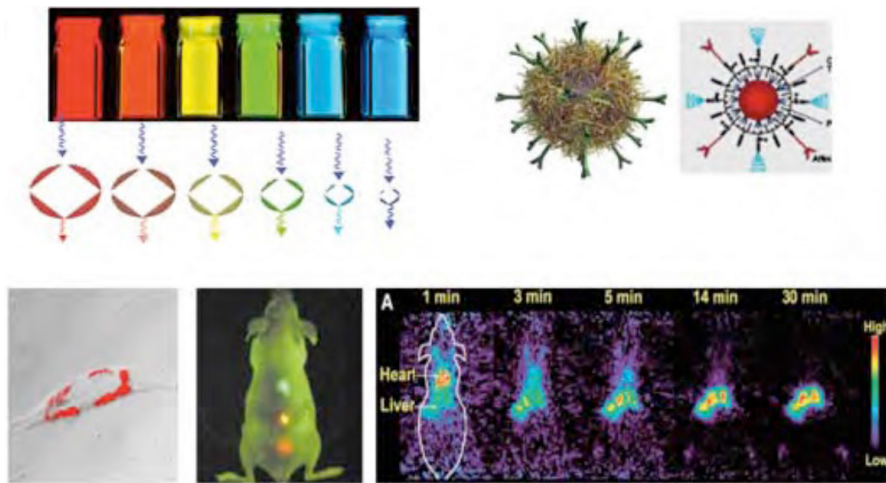
#### 4.1. **Diagnosian, irudi-tekniketan eta kontrasteetan erabilitako nanopartikulak**

Diagnostiko hitza «diagnosis» terminotik dator eta honela definitzen da: «*gaixotasun baten sintomak bereizten edo somatzen dituen artea eta egintza*». Diagnostiko medikoetan nanopartikulak erabiltzeak «patologiak bistaratzearekin batera, bai printzipio patofisiologikoak bai gaixotasunen tratamenduak hobeto ulertzeko» helburua du [5]. Diagnostikoa «*in vivo*» eta «*in vitro*» buru daiteke eta askotan irudi-tekniken menpe dago, bio-markatzaileak eta kontraste-eragileak erabiliz. Bio-markatzailea substantzia, ezaugarri fisiologiko edo gen bat da, gaixotasun baten presentzia, desoreka fisiologikoa edo egoera psikologiko bati buruzko informazioa adieraz dezakeena. Hainbat bio-markatzaile mota daude gaixotasuna fase goiztiarrean detektatzeko. Orain arte, gadoliniozko kelatoak erabili izan dira, baina berriro nanoteknologia dugu lagun alderdi honetan ere.

Irudi-nanosistemek, oro har, NP erdieroaleak, metalikoak edo/eta magnetikoak erabiltzen dituzte, *in vivo* markatzeko kontraste-agente gisa. Sistema berri hauek sentikortasuna areagotzea ahalbidetzen dute eta kontraste handiagoa ematen dute. Oso txikiak diren tumoreen detekzio goitiarra bideratzen dute, haien tamaina handitu baino lehen. Baliagarriak dira beste sustantzia batzuk ere detektatzeko; esaterako, kobalamina edo B12 bitamina [15].

Zelula-markaketarako eta identifikaziorako proposatu den lehen sistemetako bat erdieroaleen NPak dira, QDak deritzenak. Erdieroale mota ugarien artean berun(II) sulfuroa (PbS), kadmio sulfuroa (CdS), kadmio seleniuroa (CdSe), kadmio telururoa (CdTe) edo zink sulfuroa (ZnS) nabarmentzen dira. Oro har 12. taldeko metal bat —zinka (Zn) edo kadmioa (Cd)— dute, elementu kalkogeno batekin konbinatuta —sufrea (S), selenioa (Se) edo telurua (Te)— [5], eta erabilienetakoen artean CdSe eta CdTe daude, kopuru handiagoetan ekoitz daitezkeelako, tamaina kontrolpean izanik eta egonkortasun handiz. Erdieroaleen tamaina eskala nanometrikora murrizten denean (1-10 nm) egitura elektronikoa aldatzen da banden egitura galtzen da eta banakako energia mailak sortzen dira. Horregatik daukate fluoreszentzia, tamainaren menpe baitago. Posible da material berekoak baina kolore desberdinak dituzten QDak ekoiztea, argia uhin-luzera desberdinetan igortzen dutenak. Ondorioz, nabaritu egiten dira koloreen aldeak tamainaren arabera eta bikainak dira bio-markatzaile gisa. 5. irudian ageri da QDen erabilgarritasuna.

QDen diseinua ez da erraza, luminiszentzia eta egonkortasuna izatearekin batera haien itura zehatz ailegatzeko beharra ere baitute. Behin aukeratutako lekuan egonda eta dagokien funtzioa eginda organismotik atera behar dira eta, bidean makrofagoek hil ez ditzaten, ikusezin bihurtzen dira NPak, polietilenglikol-geruza batekin babestuta. Haien azala ere egokitu behar da, nahi den tumorearekin bat bertan metatuz egin dezaten. Kokalekuan egonda, argi ultramorez kitzikatzean fluoreszentzia igorriko dute eta tumorearen detekzioa ahalbidetuko dute.



**5. irudia.** Goiko lerroa: ezkerrean, tamaina ezberdineko QDen disoluzioak, dagokien fluoreszentzia-koloreak azalduz; eskuinaldean, QD baten funtzionamenduen eskema. Beheko lerroa: txertatutako QDak eta haien metaketa zeluletan edo kaltetutako organoetan [16].

NP metalikoak beste kontraste-agente batzuk dira beren kolorea erresonantzia-maiztasunari zor diotenak. NP bakoitzaren maiztasuna tamainarekiko sentikorra da oso, eta gure intereseko espeketro-eremuan argia xurgatzeko edo sakabanatzeko diseinatu ditzakegu. Horrela, hurbileko infragorri-eremuan xurgatzen edo islatzen diren Au-NPak sintetiza daitezke; espeketroaren eremu horretarako gardenagoak dira organismoaren ehunak eta zelula-markatzaile gisa erabil daitezke.

Kontraste-agente gisa erabiltzeko beste baliabide bat NP magnetikoak dira, eskuarki magnetitaz osatutako NP superparamagnetikoak, SPION deritzenak. Magnetita, ferrita mota bat da, burdinezko oxido bikoitza,  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}_2\text{O}_4$ . Irudi-tekniketan SPION NPek gadolinioa, toxikotasun handiko metal astuna, ordezkatu ahal dute eta. kanpo eremu magnetiko batez baliatuz, organismoan zehar zuzentzen eta gelditzen dira, iman bat bezala; organismoak oso erraz metabolizatzen ditu, eta biomolekulekin nanopartikulen azalera estali daiteke [16].

Adibide bat ipintzeagatik, Resovit dugu kontraste-eragile gisa, SPION nanopartikulak karboxydextrano geruza batez babestuta EMN (Erresonantzia Magnetiko Nuklearra) teknikan gibel-kontrastea areagotzeko erabiltzen dena. Partikula hauen tamaina hidrodinamikoa DLS teknikaren bidez (ingelesez, *Dynamic light Scattering*) neurtuta, 60 nm-koa da [17].

Bestalde, nanoalanbre formako nanopartikula bereziak sintetizatu dira, Fe/Au segmentu-anitzekoak, eta haiek erabilia nanopartikulen erlaxazio-denbora handitzen da, eta distiratsua goak eta definituagoak dira lortutako irudiak [18].

Atal honetan aipagarriak dira kobalto (Co) eta nikel (Ni) nanopartikulak ere, helburu honetarako baliagarriak direlako. Lehen aipatutako ferritak beste metal ferromagnetikoekin, Co edo Ni, konbina daitezke, bi metalezko nanopartikula magnetikoak sortzeko [19].  $\text{Co}^{2+}$  ioiak berezko anisotropia altua du eta duen propietateagatik aplikazio askotarako erabili ahal da.

Bukatzeko, merezi du Hafnio oxido ( $\text{HfO}_2$ ) nanopartikulak aipatzea. Merkatuan Nanobiotix bioteknologia-konpainiak 50 nm inguruko diametroa duen nanopartikula garatu zuen, Hensify izenez merkaturatuta.  $\text{HfO}_2$  kristalinozko nukleo batez eta geruza amorfo biobateragarri estuaz osatuta dago. NanoXray teknologia erabiltzen duen erradiosensibilizagailua da [20]. Hafnioren aparteko propietateek erradioterapiaren eragina handitzea ahalbidetzen dute, eta 2019an Estatu Batuetan onartu zen ehun biguneko sarkoma tratatzeko, erradioterapia sinkronikoarekin bateratuta. Beraz, ikusten da nola nanopartikulek ohiko terapiekin konbinatuta onura terapeutikoak eskaini ahal dituzten, bien artean sinergia sorraraziz. Estrategia hau nanomedikamentuak laborategitik industriara pasatzeko bidetzat har daiteke.

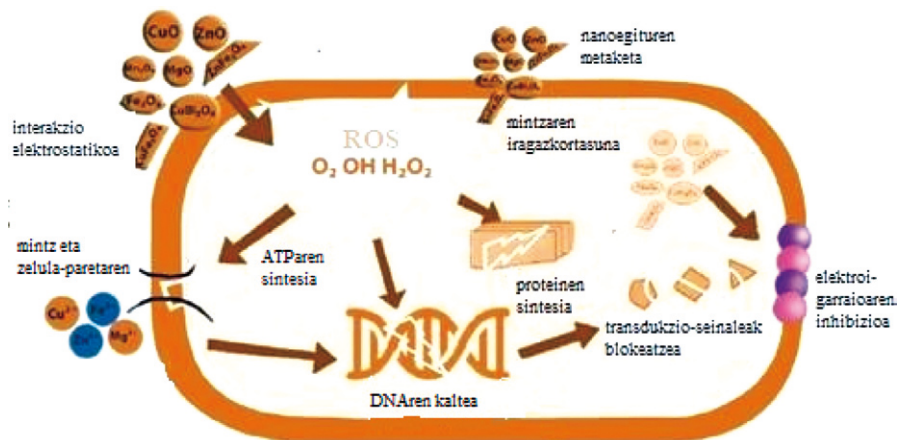
## 4.2. Tratamenduetan eta garraiatzaile/askatzaile gisa erabilitako NPak

### 4.2.1. Antimikrobiano eta antibiotiko gisa erabilitako NPak

NPek duten akzio biozida tradiziozkoenarekin konparatuta erabat bestelakoa da hau, eta aukera berria dira zenbait patogenok erakusten ari diren erresistentzia hazkorren aurka. Azken urteotan arazo mediko larri berri bat agertu da: biofilmen eraketa [8]. Azukreak, proteinek eta azido desoxirribonukleiko zatiek (ingelesez, *deoxyribonucleic acid*, edo DNA) osatutako filmak dira, bakterio patogenoak antibiotikoen kontra babesten dituztenak, eta ondorioz infekzio kronikoak sorrarazi. NPak gehitzean biofilmen eraketa ekiditen da, NPak zeluletara transferitzen baitira. Hasieran biofilman lotuta geratzen dira baina gero filma zeharkatzen dute mikroorganismoak kaltetu. Zelula-fisiologian duten eraginaz gain, proteinak desnaturalizatzen dituzte, entzimen aktibitatea inhibitzen dute eta DNAREN errepikazioa eta erribosomen funtzionaltasuna ekiditen dute.

Osasunaren Mundu Erakundearen (OME) eta nazioarteko beste erakunde batzuen arabera, 2050ean hamar bat milioi pertsona hilko dira antibiotikoekiko erresistentziaren ondorioz; alegia, minbiziak baino heriotza gehiago eragingo ditu. European, bakterio erresistenteek eragindako infekzioen kopurua gripeak, Giza Immunoeskasiaren Birusak (GIB) eta tuber-

kulosiak eragindakoen baturaren adina da. 1940ko hamarkadan ekin zitzaion antibiotikoen erabilerari, eta bakterioek haietatik defendatzen ikasi dute [21]. Ez da harritzekoa, beraz, Nazio Batuen Erakundeak (NBE) adieraztea «medikamentuekiko erresistenteak diren gaixotasunen krisi gogor baten atarian» gaudela, eta ondorioz mikrobioen aurkako erresistentzia osasun globalarentzako hamar mehatxu nagusien artean kokatzea, lehenetsuneko gai izendatuta. Arazo honen kontra propietate bakterizida handiagoak erakutsi dituzten NPen artean zilarrezkoak eta urrezkoak daude, zink, kobrea eta burdina oxidorekin batera. Eraginkortasun hau azaltzeko, hiru akzio-mekanismo proposatzen dira [16]: estres oxidatiboa, ioi metalikoen askapena eta mekanismo ez oxidatiboak. Lehenengoan, NPek zelulen mintza zeharkatu dezateke, bakterioen ingurune intrazelularra iristeko. Bertan, desoreka oxidatiboa sorrarazten dute eta oxigenoarekin erreakzionatzen duten espezieen kopurua handitu. Espezie hauek ROS (*reactive oxygen species*, ingelesez) izenez ezagutzen dira eta bakterioen zeluletan funtzio fisiologikoez eta morfologikoez arduratzen diren osagai nagusiak degradatzen dituzte; mintza zein DNA kaltetzen dute, eta azkenean heriotza eragin. Bigarren mekanismoan, NPek ioi metalikoak askatzen dituzte eta mintzean xurgatzen dira, non pHa aldatzen den eta talde kimiko funtzional batzuekin elkarrengaitan duten, entzima-aktibitatean kaltea eta, zelula-egituran, aldaketa eta kalte fisiologikoak eragiteko. Hirugarrenean, mekanismo ez oxidatiboa, aminoazidoen, karbohidratoen eta nukleotidoen energia-metabolismoa jaistearekin du lotura, ROS espezie kopuruaren arabera (6. irudia).



**6. irudia.** NPen efektu bakterizidaren mekanismoak [22].

Biofilmen kontra duen eraginaz gain, zilarra eragile antimikrobiano nagusi bat da. Antiseptiko gisa duen erabilpena eta sendatzeko dituen propie-

tateak duela mende batzuetatik hona dira ezagun. Adibide gisa, Erdi Aroan ere, zilarra ipintzen zuten ardo-kalizetan, bakterioen hazkuntza ekiditeko; bigarren mundu-gerran, berriz, zaurietan infekzioak saihesteko zilarrezko hautsa erabiltzen zela esan daiteke. Ag-NPak aurkitu zirenetik, elementu honen erabilpena izugarri handitu da eta ohikoa da eguneroko produktuetan aurkitzea, hala nola eguzki-babesleetan, tiritetan, bendetan, txertotan eta elikagai-ontzietan. Ospitaleetako ormetan, posible da pinturarekin batera erabiltzea, gaixotasunen hedapena ekiditeko. Baita hozgailuen barruan, galtzerdietan eta beste mota batzuetako arropan ere, usain txarrak eta onddoen hazkuntza galarazteko.

Atal honetan aerosol antimikrobiano batek merezi du azpimarratzea: MVX Protex deritzonak. Hark  $\text{TiO}_2$ -an eta Ag-ean oinarritutako nanoteknologia konbinatzen du, COVID-19 koronabirusak eragindako mehatxua-  
ren kontra babesteko. Gainazal askotan da erabilgarria, altzarietan, ehunetan, ordenagailuetan edo tresna medikoetan. Egiaztatuta dago titanio dioxidoaren eta zilar-zeolitaren erabilpen konbinatua eraginkorra dela bakterioen hedapenaren kontra [23]. Azala behin bustita, nanogeruza bat eratzten da eta bost urte pasa arte ez da beharrezkoa berriro desinfektatzea. Ingurumena babesteko Estatu Batuetako Agentziak (*Environmental Protection Agency*, EPA) babesten du produktu hau.

Ag-NPak abantaila batzuk ditu beste eragile antimikrobialekin konparatuta: akzio-espektro handia, bakterio-, alga- eta onddo-andui askorako toxikotasun mailakaturia, denborazko egonkortasun handia, gizakiekiko segurtasuna eta plastiko askotan barneratzeke duen erraztasuna. Akzio-mekanismoari dagokionez, oraindik adituek ez dute adostasunik lortu. Onartuena NPen azaletik Ag<sup>+</sup> ioiak askatzean datza eta ioi hauek zelulek jasaten duten kaltearen eragile izan daitezkeela ematen du, haien kontzentrazioa oso altua ez izan arren. Hala ere, NPen zیتotoxizitatea zilar-gatzei dagokiena baino askoz handiagoa da, NPen gainazala oso aktiboa delako eta bakterioen zeluletan erradikal askeen eraketa sustatzen dutelako, eta estres oxidatiboaren eraginez zelulak hiltzen.

Arlo honetan aipatzeko dauden beste NPak ZnO-NPak dira, batez ere metizilinarekiko erresistenteak diren *Staphylococcus aureus* bakterioen kontra duten erabilpenagatik. Bakterio hauek MRSA izena hartzen dute Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* ingelesezko akronimotik eta ospitaleratzearekin dute lotura [24]. Horretaz gain, hedatzen ari da ZnO-NPen erabilpena mikrobioen aurkako eragile gisa, zilarra baino merkeagoa delako. Haren akzio-mekanismoak, zilarrenak bezala, ROS-sormena edo  $\text{Zn}^{2+}$  ioien askapena omen dira.

Kobrea ezaguna da eragile antimikrobiano gisa, baina toxikoa izan daiteke kontzentrazio altuetan. Halere, kobre(II) oxido (CuO)-NPak oso egonkorak dira eta ez dute hain toxikotasun handia. Ikerketa batzuen ara-

bera [22], haren eraginkortasuna nano eran askoz handiagoa da «bulk» edo forma makroskopikoan duenarekin alderatuta.

Bestalde, aplikazio biomedikoetarako proposatuak dira, bakterizida gisa, burdina(III) oxido ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) —eta magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )— NPak ere. Horregatik, ikertzaile batzuek,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , CuO eta ZnO oxidoek mikrobioen aurkako eragina erakusten dutela ikusita, haiek konbinatzea bururatu zaie eta kobre ferrita ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ ) eta zink ferrita ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ) hartu dituzte aztergai. Gainera, ferrita misto hauek erabilgarriak dira organismotik  $\text{Zn}^{2+}$  edo  $\text{Cu}^{2+}$  ioiak garraiatzeko, duten izaera magnetikoagatik, eta horrela bakterioen kontra dituzten efektu toxikoak baliatu ahal izateko [22].

Magnesio oxido edo MgO-NPek ere, Gram-positibo eta Gram-negatibo bakterioen kontrako aktibitatea dute. Horren arrazoia alkalinitasun altuagatik partikulen gainazalean superoxido ( $\text{O}_2^-$ ) eta oxido ( $\text{O}^{2-}$ ) ioiak izatea da. Akzio bakterizida bakterioen eta nanopartikulen gainazaleko oxigenoen arteko elkarrekintza denez, partikulen azalera handitzen den neurrian oxigenodun ioien kontzentrazioa ere areagotzen da eta eraginkorragoa da bakterioen mintz zitoplasmatikoen eta zelula-pareten suntsipena [22, 25].

Atal hau bukatzeko, NPak tuberkulosi gaixotasuna eragiten duten *Mycobacterium tuberculosis* bakterioen kontra erabiltzen direla aipatuko da, bai farmako nanoenkapsulatuen bidez bai era zuzena erabilita. Adibide bat ipintzeagatik, ZnO-NPek aktibitate zitotoxikoa dute eta AgNP-ekin nahasten dira (erlazioa 8 ZnO/2Ag) berezko zitotoxitatea murrizteko [26].

#### 4.2.2. Antioxidatzaile gisa erabilitako NPak

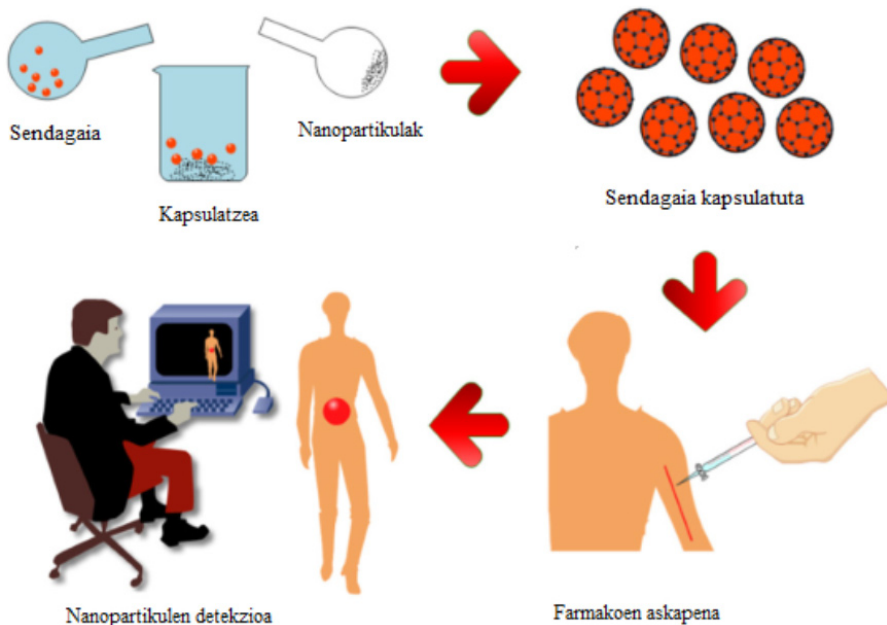
Propietate antioxidatzaileak dituzten elementuen artean selenio (Se) elementua ari da gailentzen azken urteotan. Selenioa ultra-aztarna elementua da, antioxidatzaile indartsua, garrantzi handikoa medikuntzan eta nutrizioan. Se-NPak arreta handia biltzen ari dira, duten efektu terapeutikoengatik eta aktibitate biologiko bikainagatik; baita toxikotasun txikia izateagatik ere [20, 27]. Se-ren funtzio biologikoen zelulen zahartze-prozesuarekin zerikusia dutela ematen du, oxidazioak sortutako kalteen kontrako babesa ematen baitu.

#### 4.2.3. Nanopartikula garraiatzaileak eta askatzaileak

NPak, duten tamaina txikiagatik, beste farmakoak ailegatzen ez diren lekuetan sartzen dira, eta eraginkortasun handiagoa dute, hortaz. Medikamentu berriak garatzen ari dira, zeinetan printzipio aktiboa nanokapsulak edo nanoesferak deritzen egituretan kapsula daitezkeen. Nanokapsulek farmakoa biltzen duen nukleoa dute, mintz batez babestuta. Nanoesferetan, aldez, substantzia uniformeki banatzen da, mintzik gabe. Bi kasuetan, aban-

taila nagusia honakoa da: barruan dagoen substantzia aktiboa organismoan zehar mugitu daiteke, bidean erasorik jasan gabe. Izan ere, substantziak pH-aren aldaketak edo patogenoen kalteak ez ditu nabaritutuko. Sistema garraiatzaile gisa erabiltzen dira, autobus bat bezala, gure gorputzean barna joaten baitira. Gainera, kanpotik doitasun handiz zuzendu ahal ditugu nahi dugun eremura. Bertan, denbora luzez gera daiteke printzipio aktiboa askatzen —erabat edo aldizka—, beharren arabera. Lortutako doitasun hori dela eta, «itu-farmakoak» deitzen dira.

NPeK erabilera dute farmakoen askapenerako sistema garraiatzaile ez-inbaditzaile modura. Duten funtzioa da garraioan farmakoa babestea, xede puntura zuzentzea eta askapen azkarra edo urratsezkoa ahalbidetzea. Helburu hori betetzeko, sistemak egonkorra izan behar du garraioan zehar, eta dagokion lekura iritsitakoan, nanokapsula apurtuz erreakzionatu behar du, kanpoko estimulu, aldaketa fisiko, kimiko, edo berezko erreakzio biokimiko egokia gertatzearekin batera. Orduan, farmakoaren askapen eraginkorra eta egokia bultzatu behar du. Modu horretan murriztu egiten dira farmakoak era zuzenean erabiltzeagatik sortu ohi diren arazo eta ondorio asko. Laburbilduz, duten kontrolpeko askapena, berezko fokalizazioa eta biobateragarritasuna ikusita, etorkizun hurbilean NPak zalantzarik gabe funtsezko agente bihurtuko dira terapia pertsonalizatuetan [28] (7. irudia).



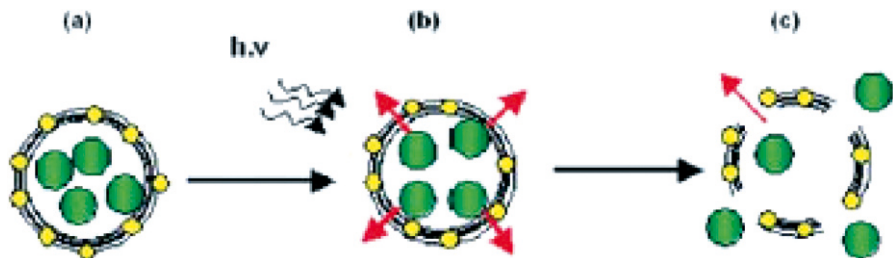
7. irudia. Itu-diana duten NPen eraketa eta barneratzearen eskema grafikoa [28].



Zenbait NP kaltetutako ehunei edo minbizi-zelulei lotu dakieke eta eremu magnetiko bidez (NP magnetikoen kasurako) edo argi laserraz kitzikatuz gero (NP metalikoetarako) berotu egiten dira 40-45 °C-ra eta hipertermia deritzon prozesuaren bidez minbizi-zelulak edo kaltetuta dauden ehunak suntsitzen dituzte. Ondorioz, tumoreari hain modu zuzenean eraso egiteak kontrol handia dakar eta ez da farmako kantitate handirik behar. Prozedura honek abantaila du iraunkortasunari dagokionez ere, zalantzarik gabe.

Helburu honekin erabilienetakoen artean Au-NPak nabarmentzen dira. Urrea material inerte da, toxikotasun baxukoa, biobateragarria eta gorputz-jarioetatik kanporatzen dena [29]. Ez da ahaztu behar medikuntzan urrearen erabilera antzinatik datorrela; adibidez, Txinan ere K.a. 2500. urtean urre koloidala erabili zuten.

Au-NPak duten propietate fototermikoengatik nabarmentzen dira nagusiki; laser argiz jotzean beroa askatzen dute eta benetako nanoberogailu izango balira bezala jarduten dute. 8. irudian, polielektrolito-geruzaz eta Au-NPaz osatutako nanokapsulan dagoen farmako baten liberazio fototermikoa ageri da.



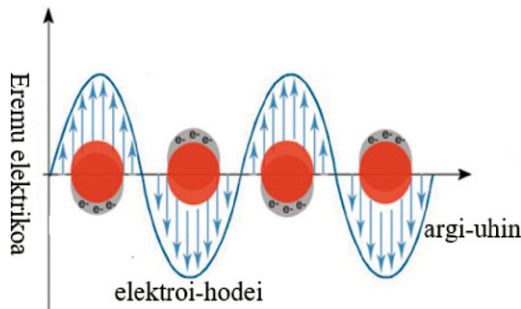
**8. irudia.** mikrokapsulatuta dagoen farmakoren askapena: a) mikrokapsula; b) kitxipen fototermikoa eta mintzearen apurketa; c) farmakoaren askapena (hu fotoiaren energia adierazten du) [30].

Nanospektak garatutako AuroShell izeneko formulazioa silize nukleo batez eta oso estua den urrezko geruza batez osatuta dago, polietilenglikol-ez (ingelesez, *poly-eten-glycol*, edo PEG) babestuta. Biobateragarria da eta tumore solidoen erauzketa fototermikoan erabili izan da. Fase klinikoeetan balioetsi izan da buru- eta lepo-minbizirako [11].

Aipatu diren ezaugarrien ondorioz, Au-NPek ezohiko aukera daukate tumore-terapiari agente fototerapeutiko izateko. Gainera, erabilera dute adimeneko sistema garraiatzaile gisa. Sistema hauek farmako baten askapenaren arduradunak izan daitezke, barruko estimulu biologiko batek edo kanpoko estimulu batek (argia kasu) abiarazita.

Au-NPen beste aplikazio bat ere bada azpimarratzekoa. Izan ere, min-biziaren aurka gehien erabiltzen den *cis*-platino deritzon farmakoak bere zیتoxikotasuna jaisten du haiekin konbinatuta. Hori oso gauza garrantzitsua da, *cis*platioaren erabilera murriztuta baitago zیتoxikotasunagatik [31].

Partikula hauek beste berezitasun bat dute; izan ere, Au-NPak kolore askotarikoak dira: adibidez, urdinak, moreak edo gorriak; horren eragilea nanoforman agertzen diren propietate optikoak dira. Nanometroko eskalan Au-NPetan dauden elektroien askeek oszilazio erresonantea sorrarazten dute argiaren presentzian (azal-plasmoietan lokalizatutako erresonantzia) eta horri esker bi prozesu suerta daitezke: NPek argia irradiatu dezakete, edo xurgatu. Lehenengo prozesua, argi-irradiazioa, irudizko diagnostikoan aplikatzen da, eta bigarrena laser-hipertermia tratamenduekin du lotura. Metalek ez dute argi ikusgaia xurgatzen eta ia ailegatzen zaien argi guztia itzultzen dute, mugitzeko aske dauden elektroiei esker. Hori dela eta, distiratsu ikusten ditugu. Elektroien mugikor hauek ez dute argia sartzen uzten, babes modukoa egiten baitute, eta argiak ez du metala zeharkatzen. Egia esanik, argia gai da metalean zehar nanometro batzuk barneratzeko, baina praktikan atzera doa argi guztia, eta distira egiten du. Partikulen tamaina eskala nanometrikoraino murriztean, argia metalaren partikula osoa zeharkatzeko gai da eta argi honengatik elektroien guztiak taldean mugitzen hasten dira. Elkarrekin NPen alde batetik bestera oszilatuz mugitzen dira, tamainaren arabera kolore bateko edo besteko uhin-argiak azalduz (9. irudia).



**9. irudia.** Elektroien taldeko oszilazioa edo azal-plasmoien erresonantzia.

Fe-NPak interesgarriak dira askapen-sistema gisa ere. Haiek eta beren oxidoak propietate magnetikoak izateagatik bereizten dira eta oso erabilgarriak dira hipertermia magnetikoan askapena garatzeko [12]. Guztien artean, magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) da arreta gehien pizten duena, ur-dispersioetan erabilita.

Oztopo bat dago arestian aipatu den hipertermia magnetikoak terapian erabateko eraginkortasuna eskura dezan. Organismo bizietan NP magneti-

koek biltzeko joera dute eta, aglomerazio horren ondorioz, ia zeharo galzten dute beroa ekoizteko gaitasuna. Horrelako kasuetan zentzugabea da minbiziaren aurkako terapian erabiltzea. EHUko ikertzaile talde batek egiaztatu egin du, magnetita NPak geruza bereziz estaliz gero beroketaren ahalmena ez dela zelula-inguruan gutxitzen. Erabilitako geruza PMAO/PEG kopolimeroaren kate luzez osatuta dago, non PMAO poly(maleic anhidrido-alt-1-oktadecene) eta PEG polietilenglikol baitira hurrenez hurren [32]. NP magnetikoak eta Se-NPak (bakarrik edo besteekin konbinatuta) EMN teknikan ere erabiltzen dira, aldi berean, minbiziaren aurkako farmakoak askatzeko. Adibide gisa, azido folikoarekin (AF) konbinatuta sortzen diren AF-Se-NPak **agente terapeutiko gisa jokatu ahal dute**, minbiziaren kontrako tratamenduan farmakoak garraiatuz organo espezifikoe-tara [20].

#### 4.2.4. *Protesi-inplanteetan eta birsortzeko material gisa erabilitako NPak*

Aipagarria da nanomedikuntza birsortzailea ere, nahiz eta arlo horretan gehien erabiltzen diren nanopartikulek izaera ez-organikoa ez izan. Laborategi batean ehunak eta organoak modu seguruan hazarazteko ere nanoteknologia erabil daiteke [6], karbono nanohodiak edo nanoegiturak euskarri gisa erabiliz. Dena den, artikulu honen ardatza nanoteknologia arloan nanopartikula ez-organikoen duten erabilera denez, ez ditugu xehetasun asko aipatuko.

Labur aritu arren, komeni da inplanteei buruz zerbait aipatzea. Azken urteotan inplanteen kalitatea askoz hobea izan arren, oraindik askotan inplanteen euskarrietan peri-inplantezko infekzioak sortzen dira biofilmen agerpenaren ondorioz, eta euskarri-ehunetako hantura eta hondamena eragiten dute. Inplanteetan Ag-NPak gehitzean biofilmen eraketa ekiditen dela egiaztatu da. Hasiera batean NPak biofilmen gainean lotuta geratzen dira eta gero biofilmen azaletik zeharkatzen dira, mikroorganismoak kaltetuz [9]. Hori horrela, onuragarria izan daiteke propietate bakterizidak dituzten nanopartikula metalikoak eta bakterioekin atxikitzea zailtzen duten gainazal metaliko nanoegituratuak konbinatzea. Adibide gisa, sintetizatu egin dira teluriozko (Te) nanoalanbreak titaniozko (Ti) zutabe formako nanoegituren goiko aldean, biobateragarriak direla eta Gram-negatibo eta Gram-positibo bakterioen aurkako eragina dutela egiaztatu dutenez gero [33].

Bestalde, organismoak duen babes-mekanismo bat hemostasia da, lesioa edo trauma gertatuz gero aktibatzen dena. Odol-basoetan odol-galera prebenitzen du, eta oxido nitriko(NO)-NPak askatzen dituzten disoluzio hemostatikoez egin diren ikerketek frogatu egin dute onuragarriak izan daitezkeela. Odol-fluxuan sartuta, organoak babesten dituzte, odol-basoak erlaxatzen dituzte eta arteria-presioa orekatzen dute. Aurrerapen honek

bizitza asko salba ditzake larrialdietako edo hondamendi handiko egoeretan [34].

Gainera, NO-NPek antibiotikoekiko erresistenteak diren bakterio askoren hazkuntza inhibitzen dutela ematen du, mekanismoak RNS (*reactive nitrogen species*, ingelesez) nitrogeno-erreaktibo espezieen sormenean duelarik oinarria. Espezie hauek bakterioentzat nahitaezko proteinak direnak aldaratzen dituzte eta zelula-paretaren egitura desorekatzen dute.

Honekin lotuta, angiogenesisia [16] odol-baso berriak eratzeko prozesua da eta ehun-ingeniaritzako arloan barneratzen da. Nanoteknologia erabilita, garapen interesgarriak agertzen ari dira bide honetan.

## 5. NP-en HAINBAT ERABILERA

Bukatzeko, atal honetan nanoteknologiak eskaintzen dituen aplikazio zehatz batzuk aurkezten dira.

### 5.1. Erreduren eta zaurien kontrako nanoteknologia

Zauriak eta erredurak ixteko prozesuan handia da hantura-arriskua, baina NPak erabilita arriskua murrizten da. Izan ere, NPak loturretan eta ehun-konektiboetan barneratzen dira eta honek zauriak ixtea sustatzen du. Eragina dute kolagenoaren lerrokatzean eta larruazalaren birsorkuntza ahalbidetzen dute. Mikrobioen aurkako propietateak ez ezik, antiseptikoak eta hanturaren kontrakoak ere azaleratzen dituzte. Erabilien artean, aipagarriak dira Ag- eta ZnO- NPak [8].

### 5.2. Nanoteknologia antimikotikoa

Gaur egungo antifungiko-aldaerak murriztuta daude, kontrako efektuak eta porrot terapeutikoak ikusita. Duten disolbagarritasun txikiak eta ehun osasungarrientzat duten toxikotasun altuak ez du laguntzen erabilera hedatuagoa izan dezaten. Posible da neurri batean arazo hauek konpontzea, nanokapsulatutako farmakoen NPak erabiliz gero. Berririo, Ag-NPak eta Au-NPak nabarmentzen dira, onddo eta legamien kontra erakusten duten eraginagatik. Gainera, portaera sinergikoa dute nistatina eta clorhexidinarekin batera (ohiko sendagaiak) erabiltzean. CuO- eta Au- NPak ere erabiltzen dira gaixotasun mota hauek sendatzeko [35].

Aipatutako NPez gain, Se-NPak ere helburu horretarako erabiltzen dira. Adibide bat aipatzeagatik, *Candida spp.* legamia dugu. Legamia hau ohikoa da bai arnas-traktuan —eta genitourinarioan— bai digestio-hodian, baina immunitate-sistemaren egoera txarretan patogeno bihurtzen da eta in-

fekzio larriak eragin ditzake. Hori dela eta, SeNPak *Candida spp.* legamien aurkako tratamenduetan erabiltzea ikertu da eta emaitzak oso interesgarriak eta etorkizun handikoak izan dira.

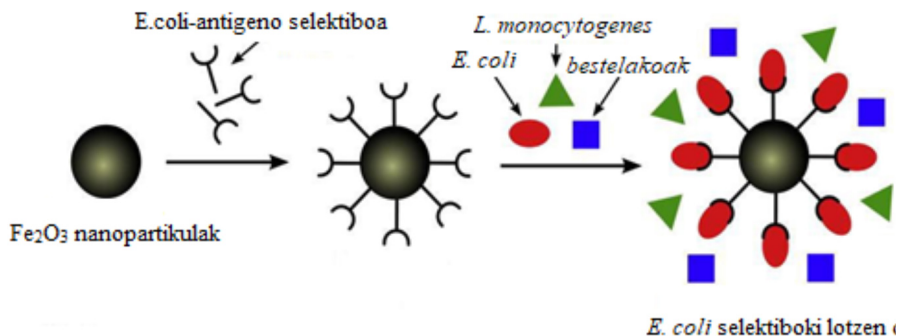
Beste ikerkuntza batean, Se-NPak *Lactobacillus* motako bakterioekin nahastu dira. Azken horiek, duten metabolismoa dela eta, azido laktikoa eta hidrogeno peroxidoa ekoizten dute eta horrek *Candida spp.* legamiaren hazkundera inhibitu dezake. Inhibizioa 1.000 aldiz baino handiagoa izan zen SeNP/lactobacillus-ekin tratatutako kolonietan, tratatu gabeko kolonietan alderatuta [36].

### 5.3. Nanoteknologia eta diabetesa

Odoleko glukosa mailaren arabera intulina askatzeko gai den 3 cm-ko tamaina duen tresna bat garatu da, zeinek duen tamaina txikiari esker gaitan jartzea ahalbidetzen duen. Intulina-biltegi bat da, ertz batean NPe osatutako mintzaren bidez glukosa maila neurtzen duena. Mintz horretan, manganeso(IV) oxido ( $MnO_2$ )-NPak daude, besteak beste glukosaren oxidaziozko erreakzioetan parte hartzen duten entzimen egonkortzaileak direlako. Tresna honen bidez, arratoi diabetikoetan gluzemia kontrolatzea ahalbidetu da [37].

### 5.4. Biosentsore magnetikoetarako NPak

Banaketa immunomagnetiko bidezko prozesuen laguntzaz, posiblea da patogenoak banatzea magnetikoak diren NPak erabilita; adibidez,  $Fe_2O_3$ . NPak zehatz moldatu daitezke, detektatu nahi dugun patogenoaren antigenoak gainazalean gehituz [38]. Horrela, infekzio edo gaitasun baten detekzioa askoz azkarrago egin ahal da. 10. irudian dugu horren adibidea.



**10. irudia.** NP magnetikoen erabilera selektiboa mikroorganismoak detektatzeko eta banatzeko [38].

## 7. ONDORIOAK

NPek duten egitura nanometrikoari esker, gaitasuna dute material berak forma makroskopikoan dituen ezaugarriak erabat aldatzeko. Hori dela eta, orain arte pentsaezinak diren hainbat aplikazio berri ari dira ikertzen eta praktikan jartzen. Gaur egun, iraunkortasuna dela eta, erronka ugari daude mundu mailan eta nanoteknologiak emandakoa da haiek gainditzeko ikuspuntu zientifikoetatik interesgarrietako bat.

Nanoteknologiak nanoeskalan (1-100 bitarteko nanometroak) lan egi-ten duten teknologiak barneratzen ditu eta indar eta eraginkortasun handiko tresna da gure etorkizuna hobetzeko. Teknologia hauen artean nanoteknologia farmazeutikoa dago eta haren erabilerak iraultza sorrarazi du gure osasunean, makina bat ildotan izugarrizko aurrerapenak eraginda. Hiru arlo nagusi nabarmentzen dira: nanodiagnostikoa, nanoterapia eta nanomedikuntza birsortzailea, eta hiruretan erabiltzen dira metal eta metal-oxido nanopartikulak, dituzten abantailengatik. Aplikazio hedatuena duten NPen artean Ag-NPak eta Au-NPak nabarmentzen dira, baina beste elementuenak ere gero eta gehiago agertzen dira ikerkuntzan. Izan ere, gaur egun argia ikusten ari dira azken hogeita hamar urteetako aurkikuntzak, eta jada esan-guratsua da merkatuan edo fase klinikoan dauden nanomedikamentuen kopurua.

## ESKER ONAK

Artikulu honen argitalpena UPV/EHUK eta Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak finantzatuta dago.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] AVALOS, A., HAZA, A., MORALES, P. 2013. «Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud y el medio ambiente». *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, **7(2)**, 1-23.
- [2] DURÁN ÁLVAREZ, J.C., MARTÍNEZ AVELAR, C, MEJÍA ALMAGUER, D. 2021. «El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia Covid-19». *Mundo Nano*, **14(27)**, 13-41.
- [3] Enciclopedia Libre Universal, Universidad de Sevilla. <http://enciclopedia.us.es/index.php/>. (2022ko abenduaren 20an kontsultatuta).
- [4] LÓPEZ DE LA PEÑA, H., LÓPEZ BADILLO, C., MÚZQUIZ RAMOS, E., HERNÁNDEZ CENTENO, F., HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, M. 2016. «Nanopartículas: aplicaciones actuales y futuras en la industria alimentaria» *Ciencia Cierta, sección biológicas y químicas*, 48. zenbakia, urria-abendua. Universidad Autónoma de Coahuila.

- [5] ABDULLAEVA, Z. 2017. «*Nanomaterials in Daily Life. Compounds, Synthesis, Processing and Commercialization*». Springer, Switzerland.
- [6] Informes Anticipando. NANOMEDICINA. Fundación Roche, 2021.
- [7] GÓMEZ GARZÓN, M. 2019. «Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas». *Repertorio de medicina y Cirugía*, **28(1)**, 5-11.
- [8] ROJAS-AGUIRRE, Y., AGUADO-CASTREJÓN, K., GONZÁLEZ-MÉNDEZ, I. 2016. «La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?». *Educación Química*, **27**, 286-291.
- [9] MOHAMED, H., ZAKARIA, N., ALI RADWAN, R., AHMED, S. 2021. «Nanoparticles in nanomedicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities». *Journal of microencapsulation*, **38(6)**, 414-436.
- [10] MURA, S., NICOLAS, J., COUVREUR, P. 2013. «Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery». *Nature Materials*, **12**, 991-1000.
- [11] SHAN, X., GONG, X., LI, J., WEN, J., LI, Y., ZHANG, Z. 2022. «Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation». *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12(7)**, 3028-3048.
- [12] ARRIORTUA LLARENA, O. 2015. «Funcionalización y estudio de nanopartículas de magnetita para su aplicación en terapias de hipertermia magnética». Doktoretza-tesia. Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Leioa, UPV/EHU.
- [13] CHUNG, I.M., SUBRAMANIAN U., THIRUPATH, P. *et al.* 2020. «Resveratrol Nanoparticles: a promising therapeutic advancement over Native Resveratrol». *Processes*, **8**, 458-488.
- [14] SARASOLA, A., SALVADOR, A., HERNANDEZ, R., IGARTUA, M., SANTOS, E. 2019. «Nanomedikamentuak bularreko minbiziaren tratamendu gisa». *Elhuyar, zientzia eta teknologia*, **336**, 68-71.
- [15] PRAMANIK, S., ROYB, S., BHANDARI, S. 2020. «The quantum dot-FRET-based detection of vitamin B12 at a picomolar level». *Nanoscale Advance*, **2**, 3809.
- [16] LECHUGA, L. 2011. «Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud». Giza osasunetan aplikatutako bioteknologiaren batzarra. 9. edizioa, CIN2(CSIC).
- [17] REIMER, P., BALZER, T. 2003. «Ferucarbotran(Resovit): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications». *Eur Radiol*, **13**, 1266-76.
- [18] SHORE, D., PAILLOUX, S., ZHANG, J., GAGE, T., FLANNIGAN, D., GARWOOD M., PIERRE, V., STADLER, B. 2016. «Electrodeposited Fe and Fe-Au nanowires as MRI contrast agents». *Chemical Communications*, **52(85)**, 12634-12637.
- [19] VIRUMBRALES DEL OLMO, M. 2018. «Nanopartículas de ferrita estabilizadas o encapsuladas en matrices: síntesis y comportamiento magnético». Doktoretza-tesia. Kimika Zientzien Fakultate, Madrid, UCM.

- [20] BONVALOT, S., RUTKOWSKI, PL., THARIAT J., CARRERE S. *et al.* 2019. «NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma(Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial». *Lancet Oncol*, **20**, 1148-59.
- [21] World Health Organization, WHO. 2014. «Antimicrobial resistance. Global report on surveillance».
- [22] VÁZQUEZ-OLMOS, A., VEGA-JIMENEZ, A., PAZ-DÍAZ, B. 2018. «Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados». *Mundo Nano*, **11(21)**, 29-44.
- [23] <https://product.statnano.com/product/11638/mvx-protex-antimicrobial-coat-spray>. (2023ko urtarrilaren 14an kontsultatuta).
- [24] OUAHID HESSISEN, A. 2016. «Nanotecnología y sus potenciales aplicaciones en microbiología». Gradu amaierako lana, Farmazia Fakultatea. Sevillako Unibertsitatea.
- [25] BINDHU, M.R., UMADEVI, M., KAVIN MICHEAL, M., VALAN, M., ABDULLAAH, N. 2015. « Structural, morphological and optical properties of MgO nanoparticles for antibacterial applications». *Materials Letters* **166**, 19-22.
- [26] SÁNCHEZ DÍAZ. A.J. 2017. «Nanotecnología vs tuberculosis». *MoleQla. Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, **28**, 30-32.
- [27] KHURANA A., TEKULA, S., ASLAM, M., SAIFI, VENKATESH, P., GODUGU, C. 2019. «Therapeutic Applications of selenium nanoparticle». *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **111**,802-812.
- [28] CLAUDIO-RIZO, J., CANO SALAZAR, L., FLORES-GUIA, T., CABRERA-MUNGUÍA, D. 2021.«Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos». *Mundo Nano*, **14(26)**, 1-29.
- [29] AL-QADI S, REMUÑÁN-LÓPEZ, C. 2009. Nanopartículas metálicas: oro Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, capítulo 7, 212-237.
- [30] ANGELATOS, A., RADT, B., CARUSO, F. 2005. «Light-Responsive Polyelectrolyte/Gold Nanoparticle Microcapsules». *The Journal of Physical Chemistry. B* **109**, 3071-3076.
- [31] SÁNCHEZ-PARADINAS, PÉREZ-ANDRÉS, M., ALMENDRAL-PARRA, M.J., RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, E., MILLÁN, A., PALACIO, F., ORFAO, A., CRIADO J.J., FUENTES, M. 2014. «Enhanced cytotoxic activity of bile acid cisplatin derivatives by conjugation with gold nanoparticles». *Journal of Inorganic Biochemistry*, **131**, 8-1.
- [32] CASTELLANOS-RUBIO, I. 2020. «Highly Reproducible Hyperthermia Response in Water, Agar, and Cellular Environment by Discretely PEGylated Magnetite Nanoparticles». *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 27917–27929.
- [33] MEDINA-CRUZ, D. *et al.* 2019. « Synergic antibacterial coatings combining titanium nanocolumns and tellurium nanorod». *Nanomedicine: NBM*, **17**, 36-46.



- [34] RUIZ-POSADAS, L.M., SALAZAR-AGUILAR, S. 2013. «La nanotecnología médica». *Agroproductividad*, **6(4)**, 53-58.
- [35] QUIRINO-BARREDA, C.T. 2015. «Los retos de la nanotecnología farmacéutica». *Mundo Nano*, **7(12)**, 6-18.
- [36] MARTÍNEZ-ESQUIVIAS F, GUZMÁN-FLORES JM, PÉREZ-LARIOS A, GONZÁLEZ SILVA N, BECERRA-RUIZ J.S. 2021. «A Review of the Antimicrobial Activity of Selenium Nanoparticles». *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **21(11)**: 5383-98.
- [37] NAVARRETE, B. 2016. «Nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes». *MoleQla. Revista de Ciencias la Universidad de Pablo de Olavide*, **21**, 53-56.
- [38] DUNCAN, T. 2011. «Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: barrier materials, antimicrobials and sensors». *Journal of Colloid and Interface Science*, **363**, 1-24.

