

Nanomedicina, un nuevo aliado en la modulación del microbioma

Daniel Nahón Cano

Resumen — El empleo de la nanotecnología presenta un gran número de ventajas que hacen que cada día, la rama relacionada con la salud, la nanomedicina, cobre más importancia. Por su parte, el estudio de la microbiota humana avanza a pasos agigantados, y cada vez se sabe más sobre su relación con un buen estado de salud. Con el fin de mejorar las técnicas empleadas en nanomedicina, actualmente se están estudiando las formas en las que sus componentes clave, las nanopartículas, se relacionan con las bacterias de nuestro organismo. La investigación en esta área del conocimiento puede permitir un abanico de posibilidades inmenso para la nanotecnología, al abrir la puerta a su uso para regular la microbiota a la hora de prevenir enfermedades o mejorar la salud de manera general. Además, ampliar nuestros conocimientos sobre el impacto de la nanotecnología en este componente tan importante de nuestro cuerpo, nos permitirá estudiar con mayor facilidad la seguridad y eficacia de nuevos productos nanotecnológicos dirigidos a su uso en personas.

Palabras Claves — Bactericida, Interacciones nanopartículas-microbiota, Nanomedicina, Nanopartículas probióticas, Microbiota.



1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la microbiota humana se ha relacionado con la salud en innumerables campos, desde las relaciones más intuitivas, como su papel en la obesidad, al formar parte del eje intestino-microbiota-cerebro [1], hasta los descubrimientos más actuales, donde a raíz de la pandemia de COVID-19 se han encontrado indicios que relacionan los pulmones y la respuesta a esta enfermedad con la microbiota [2] o su papel en el desarrollo de distintos tipos de cáncer [3]. Esta gran importancia de lo que se ha considerado el “nuevo órgano” de nuestros cuerpos, ha despertado el interés por su investigación. Un ejemplo de esto es la creación del Proyecto Microbioma Humano, que busca descubrir toda la información posible de este [4]. Debido a esto no es de extrañar que la microbiota haya sido relacionada con el empleo de una de las tecnologías que más en alza se encuentra en la actualidad, la nanotecnología.

2. LA NANOTECNOLOGÍA EN LA SALUD HUMANA

La nanotecnología ha estado presente en la vida de las personas desde hace años, con recubrimientos de pinturas, productos de higiene, textiles, cosméticos, etc. Tal es su impacto que, con el fin de gestionar los avances y riesgos asociados a esta tecnología, se estableció en 2005 el Proyecto sobre Nanotecnologías Emergentes [5].

Las nanopartículas presentan un amplio abanico de posibilidades que pueden ser aprovechadas en beneficio de la salud humana, esto es lo que hoy en día conocemos como nanomedicina, un campo interdisciplinar que agrupa la nanotecnología con la biología y la medicina. De entre todos los avances que se han realizado gracias a la nanotecnología, uno de los más importantes es, sin duda, la búsqueda de tratamientos contra el cáncer. Ya sea ac-

tuando como vehículos de fármacos antitumorales [6], o bien como agentes anticancerígenos [7], las nanopartículas se han posicionado como un tratamiento anticancerígeno alternativo, que no busca sustituir las terapias tradicionales, sino reforzarlas. Por ejemplo, mediante la aplicación de nanopartículas metálicas, se puede realizar un tratamiento basado en la hipertermia, que consiste en inducir la muerte celular por un aumento de la temperatura.

3. MICROBIOTA Y NANOMEDICINA

Conforme se desarrollan nuestros conocimientos sobre la microbiota, aprendemos más y más sobre los efectos que tienen los distintos fármacos que tomamos sobre ella, así como la posible repercusión que esto puede tener en nuestra salud [8]. No obstante, la información que existe sobre este tema es aún escasa, y cuando hablamos de las interacciones entre la microbiota y la nanomedicina, esta relación es aún más desconocida. Debido a la importancia de la microbiota, estudiar las relaciones que se forman entre los microorganismos que lo forman y las nanopartículas empleadas para el tratamiento de enfermedades es de gran importancia.

3.1. Cómo interaccionan las nanopartículas con los microorganismos

Para entender cómo afectan las nanopartículas a nuestra microbiota debemos conocer primero qué propiedades de estos materiales tienen un papel importante a la hora de establecer estas interacciones, y a las que por tanto, debemos prestar mayor atención cuando diseñemos nanopartículas con este fin.

➤ *El tamaño:* el tamaño de una nanopartícula es la prin-

principal característica que debemos cuidar a la hora de sintetizar estos materiales, ya que de este dependerán muchas otras propiedades y comportamientos de las nanopartículas. Precisamente por esto se suelen emplear compuestos estabilizantes durante la síntesis de nanopartículas, que eviten que estas agreguen y aumenten demasiado su tamaño, precipitando. Las diferencias en las propiedades de las nanopartículas en función de su tamaño son también el principal problema existente a la hora de elaborar una legislación adecuada para el empleo de esta tecnología.

- *Superficie específica:* el aumento de la superficie específica al disminuir el tamaño hace que aumente la superficie de contacto total de las nanopartículas, lo que genera un mayor grado de interacción [9].
- *La carga de superficie:* la carga de la superficie de las nanopartículas juega un papel importante en la interacción, ya que las bacterias presentan una membrana con carga negativa. Contrario a lo que puede parecer, se ha demostrado que nanopartículas poliméricas con una superficie con carga negativa son capaces de unirse de manera más eficiente a las bacterias que las cargadas positivamente [10].
- *El recubrimiento de las nanopartículas:* una de las propiedades más importantes e interesantes de las nanopartículas es la capacidad de funcionalizarlas mediante la unión de distintos grupos químicos y moléculas a su superficie. Por supuesto, todas las moléculas que se encuentren recubriendo una nanopartícula participarán en la interacción con los microorganismos de la flora intestinal.
- *La composición de la nanopartícula:* la propia naturaleza de la nanopartícula afectará a cómo interacciona con la microbiota. Por ejemplo, se sabe que las nanopartículas de plata presentan un efecto antimicrobiano [11]. Se cree que esto ocurre debido a que actúan creando poros en la membrana de las bacterias, lo que resulta fatal para estas [12]. Otras nanopartículas, como las de dióxido de titanio, pueden perjudicar a la microbiota al inducir en esta un aumento del estrés oxidativo [13], algo que también se ha demostrado que ocurre con las nanopartículas de plata [14].

Estos factores son solo algunos de los que participan en la interacción entre estos materiales nanométricos y las bacterias de la microbiota. Existen otros factores a tener en cuenta, como la biodisponibilidad de las nanopartículas en las distintas microbiotas del cuerpo, o la propia composición de esta microbiota, pero estos son algunos de los de mayor importancia debido a que se deben definir a la hora de diseñar las nanopartículas que se van a emplear.

3.2. Uso de nanopartículas para modificar la microbiota

De igual forma que se emplean las nanopartículas para transportar medicamentos hacia sus respectivas zonas de acción, el uso de esta tecnología nos permitiría suministrar, de manera más efectiva, compuestos dirigidos a modificar la microbiota, y no solo en el intestino, sino también en órganos como los pulmones, por ejemplo, mediante aerosoles.

Un ejemplo lo encontramos en el uso de nanopartículas derivadas de compuestos naturales. En los experimentos realizados por Zhang et al. [15], se demuestra que nanopartículas derivadas de distintos alimentos, como el jengibre, contienen microARNs que influyen en la microbiota. Estas nanopartículas, obtenidas a partir de varios procesos de purificación de un extracto de estos alimentos, reciben el nombre de *plant-derived exosome-like nanoparticles* (ELNs), y son producidas naturalmente para facilitar la comunicación entre células, así como modular la respuesta inmune. En este trabajo se observó que las ELNs procedentes del jengibre presentan una distribución de tamaño entre 100 y 1000nm, cerca del límite de lo que puede considerarse como nanopartículas, y un potencial zeta de alrededor de -40mV. Estas nanopartículas son capaces de interactuar con las bacterias de la microbiota, liberando los compuestos que contienen en su interior (sobretudo ARNs), y regulando así el crecimiento de distintas especies de microorganismos por encima de otras cuando se administran de manera oral. Este ejemplo demuestra la capacidad de las nanopartículas de actuar como vehículos de distintos compuestos, algo que podemos aprovechar para diseñar nanopartículas que contengan fármacos que modifiquen la población bacteriana de nuestra microbiota, por ejemplo, encapsulando prebióticos, que son fibras especializadas de origen vegetal capaces de modificar las poblaciones del microbioma, favoreciendo el crecimiento de ciertas especies por encima de otras.

De forma similar, las nanopartículas pueden ejercer un efecto modulador de la microbiota por si mismas, independientemente de los compuestos que porten. Para ello podemos aprovechar la capacidad de ciertas nanopartículas de ejercer una actividad antibiótica. Este es el caso de las nanopartículas de plata mencionadas anteriormente, empleadas en numerosos productos debido a su capacidad bactericida. Si aprovechamos estas cualidades para interactuar con las poblaciones de la microbiota, podríamos eliminar microorganismos cuyo sobrecrecimiento esté relacionado con el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, se ha relacionado el aumento de bacterias productoras de butirato en la composición bacteriana del intestino, con un aumento en el riesgo de sufrir resistencia a insulina, y por tanto, diabetes tipo 2 [16]. Sin embargo, las nanopartículas de plata no sirven por si mismas como un antibiótico selectivo, ya que son capaces de afectar a todo tipo de bacterias con las que interactúen. Para poder emplearlas como una herramienta moduladora del microbioma, primero deben ser funcionalizadas, mediante la adición de moléculas capaces de dirigirlas hacia los microorganismos que nos interesa eliminar, provocando el menor daño posible a las bacterias favorables que habitan en el organismo. Como ejemplo de esta aproximación, encontramos el estudio realizado por Kim et al [17], donde se sintetizaron nanopartículas de plata de unos 20nm de diámetro mediante reducción de nitrato de plata por borohidruro de sodio y citrato trisódico [18]. Tras esto, las nanopartículas se funcionalizaron mediante la conjugación con un dominio de unión a pared bacteriana. Estos dominios de unión a pared bacteriana o CBDs (de sus

siglas en inglés, cell-wall binding domain) son dominios proteicos capaces de reconocer la envuelta de ciertas poblaciones específicas de bacterias. De esta manera, podemos seleccionar qué CBDs incluir en las nanopartículas para dirigir las hacia las poblaciones específicas que queremos eliminar. A continuación se incluye una representación esquemática del proceso de síntesis de las nanopartículas (figura 1), así como una imagen de las nanopartículas de plata conjugadas con un dominio de unión a pared bacteriana (figura 2).

Los resultados observados al aplicar estas partículas a

cultivos bacterianos mostraron gran efectividad del efecto antimicrobiano, pero además, lo más importante es la alta especificidad que permite el uso de esta técnica de direccionamiento. El empleo de distintos dominios de unión a pared bacteriana habilitaría la posibilidad de realizar tratamientos preventivos altamente específicos contra ciertas estirpes de microorganismos que comiencen a proliferar de manera anormal en la microbiota, ayudando a prevenir el desarrollo de enfermedades en las que esta juega un papel importante, como la diabetes.

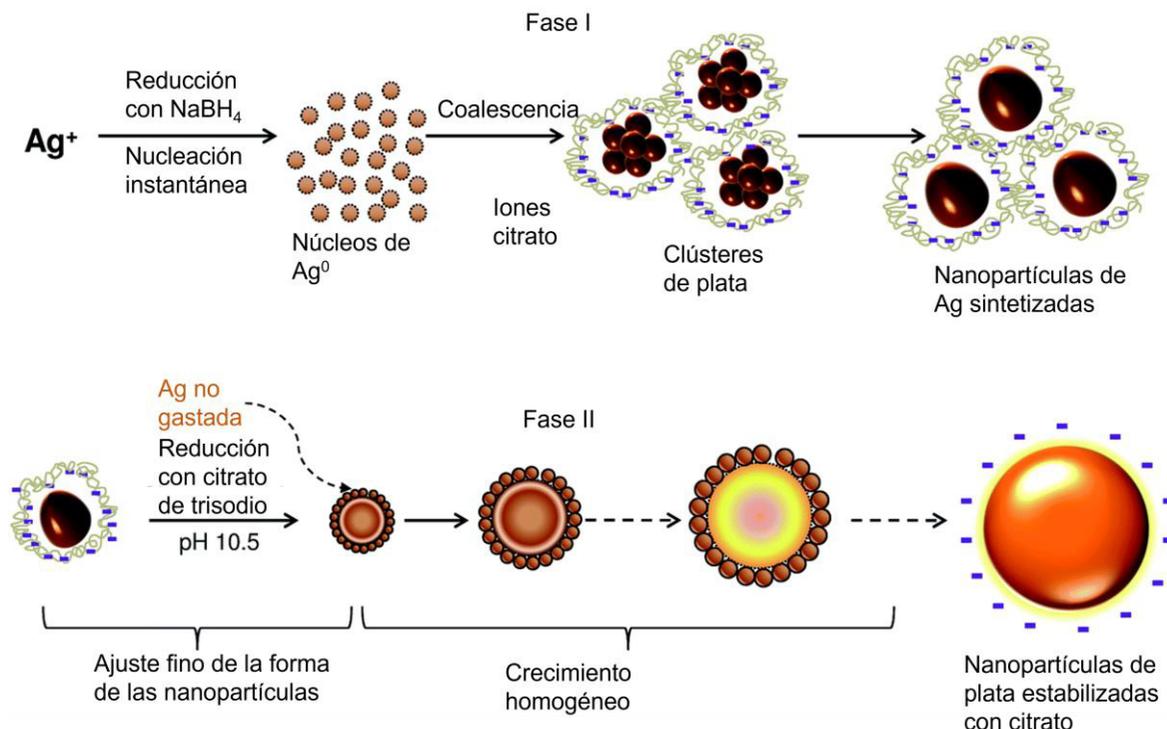


Fig. 1. Representación esquemática del proceso de síntesis de nanopartículas de plata por correducción de nitrato de plata con borohidruro de sodio y citrato de trisodio. Adaptada de Agnihotri et al. [18]

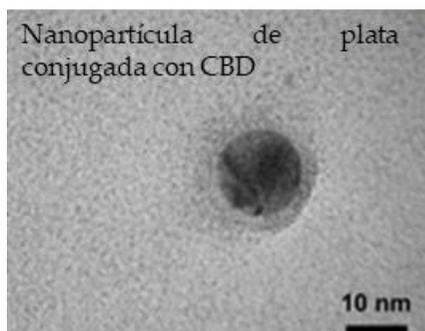


Fig. 2. Imagen de microscopía electrónica de transmisión de una nanopartícula de plata unida a dominios de unión a pared bacteriana (CBDs). Adaptada de Kim et al. [17]

Esto son algunos ejemplos específicos del empleo de nanopartículas para modular la microbiota, pero las posibilidades de empleo son muy numerosas. En la figura 3 podemos ver distintas aproximaciones del uso de nanopartículas para combatir microorganismos asociados al

desarrollo de distintos tipos de cáncer. Se trata de un ejemplo concreto que se refiere al cáncer, pero podemos emplear estas mismas aproximaciones para tratar otras enfermedades asociadas a un desbalance de la microbiota, o incluso como tratamiento preventivo antes de que se desarrolle la enfermedad, independientemente de la población de microorganismos que queremos modular, gracias a técnicas de direccionamiento tan eficaces como las que hemos visto antes con el ejemplo de las CBDs.

4. CONCLUSIONES

La nanotecnología es un campo que se encuentra en alza en la actualidad, por tanto, debemos aprovechar las numerosas ventajas que puede proporcionarnos a la hora de mejorar la salud humana. Las nanopartículas han demostrado ser grandes candidatos para su empleo como vehículos de fármacos, por tanto, no es de extrañar que actualmente estén surgiendo estudios que busquen emplearlas para modular la microbiota. Tanto si se emplean por sí solas, como si se utilizan para permitir que distin-

tos fármacos interactúen de manera más eficiente con la microbiota, su posible uso en el mantenimiento de un correcto balance de las poblaciones de microorganismos que viven en nuestro cuerpo es innegable. Si somos capaces de conseguir integrar la nanotecnología y nuestros conocimientos sobre la microbiota, podremos prevenir y tratar numerosas enfermedades de una manera sencilla y eficaz.

Por otro lado, es importante no olvidar que, aunque la nanotecnología esté probándose como una herramienta muy fiable a la hora de prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas, siempre debemos tener en cuenta que los cambios en la población bacteriana de la microbiota pueden afectar negativamente otros aspectos

de nuestra salud. Por tanto, es importante que el empleo de esta tecnología vaya acompañado de un mayor grado de comprensión del papel de la microbiota en la salud humana.

Como hemos visto, las nanopartículas tienen un gran potencial para actuar como herramientas a la hora de modular el microbioma, tanto para favorecer el crecimiento de bacterias saludables de nuestra microbiota, como para eliminar las bacterias perjudiciales, capaces de generarnos enfermedades de distinto tipo, por lo que no es de extrañar que con el tiempo comiencen a emplearse terapias basadas en esta tecnología con mayor frecuencia, conforme estas terapias se vayan aprobando y poniendo a punto para su uso.

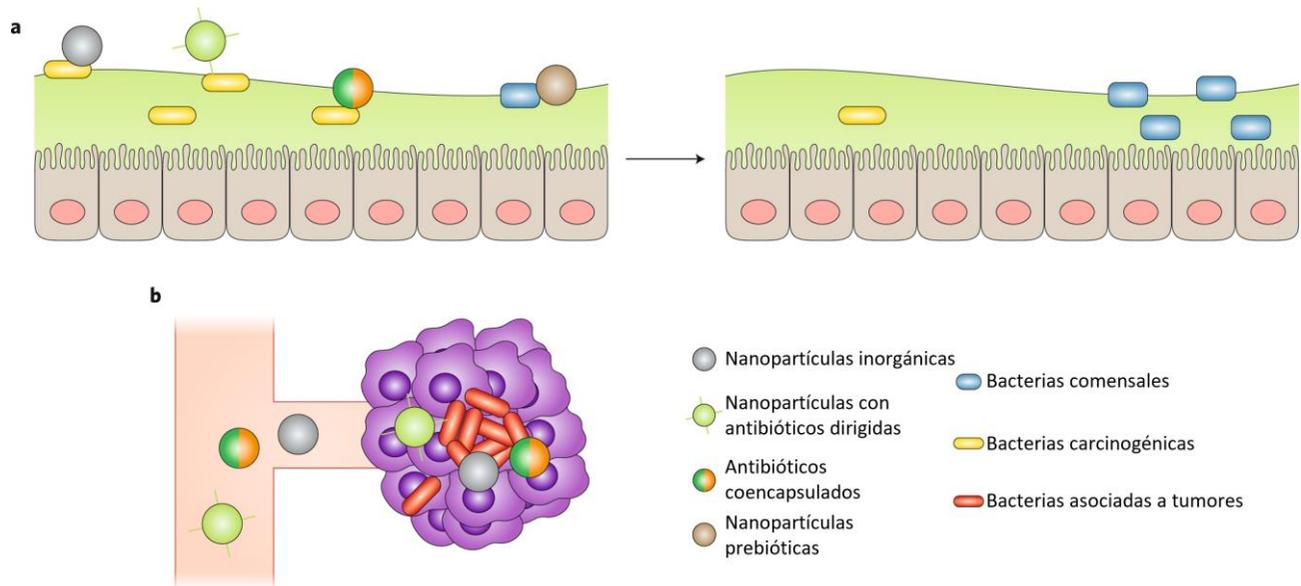


Fig. 3. Esquema con las distintas aproximaciones basadas en nanopartículas para combatir las bacterias asociadas al desarrollo de cáncer. Adaptada de Song et al. [3]

10.1080/10717544.2022.2058645.

REFERENCIAS

- [1] C. Torres-Fuentes, H. Schellekens, T. G. Dinan, and J. F. Cryan, "The microbiota-gut-brain axis in obesity," *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 2, no. 10, pp. 747–756, Oct. 2017, doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4.
- [2] B. Vestad et al., "Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations," *J Intern Med*, vol. 291, no. 6, Jun. 2022, doi: 10.1111/JOIM.13458.
- [3] W. Song, A. C. Anselmo, and L. Huang, "Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy," *Nature Nanotechnology* 2019 14:12, vol. 14, no. 12, pp. 1093–1103, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41565-019-0589-5.
- [4] P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight, and J. I. Gordon, "The Human Microbiome Project," *Nature* 2007 449:7164, vol. 449, no. 7164, pp. 804–810, Oct. 2007, doi: 10.1038/nature06244.
- [5] "Nanotechnology - Project on Emerging Nanotechnologies." <http://nanotechproject.tech/> (accessed May 12, 2022).
- [6] S. Bhattacharya, M. M. Anjum, and K. K. Patel, "Gemcitabine cationic polymeric nanoparticles against ovarian cancer: formulation, characterization, and targeted drug delivery," *Drug Deliv*, vol. 29, no. 1, pp. 1060–1074, Dec. 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2058645.
- [7] J. J. Xu, W. C. Zhang, Y. W. Guo, X. Y. Chen, and Y. N. Zhang, "Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment," *Drug Delivery*, vol. 29, no. 1, p. 664, 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2039804.
- [8] A. Vich Vila et al., "Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota," *Nature Communications* 2020 11:1, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
- [9] O. Yamamoto, "Influence of particle size on the antibacterial activity of zinc oxide," *International Journal of Inorganic Materials*, vol. 3, no. 7, pp. 643–646, Nov. 2001, doi: 10.1016/S1466-6049(01)00197-0.
- [10] D. Westmeier et al., "Nanoparticle binding attenuates the pathobiology of gastric cancer-associated *Helicobacter pylori*," *Nanoscale*, vol. 10, no. 3, pp. 1453–1463, Jan. 2018, doi: 10.1039/C7NR06573F.
- [11] T. Bruna, F. Maldonado-Bravo, P. Jara, and N. Caro, "Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 13, Jul. 2021, doi: 10.3390/IJMS22137202.
- [12] I. Sondi and B. Salopek-Sondi, "Silver nanoparticles as anti-

icrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 275, no. 1, pp. 177–182, Jul. 2004, doi: 10.1016/J.JCIS.2004.02.012.

[13] L. Brunet, D. Y. Lyon, E. M. Hotze, P. J. J. Alvarez, and M. R. Wiesner, "Comparative photoactivity and antibacterial properties of C60 fullerenes and titanium dioxide nanoparticles," *Environmental Science and Technology*, vol. 43, no. 12, pp. 4355–4360, Jun. 2009, doi: 10.1021/ES803093T/SUPPL_FILE/ES803093T_SI_001.PDF.

[14] O. Choi and Z. Hu, "Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria," *Environmental Science and Technology*, vol. 42, no. 12, pp. 4583–4588, Jun. 2008, doi: 10.1021/ES703238H/SUPPL_FILE/ES703238H-FILE002.PDF.

[15] Y. Teng et al., "Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota," *Cell Host Microbe*, vol. 24, no. 5, pp. 637–652.e8, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.CHOM.2018.10.001.

[16] Z. Chen et al., "Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes With Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis From Population Studies," *JAMA Network Open*, vol. 4, no. 7, pp. e2118811–e2118811, Jul. 2021, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.18811.

[17] D. Kim et al., "Selective Killing of Pathogenic Bacteria by Antimicrobial Silver Nanoparticle - Cell Wall Binding Domain Conjugates," *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 10, no. 16, pp. 13317–13324, Apr. 2018, doi: 10.1021/ACSAMI.8B00181/SUPPL_FILE/AM8B00181_SI_001.PDF.

[18] S. Agnihotri, S. Mukherji, and S. Mukherji, "Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy," *RSC Advances*, vol. 4, no. 8, pp. 3974–3983, Dec. 2013, doi: 10.1039/C3RA44507K.



Daniel Nahón Cano, nacido en La Línea de la Concepción, Cádiz. Se graduó en Biotecnología por la Universidad Pablo de Olavide en 2021, y actualmente se encuentra cursando el primer curso del Máster de Biotecnología Sanitaria en la misma universidad.