

Moleola

Revista de Química de la
Universidad Pablo de Olavide

Número 6

Junio 2012

ISSN 2173-0903



Fondo de portada

Juan Manuel García Arcos

Dibujo de portada

Antonio Rafael Ruiz

Logotipo y Título de la revista

Juan Manuel García Arcos, Rafael Hoyos Manchado y Rafael Iigo
Roció Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

Responsables de Sección

MoleQla General: Sofía Calero Díaz
MoleQla Ambiental: Elena García Pérez
MoleQla Cristalina: Claudia Millán Nebot
MoleQla Energía: Juan Antonio Anta Montalvo
MoleQla Nutricional: Patrick J. Merklung
MoleQla Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón
MoleQla Sanitaria: Matilde Revuelta Gonzáles
MoleQla Nanotecnológica: Ana Paula Zaderenko Partida
MoleQla Simulación: Juan José Gutiérrez Sevillano
MoleQla Viva: Guillermo López Lluch
MoleQla Termodinámica y Cinética: Thomas Berger
MoleQla en Pósters: Alejandro Cuetos Menéndez
Entre Cuentos y Chistes: Ana Martín Calvo
Curiosidades Said Hamad Gómez
Pasatiempos: Francisco Araujo

Responsables de Maquetación

MoleQla General: Alina Georgiana Ioja
MoleQla Ambiental: Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Cristalina: Antonio Barral Gil
MoleQla Energía: Jorge Martínez Cano
MoleQla Nutricional: María Remedios Domínguez Flores
MoleQla Patrimonio: Clara Rodríguez Fernández
MoleQla Sanitaria: Rafael Blanco Domínguez
MoleQla Nanotecnológica: Rafael Ruiz González
MoleQla Simulación: Antonio Barral Gil
MoleQla Viva: David Cabrerizo Granados
MoleQla Termodinámica y Cinética: Jesús Lavado García
MoleQla en Pósters: Jesús Lavado García
Entre Cuentos y Chistes: Pablo Rodríguez Núñez
Curiosidades Javier Macías León
Pasatiempos: Jesús Lavado García

Editores

Sofía Calero Díaz
Ana Paula Zaderenko Partida
Juan Antonio Anta Montalvo
Patrick J. Merklung

ISSN 2173-0903

Editado el 21 de Junio de 2012

Universidad Pablo de Olavide

Sevilla, España

EDITORIAL

¿Qué tienen en común el pez globo, los dinosaurios, el meteorito del lago Tagish, el mundo de los sueños, el propóleo, las plantas milagrosas, las dioxinas, el diagrama de fases de las esferas duras, las células madre e Isaac Asimov? Que de todos ellos y mucho más se va a hablar en este número de MoleQla.

Bienvenidos al número seis de MoleQla, que es nuestra edición de verano, pensada para su uso y disfrute en la playa. Y como tal, se ofrece, como viene siendo habitual, algún artículo en la sección Curiosidades y en la sección Pasatiempos. Pero de pasatiempos sólo no vive el Hombre, así que os propongo un sucinto tour guiado a través de la multitud de temas surgidos de la imaginación e iniciativa de nuestros numerosos colaboradores, la mayoría de ellos alumnos de la Universidad Pablo de Olavide en alguno de sus grados, licenciaturas, o programas de postgrado. En el futuro, queremos establecer que la revista incluya habitualmente una entrevista a una personalidad científica o del mundo de la empresa tecnológica. En este número, contamos con la de un cristalógrafo de renombre y averiguamos como llegó a ello.

Dentro de la gran variedad de temas propuestos, podemos no obstante identificar unos hilos conductores que traspasan las barreras de nuestras secciones. Así por ejemplo, la temática ambiental en sentido amplio consta no sólo de artículos de la MoleQla Ambiental, sino que también

queda bien representada en MoleQla General, donde se le da un tratamiento más divulgativo. La lucha contra las enfermedades es un tema de gran importancia y recurrencia para los alumnos y numerosos artículos se dedican a ello, tanto en la amplia sección Sanitaria como en la General, Viva y Nanotecnológica: el fin es el mismo, pero las técnicas de tratamiento difieren, dependiendo si éste se aborda con moléculas sintéticas, macromoléculas retocadas o no, o extractos naturales. Os invito también a conocer las aplicaciones tecnológicas que pueden cambiar nuestro mundo, desde los polímeros conductores a las múltiples manifestaciones de la Nanotecnología, y a las células solares, y a mirar de otra manera estos alimentos que consumimos. Y para los que ven la playa como un apilamiento de esferas compactas, ¡no teméis!, encontrareis en la MoleQla Cristalina y la MoleQla Simulación artículos a vuestro gusto, y gustosamente os leeréis lo que ofrece la sección Termodinámica y Cinética.

Patrick J. Merkling



ÍNDICE

Entrevista

MoleQla General

1. Eliminando microorganismos
2. Análisis retrosintético: simplificar para crear
3. El mundo (químico) de los sueños
4. Queratina, la proteína protectora
5. El gran e insospechado poder terapéutico de las algas
6. Aplicaciones de los derivados sulfónicos y de los sulfatos de alquilo
7. Un globo venenoso
8. Dioxinas, una invasión silenciosa
9. Reciclando la materia orgánica: biometización y compostaje
10. EDTA y la terapia de quelación
11. El benceno del aire de los coches ¿cibertrola o realidad?
12. Riboflavina, vitamina B2
13. Polímeros conductores
14. Los reactivos de Grignard
15. Tagish Lake, el descubrimiento de una vida

MoleQla Nutricional

16. La margarina: valor nutricional vs mitos comerciales
17. La sacarina
18. Colesterol: amigo y enemigo

MoleQla Sanitaria

19. Bexaroteno, ¿Posible cura para el alzhéimer o exageración mediática?
20. Quimioterapia. ¿Peor el remedio que la enfermedad?
21. Medicina natural procedente del panal de las abejas: El propóleo
22. La planta milagrosa
23. Tétanos y botulismo: nuestros músculos a merced de bacterias *clostridium*
24. Inquilinos bacterianos en las meninges. Meningitis
25. Productos naturales en farmacia
26. Compuestos anticancerígenos de origen marino
27. La narcolepsia
28. Lupus eritematoso sistémico (LES), el gran desconocido
29. Por favor, un poco de café...ina
30. La solución a un gran problema
31. Dos plantas silvestres de la península ibérica revolucionan la lucha contra el cáncer

MoleQla Cristalina

32. Cristales, ¿por qué? (II) Indagando en las matemáticas escondidas tras la periodicidad

MoleQla Nanotecnológica

- 33. Nanosensores basados en la relajación magnética
- 34. Nanosensores ponen fin al “Juego del escondite”
- 35. Polietilenglicol: “La capa de invisibilidad” para las nanopartículas
- 36. Nanodiamonds
- 37. Aplicaciones biomédicas de los nanodiamantes: Transporte de fármacos
- 38. Presente y futuro de los nanotubos de carbono
- 39. Aplicaciones de la nanotecnología en la medicina regenerativa
- 40. Una reseña: Nanoestructuras biomiméticas inorgánicas
- 41. Nanopartículas y su efecto sobre la salud: ¿Nanotoxicidad?

MoleQla Viva

- 42. Una posible esperanza contra la hepatitis B en el tercer mundo
- 43. La proteína L1 en la vacuna contra el virus del papiloma humano
- 44. Vacunas VLPs (Virus Like Particles)
- 45. Otra fuente de células madres: las células madres mesenquimales del tejido adiposo
- 46. Los receptores Toll tipo 4 y las enfermedades cardiovasculares
- 47. Aportaciones de la matriz GAGO a la catalogación de especies invasoras

MoleQla Ambiental

- 48. Metano, calentamiento global y dinosaurios
- 49. Huella del Carbono de los municipios andaluces
- 50. La contaminación en Sevilla: PM₁₀ y ozono

MoleQla Energía

- 51. Células solares basadas en un cristal fotónico 3D

MoleQla Simulación

- 52. Diagrama de fases de un sistema de esferas duras
- 53. Interacciones de iones monovalentes con coloides hidrofóbicos e hidrofílicos: inversión de carga y especificidad iónica

MoleQla Termodinámica y Cinética

- 54. Cristales Líquidos : Entre lo sólido y lo líquido
- 55. Polaridad de la interfase en microemulsiones de líquidos iónicos en Oil

MoleQla Curiosidades

- 56. Isaac Asimov: Ciencia y Literatura

Pasatiempos

- “Rosco” Químico N° 2

Fondo de portada

Juan Manuel García Arcos

Dibujo de portada

Antonio Rafael Ruiz

Logotipo y Título de la revista

Juan Manuel García Arcos, Rafael Hoyos Manchado y Rafael Iigo
Roció Escudero Ávila, Inés Maldonado Lasunción y Javier Revello Sánchez

Responsables de Sección

MoleQla General: Sofía Calero Díaz
MoleQla Ambiental: Elena García Pérez
MoleQla Cristalina: Claudia Millán Nebot
MoleQla Energía: Juan Antonio Anta Montalvo
MoleQla Nutricional: Patrick J. Merklings
MoleQla Patrimonio: María Pilar Ortiz Calderón
MoleQla Sanitaria: Matilde Revuelta Gonzáles
MoleQla Nanotecnológica: Ana Paula Zaderenko Partida
MoleQla Simulación: Juan José Gutiérrez Sevillano
MoleQla Viva: Guillermo López Lluch
MoleQla Termodinámica y Cinética: Thomas Berger
MoleQla en Pósters: Alejandro Cuetos Menéndez
Entre Cuentos y Chistes: Ana Martín Calvo
Curiosidades Said Hamad Gómez
Pasatiempos: Francisco Araujo

Responsables de Maquetación

MoleQla General: Alina Georgiana Ioja
MoleQla Ambiental: Juan Antonio del Castillo Polo
MoleQla Cristalina: Antonio Barral Gil
MoleQla Energía: Jorge Martínez Cano
MoleQla Nutricional: María Remedios Domínguez Flores
MoleQla Patrimonio: Clara Rodríguez Fernández
MoleQla Sanitaria: Rafael Blanco Domínguez
MoleQla Nanotecnológica: Rafael Ruiz González
MoleQla Simulación: Antonio Barral Gil
MoleQla Viva: David Cabrerizo Granados
MoleQla Termodinámica y Cinética: Jesús Lavado García
MoleQla en Pósters: Jesús Lavado García
Entre Cuentos y Chistes: Pablo Rodríguez Núñez
Curiosidades Javier Macías León
Pasatiempos: Jesús Lavado García

Editores

Sofía Calero Díaz
Ana Paula Zaderenko Partida
Juan Antonio Anta Montalvo
Patrick J. Merklings

ISSN 2173-0903

Editado el 21 de Junio de 2012

Universidad Pablo de Olavide

Sevilla, España

EDITORIAL

¿Qué tienen en común el pez globo, los dinosaurios, el meteorito del lago Tagish, el mundo de los sueños, el propóleo, las plantas milagrosas, las dioxinas, el diagrama de fases de las esferas duras, las células madre e Isaac Asimov? Que de todos ellos y mucho más se va a hablar en este número de MoleQla.

Bienvenidos al número seis de MoleQla, que es nuestra edición de verano, pensada para su uso y disfrute en la playa. Y como tal, se ofrece, como viene siendo habitual, algún artículo en la sección Curiosidades y en la sección Pasatiempos. Pero de pasatiempos sólo no vive el Hombre, así que os propongo un sucinto tour guiado a través de la multitud de temas surgidos de la imaginación e iniciativa de nuestros numerosos colaboradores, la mayoría de ellos alumnos de la Universidad Pablo de Olavide en alguno de sus grados, licenciaturas, o programas de postgrado. En el futuro, queremos establecer que la revista incluya habitualmente una entrevista a una personalidad científica o del mundo de la empresa tecnológica. En este número, contamos con la de un cristalógrafo de renombre y averiguamos como llegó a ello.

Dentro de la gran variedad de temas propuestos, podemos no obstante identificar unos hilos conductores que traspasan las barreras de nuestras secciones. Así por ejemplo, la temática ambiental en sentido amplio consta no sólo de artículos de la MoleQla Ambiental, sino que también

queda bien representada en MoleQla General, donde se le da un tratamiento más divulgativo. La lucha contra las enfermedades es un tema de gran importancia y recurrencia para los alumnos y numerosos artículos se dedican a ello, tanto en la amplia sección Sanitaria como en la General, Viva y Nanotecnológica: el fin es el mismo, pero las técnicas de tratamiento difieren, dependiendo si éste se aborda con moléculas sintéticas, macromoléculas retocadas o no, o extractos naturales. Os invito también a conocer las aplicaciones tecnológicas que pueden cambiar nuestro mundo, desde los polímeros conductores a las múltiples manifestaciones de la Nanotecnología, y a las células solares, y a mirar de otra manera estos alimentos que consumimos. Y para los que ven la playa como un apilamiento de esferas compactas, ¡no teméis!, encontrareis en la MoleQla Cristalina y la MoleQla Simulación artículos a vuestro gusto, y gustosamente os leeréis lo que ofrece la sección Termodinámica y Cinética.

Patrick J. Merkling



ÍNDICE

Entrevista

MoleQla General

1. Eliminando microorganismos
2. Análisis retrosintético: simplificar para crear
3. El mundo (químico) de los sueños
4. Queratina, la proteína protectora
5. El gran e insospechado poder terapéutico de las algas
6. Aplicaciones de los derivados sulfónicos y de los sulfatos de alquilo
7. Un globo venenoso
8. Dioxinas, una invasión silenciosa
9. Reciclando la materia orgánica: biometización y compostaje
10. EDTA y la terapia de quelación
11. El benceno del aire de los coches ¿cibertrola o realidad?
12. Riboflavina, vitamina B2
13. Polímeros conductores
14. Los reactivos de Grignard
15. Tagish Lake, el descubrimiento de una vida

MoleQla Nutricional

16. La margarina: valor nutricional vs mitos comerciales
17. La sacarina
18. Colesterol: amigo y enemigo

MoleQla Sanitaria

19. Bexaroteno, ¿Posible cura para el alzhéimer o exageración mediática?
20. Quimioterapia. ¿Peor el remedio que la enfermedad?
21. Medicina natural procedente del panal de las abejas: El propóleo
22. La planta milagrosa
23. Tétanos y botulismo: nuestros músculos a merced de bacterias *clostridium*
24. Inquilinos bacterianos en las meninges. Meningitis
25. Productos naturales en farmacia
26. Compuestos anticancerígenos de origen marino
27. La narcolepsia
28. Lupus eritematoso sistémico (LES), el gran desconocido
29. Por favor, un poco de café...ina
30. La solución a un gran problema
31. Dos plantas silvestres de la península ibérica revolucionan la lucha contra el cáncer

MoleQla Cristalina

32. Cristales, ¿por qué? (II) Indagando en las matemáticas escondidas tras la periodicidad

MoleQla Nanotecnológica

- 33. Nanosensores basados en la relajación magnética
- 34. Nanosensores ponen fin al “Juego del escondite”
- 35. Polietilenglicol: “La capa de invisibilidad” para las nanopartículas
- 36. Nanodiamonds
- 37. Aplicaciones biomédicas de los nanodiamantes: Transporte de fármacos
- 38. Presente y futuro de los nanotubos de carbono
- 39. Aplicaciones de la nanotecnología en la medicina regenerativa
- 40. Una reseña: Nanoestructuras biomiméticas inorgánicas
- 41. Nanopartículas y su efecto sobre la salud: ¿Nanotoxicidad?

MoleQla Viva

- 42. Una posible esperanza contra la hepatitis B en el tercer mundo
- 43. La proteína L1 en la vacuna contra el virus del papiloma humano
- 44. Vacunas VLPs (Virus Like Particles)
- 45. Otra fuente de células madres: las células madres mesenquimales del tejido adiposo
- 46. Los receptores Toll tipo 4 y las enfermedades cardiovasculares
- 47. Aportaciones de la matriz GAGO a la catalogación de especies invasoras

MoleQla Ambiental

- 48. Metano, calentamiento global y dinosaurios
- 49. Huella del Carbono de los municipios andaluces
- 50. La contaminación en Sevilla: PM₁₀ y ozono

MoleQla Energía

- 51. Células solares basadas en un cristal fotónico 3D

MoleQla Simulación

- 52. Diagrama de fases de un sistema de esferas duras
- 53. Interacciones de iones monovalentes con coloides hidrofóbicos e hidrofílicos: inversión de carga y especificidad iónica

MoleQla Termodinámica y Cinética

- 54. Cristales Líquidos : Entre lo sólido y lo líquido
- 55. Polaridad de la interfase en microemulsiones de líquidos iónicos en Oil

Curiosidades

- 56. Isaac Asimov: Ciencia y Literatura

Pasatiempos

- “Rosco” Químico N° 2



Entrevista realizada por
Claudia Millán Nebot

ENTREVISTA A JUAN MANUEL GARCÍA RUIZ

Con esta entrevista nos acercamos un poco más a la figura de Juanma García, científico, profesor y divulgador que ha dedicado sus esfuerzos al campo de la cristalografía.

P: En primer lugar, me gustaría que nos contaras que te llevó a dedicarte a la cristalografía. Es decir, cual fue tu formación universitaria y como acabaste metiéndote en este ámbito de investigación.

R: Mi formación universitaria es en ciencias geológicas. Hice esa carrera para estudiar cristalografía. La razón es la misma de siempre. Tuve un excelente profesor de geología en la Universidad Laboral de Alcalá de Henares, Dr. Pedro Tavira, que era cristalógrafo formado en la escuela del Profesor José Luis Amorós. Realizaba experimentos de cristalización, medía velocidades de crecimiento en el microscopio y me empollé la cristalografía de Amorós – El Cristal -, que se daba en la Universidad y otros libros de segunda mano que encontraba en la cuesta Moyano. Había en esa Universidad Laboral varios profesores excelentes, grandes educadores, pero me atrajo la cristalografía.



Figura 1. Juanma retirando un trozo de uno de los cristales gigantes de yeso en la cueva de Naica, en México.

P: Por otra parte, precisamente por la diversidad de los fenómenos que has estudiado, que cubren desde cristales inorgánicos tan conocidos como los de

Naica, a la formación de estructuras complejas en seres vivos, ¿Podrías darnos tu opinión respecto a la interdisciplinariedad de la ciencia de la cristalografía?

R: De hecho lo que me atrajo de la cristalografía era eso. Que podías aplicarla a muchas cosas, a casi todas las ciencias naturales, que era al fin y al cabo lo que a mí me gustaba. Después me di cuenta de que la cristalografía en España sólo se enseñaba en Geológicas. Pero yo siempre pensé que era una formalidad que tenía que hacer y en la propia carrera ya me interesaba por otros temas no geológicos.

P: Es conocida también tu faceta como divulgador. Además de contar con tu propia web, (<http://garciaruiz.com/JuanMa.html>), participas activamente en medios nacionales como por ejemplo El País, donde recientemente escribiste sobre el premio Nobel de Química 2011 (sobre el que recogimos un par de artículos en el pasado número de MoleQla). También, a través de tu empresa Triana Science and Technology, pones a la disposición del público productos que pretenden dar a conocer tu trabajo y el de otros investigadores del campo. ¿Por qué crees que es importante esta faceta de un investigador? ¿Recomendarías a todos los investigadores plantearse hacer más accesible su trabajo al público en general en algún momento de su carrera?

R: Sí, claro que lo recomiendo. No hay nada como hacerse entender y creo que tenemos la obligación de contar a la

sociedad lo que hacemos e incluso dar cuentas de ello. Es dinero público con el que trabajamos. Pero reconozco que no es fácil comunicar la ciencia. Es muy difícil, probablemente la tarea más difícil con la que un científico ha de enfrentarse.

P: No puedo dejar de preguntarte por uno de tus trabajos más conocidos, el de la Cueva de los Cristales Gigantes de Naica, en Chihuahua, México. ¿En qué estado se encuentran ahora mismo las investigaciones? Si no me equivoco, la probabilidad de encontrar una formación similar es muy baja, y esto plantea una situación bastante delicada en cuanto a su preservación, ya que ahora mismo se encuentra sin agua debido al drenaje de la explotación minera gracias a la cual se descubrió. ¿Hay alguna propuesta en cuanto a este asunto?

R: En Naica, el futuro de la preservación de esos cristales gigantes es impredecible. Las cuevas con los megacristales de Naica están ubicadas en una mina de una compañía privada. Eso por un lado ha evitado el saqueo absoluto (aunque no parcial) de los cristales que hubiera sido inevitable si hubiera sido un lugar público. Pero para la empresa esos cristales son algo irrelevante para el resultado financiero de sus operaciones y por lo tanto, no le dedican a la investigación el tiempo y dinero suficiente. Hace unos meses me he reunido con las autoridades del estado de Chihuahua, muy receptivas, para explicarles por qué Naica es única y por qué se deberían preservar y enseñar esos cristales. Junto con colegas mexicanos hemos presentado un proyecto científico para el estudio y la preservación de esos cristales.

P: Finalmente, y con respecto a tu trabajo como Director del Máster en Cristalografía y Cristalización que yo misma curso, me gustaría que nos plantearas los que, a tu

parecer, son los retos a medio plazo de este campo. Aquellos que requerirán que los que hoy nos estamos preparando dediquemos todo nuestro esfuerzo a resolver.



Figura 2. Juanma junto con dos investigadores trabajando en la cueva de Naica.

R: Vosotros mismos como alumnos habéis podido comprobar que la cristalografía goza de un cuerpo teórico excelente, que se consideraba hace unos años cerrado y absolutamente consolidado, de forma que algunos creyeron que la cristalografía no era más que una técnica para resolver estructuras y que los retos estaban en las herramientas matemáticas para atacar las estructuras más complejas. Pero la concesión del Premio Nobel al trabajo sobre cuasicristales hace evidente que la cristalografía es mucho más que eso. Entender en detalle la nucleación, incluyendo el polimorfismo, y los mecanismos de crecimiento cristalino es un reto que hemos de resolver en los próximos años y que revolucionará la ciencia de los materiales. La ciencia de los materiales también se beneficiará si logramos entender los mecanismos de formación de texturas policristalinas con y sin ayuda de la vida, lo que revolucionará la biología, la geología e incluso afectará a disciplinas como la arquitectura y el arte. Yo os sugiero que os atreváis a trabajar en problemas fundamentales, siempre con un pie puesto en la realidad, pero preguntándoos siempre por las causas profundas de los fenómenos que estudiéis.

MOLEQLA GENERAL





ELIMINANDO MICROORGANISMOS

Artículo realizado por:
Clara Rodríguez Fernández

Estamos continuamente rodeados de microorganismos. Hoy en día estamos acostumbrados a acabar con gran parte de ellos usando desinfectantes, pero ¿te has preguntado alguna vez cómo actúan estos compuestos, y si realmente acaban con todos esos desagradables agentes infecciosos?

Palabras clave desinfectantes, alcohol etílico, alcohol isopropílico, agua oxigenada, lejía.

Desde hace siglos, se han usado distintos métodos de desinfección, por lo general físicos, como puede ser hervir el agua, y también químicos, como el uso de vino. En un principio, se utilizaban porque la experiencia nos decía que funcionaban. Pero, hoy en día, la variedad de métodos desinfectantes es inabarcable, y ahora sí que sabemos qué es lo que ocurre cuando cocinamos la comida o la metemos en el frigorífico. Además, el uso de estos compuestos se aplica tanto a la limpieza diaria como a sectores profesionales, especialmente en el material: médico y quirúrgico, informático, maquinaria industrial, etc.

Por lo general, los desinfectantes se encargan de eliminar o inactivar bacterias, hongos y/o virus. Pocos de ellos son capaces de eliminar esporas, y en este caso necesitan un tiempo de exposición más prolongado para ello. Los que lo consiguen se denominan desinfectantes de alto nivel, y pueden usarse en procesos de esterilización (desinfección total), complementando procesos físicos.

Los desinfectantes más comunes son los alcoholes. Como ya mencionábamos antes,

su uso se remonta a la utilización del vino, ya en la antigüedad. Hoy en día, el más popular es el alcohol etílico o etanol, que se puede aplicar en muy diversas situaciones. También es muy utilizado el alcohol isopropílico, para la desinfección de superficies inertes, y especialmente popular para desinfección de material informático. Debe su popularidad a su olor agradable y a que, como es menos polar que el alcohol etílico, disuelve mejor sustancias orgánicas. Ambos son agentes muy eficaces en su acción bactericida, debido a que son capaces de penetrar en el citoplasma, y una vez allí, de provocar la desnaturalización de proteínas o bien de evitar la multiplicación bacteriana al impedir la producción de metabolitos esenciales, así como la esporulación y germinación de esporas. Esto sucede gracias a las propiedades deshidratantes propias de estos compuestos (Fig. 1). Sin embargo, no son esporicidas, ya que éstas desarrollan fuertes mecanismos de protección. Tienen la capacidad de evaporarse tras el contacto con una superficie o la piel, lo que los convierte en productos muy recomendables para estos usos, pero provoca que disminuya su eficacia, ya que el tiempo de exposición es pequeño y hace que se reduzca la efectividad.

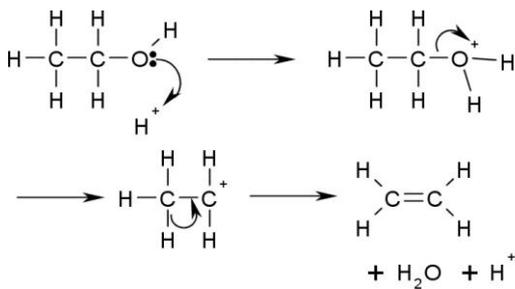


Figura 1: Mecanismo de reacción de la deshidratación del etanol. En este proceso, son liberados protones procedentes de otras moléculas, que en caso de ser proteínas tendrán como consecuencia su desnaturalización.

Otro desinfectante que cualquiera ha usado alguna vez es el agua oxigenada. Su actividad microbicida es alta, tanto con bacterias como con hongos, virus y esporas. Se puede utilizar como desinfectante de alto nivel en concentraciones altas. Pues bien, el agua oxigenada actúa formando radicales libres de grupos hidroxilo, que pueden atacar membranas lipídicas, ADN y otros componentes de la célula, lo que la hace tan eficaz contra todo tipo de microorganismos. Además, tiene la ventaja de que tras su degradación produce agua y oxígeno, productos inocuos. Ciertas bacterias capaces de producir catalasa o peroxidasa se pueden proteger de ella degradándola, en cuyo caso es necesaria una exposición más prolongada. Por ello, una forma muy eficaz de aplicarla es como ácido peracético, ya que este compuesto impide la degradación por peroxidasas y se descompone en ácido acético y oxígeno sin dejar residuos tóxicos. Además, permite la actuación en presencia de materia orgánica. Por otro lado, no se aconseja el uso de este desinfectante en superficies inertes, ya que puede provocar el deterioro de materiales que contengan metales, provocando que se oxiden.

Nos pasamos finalmente a la lejía. Este producto está compuesto principalmente

por hipoclorito de sodio (en su forma comercial aparece generalmente formando una sal con el sodio), que corresponde al grupo de desinfectantes de agentes liberadores de cloro (CRAs, chloride releasing agents). Las propiedades desinfectantes de estos compuestos se basan en sus propiedades altamente oxidantes, lo que destruye la actividad proteica una vez atraviesan la membrana celular. Es un desinfectante muy efectivo, y en concentraciones altas, es capaz de eliminar esporas.

Hemos tratado aquellos compuestos que nos son más cercanos, presentes en nuestro día a día y que alguna vez hemos utilizado. Otros desinfectantes comunes están representados en la Tabla 1, junto a una breve descripción de sus funciones.

Glutaraldehído	Se utiliza en desinfección de material médico gracias a su amplio espectro
Compuestos yodados	Menos reactivos que los clorados, pero de acción más rápida
Fenoles	Inducen la liberación de compuestos intracelulares al dañar la membrana
Amonios cuaternarios	Son moléculas anfipáticas catiónicas que desorganizan la membrana

Tabla 1. Breve resumen de las propiedades de diversos desinfectantes.

Bibliografía:

McDonnell G, Russell AD (1999). "Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance". *Clin. Microbiol. Rev.* 12 (1): 147-79

<http://www.codeinep.org/>

http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/401a500/ntp_429.pdf

Figura 1: Adaptada de <http://en.wikipedia.org/>



ANÁLISIS RETROSINTÉTICO: SIMPLIFICAR PARA CREAR

Artículo realizado por
Mª Teresa Hato Castro

Sintetizar compuestos orgánicos no es una tarea sencilla. En muchos casos encontrar reactivos que den lugar al compuesto en cuestión resulta difícil, caro o, a veces, incluso imposible. Para solucionar este problema se creó el método de análisis retrosintético.

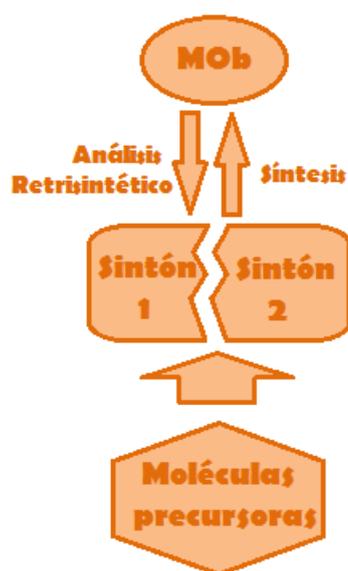
Palabras clave método de desconexión, MOB, Corey, eicosanoides, fallecimiento.

Este método consiste en descomponer teóricamente el compuesto que queremos sintetizar en partes cada vez más sencillas. Así podemos llegar a descomponerlo en reactivos comerciales o fáciles de encontrar.

El procedimiento de análisis retrosintético, conocido también como método de la desconexión, requiere un segundo paso no menos importante y que es el contrario al ya explicado. Una vez tenemos el compuesto dividido en partes, tenemos que proponer una ruta sintética de reacciones químicas a partir de dichas partes, hasta llegar a la molécula objetivo (MOB).

Figura 1. Esquema del método de análisis retrosintético.¹

Cada fragmento en el que dividimos el compuesto es llamado sintón y suele tener carga, debido a que es común realizar la desconexión separando cada extremo de un enlace. En el segundo paso, el análogo a los sintones son los equivalentes sintéticos o moléculas precursoras, que son los reactivos que darán lugar al compuesto al reaccionar. Las operaciones teóricas con las que separamos en sintones la molécula se llaman transformadas y son inversas a las reacciones que tendrán lugar en la posterior síntesis del compuesto.



Elias James Corey fue quien, en 1990 recibió el premio Nobel de Química por desarrollar por primera vez este método para diseñar la síntesis de una molécula orgánica. Bien es cierto que ya se había propuesto un método semejante para el estudio de diversos fenómenos, pero éstos no habían tenido nunca la estructuración del análisis retrosintético ni habían sido destinados a la síntesis de compuestos orgánicos.



Figura 2. Elias James Corey, creador del método de la desconexión.²

El empleo del análisis retrosintético ha tenido infinidad de ventajas y ha proporcionado multitud de nuevas aplicaciones consiguiendo grandes éxitos. Se ha logrado sintetizar, por ejemplo, biocidas, plásticos, pinturas, y productos farmacéuticos, los cuales han mejorado notablemente la calidad de vida. En la actualidad, muchos de los compuestos farmacéuticos comerciales se han conseguido sintetizar gracias al aporte de Corey. De hecho, este gran genio creó toda una gama de variantes del método con distintos fines.

Además, con el avance de las nuevas tecnologías, este método se ha perfeccionado hasta tal punto que se puede conseguir mayor eficiencia en ámbitos más allá de la química orgánica estrictamente, como agricultura, salud, e incluso industria.

Como ejemplo relevante, he considerado interesante destacar el avance en la síntesis de productos naturales tan importantes como son ciertos eicosanoides, que son producidos en muy pocas cantidades de

forma natural. Algunos de estos eicosanoides son las prostaglandinas, los tromboxanos, los leucotrienos y las prostaciclinas. Estos productos intervienen en la reproducción, en el sistema inmune, en la coagulación de la sangre y otros procesos. Con este método ha logrado sintetizarlos evitando los problemas que ocasionan la falta de éstos. Algunos de estos problemas pueden ir desde la infertilidad hasta el fallecimiento por trombos o hemorragias.



Figura 3. Estructura de una prostaglandina.³

En definitiva, el análisis retrosintético ha supuesto y seguirá suponiendo un inmenso avance en el estudio de la química orgánica y continuará mejorando la calidad de vida de personas de todo el mundo.

Referencias:

- <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/SO/tema1SO.pdf>
 - <http://ivan.tubert.org/caos/doc/tesis.pdf>
 - http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/press.html
 - http://en.wikipedia.org/wiki/Retrosynthetic_analysis#Functional_Group_Strategies
1. *Figura propia*
 2. <http://www.sciencephoto.com/media/97580/enlarge>
 3. http://www.wolffund.org.il/cat.asp?id=15&cat_title=CHEMISTRY



Artículo realizado por

Javier Macías León

EL MUNDO (QUÍMICO) DE LOS SUEÑOS

En el último siglo se han producido grandes avances en la investigación de los procesos de nuestro organismo. Conocemos los ácidos que digieren los alimentos que consumimos, las proteínas que contraen las fibras de nuestros músculos cuando queremos movernos, y los mecanismos que activa nuestro sistema inmunitario cuando se siente atacado; sin embargo, conocemos muy poco acerca de uno de los procesos más básicos del ser humano: el sueño.

Palabras clave cis-9,10-octadecenoamida, 5-HT, adenosina, cloroformo.

El mundo de los sueños siempre ha fascinado al ser humano, desde el significado de nuestros sueños y pesadillas hasta la búsqueda de una relación entre el mundo onírico y el real. De hecho, aún hoy, se conoce poco de la función del sueño y de los mecanismos que lo produce, aunque ya se han identificado algunas de las sustancias que intervienen en él así como la forma en la que actúan.

El por qué dormimos es algo que ha interesado a las distintas culturas y civilizaciones, aunque siempre se ha tratado desde un punto de vista más teológico o filosófico que científico. A partir de mediados del siglo XX comenzó la investigación moderna del sueño. Desde entonces se ha descubierto que el sueño no está producido por una sola molécula, sino que está producido por moléculas pertenecientes a una gran familia de moléculas cerebrales, normalmente de naturaleza lipídica, que trabajan conjuntamente para producir el fenómeno que conocemos como sueño. Una de estas moléculas es la cis-9,10-octadecenoamida, con la cual se experimentó inyectándola en mamíferos, que al poco quedaron dormidos, demostrando que esta molécula causaba

sueño y que el tiempo de sueño era proporcional a la cantidad de sustancia que se le inyectaba.

Otra de las moléculas que se ha demostrado que participan en el sueño es la serotonina (5-hidroxitriptamina ó 5-HT), una monoamina neurotransmisora que, además de participar en los procesos del sueño, también participa en la inhibición de numerosos impulsos: ira, agresión, apetito... La serotonina es esencial para la elaboración de la melatonina, una hormona lipídica que actúa como un potente inductor del sueño, además de regular los ciclos de sueño-vigilia, de forma que la síntesis de melatonina aumenta al atardecer y empieza a disminuir al amanecer.

La adenosina (Fig. 1), un nucleósido de purina, también interviene en la regulación del sueño, ya que tiene efectos sedantes e inhibitorios sobre la actividad neuronal. La adenosina favorece el sueño NMOR (sueño ligero). De hecho, la cafeína nos ayuda a mantenernos despiertos porque bloquea el receptor de adenosina y dificulta que se produzca el sueño NMOR.

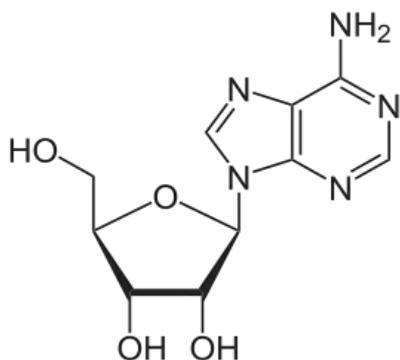


Fig.1: Estructura de la adenosina ((2R,3R,4R,5R)-2-(6-aminopurin-9-yl)-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol)¹

Una de las sustancias que altera el ciclo del sueño más conocida, famosa por su aparición en decenas de películas y libros, normalmente acompañada de un pequeño pañuelo de lino blanco, es el cloroformo. El proceso por el cual el cloroformo duerme ha sido un misterio desde que se comenzó a utilizar como anestésico en operaciones médicas, allá por 1847, hasta que un grupo de científicos de la universidad de Leeds descubrió que el cloroformo inhibe los canales de calcio TRPC5 de las membranas celulares, cuya función es la transmisión del dolor, la duración de las contracciones cardíacas y la regulación de los estados consciente e inconsciente.

Aparte de estas moléculas, hay muchas otras sustancias que influyen en el sueño: el ácido γ -aminobutírico (GABA), la histamina, la acetilcolina, la dopamina, la noradrenalina... y según los estudios científicos aún quedan muchas más moléculas relacionadas con el sueño por descubrir.

También existen enfermedades relacionadas con estas moléculas que producen alteraciones en los ciclos de vigilia-sueño, englobadas bajo el calificativo de trastornos del sueño. A pesar de que muchas de estos trastornos, tales como el insomnio, suelen ser debidos a causas psíquicas, como el estrés, también pueden deberse a las

variaciones de estas moléculas del sueño; de hecho, hay enfermedades que se deben prácticamente en su totalidad a estas variaciones, como la narcolepsia, una enfermedad hereditaria que afecta a un porcentaje bajo de la población mundial. Recientes estudios han descubierto que trastornos en los receptores de orexinas (parte de hormonas neuropéptidas que se encuentran en la mayoría de los vertebrados) causan narcolepsia, así como las alteraciones producidas en el gen que sintetiza dichas hormonas. Debido a este descubrimiento, muchos laboratorios están investigando el uso de orexinas en medicamentos para combatir la narcolepsia, ya que estos medicamentos no tendrían los efectos secundarios negativos que sí tienen otros medicamentos como las anfetaminas. Además de participar en la regulación del ciclo del sueño, las orexinas (al igual que otras moléculas que regulan este proceso) también intervienen en el control de otros impulsos, como el apetito.

Los sueños siempre han estado envueltos por un aura de misterio y misticismo, repleta de interrogantes, interrogantes que, poco a poco, intentamos desvelar, comprendiendo los procesos y componentes que participan en un proceso tan importante como es el sueño.

Referencias

Avenidaño, C. (Coord.). Introducción a la química farmacéutica. (3ª reimp.). Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1996.

Azanza, JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central 1999 (1999, 2ª edición). Ediciones. Madrid, 1999.

Bradford, HF. Fundamentos de Neuroquímica. Editorial Labor, SA. Barcelona, 1998.

Devlin, TM. (Ed.). Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas (Tomos I y II) (2ª edición). Editorial Reverté, SA. Barcelona, 1988.

Escobedo, A. *Historia general de las drogas*. Editorial Espasa Calpe. Madrid, 1998.

Goodman y Gilman (Eds.). *Las bases farmacológicas de la conducta*. (9ª edición) (Vols. I y II). McGraw-Hill-Interamericana. México, 1996.

Herrera, E.(Eds.). *Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas*. (Vols. I y II) (2ª edición). Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1991.

Ventosa, Ricardo J. *Vitamina B12, la llave del cerebro humano*. Editorial: Gráficas APEL. Gijón, 1990.

¹ <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Adenosin.svg>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Narcolepsy#Causes>

<http://www.cosasquecontar.com/2010/10/nuestro-amigo-el-cloroformo/>

<http://www.biopsicologia.net/nivel-4-patologias/1.3.3.-regulacion-del-sueno.html>

<http://es.wikipedia.org/wiki/Orexina>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000802.htm>

Biller J, Love BB, Schneck MJ. *Sleep and its disorders*. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2008:chap 72.

Mahowald MW. *Disorders of sleep*. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 412.

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2009/08/13/neurociencia/1250183295.html>

http://cienciaysalud.laverdad.es/8_3_6.html



QUERATINA, LA PROTEÍNA PROTECTORA

Artículo realizado por
Lourdes Patricia Román Cano.

Gracias a recientes estudios sobre las propiedades de la queratina, hoy día encontramos numerosos campos en los que tiene cabida su aplicación; desde tratamientos para el cuidado del cabello en salones de belleza hasta remedios contra enfermedades epiteliales.

Palabras clave queratina, queratinocitos, metanal, citoesqueleto, patologías.

Una de las proteínas que se encuentra más extendida en la naturaleza es la queratina. Pertenece a una familia de proteínas fibrosas estructurales, ya que está formada por cadenas de aminoácidos (de alto contenido en azufre) que se enlazan entre sí formando microfibrillas. Son el componente principal de las capas más externas de la epidermis de los vertebrados,

y de otros órganos derivados del ectodermo, como: pelo, uñas, plumas, cuernos, y pezuñas.

Según su estructura y componentes, se distinguen dos tipos de queratina: la alfa y la beta (Fig.1). La α -queratina se caracteriza por presentar monómeros de cisteína, que constituyen los puentes disulfuro,

proporcionando una gran resistencia y dureza (por eso se encuentra en mayor proporción en cuernos y uñas). En cambio, la β -queratina no presenta dichos puentes, es inextensible y se encuentra en la tela de araña, por ejemplo.

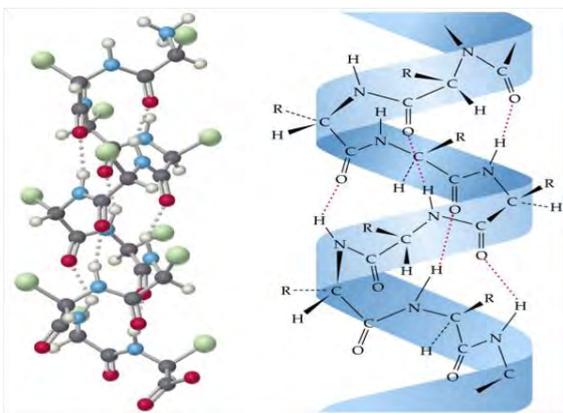


Figura 1. Típica estructura de la queratina, en forma de alfa hélice.

También podemos clasificar las queratinas en dos tipos: las de tipo I (ácidas, K9 a K20) están codificadas en el cromosoma 17q12-q21 (con excepción de K18), mientras que las del tipo II (básicas, K1 a K8) lo están por el cromosoma 12q11q-14.

Para poder comprender mejor sus propiedades, es necesario explicar primero su estructura. La estructura primaria de la queratina se pliega sobre sí misma adquiriendo hasta tres dimensiones, en forma de espiral, y es estable gracias a los puentes de hidrógeno y a las fuerzas hidrofóbicas que mantienen unidos los aminoácidos.

En cuanto a su composición, la queratina está constituida por queratinocitos, células muertas en constante renovación, que se encuentran en la capa profunda de la epidermis. Para que quede formada esta capa de revestimiento del cuerpo, las células de la epidermis deben sufrir un proceso de envejecimiento en el que los núcleos desaparecen y se va perdiendo

líquido intersticial, hasta que las células quedan totalmente queratinizadas.

Y es que este proceso de queratinización resulta fundamental para la formación de dos partes tan importantes en el cuerpo humano como son el pelo y las uñas. El cabello humano es muy rico en queratina, de hecho, supone más del 95% de su composición. Se trata de un pelo áspero y grueso que nos protege manteniendo caliente la cabeza y haciendo de amortiguador, por lo que sus principales funciones son sensoriales y de protección. En realidad, es en la dermis, en la capa más interna de la piel, donde nace el pelo, ya que allí se encuentran los vasos sanguíneos y nervios encargados de nutrir la epidermis y los folículos pilosos (pequeños conductos de la piel). A medida que crece el pelo, empieza a desarrollarse desde la raíz, atraviesa el folículo y finalmente sale de la epidermis. Los pequeños vasos sanguíneos en la base de cada folículo alimentan la raíz del pelo para que siga creciendo. Pero una vez que está en la superficie de la piel, las células ya no están vivas, son células muertas que forman la mayor parte de la queratina, y que dan paso a nuevas células que continúan formándose en la dermis, de manera que el cabello está en un continuo proceso de renovación. Por eso, en el pelo sólo encontramos queratina rica en azufre y una matriz amorfa que mantiene empaquetadas a las microfibrillas; es el folículo piloso el que posee células activas que se encargan de sintetizar los elementos anteriores.

Que el cabello sea tan fuerte, tan firme y resistente a pesar a su mínimo espesor de una décima de milímetro, se debe al modo de conformación del tallo capilar, donde la queratina forma escamas haciéndole de protección. Además, la queratina confiere a los cabellos su carácter impermeable y

elástico, y es la responsable de otros aspectos como el brillo y la tonalidad.

La queratina del pelo se encuentra en conformación de α -queratina, aunque puede transformarse en β -queratina cuando se desnaturaliza debido a un exceso de calor o de humedad (Fig.2). Esto sucede porque se rompen los puentes de hidrógeno de la hélice y las cadenas polipeptídicas adoptan una conformación beta. Sin embargo, como los radicales de las queratinas son muy voluminosos, al poco tiempo la estructura beta se desestabiliza, volviendo a adoptar la forma de hélice, con lo que el cabello recupera su forma y longitud original.



Figura 2. Con la plancha eléctrica, aplicamos un exceso de calor en el cabello, y éste se desnaturaliza y cambia la estructura de la queratina a la conformación beta.

Con el paso del tiempo, el cabello humano se va envejeciendo y debilitando, y por lo tanto va perdiendo queratina y las propiedades que le brindaba. Existen otros factores que influyen en la pérdida de esta proteína, como las condiciones ambientales o los productos químicos que aplicamos continuamente en nuestro pelo: tintes, champús, gominas, lacas... Todos estos pueden producir un cambio notable en la estructura del cabello, volviéndolo frágil y quebradizo, mucho más seco y permeable.

No obstante, en la actualidad podemos encontrar distintos tratamientos basados en

la queratina, que permiten hidratar y reestructurar, y en definitiva reparar los daños del cabello. Distinguimos dos tipos de tratamiento: los que no implican el uso de ningún compuesto químico (únicamente se utiliza la queratina como producto natural) y los que emplean formaldehído (dando resultados más duraderos, de hasta 4 ó 5 meses). El formaldehído o metanal se obtiene por oxidación catalítica del alcohol metílico, y es altamente volátil e inflamable. Cuando se encuentra en una disolución acuosa al 40%, recibe el nombre de formol, y éste sirve como preservante y fijador, facilitando la aplicación la queratina. El problema es que, al planchar el pelo durante el tratamiento para sellar finalmente la queratina, el formaldehído se libera en forma de vapor, y esto puede causar irritación y alergia en la piel, los ojos y el sistema respiratorio. Lo cierto es que, para no exponernos a los efectos perjudiciales de este compuesto, su concentración debe ser menor al 0,2%, y ésta es una condición que han de tener muy en cuenta los profesionales encargados de realizar dichos tratamientos.

También las uñas están formadas por queratina, que las protege de manera natural. Al igual que en cada folículo piloso hay vasos sanguíneos que se encargan de alimentar el pelo para estimular su crecimiento, bajo el lecho ungueal se sitúan también pequeños vasos capilares que hacen crecer las células de la raíz de manera conjunta y uniforme, formando la queratina y dando lugar a la uña.

Dejando a un lado su función de formación y protección de epidermis, pelo y uñas, la queratina es importante porque forma parte de los filamentos intermedios del citoesqueleto de las células animales. En el citoplasma de las células epiteliales, los filamentos intermedios de queratina forman una trama compleja desde el núcleo hasta la

membrana celular, donde interactúan con proteínas específicas de unión, desmosomas intercelulares y hemidesmosomas en la superficie basal de la célula. Tal es la importancia de estos filamentos de queratina que cualquier mutación que modifique su formación puede derivar en enfermedades graves, como es el caso de la *epidermolisis bullosa simple*, cuyo principal síntoma es la formación característica de ampollas intraepidérmicas, debido a la citólisis en la región subnuclear de los queratinocitos basales. El resultado es una piel muy vulnerable al daño mecánico, es decir, hace falta muy poca presión para separar las células y producir descamación.

Como ésta, hay más de 75 enfermedades humanas asociadas a defectos de los filamentos intermedios: miopatías, esclerosis lateral amiotrófica, párkinson, o cataratas, etc. A pesar de la complicación que implica restaurar la estructura de los filamentos, ya podemos encontrar remedios como un hidrogel basado en la queratina, que se puede utilizar como vendaje para heridas y como andamiaje celular. Se forma

a partir del cabello, mediante la oxidación parcial de enlaces de disulfuro para formar grupos de ácido cisteico, que proporcionan sitios hidrofílicos en el hidrogel. Después, el cabello se trata con un agente reductor, permitiendo que los grupos de azufre reducidos reformen los enlaces de disulfuro, y de este modo, se vuelve a enlazar la queratina.

Con estos pequeños pero asombrosos descubrimientos, es muy probable que la queratina se emplee en futuros tratamientos contra las enfermedades epiteliales o de deterioro de los filamentos del citoesqueleto. Se espera mucho de esta proteína fibrosa y protectora

Referencias

1. <http://la-piel.tripod.com/id4.html>
2. <http://es.wikipedia.org/wiki/Queratina>
3. <http://www.webstersonlinedictionary.org/definitions/Keratin>
4. <http://biochem118.stanford.edu/Papers/Protein%20Papers/Voet%26Voet%20chapter6.pdf>
5. <http://www.nacion.com/2010-05-24/AldeaGlobal/NotaPrincipal/AldeaGlobal2376843.aspx>



Artículo realizado por
Antonio Barral Gil

EL GRAN E INSOSPECHADO PODER TERAPEÚTICO DE LAS ALGAS

Todos conocemos a las algas, esos variados y coloridos miembros del reino de los protistas, tan molestos e indeseados por los bañistas y, a la vez, tan apreciadas y comunes en la gastronomía de diversos países, como los del sur del Pacífico. Sin embargo, fuera de su faceta como compañero fortuito de nuestros baños o plato típico de países exóticos, en los últimos años los científicos están empezando a apreciar a estos organismos por la fuente de productos terapéuticos que constituyen.

Palabras clave hidrocoloides, polisacáridos sulfatados, carragenenos, fucooidanos, β -D-glucanos.

Aún así, poco es lo que se ha profundizado en este campo. Pero no por falta de esfuerzo humano o económico (de hecho, hay bastante interés en este aspecto, pues hay que tener en cuenta que un mercado farmacéutico basado en las algas sería bastante barato), sino por la enorme cantidad de especies documentadas de algas (más de 30.000¹). Sin embargo, el proceso ya está dando resultados, y muy interesantes.²



Figura 1. Distintas especies de algas.⁷

De todos los productos extraídos de las algas, los que más alcance han tenido en las sociedades occidentales, y que más han sido explotados comercialmente, son los hidrocoloides (macromoléculas con una gran afinidad por el agua, cuya viscosidad modifican)³. Debido a sus propiedades físicas (forman geles con facilidad, retienen agua y pueden emulsionarse), han sido empleados por numerosas industrias (aunque no por motivos farmacéuticos). Así, son ampliamente usados en la fabricación de agar (utilizados en biología

molecular y la creación de medios celulares), alginatos (empleados en la fabricación de cremas, detergentes, tintas de impresión textil, etc., así como en odontología) y carragenina (viscosante de alimentos semifluidos, que permite la preparación yogures, gelatinas, etc.).²

Pero, como antes dijimos, las empresas farmacéuticas están llevando a cabo un proceso de búsqueda de potenciales medicamentos en estos organismos. Y, si bien todavía los productos son escasos, los que ya han sido aislados prometen un futuro sorprendente.

Unos de ellos son los polisacáridos sulfatados y los carragenenos extraídos de las algas rojas (como la *Aghardiella tenera* o la *Nothogenia fastigiata*), que presentan actividades antivíricas. Se ha comprobado dicha actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del herpes y el virus sincitial respiratorio. Aunque son capaces de rechazarlos únicamente durante la primera fase de la replicación del RNA vírico, el hecho de que presenten actividades citotóxicas bajas (son prácticamente inocuas para las células) permite que haya esperanza para que salgan adelante como medicamento.⁴

Así mismo, las propiedades antibióticas se encuentran muy extendidas entre las algas. La lista de compuestos interesantes (la mayoría halogenados) es larga: alcanos y alquenos halogenados, alcoholes, aldehídos, hidroquinonas, terpenoides, esteroides, fenoles y cetonas. Sin embargo, en seres vivos estas actividades antibióticas se dan a concentraciones que resultan tóxicas. Aún así, algunos resultan prometedores, como

una furanona halogenada de la *Delisea pulchra*, que ha dado resultados positivos contra un amplio espectro de bacterias Gram-.²

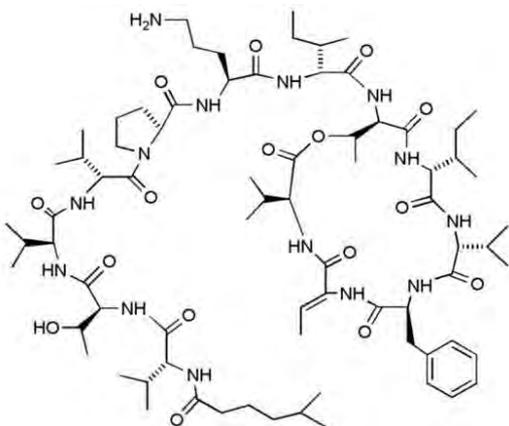


Figura 2. Fórmula estructural de Kahalide F

Pero si una propiedad es valorada en una sustancia, esa es la antitumoral. Diversas especies de *Bryopsis* sintetizan Kahalide F (Figura 2), un dipéptido con actividad anticancerosa, efectivo para controlar cánceres de próstata, pulmón y colon, así como muchos otros que están siendo investigados. Otra especie, como la *Chondria atropurpurea* produce Chondriamida A, que también presenta actividad anticancerosa contra diversos tipos de tumores. También destaca el caso de los terpenos, ampliamente producidos por diversas algas y con una larga lista de efectos antiproliferativos y antitumorales.²

Pero no todo acaba ahí. Los fucoidanos, sintetizados por especies como el *Fucus vesiculosus* y *Ascophyllum nodosum* presentan actividades antitrombóticas y anticoagulantes. De hecho, se está estudiando reemplazar como anticoagulante a la heparina, pues al obtenerse del ganado existe el riesgo de transmisión de encefalopatitis espongiforme bovina, entre otras enfermedades. Pero, además, presenta otras ventajas, como el hecho de que no posee efecto de hipotensión.⁵

Por último, terminaremos con un efecto muy curioso de algunos β -D-glucanos (Figura 3) producidos por algas como la *Euglena gracilis*: el efecto sobre la respuesta inmune. Estos compuestos presentan actividades inmunoestimulantes tanto en animales como en plantas, y, si bien no tienen grandes efectos inmunológicos por sí solos, son capaces de estimular la proliferación de linfocitos y aumentar la producción de compuestos importantes de la respuesta inmune (como diversos tipos de interleucina o interferón gamma) por parte de otros componentes del sistema inmune.^{1,3}

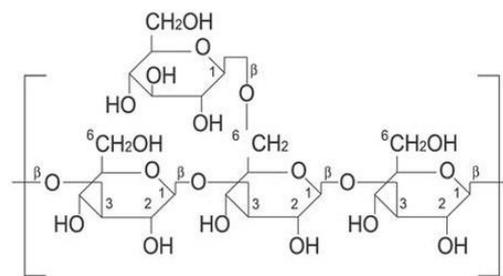


Figura 3. Ejemplo de β -D-glucano

Y aún así, todavía podríamos proseguir con muchas más sustancias beneficiosas que proporcionan las algas. Como el lector podrá aventurar, seguramente las algas y los compuestos químicos naturales que sintetizan jugarán un papel cada vez más importante en la industria farmacéutica, pues constituyen un filón de oro para esta, aún sin explotar activamente.

¹. science.howstuffworks.com

². *Medicinal and pharmaceutical uses of seaweed natural products: A review.* Albertus J. Smit. *Journal of Applied Phycology*, Vol. 16, p. 245–262. 2004.

³. www.bdnhome.com

⁴. *Sulfated polysaccharides are potent and selective inhibitors of various enveloped viruses, including herpes simplex virus, cytomegalovirus, vesicular stomatitis virus, and human immunodeficiency virus.* Masanori Baba, Robert Snoeck, Rudi Pauwels, and Erik de Clercq. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 32, p. 1742-1745. 1988.

⁵. *Anticoagulant and antithrombin activities of oversulfated fucans.* Takashi Nishino and Terukazu

derivados sulfónicos del benceno, antraceno y naftaleno son utilizados como intermediarios en la industria de los colorantes sintéticos.

Sin embargo, el consumo mayoritario de productos sulfonados corresponde a la industria de detergentes.

Los detergentes son sustancias tensoactivas (disminuyen la tensión superficial en una interfase aire-agua o grasa-agua) que tienen un resto hidrocarbonado lipófilo y un grupo polar hidrófilo del tipo sulfonato o sulfato (figura 3).

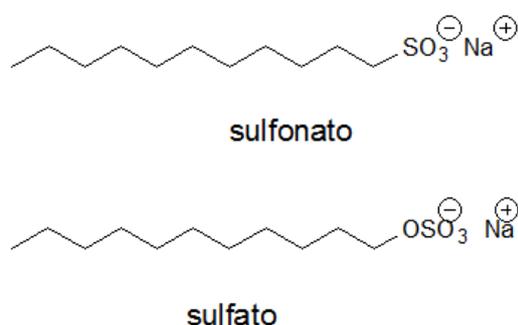
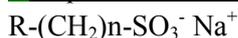


Figura3. Estructura de los detergentes

Actualmente se fabrican cinco tipos de detergentes sulfonados y sulfúricos:

● Alquilsulfonatos (SAS):



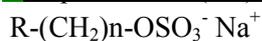
● Alquilbencenosulfonatos (LAS):



● Alquensulfonatos (AOS):



● Alquilsulfatos (AS):



● Alquilpolioxietilensulfatos (AES):



Todos son detergentes aniónicos en los que la cadena apolar tiene al menos 10 átomos de carbono. El proceso industrial consta de dos fases. La primera es la obtención de la cadena carbonada y es realizada en las industrias petroquímicas. En la segunda fase se lleva a cabo el proceso de sulfonación por empresas específicas de detergentes.

Hasta los años 60, la primera fase de obtención de la cadena carbonada se realizaba por polimerización de cuatro moléculas de propileno, obteniéndose una mezcla de alquenos ramificados que se hacía reaccionar con benceno. Lo que se conseguía finalmente eran alquilbencenos ramificados que pasaban a la fase de sulfonación.

Sin embargo, los detergentes ramificados presentaban un grave inconveniente: no pueden ser degradados por las bacterias que depuran las aguas y producían una contaminación persistente del medio. Es por ello que actualmente las empresas desarrollan detergentes de cadenas lineales que sí son biodegradables. Las principales materias primas que utilizan para ello son las parafinas ceras del petróleo, el benceno, el etileno y las grasas y aceites vegetales.

En cuanto a los detergentes domésticos, sólo contienen de un 15 a un 20 por ciento de sulfonatos o sulfatos; el resto son sustancias auxiliares y de relleno. Los compuestos auxiliares añadidos son:

- Secuestradores de los iones Ca y Mg de las aguas duras, debido a que estos iones disminuyen el poder detergente al fijarse sobre las micelas de la suciedad grasa. El más utilizado es el tripolifosfato sódico.
- Estabilizadores de la espuma, siendo el más empleado la hidroxietilamida.
- Blanqueantes químicos como el perborato sódico, que tiene carácter oxidante.
- Blanqueantes ópticos. Se trata de compuestos orgánicos incoloros que tienen fluorescencia azulada, lo que produce un efecto óptico de blancura sobre el tejido ligeramente amarillento.
- Estabilizadores de la suspensión de la suciedad como la sal sódica de la carboximetilcelulosa, que evitan que la

suciedad suspendida se deposite sobre el tejido.

- Enzimas proteolíticas, que eliminan manchas debidas a proteínas tales como huevo o sangre.
- Rellenos. Suelen añadirse silicato sódico y sulfato sódico. El primero para estabilizar la mezcla y facilitar la disolución y el segundo para dar volumen.

Como se ve, los derivados sulfónicos y los sulfatos de alquilo y, en general, cada grupo

de compuestos y cada compuesto mismo, tienen múltiples aplicaciones y pueden ser aprovechados al máximo si se conocen a fondo sus propiedades.

Referencias:

EDUARDO PRIMO YÚFERA(2004). Química orgánica básica y aplicada. De la molécula a la industria. Barcelona. Editorial: Reverté S.A.

SEYHAN EJE(2000). Química orgánica. Estructura y reactividad. Tercera edición. Barcelona. Editotorial_ Reverté S.A.

<http://www.eis.uva.es>

<http://www.artisam.org>

<http://www.espatentes.com>



Artículo realizado por
Cristina Ojeda González

UN GLOBO VENENOSO

La tetrodotoxina (TTX) es una neurotoxina marina resistente a la cocción cuyo nombre proviene del pez en el que es más común: el Tetraodontiforme o pez globo.

***Palabras clave* $C_{11}H_{17}N_3O_8$, neuronas, muerte por asfixia, mutación, toxina.**

Su estructura, de peso molecular 319,28 g/mol y fórmula $C_{11}H_{17}N_3O_8$, es compleja, sin semejanzas con casi ningún otro producto natural. Descubierta por el doctor Woodward en 1964, está compuesta por un grupo guanidina integrado en un anillo de pirimidina con cinco anillos asociados, los cuales contienen grupos hidroxilo que estabilizan el canal de sodio, afín a su estructura y muy estrecho, por lo que este grupo es hidratado y unido a un glutamato, que hace que se pliegue y cambie su conformación, siendo atraído electrostáticamente hacia el canal de sodio, abierto por voltaje. De este modo, al competir con el sodio por el canal, bloquea de forma específica el flujo de Na^+ a través de las membranas de las neuronas.

Como las neuronas son las responsables de la generación del potencial de acción, son incapaces de producirlos al ser inactivadas y no pueden producir impulsos que permitan a los músculos contraerse. Esto es posible gracias a que la zona positiva del grupo guanidina se une a una zona con carga negativa del canal con un glutamato, lo que provoca un cambio en la configuración de la proteína constituyente, proceso que se manifiesta con insensibilidad nerviosa y parálisis muscular. En el 50% de los casos produce la muerte por asfixia entre 20 minutos y 2 horas tras la ingesta de alimento intoxicado, ya que paraliza los nervios que activan los músculos responsables de la respiración.

El pez globo vive en agua dulce o salobre de América del Sur y Central, el sudeste de Asia y África. Y la muerte por su veneno es común en Japón, donde se emplea como alimento. Los supervivientes informan haber estado paralizados pero conscientes. En caso de sobrevivir, no deja secuelas.

La tetrodotoxina (Fig. 1) se encuentra en el hígado, los órganos sexuales, el intestino y la piel de animales como el pez globo, un pulpo pequeño, un cangrejo y algunas algas. Estos organismos no son sensibles a ella, ya que la proteína que forma sus canales de sodio tiene una estructura diferente a la de las demás especies, impidiendo su unión. Inicialmente se pensaba que era sintetizada por el pez globo, pero parece ser que viene de ciertas bacterias que viven en simbiosis con ellos, ya que los peces criados en cautividad no la fabrican.

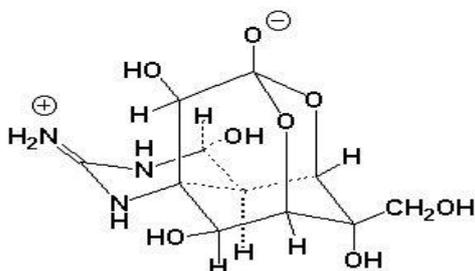


Figura 1. Estructura de la tetrodotoxina ¹.

Se ha intentado sintetizar esta toxina en laboratorios con el fin de crear algún fármaco contra ella, pero todavía no se conoce ningún antídoto.

Nadie ha conseguido aún aislar las enzimas responsables de su biosíntesis, aunque Kotaki y Shimizu buscaron precursores químicos, como Isopentenilo pirofosfatado unido al aminoácido Arginina. Hoy en día se están empleando técnicas de clonación para identificar cambios estructurales que acompañan la evolución del receptor de TTX y se sabe que una sola mutación en la

secuencia de aminoácidos del canal de sodio permite ser inmune a la toxina.

Una compañía canadiense está desarrollando un analgésico con este veneno, que ha demostrado aliviar el dolor de personas con cáncer terminal, sin causar adicción ni efectos secundarios negativos.

El contenido de la toxina es variable, según la época del año y del individuo concreto, aunque un pez (Fig. 2) puede contener toxina para matar a 30 personas. Un miligramo de esta puede causar la muerte de una persona, lo que la hace 1200 veces más tóxica que el cianuro.



Figura 2. Pez globo, llamado “fugu” en Japón ².

El uso de la tetrodotoxina en investigación ha permitido descubrir dos tipos de canales de sodio en humanos: el sensible a la tetrodotoxina (TTX-s) y el resistente a ella (TTX-r). Esta toxina se une a los canales de sodio afines a su estructura. Así, hay canales TTX-r en el tejido cardíaco, mientras que las neuronas y el resto del cuerpo contienen canales TTX-s, por lo que la toxina bloquea el flujo de sodio en los músculos del cuerpo, mientras que los canales de sodio del corazón no son inhibidos por este compuesto, lo cual explica que la persona intoxicada permanezca consciente aunque sufra inmovilidad muscular y asfixia.

La toxina es sintetizada por bacterias *pseudomonas* y *vibrios*, ingeridas por los peces globo. Resiste la cocción, pero es parcialmente neutralizada por pH alcalino, razón por la cual, si el paciente ingresa

dentro de las cuatro horas siguientes a la ingestión de la toxina, se debe practicar lavado gástrico con bicarbonato de sodio. Si no, con medicamentos inhibidores de colinesterasa, como el edofronio o la neostigmina, para acelerar la recuperación de la función muscular.

El estudio de posibles mutaciones en alguno de los cuatro dominios del canal de sodio, responsables de la afinidad por la tetrodotoxina, como el aminoácido Glu-387, junto con Glu-945, Asp-1426 y Asp-1717, mostrados en la Figura 3, puede ser una vía factible de investigación para la búsqueda de un antídoto contra esta toxina.

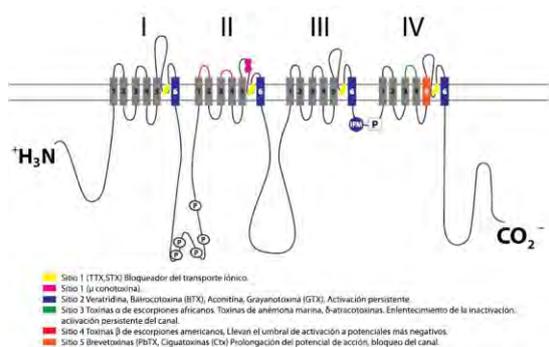


Figura 3. Estructura del canal de sodio con sus dominios, por donde se une la tetrodotoxina ³.

En conclusión, se podría aventurar que este “globo venenoso” podría ser la estrella de la ciencia, ya que es útil para la investigación

de los canales de sodio, los efectos en el sistema nervioso y la búsqueda de antídotos contra su toxina.

Referencias

- ¹ Imagen tomada de:
<http://www.food-info.net/es/tox/tetrodo.htm>
- ² Imagen tomada de:
<http://anayeli.comule.com/PEZ%20GLOBO.html>
- ³ Imagen tomada de:
<http://www.elementos.buap.mx/num74/hm/29.htm>

Bibliografía

- <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/FoodIndustry/ucm085458.htm>
- <http://laciudadatomica.blogspot.com/2011/01/29/tetrodotoxina.html>
- <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/ttx/ttx.htm>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Tetrodotoxin>
- <http://www.planetacurioso.com/2009/01/14/sabias-que-el-potente-veneno-del-pez-globo-es-producido-por-bacterias-que-viven-en-el/>
- <http://milksci.unizar.es/bioquímica/temas/toxico/fugu.html>
- <http://wikiutil.com/74276-como-atrapar-un-pez-globo>
- <http://todoloqueustednecesitasaber.blogspot.com/2009/10/literatura.html>
- http://praxisconsors.org/medicina-al-aire-libre/contacto-animales-plantas/envenenamiento-por-tetrodotoxina_2836
- <http://www.elementos.buap.mx/num74/hm/29.htm>



DIOXINAS, UNA INVASIÓN SILENCIOSA

Artículo realizado por José Luis
Sánchez-T. López

¿Tóxicas? ¿Suponen algún peligro? La respuesta a esta pregunta ha marcado la notoriedad que han cobrado estas moléculas orgánicas en los últimos años. Aunque en su mayoría no implican ningún riesgo para la salud, algunas de ellas están clasificadas dentro de las sustancias más tóxicas conocidas.

Palabras clave PCDD, PCDF, COP, bioacumulación, DNA, AhR.

También llamadas policlorodibenzodioxinas (PCDD) y policlorodibenzofuranos (PCDF), son compuestos químicos resultantes de procesos de combustión en las que afecta el cloro. Se las conoce como dioxinas por el esqueleto con dos oxígenos que forma el heterociclo central. Esto le da a la molécula un sistema de anillos llamado dibenzodioxina (Fig. 1).

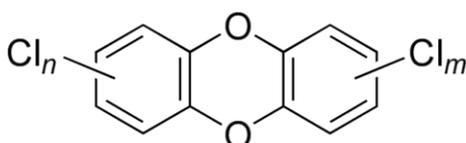


Figura 1 .Estructura general de una PCDD en la que n y m varían en un rango de 0 a 4. (1)

Se les considera un grupo de productos químicos peligrosos que forman parte de los llamados contaminantes orgánicos persistentes (COP). Se han identificado hasta ahora 419 dioxinas distintas, aunque aproximadamente solo son realmente tóxicas unas 30 de ellas, siendo la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) la de mayor toxicidad.

Son fundamentalmente subproductos de procesos industriales, pero también pueden aparecer por efecto de sucesos naturales

tales como las erupciones volcánicas y los incendios forestales. En el caso de la industria surgen indeseadamente de etapas de fabricación como la fundición, el blanqueo con cloro de la pasta de papel y la síntesis de herbicidas, muchos tipos de plaguicidas y producción de papel madera y gasolina sin plomo. La peor causante de liberación de dioxinas se corresponde con las incineraciones descontroladas de desechos (sólidos y hospitalarios), ya que la combustión es incompleta.

No obstante, aunque las emisiones se produzcan a nivel local la concentración de estas moléculas se distribuyen homogéneamente en prácticamente todos los medios mundiales. Las dioxinas, por su carácter lipofílico, se integran en suelos y grasas, llegando a bioacumularse en tejidos orgánicos (tejido adiposo). Causa de ello es que las mayores concentraciones se localicen en productos lácteos, carnes, pescados y mariscos. De hecho, están presentes en cantidades del orden del nanogramo y picogramo por kilogramo, y litros, y aunque resulten ridículas en una primera observación, las catalogadas como fuertemente tóxicas les basta con eso para causar daños en el tejido en el que se encuentren.

También es posible que su entrada en el

medio ambiente se vea incrementada por su liberación inesperada durante el almacenamiento y la inadecuada eliminación de aceites industriales de desecho.

En cuanto a su síntesis, aparecen en combustiones, principalmente a partir de compuestos como clorobenzenos, clorofenoles y policloruros de polifenilo. Se ha propuesto un mecanismo en fase gaseosa que transcurriría a lo largo de una serie de reacciones radicalarias:

1. $P \rightarrow P\bullet + H$
2. $P + OH \rightarrow P\bullet + H_2O$
3. $P\bullet \rightarrow Pr$
4. $P + P\bullet \rightarrow PD + Cl$
5. $PD \rightarrow D + HCl$
6. $PD + OH \rightarrow D + H_2O$
7. $P\bullet + R \rightarrow P + R\bullet$
8. $P\bullet + OH \rightarrow Pr$
9. $D \rightarrow Pr$
10. $D + OH \rightarrow Pr$
11. $P\bullet + O_2 \rightarrow Pr$
12. $R + OH \rightarrow R\bullet + H_2O$
13. $R \rightarrow Pr$

Donde P son fenoles policlorados, P• son radicales fenoxi policlorados, PD representan 2-fenoxifenoles policlorados, D son PCDDs, R algún componente del combustible orgánico y R• una molécula del combustible sin algún átomo de hidrógeno. Por último, Pr denota productos que quedan sin especificar (depende de la reacción).

Por lo que respecta a su degradación, son susceptibles a la biodegradación en el medio ambiente como parte natural del ciclo del cloro, incluso las poco cloradas pueden ser degradadas por bacterias aerobias del género de las Sphingomonas y pseudomonas.

La degradación se inicia con dioxigenasas que atacan el anillo adyacente al oxígeno del éter, produciendo fenoles clorados. La biodegradación contribuye al mantenimiento de unos niveles normales de concentración, pero es demasiado lenta, entre 2 y 170 años de vida media dependiendo de la dioxina.

En muchos países se analiza desde hace unos años el contenido en dioxina de los alimentos, que en ocasiones ha reducido la exposición de la población a la toxina. Por ejemplo, en 2004 y 2006 en los Países Bajos se detectó leche y piensos con alta concentración, o en el caso de Irlanda en 2008, que retiró del mercado muchas toneladas de carne porcina porque su nivel de dioxinas superaba hasta 200 veces la del establecido por ley. No podría dejarse atrás la contaminación afectada por el agente naranja (con alto contenido en TCDD), en la guerra de Vietnam, que se empleó para defoliar grandes extensiones de selva.

La exposición del ser humano puede causar lesiones cutáneas, como el acné clórico y manchas oscuras (fig. 2), así como graves disfuncionalidades hepáticas, alteraciones inmunológicas severas y daños importantes en el desarrollo del sistema nervioso, el sistema endocrino, la función reproductora, diabetes y daños en el tiroides. Por si ya no fuera poco, son también potentes patógenos cancerígenos. Entre los grupos más sensibles tenemos a los fetos y bebés en crecimiento, que se convierten en el principal punto de ataque de las dioxinas ya que sus nuevos tejidos se ven más afectados por una mayor incorporación de las toxinas y por vía materna a través de una dieta con grandes contenidos en grasas, carnes y pescados. En el humo del tabaco podemos encontrar también ciertas dioxinas, aunque estas no están aún muy estudiadas.



Figura 2. El presidente ucraniano Víctor Yúshenko, afectado por cloracné. (2)

También reducen el éxito reproductivo en animales de laboratorio al provocar nacimientos de menos peso de lo normal, camadas con menos individuos y abortos prematuros. Esto es consecuencia de

exponer a la madre a alto nivel de TCDD, nunca cuando es al macho, con lo que se deduce que no afecta perjudicialmente al ADN, sino que conduce a alteraciones en el proceso de formación tisular embrionario.

Las dioxinas residen en nuestros tejidos entre 4 y 13 años de vida media, y se van eliminando por metabolismo ordinario. El daño que produce la dioxina en las células está mediado por un receptor celular, el aryl hidrocarbon receptor (AhR). Las dioxinas son omnipresentes, y por ello, todos tenemos una cierta concentración en el organismo: la llamada carga corporal.

La OMS ha elaborado un estudio sobre la ingesta diaria. Como se detalla más arriba, se ha observado que la dosis tomada por bebés y recién nacidos es muchas veces superior a la de adultos. A efecto de este daño, algunos países han reducido las dioxinas presentes en la leche hasta un 90% durante las últimas dos décadas.

This is where you get your dioxin from:

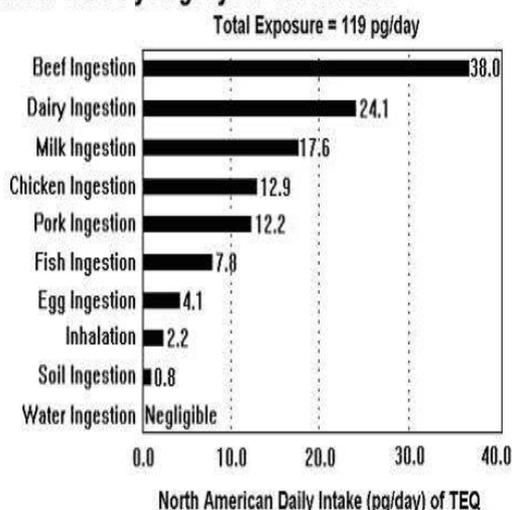


Figura 3. Ingesta diaria de dioxinas por

alimento.(3)

Todo esto nos produce un estado de alarma, como un posible enemigo silencioso que se esconde entre nuestros principios básicos. El consumidor de momento no puede elegir unos alimentos con dioxinas o no, pero puede reducir algunos alimentos de su dieta si desea hacer menor la exposición a la toxina (Fig. 3). Por ejemplo la eliminación o menor consumo de las grasas de la carne (tocino y otros) y el consumo de productos lácteos con menor contenido graso. Cantidades adecuadas de frutas y verduras, además de equilibrar la dieta y los suplementos vitamínicos, evita tanto contacto con esta fuente de dioxinas. No obstante, la población todavía no tiene suficientes posibilidades de eliminarlas.

En una visión general, las dioxinas no han sido especialmente estudiadas todavía, y de momento solo puede afirmarse que han llevado a cabo una invasión silenciosa. Aunque por el momento eliminarlas de los tejidos orgánicos resulta tarea imposible, se nos presenta de nuevo otro reto que siempre hace eco en la sociedad del medio ambiente: disminuir y acabar con la contaminación incontrolada y procurar llegar a la síntesis de una nueva química verde en la industria humana.

Referencias

- (1)http://en.wikipedia.org/wiki/File:PCDD_general_structure.png
- (2)http://www.madrimasd.org/blogs/ciencia_marina/2011/01/07/131818
- (3)<http://www.clarkson.edu/reu/archives/2004/students/D-Johnson/results.htm>
<http://www.food-info.net/es/qa/qa-wi2.htm>
http://en.wikipedia.org/wiki/Polychlorinated_dibenzo_dioxins
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/es/index.html>



RECICLANDO LA MATERIA ORGÁNICA: BIOMETANIZACIÓN Y COMPOSTAJE

Artículo realizado por
Purificación Jiménez Martín

Según las estadísticas, el 49% de los residuos generados corresponden a residuos orgánicos, para el aprovechamiento de estos, existen diferentes biotécnicas en las que pueden reciclarse con la consiguiente obtención de derivados útiles. Este reciclaje se puede realizar tanto a nivel industrial como incluso desde nuestra propia casa con un sencillo tratamiento.

Palabras clave combustibles, biogás, biodigestores, compost, abono.

El biogás está compuesto principalmente por CH_4 (40-70%) y CO_2 , también contiene pequeñas cantidades de otros gases como H_2 , O_2 , N_2 y H_2S .

Con las debidas adaptaciones industriales, esta mezcla de gases es utilizada como combustible de sistemas, tales como calderas, hornos... y también para la producción de energía eléctrica.

Los residuos como las aguas fecales, basuras y desechos orgánicos en general, dejan de ser un problema contribuyendo a la obtención de energía ecológica en la producción de biogás, llevada a cabo en las plantas de biometanización.

Los procesos realizados no son más que los que ocurren en la naturaleza cuando la materia orgánica o biomasa es descompuesta por los organismos adecuados. Además estas plantas cuentan con la tecnología necesaria para poder aprovechar el producto resultante, el biogás, que cada vez es más demandado en Europa, considerándose importante tanto en términos de Medio Ambiente como por la resultante energía que produce.



Figura 1. Planta de Biometanización de Tudela (Navarra, España)¹.

Como hemos mencionado, la obtención de este combustible natural es posible gracias a la descomposición anaeróbica de la materia orgánica llevada a cabo por ciertas bacterias.

Dichas bacterias, requieren una atmósfera exenta de oxígeno que se consigue confinando los restos orgánicos en biodigestores estancos, confiriendo un ambiente cerrado.

El proceso de descomposición requiere ciertas condiciones físicas y químicas para poder maximizar el rendimiento.

Una vez tratados los residuos, el balance aproximado de resultantes que se obtienen durante el proceso es el siguiente:

- Residuo entrante: 100 toneladas
- Obtención de Biogás:
 - Metano (CH₄): 40 - 70 % vol.
 - Dióxido de carbono (CO₂): 30 - 60 % vol.
 - Hidrógeno (H₂): 0 - 1% vol.
 - Sulfuro de hidrógeno (H₂S): 0 - 3 % vol.
- Resultantes energéticos:
 - Energía eléctrica: 12.000kWh.
 - Calor: 14.500 kWh.
 - Compost: 12 toneladas.

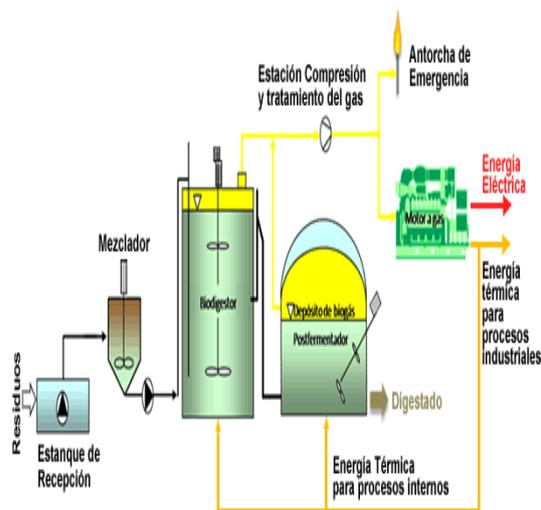


Figura 2. Producción de biogás ².

En el proceso de biometanización, además del biogás se obtiene compost.

¿Qué es el compost? Aunque este término es cada vez más popular para bien del Medio Ambiente, aún existen muchas personas que no lo conocen, y que podrían sacarle provecho con una sencilla fabricación casera.

En el proceso de reciclaje de la materia orgánica, también se puede llevar a cabo una vía de descomposición aeróbica, que da como resultado el compost. En este proceso, los microorganismos implicados, utilizan la materia orgánica como fuente de carbono y de energía.

Producción de energía:

Materia orgánica + Microorganismos + Nutrientes → CO₂ + H₂O + NH₃ + SO₄ + Energía + Compost

De igual modo que en la producción de biogás, los biorreactores donde se lleva a

cabo la fermentación aeróbica, deben seguir unos controles de las condiciones físicas y químicas optimizar el reciclaje de estos residuos.

Finalmente, el resultado es el compost, una mezcla de macro y micronutrientes esenciales para las plantas. La descomposición de los compuestos orgánicos origina: N, P, K, Ca, Mg, S, Fe, Zn, Cu, Mn, Mo, B, Cl. Su composición, además de otros factores como el pH, es muy adecuada para usarlo en agricultura y jardinería como abono; aunque no son esos los únicos usos aplicables en esta mezcla de sustancias.

El compost también es utilizado en el control de la erosión, recubrimientos, recuperación de suelos; incluso se realiza compostaje para degradar hidrocarburos y petróleo, así como otros compuestos tóxicos. Son técnicas utilizadas en la Biorremediación.

Un modo de contribuir en el reciclaje de la materia orgánica, es realizando compostaje a nivel casero. Con un tratamiento sencillo de los residuos orgánicos, se puede conseguir compost para usarlo como abono.

En un recipiente se colocan los restos orgánicos. Tras unos días, los restos se traspasan a otro recipiente para oxigenarlos, ya que se trata de una descomposición aeróbica; periódicamente se realizan estos cambios. De ese modo se obtiene un material útil para el cultivo.



Figura 3. Residuos orgánicos ³.



Figura 4. Compost ⁴.

Los procesos de transformación de materia orgánica en otros compuestos, pueden ser muy útiles si se aprovechan de forma adecuada.

Las aplicaciones Biotecnológicas permiten obtener energía por medio de conversión de materia orgánica, realizada por seres vivos. Esto tiene gran importancia para el Medio Ambiente, y son procesos que están siendo cada vez más usados a nivel mundial.

Referencias

<http://www.ine.es>
http://www.energiasrenovables.ciemat.es/suplementos/sit_actual_renovables/biogas.htm
<http://www.emison.com/metanizacion.htm>
<http://aula2.el-mundo.es/aula/noticia.php/2003/02/13/aula1045068316.html>
http://www.cleanuptheworld.org/PDF/es/organic-waste_residuos-org-nicos_s.pdf
<http://www.compostnetwork.info/>
<http://www.energreencol.com/biomasa/biogas/index.htm>
<http://www.fecyt.es/especiales/residuos/2.htm>
<http://cogeneration.net/biomethanation/>

¹ <http://www.rosroca.com/es/node/342>

² <http://www.genera4.cl/plantas-biogas.php>

³ <http://idreamofeden.wordpress.com/2011/05/10/composting-for-dummies-myself-included/>

⁴ <http://www.ikkaro.com/book/export/html/846>



Artículo realizado por
Jesús Lavado García

EDTA Y LA TERAPIA DE QUELACIÓN

¿Qué es el EDTA?, ¿Qué es la terapia de quelación y cuáles son sus fundamentos?, ¿Qué ventajas nos proporciona? Los tratamientos con EDTA han revolucionado el mundo de la biomedicina ya que lo que comenzó siendo un método de desintoxicación de metales pesados como el plomo o el mercurio, ha resultado ser uno de los tratamientos más directos y efectivos contra enfermedades que van desde el infarto de miocardio hasta el cáncer, e incluso contra el envejecimiento.

Palabras clave $C_{10}H_{16}N_2O_8$, quelato EDTA-metal, células espumosas, calcitonina, patologías.

El EDTA o ácido etilendiaminotetraacético es una molécula, de fórmula $C_{10}H_{16}N_2O_8$, que se compone de dos aminas terciarias unidas entre ellas por un etilo y cuatro ácidos acéticos en los enlaces restantes. La característica que hace especial a este compuesto es la capacidad para formar complejos con iones metálicos (formando quelatos) ya que cada nitrógeno tiene un par de electrones libres (ligando amino) y cada ácido acético proporciona un ligando acetato. Todos ellos hacen que el EDTA sea un ligando hexadentado y uno de los quelatos más importantes. (Fig.1)

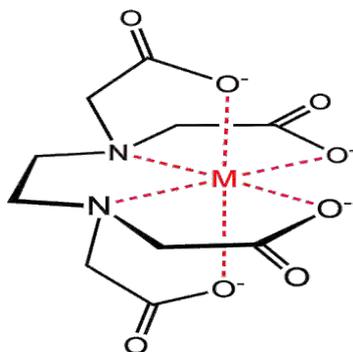


Figura 1. Estructura del quelato EDTA-metal ¹

Esta característica del EDTA hizo que se utilizara a partir del fin de la Segunda Guerra Mundial como tratamiento de desintoxicación de metales pesados, ya que estos se acumulan en nuestro cuerpo (huesos y grasas) de forma permanente y, como no hay vía para eliminarlos, el daño causado crece a medida que aumenta la cantidad acumulada. Nuestra generación tiene en sus cuerpos entre 300 y 700 veces más cantidad de metales que la generación de hace 100 años. La forma de actuar de los metales pesados es oxidar tejidos y estructuras con las que se encuentran, liberando radicales libres que atacan las células produciendo daños. Si estos radicales entran en contacto con el DNA pueden provocar mutaciones graves.

Cuando el EDTA entra en contacto con metales como el plomo, el cadmio, mercurio u otro metal pesado, se forma el quelato atrapando el ion metálico de forma que no pueda interaccionar con otras moléculas. El quelato EDTA-metal no es nocivo y se elimina fácilmente a través de la orina.

El principio de óxido-reducción de componentes celulares explicado anteriormente es la causa molecular de los

infartos de miocardio: El colesterol viaja en cápsulas de lipoproteínas que al oxidarse hacen que los macrófagos las reconozcan formando *células espumosas*, componente principal de la placa de ateroma.² (Fig.2)

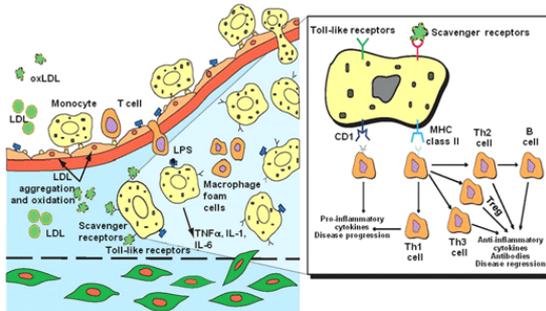


Figura 2. Formación de la placa de ateroma por degradación de macrófagos que fagocitan el LDL oxidado.²

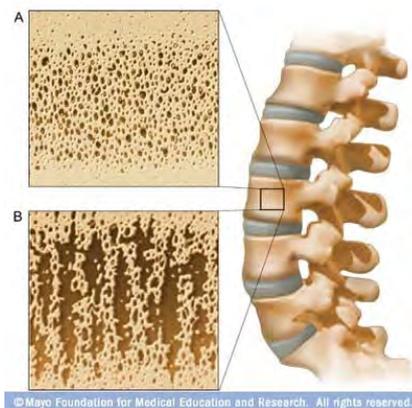
La oxidación (incrementada en membranas y proteínas afectadas por los metales) también es una de las causas del envejecimiento. Investigadores como Lansing y Tyler, de la universidad de Chicago¹⁰, llevaron a cabo una serie de experimentos con espermatozoides de erizos de mar (de vida muy corta) y observaron que añadiendo agentes quelantes a la solución de cultivo, el promedio de vida aumentaba; añadiendo EDTA aumentó 50 veces. En humanos, la oxidación de proteínas y ácidos nucleicos hace que se formen puentes entre estas moléculas, las insolubiliza, inmoviliza y entorpece procesos biológicos de vital importancia. El Dr. Johan Bjorksten, de la universidad de Madison¹¹, ha estudiado que estos procesos se reducen con tratamientos de quelación con EDTA.

Los radicales libres producidos por la reducción de los metales pesados tienen un papel crucial en el cáncer. Los estudios en enfermos de cáncer, realizados en Suiza, por Blumer y Cranton¹², durante 18 años y concluidos en 1976, revelan que la tasa de

mortalidad por cáncer se ve reducida en un 90% en enfermos tratados con EDTA. Para llegar a esta conclusión se estudió un grupo de enfermos de cáncer cuyas condiciones de vida eran similares, a una parte se le dio un tratamiento de quelación y a otra no. La tasa de mortalidad en el grupo sin quelación ascendió a un 17,6% y en el grupo tratado a un 1,7%. Se demostró así la eficacia del EDTA.

Esto hizo que se comenzara a utilizar EDTA como terapia preventiva y sus resultados fueron increíbles ya que las personas tratadas, que en principio eran pacientes que padecían enfermedades cardiovasculares, mostraron mejoría en la mayoría de los sistemas del organismo, (no sólo en el cardiovascular) sobretodo en el músculo-esquelético. Ahora, se usa como uno de los tratamientos esenciales en la osteoporosis. (Fig. 3)

La razón se encuentra en la estructura molecular del compuesto: la conformación del EDTA unido al Ca^{2+} disuelto en sangre activa la glándula paratiroides, con un efecto análogo al de la hormona calcitonina. La calcitonina reduce la concentración de Ca^{2+} en sangre haciendo que el hueso lo reabsorba. Esta hormona disminuye la actividad osteoclástica (destrucción del hueso) y acelera la producción de osteoblastos que son las células encargadas de la renovación del hueso. El efecto final de la administración de EDTA a pacientes con osteoporosis es el aumento de la densidad ósea en un 15-20%.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Figura 3. Diferencias de tejido óseo normal (arriba) y afectado por osteoporosis (abajo).³

Debido a su afinidad por el calcio el EDTA es usado como anticoagulante ya que presenta algunas ventajas frente a otros, como no dañar los glóbulos rojos. Al atrapar el calcio hace que no se agreguen las plaquetas y pueda ser usado como anticoagulante para tratar embolias, trombos intravasculares...

Debe ser administrado como una sal, normalmente CaNa_2EDTA , K_2EDTA ó simplemente Na_2EDTA (Fig. 4), ya que si se administra puro puede causar hipocalcemia, al atrapar demasiados iones Ca^{2+} presentes en la sangre.

Cuando se utiliza en terapias para desintoxicación de metales pesados, los iones de Na y Ca se intercambian debido a que el metal pesado tiene más afinidad por el complejo que el sodio o el calcio.



Figura 4. Bote de pastillas de Na_2EDTA , vendido como remedio homeopático.⁴

Se considera que el EDTA es menos tóxico que la aspirina (ácido acetilsalicílico) pero una dosis muy elevada de este compuesto puede afectar al riñón, produciendo daños en el túbulo contorneado distal.

Tras los tratamientos con EDTA se deben reponer muchos metales que forman parte de complejos vitamínicos esenciales para prevenir deficiencias, ya que los exámenes de orina tras los tratamientos revelan que se

eliminan grandes cantidades de cinc y magnesio, que son de gran importancia para el organismo.

Ahora la pregunta es por qué no se ha extendido este tipo de técnica si se ha demostrado su eficacia, encontrándonos que al ser un tratamiento nuevo hay mucha controversia con sus posibles efectos, la falta de profesionales expertos en el tema y el gran desinterés, desgraciadamente, que muestran algunas empresas por explotar este producto, por falta de confianza o por no poder conseguir el mayor beneficio debido a la falta de estudios que aún no se han llevado a cabo.

Actualmente hay fundaciones y empresas como 'Quelatio España' que promueven el extender esta técnica a profesionales para que podamos disfrutar de todos los beneficios que ofrece.

Referencias

- ¹. http://chemwiki.ucdavis.edu/Inorganic_Chemistry/Coordination_Chemistry/Ligands/EDTA
- ². <http://www.cardiovax.com/technology/index.html>
- ³. <http://www.ozonoterapiatenerife.com/osteoporosis.htm>
- ⁴. <http://www.naturaheal.com/Provita-Nutrition-EDTA-DISODIUM-CHELATE-900mg90-Capsules?language=en>
- ⁵. <http://www.revitalizacion.galeon.com/productos1597904.html>
- ⁶. http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylenediaminetetraacetic_acid
- ⁷. http://www.homeopatia.ws/La_Terapia_de_Quelacion.htm
- ⁸ Why is EDTA the anticoagulant of choice for hematology use? Volume 7, No. 1 January 2009. Tech Talk Review.
- ⁹. The Characteristics of EDTA's Transition Metal Complexes (III) The d-d Transition Spectrum and Structure Characteristic of $[\text{Pb.Ni}(\text{HEDTA})\text{H}_2\text{O}] \text{Cl}$ Crystal. Prof. Li Jianmin, Zhang Yugeng 19 FEB 2006, Volume 26, Issue 2, pages 193–199, 1991
- ¹⁰ Tyler A: Tyler A. Longevity of Gametes: Histocompatibility – Gene Loss and Neoplasia in Aging and Levels of Biochemical Organization. Sect 11, part II. Bruder AM, Sacher GA, eds. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1965;50-86
- ¹¹ Possibilities and Limitations of Chelation as a Means for Life Extension. Bjorksten J. Rejuvenation 1980 :8 : 67-72



Artículo realizado por
Lucía Zhu

EL BENCENO DEL AIRE DE LOS COCHES, ¿CIBERTROLA O REALIDAD?

Hace tiempo, se rumoreaba por internet que los aires acondicionados de los coches emitían benceno, un compuesto cancerígeno usado extensamente en la industria de plásticos. Con esta noticia, se sembró el pánico en la web, ya que los coches constituyen ya un instrumento imprescindible en nuestras vidas. En este artículo queremos desenmascarar esa “cibertrola” que nos tenía profundamente alarmados, a la vez que presentar los impactos del benceno en la salud humana.

Palabras clave Benceno, carcinógeno, exposición, salud, cibertrola.

Todo empezó con una recomendación del manual del conductor, en el que figura que se debe abrir las ventanas durante unos minutos antes de encender el aire acondicionado. La explicación era simplemente que ayudaba al mejor funcionamiento de éste. A partir de aquí, se difundió por la web una cibertrola en la que se justificaba el por qué de esa recomendación del manual: el aire acondicionado de los coches emite benceno, una sustancia tóxica y cancerígena que envenena los huesos, causa anemia y afecta al riñón y al hígado, provocando que sea una toxina difícil de expulsar.

Ahora bien, desenmascaremos esa cibertrola. La recomendación del manual del conductor tiene como único objetivo ayudar a refrescar el habitáculo y hacer que el aire acondicionado sea más efectivo. Éste no destila benceno, pero el éxito de esta cibertrola radica en los impactos que puede

provocar este compuesto en la salud humana.

El benceno es un hidrocarburo aromático¹ cuya fórmula química es C_6H_6 . Su estructura es un hexágono regular cuyos vértices están ocupados por átomos de carbono con enlaces dobles conjugados que se encuentran en continua resonancia, formando una nube electrónica π en la que intervienen 6 electrones. Esta estructura tan característica es la responsable de sus propiedades tan peculiares.

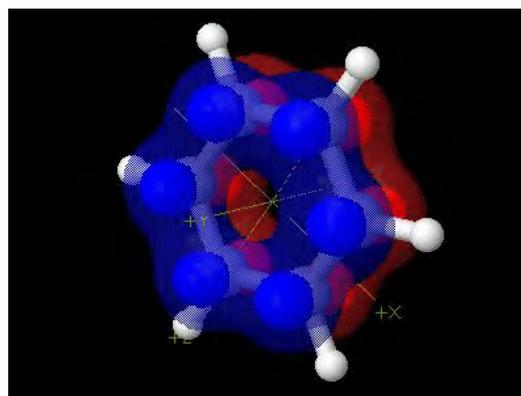


Figura 1. Orbitales π del benceno aportan una gran estabilidad. Fuente de imagen².

El benceno es un líquido incoloro de olor dulce y altamente inflamable. Es un compuesto muy volátil y su uso está muy extendido en la fabricación de plásticos, resinas, nylon, kevlar, entre otros polímeros. También es usado en cauchos, lubricantes, tinturas, detergentes, medicamentos y plaguicidas.

Todos estamos expuestos diariamente a pequeñas cantidades de benceno, ya que inhalamos aire que contiene ciertas proporciones de benceno provenientes del humo del tabaco, los gases de los tubos de escape de los coches y las emisiones industriales. Además, productos que contienen benceno en su composición tales como pegamento, pinturas, detergentes, entre otros, también contribuyen a la cantidad de benceno presente en el aire.

Una exposición a grandes cantidades de benceno (10.000 a 20.000 ppm)³ sin necesidad de una larga duración, simplemente de 5 a 10 minutos, puede producir la muerte. Si los niveles de benceno son más bajos (700 a 3000 ppm) se producen mareos, aceleración del ritmo cardíaco, dolor de cabeza, temblores, confusión y pérdida del conocimiento. En estos casos, los efectos suelen desaparecer cuando la persona deja de ser expuesta al compuesto. Si se consumen alimentos o bebidas con altos contenidos de benceno se producen síntomas parecidos a los anteriores, y si el benceno entra en contacto con la piel, se producen rojeces y úlceras. En el ojo, el compuesto causa irritación, a la vez que daña la córnea.

Por otra parte, la exposición prolongada al benceno produce daños en la médula de los huesos y una importante disminución de componentes importantes de la sangre, como pueden ser los glóbulos rojos,

conduciendo a anemia. Cuando afecta a otros componentes sanguíneos puede producir hemorragias. Además, tiene consecuencias perjudiciales para el sistema inmunitario, disminuyendo las defensas, siendo el organismo más propenso a contraer infecciones y cáncer, en concreto, leucemia. De hecho, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) ha clasificado al benceno como un carcinógeno. Un estudio realizado en México por Tovalín Horacio⁴ y Stranberg Bo⁵, sobre los efectos del benceno en trabajadores y la población de la ciudad de México, ha obtenido como resultado que para personas expuestas durante largos períodos de tiempo al benceno, se esperan de 2.2 a 7.8 casos de leucemia por millón de individuos por cada $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición a lo largo de su vida⁶.

Además, la exposición al benceno puede ser perjudicial para los órganos sexuales. Se ha observado que se produce atrofia ovaria en mujeres que inhalaban altos niveles de benceno, al mismo tiempo que sufrían ciclos menstruales irregulares.

Dado que no podemos evitar la exposición al benceno en el día a día, ya que la industria y los automóviles constituyen una parte imprescindible de nuestra actual sociedad, debemos evitar el contacto con agentes productores de benceno que nos sean prescindibles, como el humo del tabaco, puesto que un fumador típico recibe al día unas 10 veces más benceno que una persona que no fuma.

Referencias:

¹. Tradicionalmente se llamaban al benceno y a sus derivados productos aromáticos por el olor característico que poseen. Actualmente "aromaticidad" se refiere a la propiedad de los hidrocarburos cíclicos, con sistemas π conjugados, en la que los electrones de los enlaces dobles, al ser

libres de circular de un enlace a otro (ya sean dobles o simples) confieren una gran estabilidad a la molécula.

². Jmol (jmol.sourceforge.net)

³. Unidad de concentración expresada en partes de benceno por millón de partes de aire.

⁴. División de Estudios de Posgrado e Investigación, FES Zaragoza-UNAM, México.

⁵. Departamento de Medicina Ocupacional y Medioambiental, Academia Sahlgrenska en la Universidad de Gotemburgo, Suecia.

⁶. Tovalín H Stranberg B. 2007. Efectos cancerígenos y No-Cancerígenos por Exposición a Benceno y 1,3 Butadieno en Trabajadores y Población de la Ciudad de México. *Cienc Trab.* oct-dic;9(26):172:177.



Marta Marín Gijón

RIBOFLAVINA. VITAMINA B2

La riboflavina supone una necesidad dietética para el ser humano, ya que éste no es capaz de sintetizarla, al contrario que muchos otros seres vivos. La falta de esta vitamina puede acarrear diversos trastornos como enfermedades cardiovasculares, cutáneas, bucales u oculares. Es por esto que su demanda mundial se ha visto aumentada notablemente, y la producción de esta vitamina ha sido un objeto de estudio durante varias décadas.

Palabras clave vitamina B2, lumiflavina, FMN, FAD, endemia.

La riboflavina (vitamina B2) es una vitamina hidrosoluble que se puede encontrar en fuentes como la leche y los productos lácteos, así como las carnes, levaduras y vegetales de hojas verdes. Es una de las vitaminas esenciales para el ser humano, pero a diferencia de hongos, bacterias y plantas, no pueden sintetizarla. Por esto, se recomienda una ingesta diaria de riboflavina de 1,4 mg para adultos y 0,4 para niños.¹

Generalmente, con el nombre de “riboflavina” (RF), se denota a la riboflavina propiamente dicha y a coenzimas que derivan de ella, las cuales están formadas por 3 anillos (dos son heterocíclicos) unidos a una cadena lineal de ribosa (figura 1). Es una sustancia de color amarillo, sensible a la luz y al calor, de tal modo que si se expone más de dos

horas, la luz puede eliminar más del 50% de esta, degradándose en lumiflavina, sustancia que se encarga de destruir a la vitamina C.

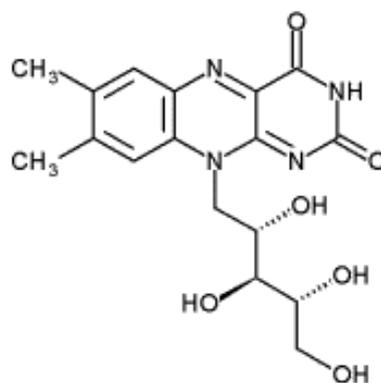


Figura 1 Estructura química de la riboflavina.

Como se ha comentado, la riboflavina es precursora en la síntesis de dos coenzimas: la riboflavina-5'-fosfato (flavina mononucleótido, FMN) y flavina adenina dinucleótida (FAD). Estas moléculas realizan un papel esencial en procesos como la oxidación de ácidos grasos, de aminoácidos, procesos respiratorios celulares, desintoxicación hepática, mantenimiento de la envoltura de los nervios, el crecimiento y la reproducción, etc. También participa en la transformación de comida en energía, produciendo enzimas tiroideas, las cuales se ven implicadas en este proceso.

Además de obtener riboflavina por la dieta, la flora intestinal también se encarga de aportarnos esta vitamina, ya que es sintetizada por microorganismos intestinales, lo cual se revela cuando detectamos su presencia en las heces. Se elimina por la orina, en la que podemos observar el color amarillento antes mencionado, por ello es muy difícil que se acumule en el organismo.

Una deficiencia de esta vitamina es endémica en aquellas zonas que se caracterizan por la ausencia de carnes y lácteos. Por ello, no se suele dar en países desarrollados, en todo caso se ve en grupos reducidos como mujeres embarazadas y lactantes, deportistas y aquellas personas que tomen determinados medicamentos.

La falta de riboflavina puede contribuir a enfermedades cardiovasculares, ya que el aumento de la concentración de homocisteína en plasma es bastante notable. Además, su carencia puede acarrear numerosos trastornos, ya sean bucales, cutáneos, o incluso en el metabolismo del hierro y de tipo ocular, como cataratas. El

hecho de carecer de esta vitamina también puede ser provocado por dietas no equilibradas, diabetes, uso de drogas, alcoholismo crónico, hipertiroidismo, o estados febriles prolongados.

En los animales se puede ver retraso en el crecimiento, debilidad, dermatitis, pérdida de cabello, inflamación de la membrana mucosa del tracto gastrointestinal, y un largo etc. En aquellas personas que hayan recibido una dieta baja en riboflavina, se ha contemplado mucha menos cantidad de RF en el hígado en comparación con dietas normales, ya que es almacenada en este órgano.

Por el contrario, un exceso de la vitamina puede hacerse notar con síntomas como sensibilidad a la luz solar, picazón... Pero como hemos mencionado antes, al ser soluble en agua y eliminarse por vía urinaria, es raro que se dé un exceso en el organismo.^{2 3 4}

Bibliografía

^{1.} Powers, H. J. 2003. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am. J. Clin. Nutr.* 77:1352-1360

^{2.} M^a Ángeles Santos, Alberto Jiménez, José Antonio Uña, Cristina Serrano-Amatriain, Cristina Vilarriño, Patricia Lisa-Santamaría y José Luis Revuelta. 2008. Producción biotecnológica del compuesto nutracéutico riboflavina. Ponencia del II congreso nacional de microbiología industrial y biotecnología microbiana (CMIBM) – Barcelona.

^{3.} Hill, M.J., 1997. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention* 6 Suppl 1, S43-45.

^{4.} Food and Nutrition Board, 1998a. Riboflavin. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, Folate and Choline. National Academies Press, Washington DC, pp. 87-122.*



Artículo realizado por
Juan Elías González Correa

POLÍMEROS CONDUCTORES

Recientemente se ha desarrollado un nuevo tipo de pantalla táctil capaz de enrollarse sobre sí misma, pero ¿sabemos de qué está hecha y qué es lo que permite esta tremenda flexibilidad? Este es un solo ejemplo de las muchas aplicaciones que se pueden encontrar cuando hablamos de los llamados polímeros conductores.

Palabras clave Nobel de Química, dobles enlaces alternados, dopaje, hibridación sp^2 , células fotovoltaicas.

Los polímeros son compuestos en los que la repetición de cadenas de pequeñas unidades (monómeros) forma macromoléculas de gran tamaño. Dado que son compuestos moleculares, muchos de ellos no conducen la electricidad, son aislantes eléctricos. Sin embargo, existen polímeros que a lo largo de su cadena poseen enlaces dobles alternantes, estos polímeros pueden ser empleados como conductores. Se trata de los polímeros conductores.

A principios de 1970 un estudiante del profesor y científico Hideki Shirakawa estaba realizando experimentos de polimerización de etino y por error agregó unas mil veces más de catalizador del que era necesario. El resultado fue una película flexible y lustrosa que presentaba una gran capacidad para conducir la electricidad. Desde entonces su maestro y un grupo de científicos se dedicaron a la investigación de este tipo de polímeros, recibiendo el Premio Nobel de Química en 2000 los científicos Alan G. MacDiarmid, Alan J. Heeger y H. Shirakawa.

La importancia de estos polímeros radica en el hecho de que al poseer dobles enlaces alternados facilita la conducción eléctrica. Los polímeros conductores actúan como los

conductores metálicos. La alternancia de los dobles y simples enlaces posibilita la existencia de orbitales con electrones que presentan una gran movilidad. Para que se pueda dar esta movilidad es necesario que estos electrones estén libres y esto se realiza mediante una técnica conocida como el dopaje, que consiste en la adición de impurezas que determinan su comportamiento eléctrico. Este hecho hace que haya una transición de electrones entre la banda de valencia y la banda de conducción. Existen dos posibles tipos de dopajes, el dopaje tipo n (la adición de impurezas aporta electrones) y el tipo p (que quita electrones, formándose “huecos”):

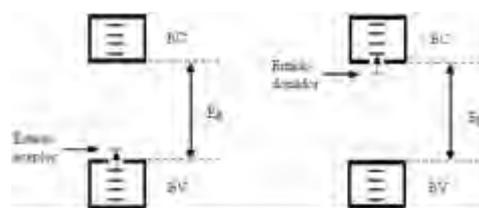


Figura 1. Dopaje tipo p (izquierda) y tipo n (derecha)¹

Todos los polímeros conductores presentan una característica común y de una gran relevancia: una cadena larga de átomos de

carbono con hibridación sp^2 (debida a los dobles enlaces de los carbonos). Cada átomo de carbono posee un orbital p no hibridado que puede superponerse con el orbital p de cualquiera de los otros lados, ya que hay una alternancia de enlaces dobles y enlaces simples, como se puede observar en la Figura 2. Este hecho hace que los electrones puedan deslocalizarse a lo largo de la cadena.

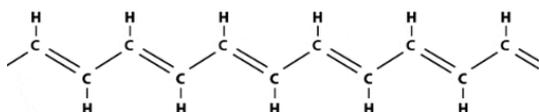


Figura 2. Estructura del Poliacetileno²

Una vez hemos visto por qué conducen la electricidad estos polímeros, pasaremos a hablar de sus importantes aplicaciones en el ámbito de la tecnología. Además del ya mencionado anteriormente ordenador, se pueden encontrar muchas aplicaciones. Un ejemplo lo podemos observar en los LED (*light-emitting diode*) formados por poli-p-fenilenvinileno, PPV que al ser sometidos a un campo eléctrico emiten luz. Esta luz emitida puede ser tan brillante como las pantallas fluorescentes. Sin embargo las aplicaciones más importantes y con más posibilidades de desarrollos se encuentran en el campo de la biomedicina y en el de la biotecnología. Es el caso del desarrollo de músculos artificiales, en los que la corriente eléctrica produce la oxidación/reducción del polímero conductor, hecho que induce las variaciones conformacionales que producirán el movimiento. Otra aplicación que resalta es la farmacología, donde a veces es necesario que el fármaco que se va a suministrar al paciente sea liberado en pequeñas dosis, para ello se puede utilizar una membrana de polímero que inmoviliza un sustrato. Este hecho permite suministrar el fármaco justo en el momento en el que es requerido. Los polímeros conductores poseen propiedades redox, hecho que facilita el transporte de iones a través de la

membrana polimérica. Este transporte “hace” que una gran cantidad de aniones puedan quedar atrapados en las membranas del polímero y ser liberados cuando se reducen, por ejemplo el glutamato o el ATP.

Los últimos avances han consistido en el desarrollo de células fotovoltaicas de polímeros. Se tratan de células que producen electricidad a partir de la incidencia de los rayos solares en ellas utilizando este tipo de polímeros. Sin embargo es una tecnología relativamente nueva y actualmente son poco productivas industrialmente hablando (alrededor del 10%), además también se degradan por lo que es necesario elaborar un protector eficaz.

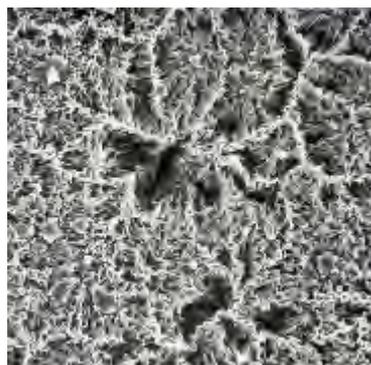


Figura 3. Superficie aumentada de un polímero conductor³

El descubrimiento de este tipo de material nos puede ayudar a hacernos la vida “más fácil” (como es el caso de los músculos artificiales), además de ser un campo de investigación que posee una gran proyección futura ya que hace poco más de una década de su descubrimiento y ha habido un gran avance en cuanto a aplicaciones se refiere. Además podemos estar ante una nueva manera de aprovechar la energía solar.

¹ Figura obtenida de: <http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/3129/1/41352-1.pdf>

² Figura obtenida de:

<http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/3129/1/41352-1.pdf>

³Figura obtenida de:

<http://www.eis.uva.es/~macromol/curso09-10/Guillermo/web/polimeros.htm><http://quimica-urjc>

biologia.wikispaces.com/Premio+Nobel+Qu%C3%A4Dmica+2000<http://www.eumed.net/rev/tlatemoani/03/mrlch.pdf>http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_008231-03.html



Los reactivos de Grignard

Artículo realizado por
MCarmen Romero Medina

Victor Grignard fue galardonado con el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre los reactivos organometálicos que llevan su nombre a principios del siglo XX. Justo cien años después de la concesión del premio, recordamos su aportación al mundo de la Química Orgánica.

Palabras clave R-Mg-X, organomagnesianos, carbocationes, neuronas, fármacos .

Los compuestos organometálicos son aquellos que presentan enlaces covalentes carbono-metal. Uno de los tipos más importantes de la química orgánica son los reactivos de Grignard. Estos compuestos de fórmula general R-Mg-X donde R es una cadena orgánica unida a un átomo de magnesio y X un halógeno, fueron descubiertos por el químico francés Víctor

Grignard (1871-1953). Ejerció como matemático hasta 1894, año en el que empezó a trabajar con Louis Bouveault y conoció a Philippe Barbier, considerado el padre de los compuestos organometálicos y ambos profesores de química de la Universidad de Lyon.



Figura 1. Victor Grignard¹

Sus primeras investigaciones como químico se centraron en el etil β -isopropilacetobutirato, los estereoisómeros del ácido diisopropilbutendicarboxílico y los hidrocarburos insaturados. En 1899, por recomendación de Barbier, estudió los compuestos organomagnesianos. Dos años después, en 1901, publicó su tesis "Sur les combinaisons organomagnésiennes mixtes" con la que consiguió su doctorado en ciencias.

Grignard observó que cuando se agitan limaduras de magnesio con un halogenuro de alquilo o de arilo en disolución de éter seco, se produce una reacción exotérmica. El magnesio, insoluble en éter, desaparece a medida que reacciona con el halogenuro para dar lugar a una disolución de reactivo soluble en éter (Fig.2).

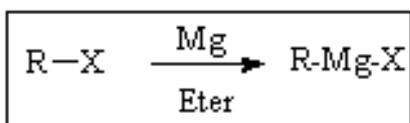


Figura 2. Formación reactivo de Grignard²

Aunque el éter se utiliza como disolvente para esta reacción, normalmente no aparece como parte del reactivo de Grignard, los pares de electrones desapareados del oxígeno del éter contribuyen a estabilizar el magnesio. Los éteres que se suelen usar son el éter dietílico y el tetrahidrofurano (THF). Grignard siguió trabajando en las aplicaciones usando los reactivos para sintetizar alcoholes, alcanos, cetonas, cetoésteres, nitrilos y terpenos dando a conocer su versatilidad (Fig. 3).

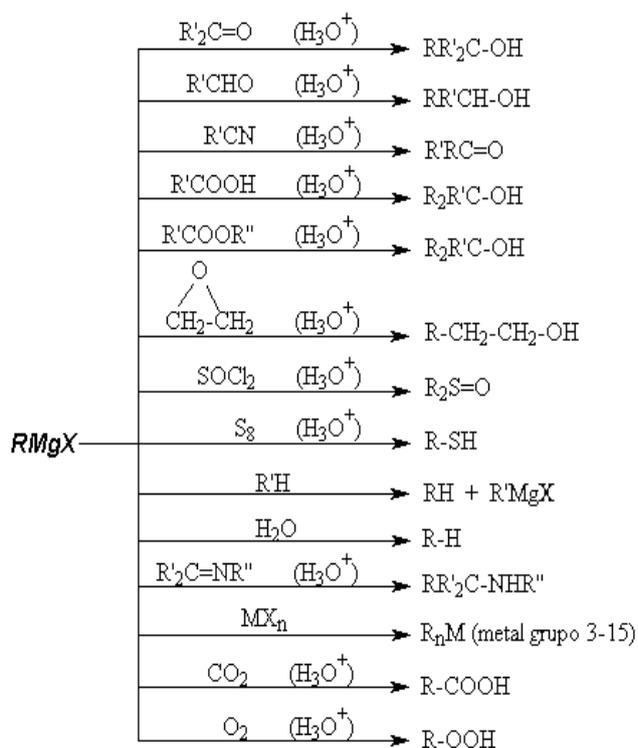


Figura 3. Versatilidad reactiva³

Los grupos alquilo y arilo de los reactivos de Grignard son carboaniones mientras que el átomo de magnesio está cargado positivamente. Dado que los carboaniones son bases fuertes conjugadas de ácidos muy débiles se ven desplazados fácilmente incluso por un ácido tan débil como el agua.

Por ello, es importante que se utilice éter seco a menos que se quiera sintetizar un alcano (Fig. 4).

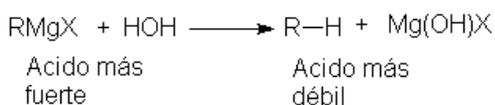


Figura 4. Reacción con agua⁴

No obstante, si se usa agua pesada, el deuterio sustituye al halógeno constituyendo un isótopo marcador con el que se pueden averiguar mecanismos y velocidades de reacción.

Uno de sus usos más tradicionales es la síntesis de alcoholes. Se pueden obtener alcoholes primarios a partir de formaldehído (metanal), secundarios por otros aldehídos y terciario mediante una cetona. La reacción se debe a que el carbono de estos grupos funcionales es electrofílico y atrae los electrones del grupo R del reactivo de Grignard mientras que el Mg y O, al ser de carga opuesta se atraen entre sí (Fig. 5).

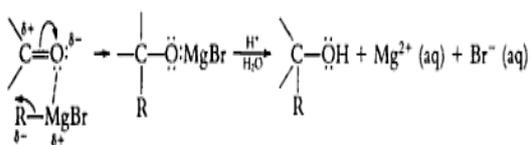


Figura 5. Mecanismo de formación de alcoholes⁵.

Por otra parte, los reactivos de Grignard son importantes intermediarios en la síntesis de medicamentos como sertralina⁶ II, el citalopram⁷ (ambos antidepressivos), derivados de imino-imidazo-piridina de

actividad antritrombótica⁸ y compuestos de piperinidilo que unen receptores de integrinas relacionados con el cáncer⁹.

La sertralina, por ejemplo, actúa inhibiendo la recaptación por parte de la neurona emisora de la serotonina aumentando su disponibilidad. La molécula tiene un grupo diclorofenil que es introducido por el reactivo 3,4-diclorofenilmagnesio (Fig. 6).

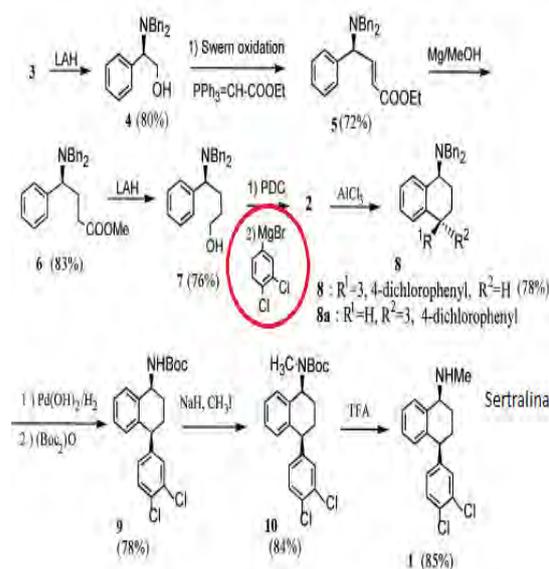


Figura 6. Algunos pasos de la síntesis de la sertralina con el reactivo de Grignard rodeado¹⁰

Victor Grignard ganó el premio Nobel en 1912. Cien años después su descubrimiento se ha convertido en una herramienta fundamental en disciplinas como la Química Orgánica y Farmacia.

Si quieren saber más sobre los organometales, Rafael Íñigo Jaén desarrolla el tema en “Innovando en la Química Orgánica: los organometales” publicado, también, en Moleqla.

Referencias

¹Imagen de Google imágenes

²Imagen de Google imágenes

³Imagen de Google imágenes

⁴Imagen de <http://ovillano.mayo.uson.mx>

⁵Imagen de Weinenger, Stermitz. "Química Orgánica". Ed Reverté, 1988.

⁶ <http://comisiondesertralina.blogspot.com.es>

⁷ Peter J. Harrington. "Pharmaceutical Process Chemistry for Synthesis". Ed Wiley.

⁸ <http://patentados.com/patente/derivado-imino-imidazo-piridina-presenta-actividad-antitrombotica>

⁹ <http://patentados.com/patente/compuestos-piperidinilo-unen-selectivamente-receptores-integrinas>

¹⁰ Imagen de <http://comisiondesertralina.blogspot.com.es>

¹¹ Marye Joe Nye. "Science in the provinces. Scientific communities and provincial leadership in France 1860-1930". University of California Press. 1986

¹² Harold Hart. "Química Orgánica". Ed McGraw-Hill. 2007

¹³ John McMurry. "Química Orgánica". Ed Cengage learning. 2008.



Marta Lovera Ulecia

TAGISH LAKE, EL DESCUBRIMIENTO DE UNA VIDA

Que un meteorito caiga sobre la superficie terrestre es un evento poco usual, pero que impacte en nuestro planeta un meteorito de edad superior al Sistema Solar, que sea recogido sin contaminarse, sin descongelarse, sin entrar en contacto con una mano humana y que contenga los compuestos básicos para el desarrollo de la vida, eso es algo realmente único.

Palabras clave condritas carbonáceas, estado prístino, el más frágil, ácidos carboxílicos, rayos UVA.

18 de enero del año 2000; 9:48 de la mañana; una roca procedente del espacio exterior se zambulle en la atmósfera terrestre impactando ferozmente sobre los remotos territorios canadienses, concretamente en el Lago Tagish, siempre cubierto de hielo y nieve. Se trata de un meteorito muy particular: de entre 4 y 8 metros de diámetro; velocidad media de 15

km/s; y que había tardado un millón de años en ser capturado por la gravedad terrestre.

La reconstrucción de su trayectoria (grabada por los satélites del Departamento de Defensa de EE.UU. y observada por centenares de personas) ha permitido descifrar su órbita preatmosférica, su fragmentación al entrar en nuestra atmósfera (un 97% se vaporizó) y su

origen: un cinturón de asteroides comprendido entre Marte y Júpiter. La extraña bola de fuego dejó una estela luminosa naranja-blanquecina y azul que permaneció de 10 a 15 minutos sobre las cabezas inquietas de cientos de testigos curiosos.

El Meteorito del Lago Tagish resulta bastante peculiar: la mayoría de los meteoritos no portan agua o materia orgánica, sin embargo hay un pequeño porcentaje (0,1% de los meteoritos que caen al año en la Tierra) que forman la excepción y que son denominados condritas carbonáceas.

Normalmente, antes de que estas rocas entren en la atmósfera terrestre se encuentran congeladas, y conservan su química primigenia muy bien. Sin embargo, usualmente estas rocas se desintegran al penetrar en la Tierra, y si alguna parte sobrevive a la entrada en la atmósfera y a la incandescencia, lo más probable es que llegue al suelo y se contamine debido a la presencia de materia orgánica sobre él. No obstante, este meteorito constituye un ejemplo sorprendente: fue recolectado sin entrar en contacto con ninguna mano, y de manera tan rápida que pudo conservarse en estado prístino. Una semana después de su explosión Jim Brook, vecino del Lago Tagish, encontró los primeros fragmentos del meteorito y los recogió con una bolsa de plástico. Este primer hallazgo fue seguido de una expedición de rescate en la que 234 personas colaboraron extrayendo más de 500 fragmentos de la roca, convirtiéndose así en una de las muestras menos contaminadas que poseemos del espacio exterior.



Figura 1. El meteorito en el momento en que fue hallado en el Lago Tagish¹.

Además, este carbón de piedra tuvo la suerte de aterrizar en un área despoblada y gélida, y en un lago congelado, por lo que nunca alcanzó temperaturas elevadas y por tanto los gases congelados dentro de los fragmentos no pudieron escapar ni desprenderse. Esta es una de las razones que hacen que sea una muestra única y que, como dijo Peter Brown, “el Meteorito del Lago Tagish sea uno de los más frágiles jamás recolectados”².

Después de algunos estudios se pudo estimar que el meteorito pesaba inicialmente unas 200 toneladas, y que poseía una antigüedad de unos 5.000 millones de años (época en la que se formaron los planetas solares).

Un consorcio de científicos de la NASA y cuatro Universidades estuvo (y aún continúa) intentando obtener pruebas de la excepcional química del Sistema Solar antiguo. Actualmente han conseguido aislar la materia orgánica que poseía el meteorito, y han concluido que su formación es tan antigua o más que la del Sistema Solar.

Gracias a tales investigaciones, se ha logrado corroborar que tampoco se trataba de una vieja piedra carbonácea cualquiera, había algo especial y fascinante en su composición. El meteorito fue sometido a un exhaustivo análisis a manos de especialistas, que permitió descubrir la presencia en su interior de glóbulos orgánicos microscópicos (tamaño inferior a

la micra). Estos granos se forman debido al procesamiento fotoquímico del hielo orgánico en las nubes moleculares frías de las regiones exteriores del disco presolar. Los glóbulos orgánicos poseen en su interior una gran variedad de compuestos orgánicos solubles, entre los cuales destacan los ácidos carboxílicos. En este meteorito los investigadores han destacado la presencia de unos compuestos llamados ácidos piridina-carboxílicos, como el ácido nicotínico que aparece en la biosfera como metabolito.

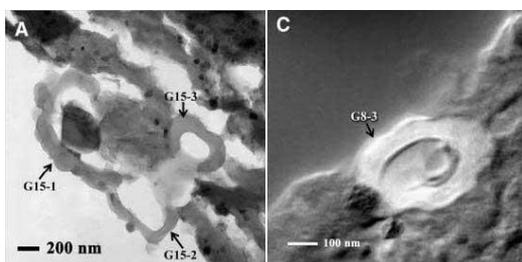


Figura 2. Cortes realizados en el Meteorito del Lago Tagish, donde se observan glóbulos huecos de materia orgánica marcados con una G^3 .

Pero a lo que más atención se ha prestado es a los ácidos monocarboxílicos, ya que pudieron ser incorporados a la arquitectura molecular de las protomembranas en la Tierra primitiva. Dentro de los ácidos monocarboxílicos, el más abundante del Lago Tagish es una molécula primordial para la vida: el ácido fórmico. Chris Herd, profesor del Departamento de Ciencias Atmosféricas y de la Tierra en la Universidad de Alberta, determinó que el Meteorito del Lago Tagish poseía niveles de ácido fórmico cuatro veces más altos que los observados anteriormente.

El ácido fórmico es un compuesto químico englobado en el grupo de los llamados “orgánicos” debido a la presencia de carbono. Este compuesto está implicado en el origen de la vida en nuestro planeta (y en otros posibles mundos) y su presencia en una condrita carbonácea revela un origen a partir de un proceso nebuloso o interestelar.

Las condritas carbonáceas que se habían encontrado hasta el momento poseían una escasa cantidad de ácido fórmico. Pero, al analizar los ácidos carboxílicos hidrosolubles de este meteorito, se ha podido confirmar que el ácido fórmico es el más abundante con diferencia (en cantidades 4 veces mayores que el resto de ácidos carboxílicos). Este acontecimiento ha sido toda una novedad, ya que todos los estudios anteriores definían a este compuesto como el menos frecuente (probablemente porque se habría contaminado en la extracción, evaporado o lavado en la hidrosfera).

Dicho descubrimiento es de gran importancia, puesto que el ácido fórmico es uno de los elementos básicos para la formación de la vida en nuestro planeta, al facilitar la conversión de unos aminoácidos en otros (por su actividad reductora), intervenir en la composición de las membranas celulares y permitir la transformación de ARN en ADN (catalizando la conversión de Uracilo en Timina).

El meteorito fue analizado mediante un microscopio electrónico de transmisión y técnicas avanzadas para descubrir materia orgánica en forma de cadenas de carbono cíclicas, de anillos aromáticos, de nanodiamantes y, sobre todo, de un componente al que la profesora de investigación Sandra Pizzarello dio especial importancia: los fullerenos. Los fullerenos constituyen una fase pura del carbono, y tienen una caja estructural característica (con apariencia de balón de fútbol) formada por hasta cientos de átomos de carbono que pueden retener otros átomos y moléculas, como gases nobles.

Había un problema: no se podía confirmar con exactitud si el origen de este material

provenía realmente del espacio o había sido incorporado por la Tierra en un proceso de contaminación. Gracias a la aplicación de la nanotecnología, en el Centro Espacial Johnson (Texas), se pudieron detectar cantidades inusuales de isótopos de nitrógeno e hidrógeno (nitrógeno-15 y deuterio) y se pudo demostrar que procedían del espacio exterior, y que no eran fruto de la contaminación. Asimismo, dicha composición isotópica reveló que los glóbulos orgánicos se formaron a una temperatura próxima al cero absoluto: 260°C bajo cero (las cuales sólo se dan en el cinturón de Kuiper o más lejos aún).

Todo esto lleva a la idea de que meteoritos similares (con ácido fórmico y otros ácidos carboxílicos) podrían haber chocado contra la Tierra primitiva, proporcionándole el material básico en cuanto a la química orgánica para la aparición de la vida como los ácidos grasos, especialmente importantes en las paredes celulares.

Para algunos, que un meteorito caiga en la Tierra puede significar una catástrofe. No obstante, para muchos científicos constituye un acontecimiento único. Gracias a él se ha podido elaborar una hipótesis muy probable: las partículas del meteorito procedían de la misma nube molecular fría que dio lugar a nuestros planetas, y sobrevivieron a la caótica formación del Sistema Solar. El hielo orgánico de esta nube dio lugar a los glóbulos orgánicos y su exterior se transformó químicamente en otros compuestos debido a la radiación. Así, se logró constituir una cubierta refractaria que protegió el interior de los glóbulos de los rayos ultravioleta durante un largo periodo de tiempo. Finalmente, el interior se evaporó, dejando una esfera hueca de material orgánico, de manera que estos glóbulos habrían suministrado el material orgánico fundamental para la aparición de la vida en la Tierra.

¹Fotografía: University of Western Ontario and University of Calgary.

²Palabras mencionadas por Peter Brown, científico de meteoros en el Departamento de Física y Astronomía de la Universidad de Western Ontario y director conjunto de la investigación en la recuperación del meteorito.

³Imágenes obtenidas con un microscopio electrónico por Keiro Nakamura, científico de la NASA que encabezó el estudio.

MOLEQLA NUTRICIONAL



Portada realizada por Isabel



Artículo realizado por
Isabel Guerrero
Montero

L A MARGARINA: VALOR NUTRICIONAL VS MITOS COMERCIALES

La margarina, a pesar de encontrarse entre los yogures y los quesos en la sección de refrigerados de un supermercado, no es un derivado de la leche. La industria láctea se ha esforzado durante décadas en desmentir este producto con la intención de salir vencedora en la guerra comercial pero, ¿en qué consiste esta sustancia y como de beneficioso o perjudicial es untar nuestras tostadas con ella?

Palabras clave margarina, hidrogenación, comercio, grasas cis-trans, salud

La margarina se obtiene a partir de aceites vegetales; compuestos orgánicos que se caracterizan por ser ácidos grasos insaturados y tener, por lo tanto, una elevada cantidad de dobles enlaces. Esta propiedad química es la que mantiene a estos aceites en forma líquida a temperatura ambiente. Por cada doble enlace de la molécula hay un cambio de dirección, lo cual dificulta la formación de enlaces de Van der Waals con las moléculas adyacentes como podemos observar en la figura 1.

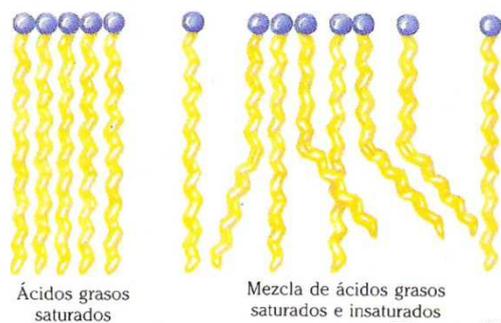


Figura 6.3

Figura 1. Diferencia de empaquetamiento entre ácidos grasos saturados y una mezcla de ácidos grasos saturados e insaturados.¹

Los aceites vegetales sufren entonces un proceso de hidrogenación parcial que consiste en la ruptura de los dobles enlaces

y la adición de hidrógeno. Para ello se añade hidrógeno molecular junto con un catalizador (normalmente Nickel) al aceite y se eleva la temperatura. El catalizador es fundamental puesto que sin él la reacción no se daría hasta alcanzar unas temperaturas exageradamente altas (Fig. 2).



Figura 2. Proceso de hidrogenación.³

Variando las temperaturas, presiones, el catalizador y el tiempo del proceso podemos obtener margarinas con un mayor o menor grado de dureza porque se habrán destruido más o menos dobles enlaces. Cuantos más dobles enlaces tenga el producto final, más blanda será la margarina.

Uno de los principales problemas de salud que presentaba la margarina era su alto contenido en grasas trans debido al proceso de hidrogenación que hemos descrito anteriormente. Los aceites tienen sus hidrógenos situados en posición cis con respecto al doble enlace, sin embargo las altas temperaturas empleadas durante su creación tiende a “darles la vuelta”, obligándolas a adoptar una posición trans a todos aquellos dobles enlaces que quedan tras el proceso (Fig. 3).

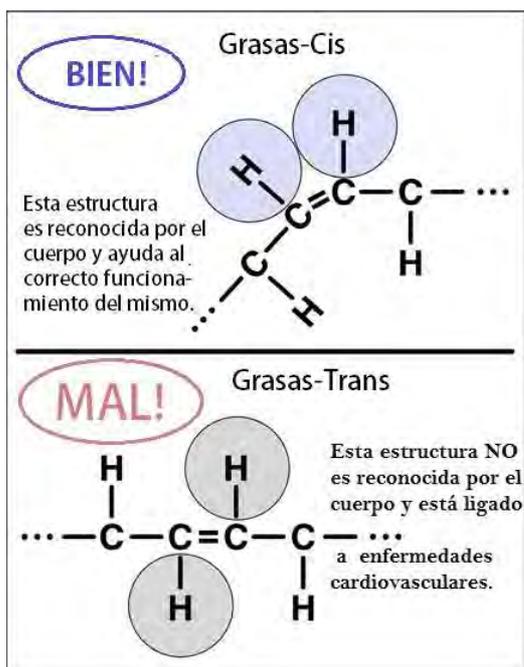


Figura 3. Diferencia entre las estructuras de una grasa-cis y otra grasa-trans³

Diversos estudios han podido constatar la peligrosidad que tienen estas sustancias en el cuerpo humano: aumentan el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares al disminuir la cantidad de colesterol HDL (beneficioso) y aumentar las concentraciones del colesterol LDL (perjudicial). Asimismo se las ha relacionado con el aumento de la posibilidad de producir cáncer de colon cuando existe una exposición por parte del individuo a luz ultravioleta superior a los límites recomendados. También son responsables de producir una pérdida de

habilidad mental al ser sustituidas en las paredes celulares de las vainas de mielina de las neuronas, disminuyendo la actividad eléctrica de la misma.⁴

Sin embargo el proceso de hidrogenación ha evolucionado mucho desde 1869 y la margarina se somete a un estudio mucho más exhaustivo antes de ser puesto a la venta para asegurar que la proporción de grasas trans sea inferior al 1%.⁵ Esta proporción es incluso menor a la que podemos encontrar en otros productos tales como los yogures, la leche o la carne, por lo que podemos afirmar que la margarina que encontramos en nuestros supermercados, en relación a las grasas trans, es más sana que la misma mantequilla.

En el pasado este producto sufrió una fuerte censura por parte de las empresas de lácteos que vieron su imperio amenazado por su bajo precio de fabricación y de venta. Su comercialización se vio impedida por impuestos excesivos y la obligación de distinguir la margarina de la mantequilla tanto en su envase como en su coloración, que podía ir desde el blanco al rosa para hacer el producto menos apetecible al consumidor. Sin embargo durante la segunda guerra mundial su precio y su facilidad de obtención con respecto a los productos derivados del ganado la convirtieron en una herramienta indispensable para la alimentación de los soldados en las trincheras y los perjuicios se evaporaron.⁶

Actualmente suele contener rastros de leche para mejorar tanto el sabor como la textura del producto, aunque también es posible encontrar margarina “pura”, diseñada sobretodo para aquellas personas que la prefieran como intolerantes a la lactosa o veganos.

Referencias

- ¹. <http://www.bionova.org.es/biocast/tema06>
- ². <http://www.chemguide.co.uk/organicprops/alkenes/hydrogenation.html>
- ³. <http://www.scienceofhealthindex.com/t.html>
- ⁴. Mensink RP, Katan MB. *Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects.* *N Eng J Med* 323:439-445, 1990
- ⁵. Cátedra Ferran Adrià de Cultura Gastronómica y Ciencias de la Alimentación. *La margarina en la gastronomía del siglo XXI.* León: Editorial Everest, S.A; 2009
- ⁶. <http://www.thefreemanonline.org/features/the-war-on-margarine/>



LA SACARINA

Artículo realizado por
Ana Ruiz Padilla

Es uno de los primeros edulcorantes que se descubrieron, y uno de los más usados en la actualidad, a pesar de ello, aún existe cierta controversia con respecto a sus posibles efectos. En este artículo trataremos las propiedades, características y modos de síntesis de la misma, además de los hechos que llevaron a pensar que era perjudicial para el ser humano.

Palabras clave sacarina, edulcorante, solubilidad, aspartamo y sulfonación

Si en una cafetería se pidiese 1,2-Benzisotiazol-3(2H)-ona nos estaríamos refiriendo a la sacarina ($C_7H_5NO_3S$). Este polvo blanco tiene como esqueleto en su composición un anillo bencénico junto con un heterociclo que contiene como heteroátomos al nitrógeno (N) y al azufre (S).¹

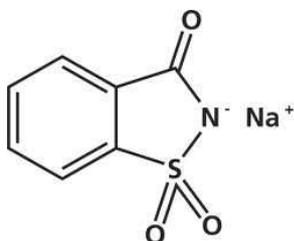


Figura 1. Composición química de la sacarina.²

Su descubrimiento, como en el caso de otras sustancias, fue casual. Mientras Constantin Flahberg comía, notó que su sopa, el pan, incluso la bebida tenían un cierto sabor dulce. Este tenía su origen en restos de un compuesto que había sintetizado como consecuencia de sus experimentos sobre la hulla, y que se había quedado en sus manos. Este investigador patentó la sustancia en 1878, y la llamó sacarina (Peso molecular: $183.18 \text{ g mol}^{-1}$).³



Figura 2. Muestra de sacarina en polvo.⁴

Para sintetizarla, Flahberg siguió estos pasos. Primero, se adiciona al tolueno ácido clorosulfónico (orientador orto y para). El isómero orto se separa y se convierte en sulfonamida por medio de la adición de amoníaco. Finalmente, la oxidación del grupo metilo da el ácido sacarínico. Entonces, este es convertido en sacarina de sodio o calcio a través de la disolución en hidróxido sódico o de calcio. A continuación, se somete a una filtración, concentración y cristalización. Una vez obtenida la sal, se procede a su secado y tamizado.⁵

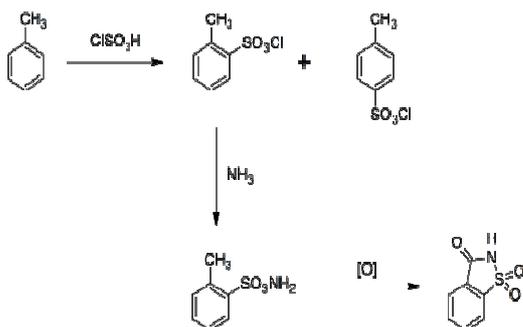


Figura 3. Conjunto de reacciones de la síntesis de Flahberg.⁶

Esta síntesis mejoró cuando en 1950 se propuso un nuevo mecanismo de reacción a partir de ácido antranílico, la síntesis de Maumee, que consigue una pureza mayor.

Este toma como compuesto de partido el metilantranilato. Es diazonizado para formar cloruro de 2-carbometoxibencenodiazonio. Se somete a un proceso de sulfonación, y más tarde oxidación que da cloruro de 2-carbometoxibencenosulfonilo. Se realiza una reacción de adición de amida y se acidifica para formar ácido sacaránico insoluble. Finalmente, se vuelve a introducir en una disolución de hidróxido de sodio o calcio para formar la sal deseada.⁵

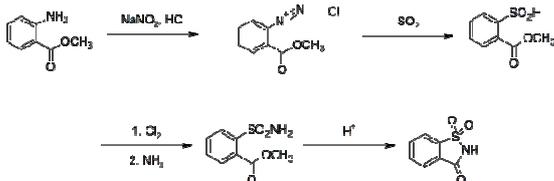


Figura 4. Conjunto de reacciones de la síntesis de Maumee.⁷

Algunas de sus propiedades son que es estable cuando se calienta (Punto de ebullición: 502 °K), y no reacciona en presencia de otros ingredientes de la comida. El hecho al que se debe que sea mundialmente conocida y tan valiosa es que es 300-350 veces más dulce que una disolución del 10 % de sacarosa, y sin embargo, aporta menos calorías. Esto le permite ser muy útil en dietas de adelgazamiento y supone, además, un

sustituto ideal del azúcar para el caso de los enfermos de diabetes. Además, presenta otras propiedades interesantes su estabilidad a pHs bajos y su gran solubilidad, concretamente mostrada en los datos de la figura 5.⁵ Pero, ¿a qué se deben sus propiedades edulcorantes?

	Ácido sacaránico	Sacarina de sodio	Sacarina de calcio
20°C	0.2	100	37
35°C	0.4	143	82
50°C	0.7	187	127
75°C	1.3	254	202
90°C	-	297	247

Figura 5. Solubilidad (g/100g de agua) sales de sacarina en función de la temperatura.⁸

La razón no está aún aclarada, pero se afirma que su forma tiene que ser correcta para que pueda unirse a los receptores específicos

de las papilas gustativas. Un experimento para probar lo descrito consistió en cambiar el hidrógeno unido al nitrógeno por un grupo metilo (-CH3). Esta prueba dio como resultado un compuesto no edulcorante.⁹

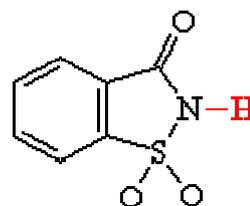


Figura 6. Molécula de sacarina con hidrógeno necesario para el sabor dulce marcado en rojo.⁹

Todo no ha sido fácil para llegar a la aceptación de la sacarina para el uso humano. Según un estudio acerca de la misma, se afirmó en el año 1978 que era cancerígena tanto para ratones como para humanos. En concreto, provocaba trastornos en la vejiga urinaria de los ratones cuanto mayor era la dosis de sacarina administrada a los mismos.¹⁰ El instituto nacional de la salud lo incluyó entonces entre los carcinógenos y se

incluyeron etiquetas de precaución en los envases de la misma. Sin embargo, en el 2000 esta fue eliminada de la lista y fue aceptada tras otras publicaciones como la realizada por Weihrauch y Diehl, en la que se afirmaba que el efecto maligno en ratas de laboratorio existía, pero en humanos, no.¹¹ Aunque hay que destacar que en algunos países como Canadá está prohibida.¹²

¹² http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/sweeten-edulcor/saccharin_qa-qreng.php

Actualmente, es uno de los edulcorantes artificiales más extendidos, por tanto se continúan realizando estudios sobre la misma y se intentan mejorar sus propiedades. Algunos progresos de la misma en los últimos años han sido la adición de aspartamo para reducir el regusto final que solía aparecer.⁵

Referencias

¹ *Fahlberg, C.; Remsen, I. Ueber die Oxydation des Orthotoluolsulfamids. Chem. Ber. 12:469-473 (879).*

² http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sodium_saccharin.svg?uselang=es

³ <http://www.erroreshistoricos.com/curiosidades-historicas/origen/230-la-sacarina.html>

⁴ <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/novedades/sacarina.htm>

⁵ *O'Brien-Nabors L. Alternative Sweeteners. CRC Press*

⁶ http://en.wikipedia.org/wiki/File:Remsen-Fahlberg_synthesis_of_saccharin.png

⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/File:Maumee_synthesis_of_saccharin.png

⁸ *Salant A. Handbook of food additives. CRC Press (1972)*

⁹ <http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/domestic/html/saccharin.htm>

¹⁰ *M D Reuber. Carcinogenicity of saccharin. Environ Health Perspect. 1978 August; 25: 173-200.*

¹¹ *Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk? Ann Oncol. 2004 Oct;15(10):1460-5.*



COLESTEROL: AMIGO Y ENEMIGO

Artículo realizado por
David Cabrerizo
Granados

En algún momento de nuestra vida nos enfrentaremos a tener colesterol alto. Siempre que escuchamos este término lo asociamos a enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis o infartos. Sin embargo, podemos distinguir entre dos tipos: uno de ellos puede llegar a producir afecciones, LDL, y el otro las evita, HDL.

Palabras clave *colesterol, lipoproteína, LDL, HDL y enfermedades cardiovasculares*

Actualmente, uno de los temas de salud más candentes es el del colesterol. Y no es de extrañar, siendo uno de los agentes de riesgo cardiovascular más importantes junto con el tabaco, el sedentarismo y la obesidad. Es por ello que en este artículo intentaremos conocer más sobre cómo es el colesterol, cómo se desplaza y cómo puede influir en nuestra salud; así como algunos productos que nos ayudan a combatirlo.

Una perspectiva química

El ciclopentanoperhidrofenantreno, más conocido como colesterol, está formado por cuatro carboxiclos fundidos, denominados A, B, C y D. Cada uno de ellos presenta una serie de sustituciones, tales como dos sustituyentes metilo, un grupo hidroxilo, una cadena alifática de 8 carbonos y un doble enlace.

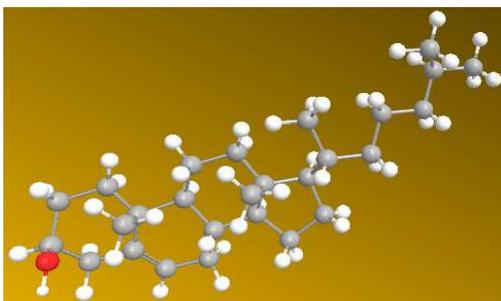
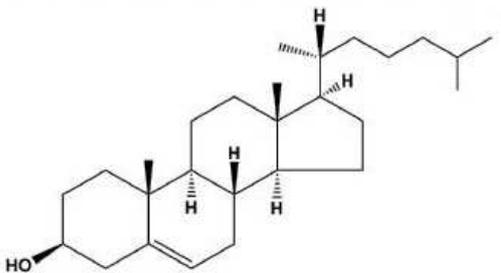


Figura 1. Estructura química del colesterol¹ y visualización espacial de la molécula².

Tal y como podemos suponer, dicha molécula va a tener una pequeña cabeza polar constituida por el grupo hidroxilo y una gran zona a polar constituidos por el resto de la molécula.

Por ello, el colesterol será una molécula altamente hidrófoba; como consecuencia de esto, el colesterol necesitará de otras moléculas para transportarse a través del torrente sanguíneo. Estas moléculas serán las lipoproteínas.

Las lipoproteínas son complejos formados por un núcleo de lípidos apolares, entre los que se encontrará el colesterol, cubiertos por una capa polar de apoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre.

Según la densidad de las lipoproteínas, podemos diferenciar, a grandes rasgos, cuatro tipos:

- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones.
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

En este artículo nos centraremos en los dos últimos tipos.

Las funciones que verdaderamente realizan

El colesterol es un esteroide con funciones vitales par el organismo, entre las que podríamos destacar la estabilización de la fluidez de las membranas celulares o ser el precursor de la vitamina D, hormonas sexuales o corticoesteroidales, sales biliares...

Entonces, ¿cómo es posible la existencia de un colesterol “bueno” y otro “malo”? La respuesta reside en sus transportadores.

El LDL, conocido popularmente como “colesterol malo”, no tiene efectos nocivos en sí mismo. Simplemente se encarga de transportar colesterol a los tejidos de nuestro organismo. El problema aparece cuando éste se encuentra en exceso, pues puede acumularse en las paredes de venas y arterias, originando un estrechamiento del conducto que puede derivar en enfermedades cardiovasculares. Además, la grasa que contienen se adhiere a la elastina de las paredes de los vasos sanguíneos, favoreciendo la aterosclerosis.



Figura 2. Vaso sanguíneo obstruido por acumulación de colesterol, reduciendo la luz del tubo³.

Por otro lado, se encuentra el HDL, conocido popularmente como “colesterol bueno”, éste posee proteínas afines al colesterol y grasas que puedan encontrarse circulando en la sangre y adheridas a las paredes de arterias y venas. De esta forma, pueden ir capturándolos y transportarlos al hígado, evitando estrechamientos de la luz arterial.

Regular los niveles de colesterol

El colesterol puede encontrarse en nuestro organismo a partir de dos vías:

1. **Biosíntesis.** Existe una cascada de procesos que se desarrollan en el retículo endoplasmático liso que desembocan en la formación de colesterol. El proceso puede resumirse en: tres moléculas de acetil-CoA se combinan para formar mevalonato, que es fosforilado a 3-fosfomevalonato 5-pirofosfato. Ése es descarboxilado y defosforilado a 3-isopentil pirofosfato. Tras un ensamblaje sucesivo de seis moléculas de isopentil pirofosfato, se origina escualeno, vía geranyl pirofosfato y farnesil pirofosfato. A continuación se cicla el escualeno a lanosterol, que pasa a convertirse en colesterol después de numerosas reacciones enzimáticamente catalizadas.

Una familia de medicamentos que se usa en la actualidad para disminuir los niveles de colesterol es el de la estatina, la cual se encarga de inhibir a la enzima que se encarga de catalizar el paso de acetil-CoA a mevalonato. Su efectividad es su gran baza; sin embargo, al inhibir toda la ruta, hacemos que una de las moléculas que se sintetizaban junto con el colesterol, el dolicol, también deje de formarse. El dolicol es un lípido que se encarga de transportar oligosacáridos N-ligados hasta una proteína que haya sido sintetizada en el retículo endoplasmático.

2. **Alimentación.** Un control rígido de esta vía de introducción de colesterol al organismo, nos permitirá alcanzar la estabilidad sin necesidad de recurrir a fármacos. Para ello, además de seguir una dieta saludable evitando frituras, mantecas y bollería y haciendo ejercicio diario, podemos recurrir a determinados alimentos que a través de sus propiedades nos pueden permitir reducir el colesterol. Algunos de los muchísimos que podemos citar son:

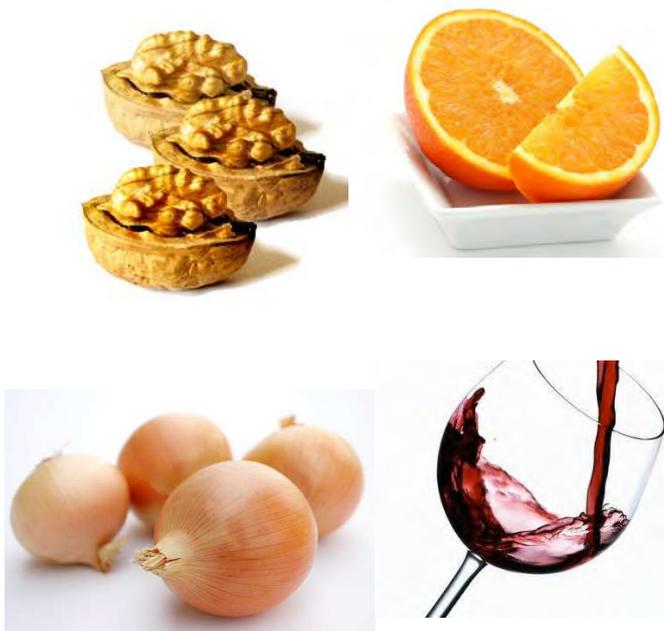


Figura 3. Algunos alimentos que ayudan a reducir los niveles de colesterol ^{4 5 6 7}.

- Las nueces: gracias a la presencia de fitoesteroles que evitan la absorción del colesterol a nivel intestinal. Además, son ricos en omega 3 capaces de disminuir el colesterol LDL.
- La naranja: gracias a la acción de la beta-criptoxantina (carotenoide que actúa como antioxidante natural) y el inositol (un poliol de ciclohexano), se favorece la combustión de las grasas.
- La cebolla: gracias a su alto contenido en aliina, facilita la circulación del flujo sanguíneo, evitando la formación de placas de colesterol en las arterias.

- El vino tinto: es capaz de aumentar los niveles de HDL.
- Además, en el mercado se encuentran productos como leche o yogurt enriquecidos en fitoesteroles que colaboran en la reducción del colesterol.

Referencias

- ^{1.} La imagen procede de <http://www2.uah.es/biomodel/model2/lip/colesterol.htm>
- ^{2.} La imagen ha sido creada a partir de "Chembio3D"
- ^{3.} La imagen procede de <http://diabetes2informacion.blogspot.com.es/2011/07/medicinas-peligrosas-parte-3.html>
- ^{4.} La imagen procede de <http://www.terapiasnaturales.com/la-nuez-mas-cardiosaludable-que-el-pescado>
- ^{5.} La imagen procede de <http://www.blognutricionysalud.com/tag/naranja/>
- ^{6.} La imagen procede de <http://fernandocook.blogspot.com.es/2005/03/pollo-con-cebolla.html>
- ^{7.} La imagen procede de <http://nutricionysalud-enlinea.blogspot.com.es/2012/02/elementos-del-vino-tinto-benefician-la.html>

La bibliografía es:

- Berg, J.M., Stryer, L., and Tymoczko, J.L. (2008). *Bioquímica* (Reverte).
- <http://www.grupoquimico.com.mx/pdf/art2.pdf>
- <http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/Colesterol.htm>
- <http://www.abajarcolesterol.com/>
- http://www.revistaprevenir.es/Alimentos_que_curan_el_colesterol.htm
- Wikipedia

MOLEQLA SANITARIA





Artículo realizado por
Alejandro Salguero Jiménez

BEXAROTENO, ¿POSIBLE CURA PARA EL ALZHEIMER O EXAGERACIÓN MEDIÁTICA?

Usado desde hace ya más de una década para el tratamiento contra linfomas cutáneos de células T, el bexaroteno se convirtió de nuevo en noticia a principios de 2012 gracias a unos supuestos efectos beneficiosos contra el alzheimer exagerados por los medios de comunicación, los cuales han dado falsas esperanzas a enfermos y a sus familiares.

El bexaroteno, de fórmula molecular $C_{24}H_{28}O_2$, es una molécula que pertenece al grupo de los retinoides, un tipo de compuestos relacionados químicamente con la vitamina A. Además de ser útil en tratamientos de linfomas cutáneos desde 1999, cuando la FDA (“Food and Drugs Administration”) aprobó su uso, el bexaroteno ha sido empleado en terapias contra otros cánceres como el de pulmón o el de mama. Su síntesis se produce en

distintas etapas como se describe en la figura 1. La primera reacción es una acilación de Friedel-Crafts, se forma $AlCl_4^-$ y un carbocatión en el cloruro de ácido, que se une en un segundo paso al primer reactivo por sustitución electrófila aromática. En la segunda se sustituye el oxígeno del grupo carbonilo; y en la tercera reacción se hidroliza el éster.

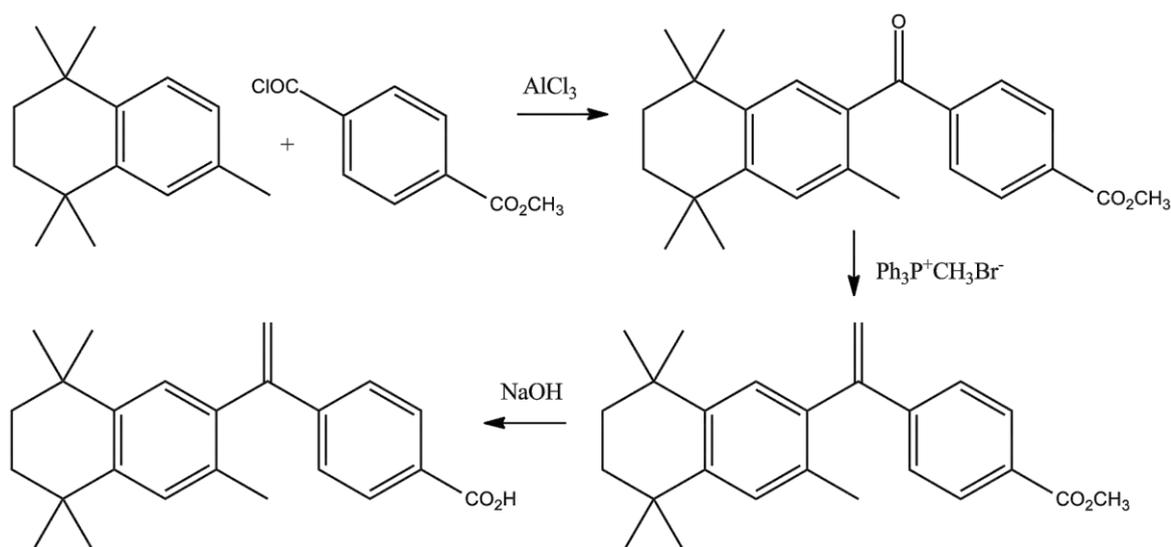


Figura 1: síntesis del bexaroteno a través de distintas reacciones.¹

El uso de este retinoide consigue controlar el crecimiento del tumor debido a que se une a los receptos X retinoides (RXR) del núcleo celular activándolos, y regulando así la expresión de genes relacionados con el crecimiento y muerte celular, induciendo la apoptosis celular. El bexaroteno actúa por

tanto como ligando específico de este receptor X retinoide.

Las aplicaciones médicas de esta molécula son sin ninguna duda muy útiles, y han conseguido, desde hace ya 13 años, mejorar el estado de salud y la calidad de vida de los que padecen estos tipos de tumores ya

mencionados. Pero parece ser que la capacidad del bexaroteno va más allá, según apunta un grupo de investigadores de la Universidad Case Western Reserve de Ohio. Este grupo, dirigido por Gary Landreth, ha conseguido obtener disminuciones de los efectos del alzheimer en ratones tratándolos con bexaroteno, tal y como explican en su artículo ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models 2, publicado en la revista Science³.

Landreth y su equipo trabajaron con ratones manipulados genéticamente a los que se les causó una incapacidad para eliminar del cerebro la proteína β -mieloide (cuya acumulación es causante de una gran parte de los casos de alzheimer). La proteína β -mieloide se forma por la escisión secuencial del precursor proteico amiloide (APP), y se encuentra acumulada en las placas seniles del cerebro de las personas que padecen alzheimer. Su acumulación se debe a la incapacidad del individuo para poder eliminarla (Fig. 2).

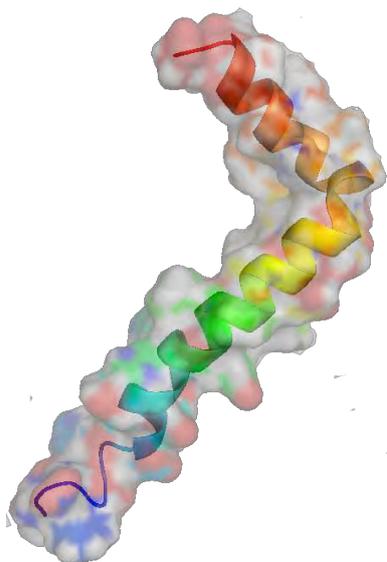


Figura 2. Estructura de la proteína β -mieloide. Puede tener de 36 a 43 residuos aminoácidos.⁴

El equipo de Gary Landreth observó que uno de los principales portadores de

colesterol en el cerebro, la apolipoproteína E (APOE), era capaz también de retirar esta proteína β -mieloide; y que el suministro de bexaroteno aumentaba los niveles de concentración de APOE en el cerebro de los ratones. Esto se debe a que como ya se ha apuntado, el bexaroteno activa los receptos X retinoides, que inducen la síntesis de APOE.

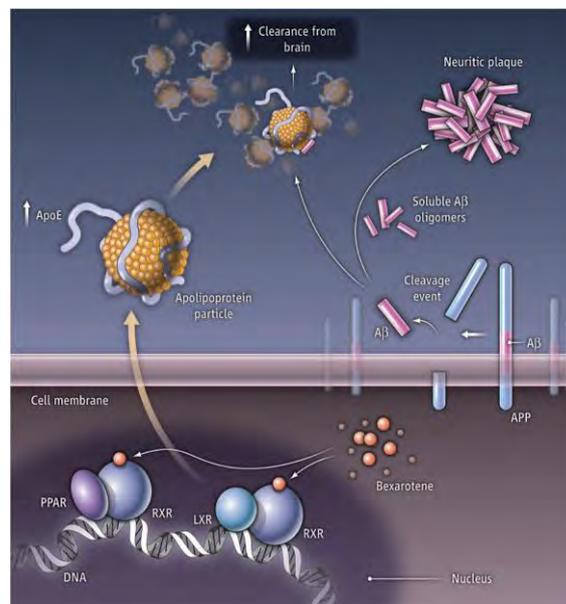


Figura 3. Esquema de actuación del tratamiento con bexaroteno, que produce un aumento en la síntesis de APOE, capaz de retirar las proteínas β -mieloides que forman las placas seniles.⁵

Al suministrar bexaroteno descendía la concentración de β -mieloide, consiguiendo una disminución de los efectos del alzheimer de forma realmente rápida (las placas de β -mieloide se reducían a la mitad en apenas 72 horas).

Los resultados sin precedentes obtenidos por Landreth y su equipo pueden marcar un hito en la historia de la medicina y la farmacología, pero queda mucho camino que recorrer hasta que esto se produzca y hay que actuar con cautela hasta entonces. A pesar de los esperanzadores efectos obtenidos en ratones, el uso de bexaroteno en humanos como tratamiento para la

enfermedad de Alzheimer no está asegurado. Se desconoce si se conseguirán los mismos efectos en humanos que en ratones, la duración de estos y qué efectos colaterales tendrá a corto, medio y largo plazo. No obstante, han sido muchos los medios de comunicación que, haciendo caso omiso a las cautelosas declaraciones de los investigadores acerca del incierto futuro de esta aplicación del bexaroteno, se han hecho eco de la noticia de forma desmesurada anunciando la “nueva cura” del alzheimer, una enfermedad por ahora incurable, sin diagnóstico definitivo (sólo se puede asegurar mediante una biopsia cerebral post mórtem) que afecta sobretodo a personas mayores de 65 años y que padecen más de 15 millones de personas en la actualidad. Hemos podido leer titulares tan ilusionantes (y a la vez tan inciertos) como “Descubren que una medicina contra el cáncer logra curar el alzheimer en 6 horas”, perteneciente a la edición digital de el diario La Vanguardia. Tras la reacción de los medios toda la comunidad científica y médica, y sobre todo los investigadores de la Universidad Case Western Reserver, han pedido cautela y veracidad en las noticias.

Desgraciadamente aún no se vislumbra cuál puede ser la cura para este callejón sin salida que es el alzheimer, pero con este hallazgo puede que esté un poco más cerca.

Referencias

- 1 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0c/Bexarotene.png?uselang=es>
- 2 *ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear b-Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models, Science, 2012, Vol 335, 1503-1506.*
- 3 <http://www.sciencemag.org/>
- 4 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/36/Amyloidbeta.png?uselang=es>
- 5 *Old Drug, New Hope for Alzheimer's Disease; Warren J. Strittmatter, Science, 2012, Vol 335, 1447-1448.*

Bibliografía

1. *ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear b-Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models, Science, 2012, Vol 335, 1503-1506*
2. *Old Drug, New Hope for Alzheimer's Disease; Warren J. Strittmatter, Science, 2012, Vol 335, 1447-1448*



QUIMIOTERAPIA: ¿PEOR EL REMEDIO QUE LA ENFERMEDAD?

Artículo realizado por
Lucía Morales Cacho

Hoy en día la quimioterapia es el tratamiento más empleado y más efectivo en la lucha contra el cáncer, pero sus efectos secundarios la convierten también en un riesgo que los pacientes deben asumir.

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas hoy en día, llegando a causar cerca del 13% de todas las muertes; además de tener uno de los abanicos más amplios de causas, desde factores externos hasta la infección de un virus. Esta enfermedad se desarrolla por proliferación incontrolada de células (conocidas como cancerígenas) que han sufrido algún tipo de mutación que hace que no respondan a la inhibición de su división por contacto con otras células (Fig.1). A los cúmulos de estas células procedentes de una misma célula cancerosa se les conoce como tumores (aunque existen cánceres que no generan tumores, como la leucemia). Algunas de estas células son capaces de migrar a otros tejidos y originar nuevos tumores (metástasis). Además de la proliferación indiscriminada y de la migración, las células cancerosas son capaces de detener su muerte programada.

Todas estas características convierten al cáncer en una enfermedad de difícil tratamiento. Una terapia ideal contra esta afección sería aquella que fuera capaz de distinguir las células tumorales de las sanas, que fuera capaz de actuar en diferentes tejidos para combatir la metástasis, que actuara rápido y que fuera capaz de provocar la supresión total y definitiva del

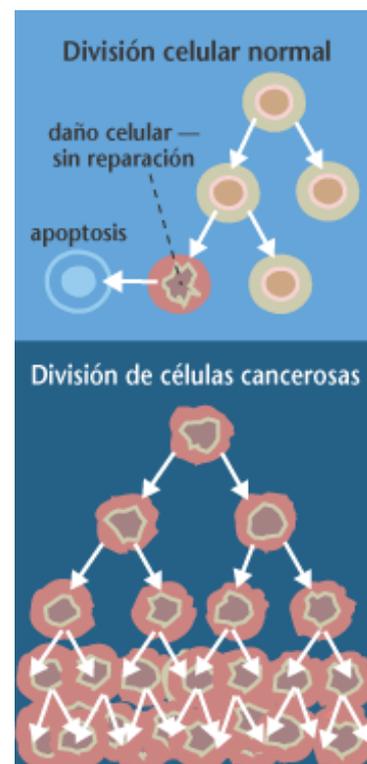


Figura 1. Representación de la división de las células cancerosas.¹

tumor. Hoy en día no existe un tratamiento con estas características, lo que obliga a los pacientes a "conformarse" con la quimioterapia. La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que pretende impedir el desarrollo, crecimiento y proliferación de células tumorales. Para ello emplea unos medicamentos conocidos

como citostáticos. Su mecanismo se basa en provocar algún fallo metabólico (síntesis de ácidos nucleicos o de proteínas, división, etc) en las células cancerígenas para provocar su muerte o al menos la detención de la proliferación incontrolada. Esta técnica comenzó su desarrollo alrededor de 1940 con el uso del gas mostaza y semejantes, y ha llegado a convertirse en una industria multimillonaria (Fig. 2).

Las distintas técnicas de quimioterapia se pueden clasificar según muchos criterios. Según si se aplica junto con otra técnica o no puede ser adyuvante (después de cirugía), de inducción (antes de la cirugía o de la radioterapia) o quimioradioterapia (a la vez que radioterapia). Según el tiempo de aplicación se puede llevar a cabo otra división, aunque en la mayoría de los casos el empleo de este tratamiento no puede ser muy prolongado dados sus efectos secundarios. La clasificación más empleada es según el fármaco empleado. Las sustancias más empleadas son agentes alquilantes (atacan al ADN celular impidiendo la división celular), antimetabolitos (análogos de otras sustancias presentes de manera normal en el organismo), alcaloides, antibióticos y hormonas. Algunos ejemplos de principios activos son el cisplatino (tratamiento contra el cáncer de testículo, de ovario y de vejiga), la epirrubicina (antibiótico), la bleomicina (tratamiento del linfoma de Hodgkin) o el docetaxel (antimicrotúbulo empleado contra el cáncer de mama, de próstata y gástrico).

Pero a pesar de ser la terapia antitumoral más empleada, la quimioterapia presenta grandes inconvenientes. La mayoría de estas inconvenientes se deben a la dificultad para diferenciar las células tumorales de las células sanas.

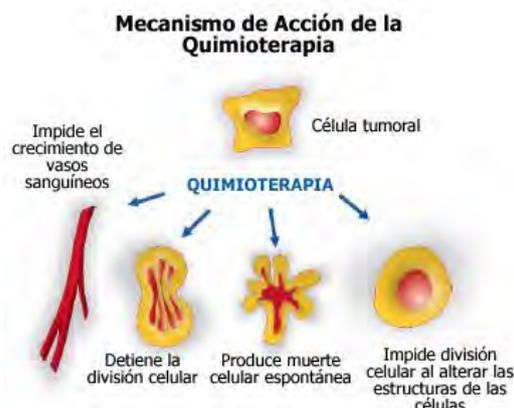


Figura 2. Diferentes mecanismos de acción de la quimioterapia².

Existen ciertos marcadores en las células tumorales que pueden ser empleados para reconocerlas, pero la mayoría de ellos no son muy eficaces y no aseguran que las células sanas vecinas no se vean afectadas. El más importante de estos marcadores es la especial capacidad de división de las células cancerosas. Algunos de los fármacos mencionados con anterioridad por tanto afectan sólo a las células en división, con una alta probabilidad de encontrar a las células cancerosas en este estado de su ciclo y una baja probabilidad de encontrar a las células sanas en esta etapa (la mitosis de una célula normal representa sólo el 10 % de su ciclo celular). Sin embargo, existe la posibilidad de afectar a células sanas y lo que es más importante, a células cuya etapa de división es más frecuente, como las células de la médula ósea, del tracto digestivo o del folículo piloso.

El ataque y supresión de estos tejidos pluripotentes por parte de los fármacos, tiene como consecuencias la mayoría de los numerosos efectos secundarios de la quimioterapia. Por ejemplo, uno de estos efectos secundarios es la alopecia causada por la afección de los folículos pilosos, siendo este el efecto con mayor repercusión psicológica en los pacientes. Otro de los efectos más inmediatos y que más afecta a la determinación de los pacientes a

continuar con el tratamiento son las náuseas y los vómitos, pero pueden ser aliviados con medicación. Sin embargo, no son los efectos más graves sobre la salud. Los efectos más negativos son los derivados de la supresión de médula ósea y, por tanto, de las células que sintetiza. Estamos hablando de la disminución de glóbulos rojos, lo que provoca anemia, y de plaquetas, lo que provoca hemorragias. Estos efectos pueden llegar a hacer necesaria la realización de transfusiones de sangre al paciente. Además de estos efectos, el ataque a la médula ósea provoca también inmunodepresión que deja al paciente desprotegido frente a posibles afecciones. Además de estos efectos inmediatos, la quimioterapia puede tener otros efectos menos directos y más a largo plazo sobre el paciente, la mayoría de ellos relacionados con el aumento de probabilidades de desarrollar una enfermedad distinta.

Los primeros medicamentos empleados en quimioterapia atacaban a un tumor concreto pero aumentaban las posibilidades del paciente de desarrollar un cáncer distinto en otra zona. A pesar de que este efecto ya está muy controlado y es poco probable, la quimioterapia sigue siendo factor de desarrollo de otras enfermedades como afecciones cardiovasculares, hepáticas y renales.

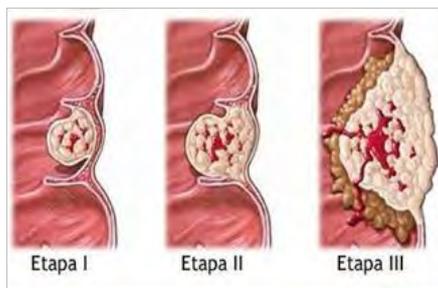


Figura 3. Desarrollo esquematizado de un cáncer de colon.³

Hoy en día se destinan muchos fondos y numerosos equipos de investigación al descubrimiento de una terapia que elimine

estos efectos secundarios. Una de las alternativas que mejores resultados está dando es la llamada terapia dirigida. Este tratamiento se basa en los mismos principios que la quimioterapia, pero se diferencia de la misma en que ataca directamente a las proteínas anómalas de las células cancerosas en lugar de a las células en sí, lo que elimina los riesgos citados previamente. De esta manera se pueden emplear por ejemplo los receptores de membrana anómalos expresados por las células cancerosas (por ejemplo el receptor de estrógeno), o el bloqueo de enzimas catalizadas en exceso por estas células.

La única conclusión que podemos obtener de esto es la seguridad de que uno de los grandes logros de la medicina moderna será el descubrimiento de una terapia sino preventiva, al menos selectiva en la lucha contra el cáncer.

Referencias

- "The biology of cancer"*, Robert A. Weinberg. Editorial "Garland Science".
- www.cancer.gov (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.).
- www.aecc.es (Asociación Española Contra el Cáncer).
- "Angiogenesis & therapeutic targets in cancer"*, Malay Chatterjee. Editorial "Bentham e Books".
- "Biología tumoral, claves celulares y moleculares del cáncer"*, Elisa Bal de Kier Joffé. Editorial "Eudeba".
- "Calidad de vida y bienestar en pacientes de cáncer que reciben quimioterapia a altas dosis"*, Tomás Blasc. Publicación del colegio oficial de psicólogos de Madrid (1995).
- www.wikipedia.org

Imágenes

- ¹ www.wikipedia.org
- ² <http://www.ninoycancer.cl>
- ³ www.ferato.com



MEDICINA NATURAL PROCEDENTE DEL PANAL DE ABEJAS: EL PROPÓLEO

Artículo realizado por
Dolores Blanco Heras

Resulta sorprendente que todos los seres vivos podamos beneficiarnos unos a otros y es que hasta el insecto más insignificante puede aportarnos algo a la especie humana. Éste es el caso de las abejas, unos insectos imprescindibles para la vida del hombre, y que, curiosamente, utilizan para la elaboración de su panal una sustancia que puede ser muy útil para el ser humano.

El propóleo o própolis es una sustancia que utilizan las abejas para recubrir su colmena con el fin de protegerla de la entrada de bacterias, virus y hongos que puedan infectarla (Fig 1).



Figura 1. Aspecto que presenta el propóleo.

Esta sustancia es recolectada por las abejas de más de 15 días, que toman con sus mandíbulas las partículas resinosas que hay sobre las yemas de diferentes plantas como el álamo, el abedul, el sauce, el aliso, el pino, el castaño silvestre y algunas plantas herbáceas. Con la ayuda del primer par de patas, se llevan la sustancia hasta sus glándulas mandibulares y secretan ácido 10-dihydrodecenoico haciendo que el própolis se ablande para tritarlo y transportarlo a las cestillas de polen. Cuando la abeja llega a la colmena, las abejas propolizadoras le ayudan a descargar el própolis y a continuación toman algunas

partículas de la sustancia, la comprimen y le agregan cera para proceder al popolizado.

Las abejas utilizan el propóleo para embalsamar el interior de la colmena con fines desinfectantes, para cerrar grietas, reducir vías de acceso y consolidar los componentes estructurales. También es utilizado para recubrir los cadáveres de enemigos que se hayan introducido en la colmena, quedando embalsamados y evitando así su descomposición.

Sorprendentemente, el ser humano ya conocía las propiedades de esta maravillosa sustancia desde tiempos remotos. En el Antiguo Egipto los sacerdotes lo utilizaban como parte integrante de los ungüentos y cremas de embalsamar; más tarde lo utilizaron los griegos, a quienes debemos el nombre de “propólís”, palabra que hace referencia a la protección de la ciudad (“pro”: delante de; y “propólís”: ciudad). Aristóteles hace referencia a esta sustancia llamándola “remedio para las infecciones de la piel, llagas y supuraciones”. Incluso aparece citado en el Corán y se tiene constancia de que los incas lo utilizaban para tratar enfermedades febriles.

Sin embargo, la estructura del propóleo no fue desvelada hasta la década de los 60, poniendo de manifiesto sus diversas propiedades farmacológicas: Capacidad

antimicrobiana, antibacteriana, antiviral, cicatrizante y antiinflamatoria, inmunomoduladora y antioxidante.

Gracias a estas propiedades, el propóleo tiene múltiples aplicaciones: En dermatología su capacidad cicatrizante, desinfectante y antiinflamatoria hacen que sea un producto indicado para tratar heridas y quemaduras e incluso problemas de acné; se emplea para regular el apetito y como protector hepático; es considerado un potente agente antigripal contra el resfriado común, gripe, sinusitis, otitis, bronquitis, asma bronquial, neumonía, tuberculosis pulmonar, etc; tiene efectos vasodilatadores e hipotensores, inhibe la oxidación del colesterol y normaliza la tensión arterial ; e incluso se ha convertido en un componente esencial para la elaboración de cremas de belleza (cremas desmaquilladoras, leches corporales y preparados antiarrugas), desodorantes (por su agradable olor) y en lociones de afeitado (por sus propiedades antisépticas y anestésicas).

Además, y como aspecto curioso a señalar, también se utiliza para la fabricación de lacas finas para muebles e instrumentos musicales de cuerda, ya que la resistencia de la laca de própolis es tan elevada que hace que la superficie de madera resista incluso al contacto con agua hirviendo.

La clave de todas estas propiedades curativas se encuentra en su composición. El propóleo está compuesto por un 50-55% de resinas y bálsamos, un 25-35 % de cera de abeja, un 10% de aceites volátiles, un 5% de polen y un 5% de sustancias orgánicas y minerales entre las cuales se han encontrado: ácidos orgánicos (ácido benzoico y ácido gálico), ácidos fenólicos (ácido caféico, ácido cinámico, ácido fenílico, ácido isofenílico y ácido p-cumanílico), aldehídos aromáticos

(vainillina e isovainillina), cumarinas (esculetol y escopoletol) , flavonoides, minerales y vitaminas (provitamina A y vitaminas del grupo B).

El problema que presenta es que se produce en muy poca cantidad: la cantidad media que se puede producir por colmena y año oscila entre los 150 y los 300 gramos. Aunque existen métodos para forzar a las abejas para que elaboren más propóleo.

Las abejas propolizan durante todo el año, pero el final del verano y el otoño son las épocas más favorables. El apicultor deberá recolectar el própolis pasado el invierno. La recogida se puede efectuar mediante dos procesos diferentes: uno que consiste en desprender el própolis de aquellas zonas donde se encuentra adherido mediante una espátula; y otra que consiste en colocar sobre los cuadros de la colmena una lámina metálica perforada que rápidamente será propolizada por las abejas (Fig 2).



Figura 2. Propóleo recién extraído del panal.

El própolis recogido se introduce en agua hirviendo, de manera que se separen la cera, las astillas y los insectos muertos que pueda haber. De esta forma se obtiene una sustancia de consistencia parecida a la goma de mascar y con un buen aroma. Cuando se prepara para comercializarse en el mercado, el própolis adquiere aspecto de material seco, granulado y laxo con textura laminar y color variable oscuro.

Cuando se comercializa como producto farmacológico aparece en forma de grajeas y jarabes en recipientes de vidrio al abrigo de la luz y el aire.

Hay que señalar que existe un pequeño porcentaje de la población que es alérgica al propóleo (personas que son alérgicas a productos apícolas como la miel, el polen, el veneno de abeja, etc), y por ello es necesario realizar a los pacientes pruebas de alergia antes de comenzar cualquier tratamiento con propóleo.

Para concluir, podemos decir que el propóleo es una sustancia que puede aportar múltiples beneficios al ser humano especialmente en el ámbito de la medicina e incluso la cosmética, aunque todavía se estén realizando estudios sobre ellos. Además, resulta sorprendente que detrás de un modo de producción tan natural como el que realizan las abejas y con un objetivo tan simple como es la protección de su

panal, se encuentre un producto con cualidades tan beneficiosas para el ser humano.

Bibliografía

<http://www.agenciasinc.es/Noticias/El-propoleo-ejerce-acciones-beneficiosas-sobre-la-salud>

<http://somosloquecomemos3.blogspot.com/2010/10/propoleo-uno-de-los-mejores-remedios.html>

<http://bibliotecaria-detodocomoenbotica.blogspot.com/2010/04/el-propoleo.html>

<http://www.sada.org.ar/Articulos/Tecnicos/propoleos.html> (En esta referencia se detallan las capacidades biológicas del propóleo, y también se dedica un apartado a comentar el Primer Congreso Internacional del Propóleo en Argentina 2000)

<http://www.ecoaldea.com/apicultura/propolis.htm>



Artículo realizado por
Sara Pérez Muñoz.

LA PLANTA MILAGROSA

El uso del aloe se remonta a las primeras civilizaciones humanas. Tanto es así que ha sido nombrado en escritos antiguos tales como el Papiro de Ebers egipcio, textos de Ayurveda indios, el Libro de las Hierbas Medicinales chino e incluso en el Nuevo y el Viejo Testamento cristiano. En todos ellos se habla de sus propiedades curativas las cuales, gracias a la ciencia moderna, podemos confirmar, explicar y descubrir hoy en día.

El aloe vera (Fig.1) es una planta suculenta procedente el norte de África. Fue allí donde recibió su nombre, procedente de la palabra árabe “alloeh”, que significa “sustancia amarga”, debido a su característico sabor.



Figura 1. Planta de Aloe Barbadensis Miller, comúnmente llamado aloe vera, especie de aloe más usada en la industria médica y farmacéutica¹.

Es precisamente la sustancia que le da este sabor amargo la que le confiere una de sus propiedades más conocidas, la laxativa. Hablamos de la aloína, una antraquinona presente en la planta como dos

diastereoisómeros, la aloína-A y la aloína-B [3,4].

Quizá más llamativa sea su propiedad curativa, especialmente en quemaduras. Dos sustancias presentes en esta planta, el glucomanano (Fig.2) y la gibelerina, aumentan la velocidad de cicatrización de las heridas interaccionando con los factores de crecimiento de los fibroblastos. Éstos ven aumentada su actividad y proliferación, lo que hace posible una mayor síntesis de colágeno y por tanto un fortalecimiento del tejido cicatrizado [3].

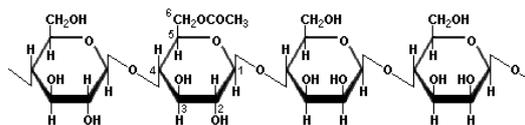


Figura 2. Fracción del glucomanano, polisacárido muy abundante en el aloe vera⁵.

El porcentaje de agua en el aloe vera es cercano al 98%, lo que evita la desecación de las heridas. Además, algunas antraquinonas, como la antes mencionada aloína, tienen acción antibacteriana, antifúngica y antiviral [4].

Una de sus propiedades más sorprendentes es la antidepresiva, todavía en proceso de investigación. La depresión puede tratarse mediante el cambio en la función de los neurotransmisores. Recientemente se ha comparado el efecto del extracto

hidroalcohólico del aloe vera con la fluoxetina para tratar la depresión en ratones. Los resultados demostraron que el extracto de aloe tenía la capacidad de cambiar la función de los neurotransmisores, aliviando los síntomas de depresión y resultando más significativos en los ratones tratados con aloe que en los tratados con fluoxetina [6].

La función moduladora sobre el sistema inmunitario que tienen ciertos componentes del aloe vera también ha sido ampliamente estudiada. La sustancia que más destaca es el acemanano, un mucopolisacárido. Éste incrementa la cantidad de monocitos y macrófagos, así como la síntesis de interleucina-1, que interviene en la necrosis de células cancerosas. [3]

Los extractos de alcohol insoluble de aloe vera han resultado ser efectivos contra la diabetes de tipo II. El suministro de esta planta a pacientes diabéticos supuso la reducción de los niveles glucosa, triglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos, entre otras sustancias. Además, los niveles de insulina así como los de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en sangre se vieron aumentados, a la vez que los de lipoproteína de baja densidad (LDL) disminuyeron [3].

No obstante, las aplicaciones del aloe vera van más allá del ámbito médico. Hoy en día podemos encontrar extractos de esta planta en la mayoría de nuestros cosméticos. El gel de aloe ayuda a mantener la piel hidratada, a eliminar las células muertas e incluso puede usarse como tratamiento anti-acné [4].

Las propiedades médicas y cosméticas del aloe vera son innegables, pero no podemos olvidarnos de sus propiedades nutricionales.

El aloe vera contiene 20 de los 22 aminoácidos que necesitamos, siendo 7 de ellos aminoácidos esenciales. Esta planta posee, también, multitud de vitaminas entre las que se encuentran la B₁, B₂, B₆, B₁₂ y las vitaminas antioxidantes A, C y E. Numerosos minerales esenciales para la vida, como el magnesio, el hierro, el potasio, el cobre, el sodio o el cinc, están presentes en el aloe [4].

En la actualidad podemos encontrar el aloe vera en una amplia gama de productos. El conjunto de sus propiedades lo convierte en el componente ideal de cremas faciales, desodorantes, maquillaje, lociones post solares, incienso, laxantes o zumos, entre otros. Todo esto, sumado a sus aplicaciones médicas, hacen de esta planta una herramienta de gran utilidad para el ser humano, sobre la que seguro se seguirá investigando en busca de nuevas propiedades y métodos por los que beneficiarnos de sus increíbles atributos.

¹. http://www.elicriso.it/es/como_cultivar/aloee/

². <http://www.quackwatch.com/01QuackeryRelatedTopics/DSH/aloee.html>

³. S. Moghaddasi, S. Kumar. "Aloe vera their chemicals composition and applications: A review". *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(1): 466-471

⁴. U. Nandal, R. Bhardwaj. "Aloe vera for human nutrition, health and cosmetic use -A review". *International Research Journal of Plant Science.* 2012; Vol. 3(3) pp. 038-046

⁵. <http://www.scientificpsychic.com/fitness/glucomannan.gif>

⁶. B. Salehi et al. "Antidepressant effects of Aloe vera hydroalcoholic extract on Mice Model". *Journal of Paramedical Science.* 2011 Vol.2 No.3 ISSN 2008-4978.



Artículo realizado por
Gema Villa Fombuena

TÉTANOS Y BOTULISMO: NUESTROS MÚSCULOS A MERCED DE BACTERIAS *CLOSTRIDIUM*

Por todos es conocida la advertencia de no consumir comida enlatada si el envase presenta algún abombamiento o abolladura, así como de necesitar la vacuna antitetánica si sufrimos una herida con un material sucio. Las consecuencias de ambos casos se deben a neurotoxinas de bacterias del género *Clostridium*, que tienen la capacidad de adueñarse peligrosamente del funcionamiento de nuestros músculos.

La enfermedad del tétanos se caracteriza por cursar con fuertes espasmos musculares, y está provocada por la infección de la bacteria *Clostridium tetani*, normalmente por la colonización de heridas abiertas. Por el contrario, el botulismo es una enfermedad que conlleva parálisis flácida y pueden causarla diferentes cepas de *Clostridium botulinum*, bien por consumir alimentos en mal estado (contaminados con esta bacteria), colonización del tracto intestinal o, al igual que en el tétanos, infección de heridas abiertas. Ambas enfermedades se originan en el sistema nervioso periférico y se deben a la acción de neurotoxinas sintetizadas por estas bacterias *Clostridium*.

Cada vez que realizamos un movimiento, los músculos involucrados reciben un orden en forma de impulso nervioso, que viaja desde nuestro cerebro a través de las neuronas. La zona de comunicación entre dos neuronas se denomina sinapsis neuronal, o en el caso de la interacción final entre neurona y fibra muscular, sinapsis neuromuscular. En la sinapsis, el impulso nervioso se transmite de una neurona a la siguiente, o al músculo, mediante la liberación de moléculas neurotransmisoras.

Estos neurotransmisores se encuentran en el interior de vesículas sinápticas, situadas en las proximidades de la membrana presináptica y preparadas para fusionarse con ella y liberar su contenido cuando el impulso nervioso alcanza el final del axón.

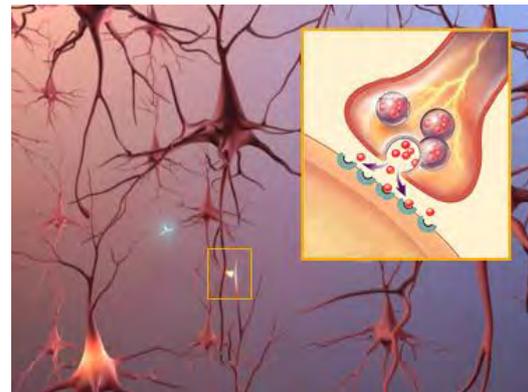


Figura 1. Sinapsis neuronales y detalle de la liberación de neurotransmisores del interior de vesículas sinápticas¹.

Para que la vesícula sináptica permanezca cerca de la membrana, existe un complejo llamado SNARE (*soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment*), en el que intervienen tres proteínas: sinaptobrevina (situada en la membrana de la vesícula sináptica, expuesta hacia el citosol en su extremo amino), sintanxina (anclada en la membrana presináptica, con el extremo amino hacia el

citósol) y SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein*, anclada en la membrana presináptica, con ambos extremos carboxilo y amino hacia el citósol). Estas tres proteínas enlazan espontáneamente sus extremos citosólicos cuando la vesícula sináptica se aproxima a la membrana plasmática. En este estado, se permite la fusión entre la vesícula y la membrana plasmática cuando llega el potencial de acción, y se produce por tanto la mencionada liberación de neurotransmisores.

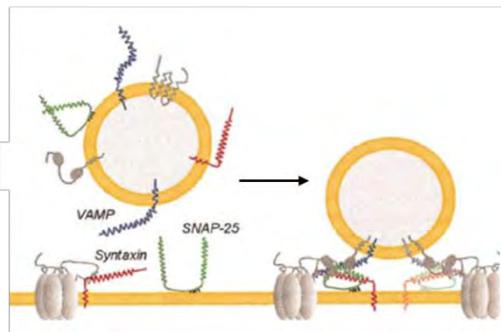


Figura 2. Formación de SNARE por interacción de: sinaptobrevina o VAMP (azul), sintaxina (rojo) y SNAP-25 (verde)⁵.

Lo que hacen las neurotoxinas del *Clostridium* es impedir la formación del complejo SNARE. Estas neurotoxinas se sintetizan como un único péptido de 150 kDa y posteriormente sufren un procesamiento del que resultan una cadena ligera (LC) y una cadena pesada (HC), conectadas por un puente disulfuro, disposición que es importante para generar la toxina activa y para los pasos que realiza la misma hasta alcanzar el citósol neuronal.

Una vez libre en el medio extracelular (bien porque la molécula es secretada por la bacteria o porque ésta se lisa), la cadena pesada es la responsable de unirse a receptores de la superficie celular de neuronas periféricas, generalmente a gangliósidos.

En los terminales neuronales se suele producir el reciclaje de las vesículas

sinápticas que se han fusionado con la membrana plasmática, por lo que, cuando una porción de membrana, en la que se encuentra asociada la neurotoxina, se invagina para formar una nueva vesícula endosomal, esta molécula queda en el interior de dicha vesícula y accede así al citósol de la neurona. Una vez allí, cuando se produce la maduración del endosoma y aumenta el pH en el interior de éste, la cadena pesada sufre un cambio conformacional que ayuda a la cadena ligera a atravesar la membrana vesicular y a salir hacia el citósol.

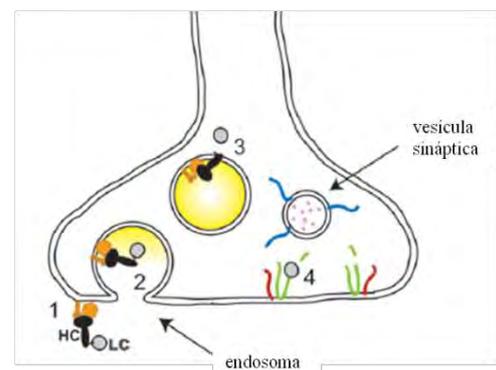


Figura 3. La HC se asocia a gangliósidos de la membrana plasmática (1) y queda en el interior de un endosoma (2). Cuando éste madura, se libera la LC al citósol (3), donde hidroliza una de las proteínas SNARE (4), SNAP-25 en la imagen⁴.

La cadena ligera es la responsable de la interacción con el complejo SNARE. Concretamente, la cadena ligera se comporta como una metaloproteasa o zinc-endopeptidasa, ya que posee un motivo característico de estas enzimas en la región 216-244: His-Glu-X-X-His. En el sitio activo, un átomo de Zn^{2+} está coordinado con los anillos imidazol de las dos histidinas y una molécula de agua se une al glutamato para poder llevar a cabo la hidrólisis del enlace peptídico de la diana de la neurotoxina. Dicha diana será alguna de las tres proteínas de complejo SNARE, bien sinaptobrevina, sintaxina o SNAP-25, siendo la diana diferente para *C. tetani* y las

varias cepas de *C.botulinum*. En cualquier caso, la proteólisis de alguno de los componentes del complejo SNARE impide la aproximación y fusión de la vesícula sináptica a la membrana plasmática neuronal y por tanto la liberación de neurotransmisores.

Pero, si el mecanismo de acción de las neurotoxinas clostridium es el mismo para *C.tetani* y *C.botulinum*, ¿cómo es posible que una bacteria cause espasmos musculares y la otra parálisis? Porque actúan a nivel de diferentes tipos de neuronas.

La neurotoxina de *C.botulinum* (botulina) inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis neuromusculares y en las motoneuronas, impidiendo así la transmisión del impulso nervioso a las fibras musculares y por tanto la contracción de las mismas, lo que provoca la parálisis flácida característica. A medida que se extiende la infección con esta bacteria, la flacidez afecta a más zonas del cuerpo, siendo el mayor riesgo la parálisis de los músculos respiratorios. Para tratar infecciones con *C.botulinum*, se emplea la antitoxina equina trivalente (válida contra los serotipos A, B y C de la bacteria), pero ésta sólo sirve para neutralizar la toxina libre, ya que la que ha alcanzado el interior de las neuronas no se puede eliminar y las bloquea irreversiblemente. Por esto, ante la sospecha de un caso de intoxicación, se procede a la rápida administración de la antitoxina tras comprobar que no existe riesgo de reacción alérgica a la misma, antes siquiera de conocer los resultados que confirmen la presencia de la bacteria, que pueden tardar días. La recuperación motora se produce cuando aparecen nuevos axones, y para lograrlo pueden transcurrir hasta varios años en los casos más graves.

La neurotoxina de *C.tetani* (tetanospasmina) provoca la desinhibición

de motoneuronas al impedir la liberación del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) en neuronas aferentes inhibitorias de tales motoneuronas. Esto provoca la contracción continua de las fibras musculares (ya que no se produce inhibición que permita controlar dicha contracción) y por tanto los espasmos propios del tétanos, entre otros síntomas. El mayor riesgo en este caso es la descompensación respiratoria súbita (aunque no por el mismo motivo que el botulismo), que puede ocurrir incluso en los casos más leves. Por esto, la primera acción suele ser la intubación endotraqueal. La neurotoxina circulante se neutraliza con inmunoglobulina del tétanos humano (vacuna antitetánica) y se emplea también metronidazol o penicilina para erradicar la bacteria. En el caso del tétanos, cantidades muy bajas de la toxina pueden desencadenar las manifestaciones patológicas, por lo que es muy importante administrar la vacuna a todos los pacientes con tétanos.

La prevención de intoxicaciones con bacterias del género *Clostridium* puede conseguirse con adecuadas medidas de higiene, tanto en la preparación de alimentos para el caso de *C.botulinum*, como en la atención de heridas para ambas *C.botulinum* y *C.tetani*.

Referencias

¹.<http://www.alz.org/espanol/about/cerebro/images>

².Binz T, Rummel A.(2009)Cell entry strategy of clostridial neurotoxins.J Neurochem.109(6):1584-95.

³.Bradley et al. Neurología clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier España, 2010.

⁴.Brunger AT, Jin R, Breidenbach MA. (2008) Highly specific interactions between botulinum neurotoxins and synaptic vesicle proteins. Cell Mol Life Sci. 65 (15): 2296-306.

⁵.Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, Poulain B. (2000) How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. Biochimie.82(5):427-46.



Artículo realizado por
Carmen Pérez Calero

INQUILINOS BACTERIANOS EN LAS MENINGES, MENINGITIS

Todos hemos oído hablar de esta enfermedad a la que siempre estamos expuestos, pero ¿Sabemos qué es realmente y cuáles son los fármacos potenciales en su tratamiento? En este artículo trataremos de esclarecer cómo estos patógenos pueden llegar a las membranas de tejido conectivo que cubren todo el sistema nervioso central y qué alternativas tenemos para destruirlos.

La meningitis bacteriana sigue siendo a fecha de hoy día una grave enfermedad que puede causar muerte y discapacidad. Es por ello que ésta aún se plantea como un problema sin resolver en la medicina clínica actual. Los índices de mortalidad siguen siendo superiores al 34% y las secuelas de largo plazo que se generan superiores al 50%, valores que no son mucho mejores que los obtenidos hace cien años.

Los tipos de bacteria que provocan la meningitis varían según la edad del huésped. En recién nacidos, son comunes los casos provocados por el grupo B de streptococci y *E.coli* portadora del antígeno K1, al igual que *L.monocytogenes*. En adultos, suelen aparecer en combinación *N.meningitidis* y *S.pneumoniae*.

Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de las membranas del tejido conectivo que cubren todo el sistema nervioso central (meninges). Así, en lo que se refiere al desarrollo de la infección bacteriana, ésta comienza con la entrada del patógeno al espacio subaracnoideo. Implicando un proceso de dos etapas de tropismo de la bacteria circulante hacia el endotelio cerebral seguido por una vía de tránsito transcelular mediada por receptor y transcitosis en vacuolas. Primeramente, se produce un paso de interacción específica

de ligando/receptor que provoca el acercamiento del patógeno a las proximidades con la superficie de la célula humana e inicia la activación celular. Posteriormente, una interacción diferente ligando/receptor resulta en el traslado de la bacteria a una vacuola, que en la mayoría de los patógenos está mediado por el receptor PAF (Factor activador de plaquetas). Finalmente, se produce un tránsito de la vacuola del patógeno, mediado por el citoesqueleto, gracias a la β -arrestina, a las células basolaterales de la superficie acabando con la exocitosis.

Tras esto, los leucocitos son atraídos al espacio subaracnoideo por mediadores solubles que son producidos por los macrófagos de las meninges, las células endoteliales y epiteliales como respuesta a los productos bacterianos. Dado que dichos leucocitos liberan una gran variedad de compuestos capaces de inducir daño en los tejidos nerviosos y ya que contribuyen al vasoespasmo y vasculitis, inhibir la entrada de estos leucocitos en el FCE sería una terapia prometedora a la hora de evitar el daño neuronal. Este daño neuronal que se produce en el desarrollo de la meningitis es tanto necrótico como apoptótico y depende lógicamente del mecanismo de patogénesis

que presente cada bacteria y la acción de sus componentes tóxicos y pro-inflamatorios en el endotelio cerebral.

Otro factor a tener en cuenta es la superficie de los patógenos causantes de la meningitis, ya que presenta componentes tipo peptidoglicanos, lipopolisacáridos o hemolisinas/citolisinas propias de los streptococos que inducen las quemoquinas inflamatorias ICAM-1 siendo las bacterias deficientes de estas toxinas menos invasoras. El reconocimiento de los componentes bacterianos por las células gliales implica una respuesta inmune innata, una variedad de productos generados por las bacterias invasoras estimulan a la familia de receptores celulares toll-like (TLR), que se expresan ampliamente en el SNC. Así, el peptidoglicano de las bacterias Gram positivas y el ácido lipoteicoico señalizan a través del receptor TLR2 y activan factores NF- κ B, mientras que los lipopolisacáridos lo hacen a través de los receptores TLR4. Sin embargo, parece ser que las neuronas aparentemente carecen de los receptores clave TLR2 y 4. Así, la pneumolisina, una toxina formadora de poros provoca el daño de éstas, probablemente induciendo un flujo de entrada de calcio extracelular.

En adultos, el síntoma más común es el dolor de cabeza intenso que ocurre en casi el 90% de los casos, seguido por tortícolis, acompañado de fiebre y estado mental alterado. Más del 33% de los enfermos presentan déficit neurológico focal y un alto porcentaje de éstos sufren afasia o agitación psicomotora. No obstante, la presencia de la triada clásica de síntomas fiebre, tortícolis y estado mental alterado suele determinar la enfermedad. Otros signos comúnmente asociados con la meningitis incluyen fotofobia (intolerancia a la luz brillante) y fonofobia (intolerancia a los ruidos

fuertes).

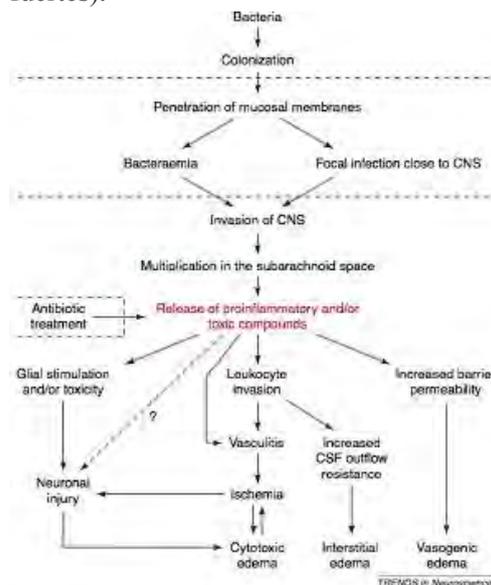


Figura 1. Cascada de efectos fisiopatológicos en la meningitis, observándose las diferentes estrategias para adentrarse en el SNC. Después de la multiplicación bacteriana en el espacio subaracnoideo y la liberación de las moléculas pro-inflamatorias y/o tóxicas, las bacterias estimulan a los macrófagos de las células gliales y provocan la migración de los leucocitos, provocando la vasculitis.⁴

Dada la complejidad de los mecanismos del daño neuronal en la meningitis bacteriana, el tratamiento debe encaminarse idealmente a la intervención a nivel del principio de la cascada nociva. Así pues, es habitual emplear un tratamiento consistente en antibióticos de amplio espectro. En este caso, se suele administrar bencilpenicilina, un antibiótico betalactámico que actúa a nivel de las bacterias en división, ya que inhiben la síntesis de los mucopéptidos de la pared celular de éstas. Además, el antibiótico no sólo debe ser activo contra la bacteria patógena, sino también llegar a las meninges y en cantidades adecuadas. Por otro lado, recientemente se han empleado también como tratamiento corticoides como la dexametasona, un glucocorticoide sintético que actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor, actuando a nivel de supresión de la inflamación hiperactiva.

Otra aproximación terapéutica que ha surgido en los últimos años es la terapia con inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas (en lugar de antibióticos lactámicos) que actúan directamente sobre la síntesis proteica bacteriana, reduciendo la mortalidad y el daño neuronal. Otra opción, aún no testada *in vivo* son los antagonistas de los receptores toll-like (TLR), anticuerpos contra estos TLR o drogas que se unan a los productos bacterianos.

También, como se ha descrito con anterioridad, otra posible solución es intervenir en la patogénesis temprana a nivel de la inhibición de la migración de los leucocitos o la liberación de sus productos. Por último, se puede actuar en la fase tardía de la cascada fisiológica, incluyendo endotelina y antagonistas de amino ácidos excitantes, inhibidores de factores de transcripción, caspasas y radicales libres. Dos de estos aminoácidos reducen el daño neocortical experimentalmente (acetilcisteína y riluzad) se usan ya con otros propósitos en el ámbito clínico.

Por todo ello, la necesidad de intervenciones terapéuticas además de la quimioterapia bacteriana cada vez resulta más evidente. La investigación en estos momentos se caracteriza por la existencia de una gran cantidad de datos preclínicos y por la falta de estudios clínicos apropiados.

En definitiva, este hecho lleva a sugerir dos ensayos aleatorios a realizarse en humanos comparando por un lado los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas

bacterianas, como es por ejemplo la rifampicina, junto con otro compuesto inhibidor de la resistencia bacteriana, con la terapia estándar de antibióticos lactámicos; y por otro lado, los antioxidantes no tóxicos como la acetilcisteína junto con terapia estándar de antibióticos.⁴ Además, los estudios con animales deben determinar si las intervenciones simultáneas en distintos puntos de la cascada nociva aumentan el beneficio de abordaje terapéutico complementario y en este sentido es hacia donde deben dirigirse las perspectivas de futuro en este campo.

¹.Vázquez.J.A , Adducci.M.C, Coll.C, Godoy Monzón.D, Kenneth.V.I. (2011). *Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. The Journal of Emergency Medicine: 1–6.*

².Weber.J.R, I. Tuomanen. E.I. (2007). *Cellular damage in bacterial meningitis: An interplay of bacterial and host driven toxicity. Journal of Neuroimmunology 184: 45–52.*

³.Van de Beek.D, de Gans.J, Spanjaard.L, Weisfelt.M, Reitsma.J.B, Vermeulen.M (2004). *Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. The New England Journal of Medicine 351(18): 1849–59.*

⁴. Nau. R, Brück.W. (2002). *Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. TRENDS in Neurosciences 25(1): 38-45.*

⁵. Tunkel.A.R, Hartman.B.J, Kaplan.S.L et al (2004). *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clinical Infectious Diseases 39 (9): 1267*



Artículo realizado por
M^{re} Ascensión Villar
Fernández

PRODUCTOS NATURALES EN FARMACIA

Cada vez son más los fármacos que derivan de productos naturales. Ante las limitaciones que presenta la síntesis química de drogas para el tratamiento de algunas enfermedades, las compañías farmacéuticas están volviendo a la naturaleza en búsqueda de nuevos compuestos. Los microorganismos y las plantas son sólo dos de las fuentes de estos productos naturales y se han venido empleando desde hace siglos. Sin embargo, los científicos están examinando la profundidad de los océanos en búsqueda de nuevos principios activos. La combinación con las nuevas tecnologías, las denominadas “-ómicas”, permitirá seguir investigando los recursos naturales y ampliar el pequeño porcentaje que a día de hoy conocemos.

Los productos naturales proporcionan hoy día una potente fuente de compuestos activos empleados en farmacia y numerosos medicamentos tienen su origen en este tipo de productos, cuya principal ventaja es la enorme diversidad de estructuras químicas y propiedades biológicas que presentan.

El gran número de drogas de origen natural que están ya en el mercado, junto con las muchas otras que están en diferentes fases clínicas, ofrece una visión bastante acertada de la importancia que tiene la naturaleza a la hora de ofrecer nuevos remedios.

A pesar de que se conocen unos 200000 productos de origen natural, sólo un pequeño porcentaje ha sido explorado químicamente. Este hecho ofrece una esperanza más que justificable respecto al inmenso potencial de los productos de origen natural que podrían ser utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades. Además, la población confía cada vez más en la medicina tradicional. La OMS estima que alrededor de un 80% de la población⁴ mundial se encomienda a los productos naturales para sus cuidados médicos,

surgiendo así lo que se ha convenido en denominar medicina alternativa complementaria (CAM).

Todo ello ha llevado a que en las últimas décadas las grandes empresas farmacéuticas desarrollen programas destinados a buscar productos naturales que tengan utilidad, para el diseño de nuevas drogas.

A lo largo de la historia encontramos numerosas referencias sobre el empleo de productos naturales en medicina. En la medicina Ayurvédica y China tradicional, llevan siglos aplicándose y han participado en el desarrollo de la medicina Occidental. Igualmente, muchos escritos sobre medicina tradicional árabe, egipcia y griega que han llegado hasta nuestros días, describen las propiedades de productos extraídos de plantas y administrados en forma de extractos, polvos y otras presentaciones.

El primer producto natural comercializado fue la morfina en 1826 por Merck y en 1899 Bayer le siguió llevando al mercado la primera droga semi-sintética, la aspirina,

derivada de la salicilina obtenida de *Salix alba*. Más tarde, llegaron la cocaína, codeína, digtoxina y quinina.

Sin embargo, fue durante la 2ª Guerra Mundial cuando se produjo el impulso hacia la búsqueda de productos naturales, en concreto, de antibióticos procedentes de microorganismos. Tras una época de auge en estos programas de búsqueda, las grandes compañías farmacéuticas abandonaron este área hacia 1990. La causa de este abandono fueron la aparición de métodos alternativos (como la síntesis química), la escasez de recursos, la lentitud a la hora de trabajar con productos naturales, la química compleja de estos productos y ciertos conflictos con los derechos de propiedad intelectual.

No obstante, en los últimos años muchas empresas han recuperado el interés en los productos naturales para tratar ciertas enfermedades en las que los nuevos métodos de síntesis no han resultado ser tan optimistas como se pensó originalmente, como son las enfermedades infecciosas, metabólicas y el cáncer.

Por otra parte, los productos naturales también sirven como punto de partida para la síntesis de nuevas drogas derivadas que tengan menor toxicidad y mayor efecto y para identificar las dianas terapéuticas, así como para comprender mejor los mecanismos y rutas implicadas en el desarrollo de determinadas enfermedades. Un claro ejemplo es el estudio de las propiedades anti-inflamatorias de la aspirina, que llevó al descubrimiento de las isoenzimas COX1 y COX2, que están utilizándose como dianas para nuevas drogas anti-inflamatorias.

Aproximadamente, entre un 40%-50% de los fármacos comercializados derivan de productos naturales.⁴ Dichos productos

proceden de microorganismos, invertebrados, vertebrados, organismos marinos y plantas y su uso extendido se basa en la gran diversidad de estructuras químicas, encontrándose entre sus principios activos los flavonoides, péptidos, ácidos grasos y compuestos aromáticos.

Sin duda alguna, todos conocemos productos de origen natural, tales como el aloe vera, la valeriana o el ginseng, que son usados para el dolor de cabeza, alteraciones tóxicas, relajación, mejora de la concentración y reducción del estrés, respectivamente. Sin embargo, muchos otros no son tan conocidos.

Entre los productos de origen microbiano, se encuentran la Daptomicina, Micofenolato sódico, Gemtuzumab, Romidepsina, Mevastatina y Miglustat. La Daptomicina deriva de *Streptomyces roseosporus* y es un agente antibacteriano usado en infecciones de la piel, ya que se une a la pared bacteriana y altera su potencial, bloqueando la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. El Micofenolato sódico se utiliza en su forma ácida extraída de *Penicillium brevicompactum* para prevenir el rechazo en trasplantes renales, dada su capacidad para interferir con la síntesis de guanosinas y, por lo tanto, su efecto antiproliferativo de linfocitos. El Istodax®, fármaco cuyo principio activo es la Romidepsina, se usa contra el cáncer dada su actividad para inhibir a las histonas deacetilasas. La Mevastatina, obtenida de *Penicillium sp.*, es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, por lo que ayuda a bajar los niveles de colesterol y está siendo empleada en pacientes con riesgo de padecer enfermedades coronarias. El Miglustat se emplea en la enfermedad de Gaucher tipo I, caracterizada por la acumulación de glucosilceramida en líneas celulares de monocitos y macrófagos. Cuando no es

posible el tratamiento enzimático de esta enfermedad, se emplea este fármaco procedente de *Streptomyces lavendulae*, que inhibe reversiblemente la glucosilceramida sintetasa. Por último, el Gemtuzumab ozogamicin es un derivado de un producto natural (Calicheamicina), empleado desde el año 2000 en el tratamiento de linfoma mieloide.

Entre los fármacos procedentes de vertebrados e invertebrados terrestres, cabe mencionar los obtenidos a partir de los venenos de serpientes y peces. Un ejemplo es el Exenatide, un péptido aislado de las secreciones orales del lagarto venenoso conocido como *Gila monster*, que tiene una estructura similar a GLP-1, una hormona humana que ayuda al páncreas a regular la secreción de insulina inducida por glucosa cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados. Por lo tanto, este fármaco, que es el primer mimético de la insulina, es utilizado en la diabetes de tipo 2.



Figura 1. *Gila monster*¹

Otro grupo interesante de productos son los productos de origen marino. Si bien su uso es más reciente que el de los compuestos naturales procedentes de otras fuentes, los productos naturales marinos gozan hoy día de grandes inversiones por parte de las compañías farmacéuticas, en parte debido a la biodiversidad presente en los océanos y al descubrimiento de metabolitos secundarios con estructuras únicas en estos organismos. Los primeros productos aislados fueron la espongouridina y espongotimidina de la esponja *Cryptotheca crypta*, que fueron aprobados como droga anticancerígena (AraC) y antiviral (AraA), respectivamente.

También cabe mencionar el Ziconotide, una de las ω -conotoxinas identificada en el veneno del caracol *Conos magus*. Este péptido bloquea a los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N y se usa en el tratamiento del dolor crónico. Otro medicamento de notable relevancia es Yondelis®, basado en el compuesto activo trabectedina, un alcaloide producido por el ascidia *Ecteinascidia turbinata*. Este fármaco se emplea en el tratamiento de cáncer de ovario y sarcoma de tejidos blandos y está en fase II para tratar sarcomas pediátricos, así como cáncer de mama y próstata. Este compuesto se une al surco menor del ADN, inhibiendo la proliferación celular y, además, produce superóxidos cerca del ADN, provocando la ruptura del ADN y la apoptosis.

Pese a la amplia gama de organismos que se emplean para la obtención de medicamentos, quizás las plantas sigan siendo el principal recurso utilizado. La morfina, codeína, noscapina y papaverina, aislados de *Papaver somniferum* siguen aún hoy usándose como narcóticos. El aceite de onagra, obtenido de *Oenothera biennis* se usa como suplemento dietético, ya que es una fuente de ácidos grasos (linoléico y linolénico) precursores de las prostaglandinas, encargadas de regular muchas funciones en nuestro organismo. Las plantas también han proporcionado compuestos activos contra el cáncer, como el Paclitaxel de *Taxus brevifolia* (comercializado bajo el nombre de Taxol®) y la Camptotecina de *Camptotheca acuminata*. La *Cassia senna* se utiliza por sus propiedades laxantes; los *Aloes* se utilizan por su capacidad cicatrizante y emoliente y son ampliamente utilizados en cosmética por sus propiedades hidratantes. La khellina y visnagrina, derivados de *Ammi visnaga*, tienen una larga tradición

para el tratamiento de la angina de pecho y como antiespasmódico.



Figura 2. Aloe ferox Photographer: B.-E. van Wyk²

Por otro lado, la hiedra y el roble venoso podrían emplearse para obtener extractos diluidos que contengan urashiol (el principio activo), para potenciar la fabricación de anticuerpos y la respuesta inmune frente a ciertos alérgenos. La *Artemisia annua* se viene utilizando desde hace siglos en la medicina tradicional China para tratar fiebres y la malaria, enfermedad esta última que también ha sido tratada con otro derivado de plantas, la Cinchona. *Polypodium*, un género de helechos, se utiliza para el tratamiento de verrugas; el aceite de bergamota contiene psoralenos, agentes eficaces para tratar el vitiligo y otras enfermedades de la piel. El *Tanacetum* se emplea para tratar la artritis, dolor de muelas y migrañas, entre otros. La *Digitalis purpurea* ha sido extensamente empleada para tratar arritmias; el *Ginkgo biloba* usado para tratar vértigo, problemas de circulación y tinnitus; y la colchicina para el tratamiento de la gota.

Estos son sólo algunos de los productos con propiedades farmacológicas que nos ofrecen las plantas. Otras veces la naturaleza ha sorprendido a los científicos; tal es el caso de la *Vinca rosea*, una planta que se recolectaba en Jamaica para combatir la diabetes, pero que tras ser estudiada en el laboratorio resultó no tener efectos hipoglucémicos, pero sí contra el cáncer, aislándose los productos

responsables de ello: la vinblastina y la vincristina, ambos comercializados hoy día.

Sin embargo, a pesar de la prácticamente inagotable fuente de recursos que la naturaleza pone a nuestra disposición, a veces nos llegan noticias sobre la explotación de dichos recursos que “emborronan” todo este positivismo de las terapias naturales que la biodiversidad nos ofrece. Uno de estos casos es el de *Hoodia gordonii*, una planta africana tradicionalmente usada por la tribu Khoi-San para suprimir el hambre y la sed durante los largos períodos de escasez y de caza y que se comercializa como un producto contra la obesidad. Esta planta ha suscitado un gran interés, no sólo por cuestiones estéticas, sino porque la obesidad se considera una epidemia hoy día, ya que puede derivar en graves problemas de salud. La patente del principio activo (P57), así como los acuerdos internacionales entre varias compañías farmacéuticas, aún no han revertido económicamente sobre la comunidad San, originalmente descubridora de las propiedades de esta planta. Este hecho ha conmovido notablemente a la opinión pública, que ve como las multinacionales explotan los recursos casi hasta agotarlos y sin aportar beneficios a una tribu que muere de hambre, mientras en otros lugares del mundo usan sus remedios para combatir la obesidad.



Figura 3. Hoodia gordonii. Photographer: B.-E. van Wyk.²

Para concluir, resaltar que cada vez son más los fármacos derivados de productos naturales, pero que tan sólo una pequeña parte de la naturaleza ha sido explorada. Las nuevas tecnologías, en especial las llamadas “-ómicas”, juegan aquí un papel importante, puesto que pueden servir como herramienta para hacer “screenings” que permitan encontrar nuevos compuestos. Además, el estudio de los productos naturales sirve, como hemos visto, para dilucidar los mecanismos y dianas de muchas patologías. Por todo ello, los productos naturales constituyen un futuro prometedor en la búsqueda de nuevas terapias y medicamentos, sin olvidar que es necesario encontrar un equilibrio entre lo que la naturaleza pone a nuestra disposición y cómo los humanos hacemos uso de ello.

Bibliografía

1. Imagen obtenida de Wikipedia: *Gila monster*
2. Imagen obtenida de Van Wyk, B.E.(2008) *A broad review of commercially important southern African medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology*
3. Dewick P. (2002) *Medicinal Natural Products. A Biosintetic Approach. John Wiley & Sons*
4. Brahmachari G. (2001) *Natural Products in Drug Discovery: Impacts and Opportunities. An Assessment. Natural Products in Drug Discovery*
5. Joseph B, Sujatha S. (2010) *Pharmacologically Important Natural products from Marine Sponges. Journal of Natural Products.*
6. Tohme R, Darwiche N, Gali-Muhtasib H. (2011) *A Journey Under the Sea: The Quest for Marine Anti-Cancer Alkaloids. Molecules*
7. Lee R.A, Balick M.J. (2007) *Indigenous use of Hoodia gordonii and appetite suppression. Explore, Vol. 3, No. 4*
8. Itokawa H. et al. (2008) *Plant-derived natural product research aimed at new drug discover. J Nat Med*
9. Vermaak I. et al. (2011) *Hoodia gordonii: An Up-to-Date Review of a Commercially Important Anti-Obesity Plant. Plant Med*
10. Nakanishi K. (2006) *Studies in microbial and insect natural products chemistry. J Nat Med*
11. Fabricant D.S., Farnsworth N.R. (2001) *The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. Environmental Health Perspectives*
12. Chin Y-W, Balunas MJ, Chai HB, Kinghorn AD. (2006) *Drug Discovery From Natural Sources. AAPS Journal.*
13. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2003/01/16/industria/1042718497.html>

14. <http://www.elmundo.es/salud/1999/340/02529.html>

15. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011.C. Chapter 18Herbal Treatment for Dermatologic Disorders Philip D. Shenefelt.*

16. <http://www.pharmamar.com/yondelis-spanish.aspx>



Artículo realizado por
Pablo Mier Muñoz

COMPUESTOS ANTICANCERÍGENOS DE ORIGEN MARINO

La revolución provocada por la Genómica y la Proteómica hace relativamente poco tiempo supuso un gran avance en la búsqueda de nuevos fármacos anticancerígenos, especialmente con el comienzo de la explotación de los océanos (70% de la extensión del planeta), cuya biodiversidad es muy superior a la de la Tierra. El aprovechamiento del conjunto de moléculas existentes en los organismos de origen marino está estrechamente relacionado con las técnicas desarrolladas de búsqueda, identificación y comprobación de la eficacia anticancerígena de estos compuestos. Moléculas anticancerígenas derivadas de organismos marinos y comercializadas desde hace años como Yondelis son un buen ejemplo del avance de las técnicas de identificación de nuevas funciones.

El avance de la Ciencia en el conocimiento del funcionamiento del ciclo celular eucariota ha permitido en las últimas décadas un crecimiento casi exponencial de las terapias antitumorales. La importancia del campo de la oncología crece con el paso del tiempo. Este hecho parece que viene dado por la aparición constante de nuevos fármacos anticancerígenos. Las técnicas actuales de búsqueda de moléculas con propiedades favorables para el tratamiento de tumores facilita esta labor.

Si bien las moléculas con propiedades anticancerígenas son ilimitadas teóricamente, desde hace varias décadas se presta especial importancia a las derivadas de organismos marinos. La biodiversidad de los océanos es muy superior a la terrestre, y hasta ahora menos conocida. El reto radica entonces en la identificación de nuevas moléculas anticancerígenas derivadas de organismos marinos que puedan ofrecer mejoras frente a los tratamientos actuales.

A continuación se describen cuatro de estas moléculas anticancerígenas de origen marino: Yondelis, briostatina-1, aeroplisinina-1 y citarabina.

Yondelis

Yondelis es un agente antitumoral de origen marino descubierto en el tunicado

Ecteinascidia turbinata que actualmente produce por síntesis química la empresa PharmaMar. Este fármaco recibió en 2007 la autorización de comercialización por la Comisión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastático. Dos años más tarde, recibió su segunda aprobación de comercialización por parte de la Comisión Europea para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino-sensible en combinación con los fármacos DOXIL/Caelyx. En la actualidad, este fármaco se encuentra en ensayos clínicos de Fase II para cáncer de mama y para tumores pediátricos y en un ensayo clínico en Fase III para sarcoma de tejidos blandos en primera línea.

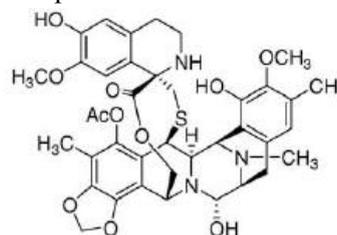


Figura 4. Estructura química de Yondelis³.

Yondelis pertenece a una nueva generación de fármacos antitumorales dirigidos contra dianas específicas moleculares. La molécula de Yondelis está compuesta por tres regiones: A, B y C, cumpliendo cada una de ellas una función determinada a la hora de atacar a la célula tumoral. Las

regiones A y B de la molécula se unen al surco menor del ADN, mientras que la C queda libre. Se provoca entonces una torsión anormal que dobla la secuencia de ADN; con el fin de reparar dicho daño, se ponen en marcha los mecanismos de reparación celulares. En condiciones normales, los sistemas de reparación rompen la cadena de ADN para eliminar el fragmento dañado. Es aquí donde actúa la región C, que se une a la proteína XPG del sistema de reparación provocando un daño permanente en el ADN e induciendo la muerte celular.

Briostatina-1

Del briozoo *Bugula neritina* se obtiene el compuesto briostatina-1. Este compuesto presenta efecto anticancerígeno, y está siendo probado contra el cáncer esofágico, de pulmón, de mama y de ovario, siempre en combinación con el paclitaxel. La briostatina-1 está actualmente en Fase clínica II, y es un compuesto que se une con alta afinidad a las proteínas de la familia de la proteína quinasa C (PKC); esta unión es tan fuerte que la activación que produce resulta en la desregulación del sistema, llevando a la proteólisis más eficiente de PKC por parte de TPA. Se postula que este compuesto (por similitud con otros metabolitos secundarios) puede ser producido por una proteobacteria simbiote de este organismo llamada *Candidatus Endobugula sertula*, que hasta la fecha no ha podido ser cultivado.

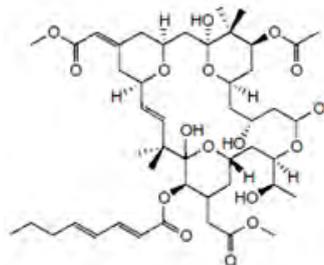


Figura 1. Estructura química de la briostatina-1².

Aeroplisinina-1

De la esponja marina *Verongia aerophoba* se obtiene un derivado del aminoácido tirosina con una molécula de Bromo denominado Aeroplisinina-1. Aplicando este fármaco al tratamiento contra el cáncer, se ha demostrado que es un potente inhibidor de la actividad tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), usado por las células cancerosas para su proliferación. La Aeroplisinina-1 se está testando, a nivel clínico, por su capacidad: bloqueante de la señal de proliferación enviada por EGF; inductora de apoptosis; supresora de angiogénesis *in vivo*.

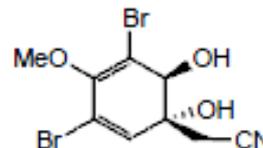


Figura 2. Estructura química de la aeroplisinina-1².

Citarabina

De la esponja caribeña *Tethya cripta* se aisló hace más de 50 años el nucleósido espongotimidina, un análogo tóxico del nucleótido timidina a partir del cual se sintetizó la Citarabina (también conocida como arabinosil citosina, Ara-C, y con nombre comercial Cytosar-U). Aprobada para su uso en 1969, y comercializado desde entonces, este compuesto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, de la leucemia mielocítica aguda y de la leucemia meníngea. La Citarabina se transforma intracelularmente en citosina arabinosido trifosfato, metabolito que inhibe la replicación del ADN en la fase S por competencia con el sustrato fisiológico, la deoxiciditina trifosfato.

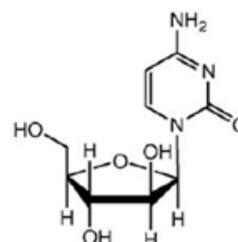


Figura 3. Estructura química de la citarabina³.

El número de moléculas aisladas de organismos marinos con propiedades anticancerígenas aumenta cada año. Esta tendencia crecerá según se desarrollen nuevas técnicas que mejoren la eficiencia de búsqueda, identificación y comprobación de las propiedades antitumorales de moléculas (derivadas, en este caso, de organismos marinos).

Referencias

¹. De la Calle F. *Fármacos de origen marino. Treballs de la Societat Catalana de Biologia*, 58(2007):141-155.

². Haefner B. *Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. Drug Discovery Today*, 8/12(2003):536-544.

³. Mayer A et als. *The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. Trends in Pharmacological Sciences*, 31/6(2010):255-265.



Artículo realizado por
Patricia Mariscal
Ramírez

LA NARCOLEPSIA

La narcolepsia, como comúnmente se conoce al Síndrome de Gelineau, es un trastorno del sueño que afecta principalmente al sistema nervioso central, y que en la actualidad no tiene una cura definitiva, sino que sólo es posible controlar sus síntomas. Por esta razón es importante detectar y estudiar las dianas farmacológicas de la enfermedad, para de esta forma poder llegar a conocer más sobre ella y estar más cerca de su cura.

La narcolepsia es un desorden neurológico crónico causado por la incapacidad del cerebro de regular los ciclos del sueño. Los principales síntomas de la enfermedad son un excesivo sueño diurno (EDS) debido a una aparición anómala de la fase REM (movimiento ocular rápido), y la cataplejía, que consiste en una disminución repentina del tono muscular. En determinados casos, estos síntomas pueden ir acompañados de alucinaciones tanto sonoras como visuales, y episodios de total parálisis al principio o al final del sueño.

Pese a que la enfermedad lleva siendo estudiada desde hace muchas décadas, las causas exactas que la originan son todavía desconocidas, debido a que se trata de una enfermedad causada por múltiples factores que interactúan causando la disfunción del sueño. Por ello, realizar estudios que aborden la heterogeneidad genética que causa la narcolepsia, puede llevarnos a descubrir nuevas dianas farmacológicas, siendo esto el principio de líneas de investigación que determinen las causas concretas, y con ello su cura.

En cuanto a la genética de la enfermedad, se ha demostrado en numerosos estudios que existe una relación entre su aparición y

la presencia de bajos niveles de una proteína denominada orexina o hipocretina en el líquido cefalorraquídeo. Esta proteína es codificada por el gen HCRT, en las neuronas del hipotálamo lateral, que envían proyecciones a todo el sistema nervioso central. Los bajos niveles de hipocretina no se originan debido a una mutación en el gen, sino que puede deberse a la pérdida de neuronas o de la propia proteína una vez sintetizada.



Figura 1. Estructura de la orexina A por NMR basada en las coordenadas 1R02 de la base de datos PDB, empleando el software Pymol.¹

Diversos estudios han demostrado que la hipocretina afecta a la actividad de los sistemas monoaminérgicos (dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina) y colinérgicos, que poseen efectos en la organización del estado de sueño y vigilia. Es por esto que uno de los diagnósticos

para la enfermedad sea la detección mediante radioinmunoensayo (RIA) de bajos niveles de hipocretina. Niveles inferiores de 110 pg/ml de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo son diagnósticos positivos de la enfermedad.²

Entre los pacientes con narcolepsia, la deficiencia de hipocretina está fuertemente asociada con la presencia del alelo HLA-DQB1*0602. Este hecho abre paso a una nueva hipótesis, en la que se relaciona la narcolepsia con el complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA), el cual desempeña un papel clave en el sistema inmune en el reconocimiento y procesamiento de antígenos extraños, planteando una nueva cuestión: ¿Podría la narcolepsia ser considerada una enfermedad autoinmune? La relación existente entre la hipocretina y este alelo se ha dilucidado gracias al estudio de la estructura cristalina de la molécula DQB1*0602, ya que esta une el extremo N-terminal del precursor de la hipocretina con una alta afinidad, haciendo que sus niveles descendan. Esta hipótesis basada en la alta predisposición a la enfermedad de las personas que poseen el alelo, aunque relevante, no se ha podido confirmar con rotundidad, ya que existen casos en los que se posee el alelo y no la enfermedad.

El tratamiento farmacológico existente para la narcolepsia se limita al control de los síntomas de la enfermedad. Para el control del excesivo sueño diurno se suministran estimulantes del SNC, como el modafinilo, que no genera dependencia ni tolerancia.

Para el tratamiento de la cataplejía, de las alucinaciones y de la parálisis del sueño se suministran fármacos antidepresivos tricíclicos, ya que éstos suprimen el sueño REM. Entre estos antidepresivos tricíclicos encontramos la protriptilina e imipramina. Existen otros antidepresivos que bloquean la recaptación de moléculas como

norepinefrina y serotonina, que también se emplean como tratamiento para la narcolepsia. Esta terapia farmacológica debe ser complementada con un control del comportamiento que haga disminuir el sueño repentino.

Al no conocerse la causa exacta de la enfermedad, se están llevando a cabo numerosas investigaciones sobre los mecanismos del cerebro que regulan y generan el sueño. Este estudio más profundo podría abrir las puertas a nuevos tipos de tratamientos, que se proclaman como prometedoras perspectivas futuras:

- Como la enfermedad está asociada a una deficiencia de hipocretina, los agonistas de hipocretina pueden constituir un tratamiento efectivo contra la enfermedad.

- También se ha visto que muchos pacientes carecen no solo de hipocretina, sino a su vez de receptores de hipocretina, por lo que podría realizarse un trasplante de células madre neurales hipotalámicas como tratamiento para la enfermedad.

- Al estar relacionada la narcolepsia con el sistema inmune de una forma poco concisa, se precisan estudios más profundos sobre el proceso autoinmunitario, que arrojen luz sobre esta inquietante relación.

Referencias bibliográficas:

¹. Emmanuel Mignot (2001) *A Hundred Years Of Research. Stanford University Center for Narcolepsy Research.*

²Peterson PC, Husain AM. *Pediatric narcolepsy. Brain Dev.* 2008;30(10):609–623

[1] Dauvilliers Y., Billiard M., Montplaisir J. (2003) *Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. Clinical Neurophysiology*, 114 (11), pp. 2000-2017

[2] Nishino S. (2007) *Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. Sleep Medicine*, 8 (4), pp. 373-399.

[3] Overeem S., Black III J.L., Lammers G.J. (2008) *Narcolepsy: Immunological aspects. Sleep Medicine Reviews*, 12 (2), pp. 95-107.

[4] Murillo-Rodríguez E. y Arias-Carrión O. (2007) *Hipocretinas, péptidos relacionados con la narcolepsia. Gac Méd Méx Vol. 143 No. 5, 2007*

[5] Mignot E. (1998) *Genetic and familial aspects of narcolepsy. Neurology* 50 (suppl 1), pp. S16-S22.



Artículo realizado por
Lucía Arenas

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES), EL GRAN DESCONOCIDO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune poco frecuente (200/100.000). Hace 25 años, la tasa de supervivencia de esta enfermedad era del 50-60%, pero actualmente, gracias a un mejor conocimiento de la enfermedad, a las mejoras en los tratamientos y a un diagnóstico temprano, esta cifra se ha elevado a un 90%.

Esta enfermedad, tan desconocida para nuestros oídos, es una enfermedad autoinmune, es decir, que el sistema inmunitario de los pacientes enfermos es hiperactivo, produciéndose gran cantidad de anticuerpos anormales que reaccionan con los tejidos de su propio cuerpo.

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres (90% de los enfermos), más concretamente en mujeres en edad reproductiva (10-50 años) y en ciertos grupos étnicos, como la raza negra.

Aunque la causa exacta aún no se conoce, todo parece apuntar a factores del entorno, factores genéticos y ciertos cambios hormonales. Son varios los genes que deben verse afectados en el desarrollo de la enfermedad; algunos de estos genes son: IRF5 (el gen del interferón), PTPN22, STAT4, CDKN1A, ITGAM, BLK (una tirosinasa), TNFSF414 y BANK1 (un regulador de la señalización celular). En cuanto a los factores ambientales, éstos no sólo pueden agravar la enfermedad, sino hacer que ésta se inicie. Los más destacados son: estrés extremo, exposición a rayos solares (radiación ultravioleta), infecciones, etc. Está demostrado que la exposición solar de estos pacientes puede desencadenar un eritema fotosensible característico (Imagen 1).



Imagen 1: eritema en “alas de mariposa”, característico de los pacientes enfermos de lupus eritematoso sistémico ⁴.

Los síntomas del lupus son variados, desde dolor e inflamación de las articulaciones hasta brotes psicóticos, pasando por afecciones del riñón, corazón y pulmones. En definitiva, casi todos los órganos pueden verse afectados por el LES (Imagen 2).

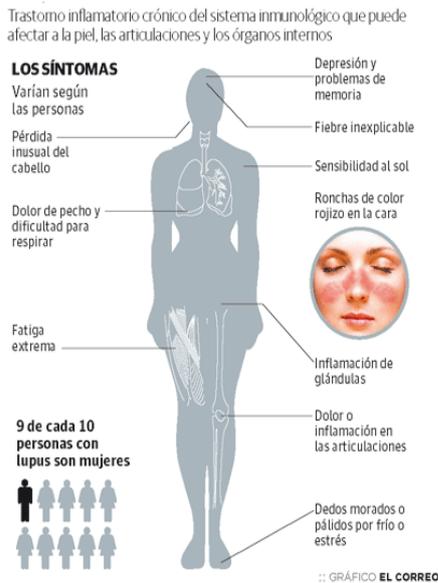


Imagen2: síntomas del LES⁵.

En cuanto a la maternidad, las enfermas de LES son igual de fértiles que las mujeres sanas, pero tienen más riesgos de aborto y partos prematuros. El problema se presenta si el embarazo ocurre cuando el lupus está activo, ya que pueden ocurrir complicaciones y además la paciente puede necesitar tomar medicamentos que pueden causar algún daño al feto. Como hemos dicho, la posibilidad de padecer la enfermedad es de un 0,2%. Para los hijos de enfermas de lupus este porcentaje aumenta un 10% y para los familiares, aumenta un 5%.

El diagnóstico del LES no es exacto, esto es, no hay ninguna prueba que nos afirme inequívocamente si el paciente está enfermo o no, ya que el diagnóstico se basa en los síntomas del enfermo y, como hemos visto, éstos son muy diversos. La prueba más importante que se realiza es una detección de autoanticuerpos, pues éstos se presentan en prácticamente todos los enfermos.

El LES es una enfermedad crónica que actualmente no tiene cura, pero si existen tratamientos para paliar los síntomas de la enfermedad. Entre los medicamentos más frecuentemente usados se encuentran:

antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunosupresores.

Referencias:

1. Alarcón Riquelme ME. *Genética del lupus eritematoso generalizado. ¿Qué se sabe y a dónde se va?* *Reumatol. Clin.* 2009. doi:10.1016/j.reuma.2009.01.002
2. Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán LM, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A, Escobedo-de la Peña J, Fraga A. *Factores de riesgo relacionados con lupus eritematoso sistémico en población mexicana.* *Salud Publica Mex* 2002;44:213-218.
3. *Lupus Eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica.* (*Rev Biomed* 2004; 15:173-180). Sergio H. Sánchez-Rodríguez, Gerardo E. Barajas-Vásquez, Elena D. Ramírez-Alvarado, Alejandra Moreno-García, Olga Y. Barbosa-Cisneros. Departamento de Inmunología y Biología Molecular, Centro de Biología Experimental, Universidad Autónoma de Zacatecas. Laboratorio de Biología Celular. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. Zacatecas, México
4. <http://www.revistamundonatural.com/noticia.cfm?n=282#axzz1wOlUewJx>
5. <http://servicios.elcorreo.com/graficos/lupus.htm>



Artículo realizado por
Marta del Pilar
Toledano Fonseca

POR FAVOR, UNA DE CAFÉ...INA

(Usos de la cafeína en bebidas y medicamentos)

Como ya sabemos la cafeína está presente en multitud de bebidas como el café u otros refrescos que consumimos habitualmente, pero lo que no tenemos tan claro es que un abuso de ella puede tener consecuencias nocivas en nuestro organismo. Pero no todo son inconvenientes, la cafeína también nos reporta beneficios e incluso está presente en muchos medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades.

En el número dos de la revista MoléQla encontramos el artículo “Zzzz...Despierta” en el que se da una breve definición de lo que es la cafeína, y se explica cómo esta pueda afectarnos eliminando el sueño. En este artículo nos centraremos en ver las ventajas y desventajas que puede tener la cafeína en las bebidas energéticas y veremos algunos medicamentos que la contienen, y cuál es su función en ellos.

Cada vez hay un mayor consumo abusivo de las bebidas con alto contenido en cafeína, que tienen una gran publicidad, pero que realmente podrían tener consecuencias negativas. Por ejemplo, se ha visto que el café colado tiene unas tres veces más de cafeína que la que tiene el café instantáneo (como podemos apreciar en la Figura1), y hoy día, cada vez está aumentando más la cantidad de cafeína en los refrescos que se consumen habitualmente.¹

La cafeína puede tener una serie de beneficios si se toma de forma moderada, entre otros:

- Aporta energía y disminuye la depresión al reducir el sueño y la fatiga, favorecer la

asociación de ideas y acortar el tiempo de reacción.

- En el sistema cardiovascular tiene una importante acción circulatoria.
- Ayuda a estar alerta y concentrarse, ya que aumenta la actividad mental y reduce el sueño.
- Reducción del dolor de cabeza, puesto que éste se debe a la tensión de los vasos sanguíneos del cerebro y la cafeína puede dilatarlos, reduciendo la intensidad del dolor.
- Evita coágulos sanguíneos.
- Mejora el asma y las alergias, ya que la cafeína dilata los bronquios.
- Previene la formación de cálculos renales y biliares, porque tiene un efecto diurético que hace que se incremente la eliminación de orina y se desechen los minerales que podrían estar acumulándose.
- Previene las caries, ya que evita el crecimiento de bacterias en la boca.⁵

Pero a pesar de estos beneficios de la cafeína, si se abusa de ella, como está ocurriendo hoy día en muchas bebidas, sobre todo en bebidas energéticas, como podemos ver en la Figura 1, puede tener una serie de efectos negativos como son:

Té (227ml)	
Claro	25
Medio	42
Fuerte	51
Café (227ml)	
Irlandés	45
Colado	111
Bebida de Cola (330ml)	35
Red-Bull (240ml)	80
Chocolate con leche (sólido (9g))	6
Chocolate Oscuro (sólido (9g))	20

Figura 1. La cantidad de cafeína en algunos refrescos y alimentos puede ser muy elevada.¹

- Efectos cardiovasculares: causa taquicardia, por lo que los pacientes que sufren arritmias deben tener mayor precaución con ella, aunque sí son capaces de tolerar cantidades moderadas sin mostrar aumento notable de la frecuencia cardíaca.⁵
- Efectos respiratorios: aumentando la tasa de respiración.¹
- Efectos gastrointestinales y urinarios¹, ya que la cafeína excita el intestino delgado, causando la secreción de agua y de iones sodio y cloruro.⁵
- Posibles efectos negativos en el aprendizaje, de hecho se ha realizado un estudio en ratones, en el que se ha visto que una dosis de 20-30 mg de cafeína podía deprimir la neurogénesis en el hipocampo.

Además este gran consumo de cafeína podría dar lugar a nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, espasmos musculares, insomnio, dolores de cabeza, palpitaciones, etc.¹

Hemos visto que la cafeína puede presentar una serie de ventajas y desventajas en nuestro organismo, de hecho algunas de estas ventajas serán aplicadas para el tratamiento de algunas enfermedades, es decir, la cafeína va a estar presente en algunos medicamentos debido a estas propiedades beneficiosas.

Algunos de sus usos en medicamentos son:

- Junto con la ergotamina para prevenir y tratar migrañas. La cafeína ayuda a prevenir que los vasos sanguíneos se expandan provocando cefaleas.² También puede ser utilizada junto con ácido acetil salicílico.³
 - Tiene efectos sobre el aparato urinario, de modo que permite su utilización en farmacología como diurético.¹
- A menudo, se añade la cafeína a medicamentos que no necesitan receta médica, como analgésicos, supresores del apetito y medicamentos para el resfriado.³ Por ejemplo, lo encontramos en el CALMAGRIP de los laboratorios Pérez Giménez, donde en cada comprimido podemos encontrar 25 mg de cafeína.⁴ Esto puede ser debido a que la cafeína provoca un aumento de la frecuencia y amplitud de los movimientos respiratorios y permite una relajación de los bronquiolos.⁵ Pero en este fármaco también encontramos algunos efectos adversos de la cafeína como que en pacientes con arritmias cardíacas, con una hiperfunción del tiroides o con ansiedad la dosis debe de ser menor ya que la cafeína podría agravar aún más estos síntomas, también hay que tener precaución si se es diabético, ya que la cafeína puede aumentar los niveles de azúcar en sangre.⁴
- En medicamentos para el tratamiento del asma, ya que la broncodilatación es uno de los principales efectos terapéuticos que ejerce la cafeína en el sistema nervioso central.



Figura 2. Caja de comprimidos ⁶

- Como antiinflamatorio, ya que puede inhibir la liberación de histamina inducida por antígenos.⁵
- La cafeína se ha utilizado para promover la apoptosis de las células dañadas por radiación ultravioleta e incluso sirve como una droga psicoactiva en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.¹

Como se suele decir, todo es bueno en su justa medida, y la cafeína es un gran ejemplo de ello, ya que aunque puede reportarnos beneficios, no podemos dejar de lado que una mayor cantidad de este producto o una cantidad normal en pacientes más sensibles a ella podría causar grandes perjuicios.

1. *Leeana Aarathi Bagwath Persad. 21 Octubre 2011. Frontiers in neuroscience. Energy drinks and the neurophysiological impact of caffeine*

2. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a601048-es.html>

3. <http://www.ferato.com/wiki/index.php/Cafe%C3%A9>

4. http://www.vademecum.es/medicamento-calmagrip_prospecto_40491

5. <http://upcommons.upc.edu/pfc/bitstream/2099.1/11148/1/PFC1.pdf> : "Determinación analítica de la cafeína en diferentes productos comerciales". PFC presentado para optar al título de Ingeniería Técnica Industrial especialidad Química por Silvia Calle Aznar

6. Página web de los Laboratorios Pérez Giménez



Artículo realizado por
Elisa M^a Domínguez
Domínguez.

LA SOLUCIÓN A UN GRAN PROBLEMA.

El descubrimiento de la estructura de una nueva enzima (DRL) implicada en la ruta de síntesis de isoprenoides, abre las puertas para el diseño de antibióticos más específicos, que permitan reducir los problemas de resistencia bacteriana presentados en la actualidad por un gran número fármacos antibacterianos.

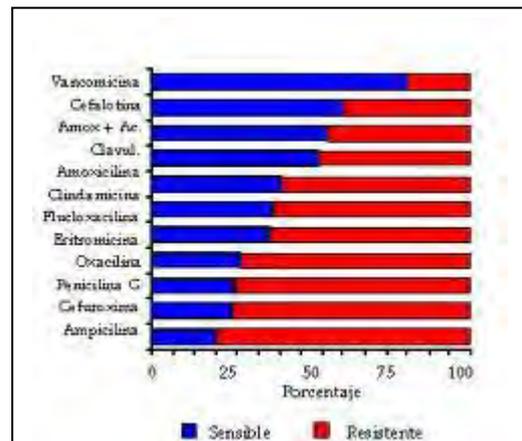
Introducción.

La resistencia bacteriana a los antibióticos, es uno de los graves problemas a los que se tiene que enfrentar la medicina en la actualidad.

Los antibióticos de amplio espectros utilizados durante décadas para el tratamiento de infecciones bacterianas, junto con el uso indiscriminado de éstos por parte de los pacientes para tratar cualquier tipo de infección, han llevado a que las bacterias se hagan resistentes a una gran parte de los antibióticos existentes [Figura 1], dificultando así el tratamiento de procesos infectivos bacterianos que hasta el momento tenían una cura efectiva.

Durante muchos años se ha intentado solventar este problema mediante la realización de cócteles de antibióticos, demostrando éstos baja efectividad; lo que ha hecho necesario investigar nuevas estrategias que permitan el desarrollo de antibióticos más específicos.

Figura 1. En el gráfico se puede observar en rojo el porcentaje de bacterias resistentes a distintos tipos de antibióticos y en azul el porcentaje de bacterias sensibles a los mismos¹.



Un futuro prometedor.

Como se viene comentando durante algún tiempo, el problema de resistencia bacteriana se podría solventar diseñando antibióticos destinados específicamente a combatir el microorganismo causante de la infección, sin que se vean afectados otros tipos de bacterias inocuas o beneficiosas, como las presentes en la microbiota normal del organismo.

Estudios realizados a lo largo de los años han demostrado que la mayoría de los organismos (arqueas, hongos y animales) emplean la ruta del mevalonato (MVA) para la síntesis de isoprenoides, mientras que la mayoría de las bacterias emplean otra ruta conocida como MEP en la que

intervienen el piruvato y el gliceraldehido 3-fosfato [Figura 2]. Este descubrimiento impulsó la puesta en marcha de numerosos estudios para demostrar que la inhibición de la síntesis de isoprenoides (compuestos esenciales para las bacterias) mediante la ruta MEP sería una de las estrategias más prometedoras para el diseño de antibióticos frente a bacterias multiresistentes. Una de las enzimas presentes en dicha ruta es la desoxixilulosa-5 fosfato reductoisomerasa (DXR). En base a estos datos, se desarrolló un nuevo antibiótico que inhibiera dicha enzima, la fosmidomicina, obteniéndose buenos resultados. Sin embargo, el hecho de que esta enzima esté presente en un gran número de bacterias dificulta el desarrollo de antibióticos con alto grado de especificidad.

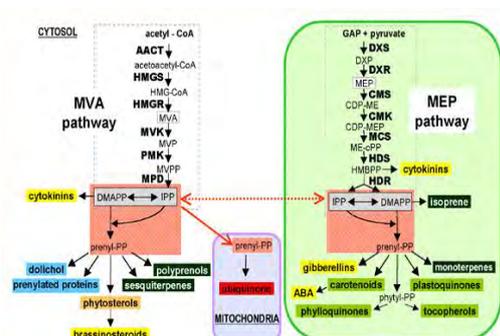


Figura 2. Ruta mevalonato (MVA) y ruta MEP².

En estos últimos meses, investigadores del CSIC, CRAG y de la universidad de Düsseldorf han descubierto la estructura de una enzima implicada en la ruta MEP. Se trata de la enzima DRL [Figura 3], homodímero con actividad oxidoreductasa, que cataliza la reacción de producción de 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato (MEP) a partir de 1-desoxi- D-xilulosa 5-fosfato (DXP); resultando esencial para la supervivencia de algunas bacterias. Estas investigaciones han demostrado que la enzima DRL se encuentra en un número menor de bacterias y que por ello, el desarrollo de fármacos antibacterianos que actúen sobre ella mejoraría la especificidad con respecto a los antibióticos diseñados para actuar sobre la

enzima DXR. Además es importante anotar que aunque tenga una estructura distinta a la DXR, ambas tienen la misma función y desencadenan la misma reacción bioquímica.

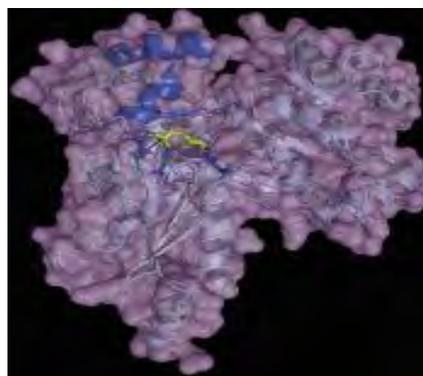


Figura 3. Estructura de la enzima DRL³.

La gran diferencia entre estas dos enzimas es la forma en la que el sustrato (antibiótico) interacciona con su centro activo; hecho que pone de manifiesto la posibilidad de desarrollar antibióticos específicos para aquellas bacterias que presenten la enzima DRL (*Brucella* ssp.). Esto permitirá al mismo tiempo, un uso más selectivo y restrictivo de los antibióticos, reduciéndose así los problemas de resistencia presentados hasta el momento.

Referencias.

¹ Imagen tomada de monografias.com

² Universitat de Barcelona CSIC. Disponible en: <http://www.bq.ub.es/~mrodrigu/RESEARCH.htm>

³ Jordi Perez-Gil, Barbara M. Calisto, Christoph Behrendt, Thomas Kurz, Ignacio Fita, and Manuel Rodriguez-Concepcion. Crystal structure of the *Brucella abortus* deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase-like (DRL) enzyme involved in isoprenoid biosynthesis. (2012) *J. Biol. Chem.* May 4, Issue 19, Volume 287, pages 15803-15809

⁴ Sangari García, Félix Javier; García Lobo, Juan María; Rodríguez Concepción, Manuel; Pérez Gil, Jordi y Carretero Paulet, Lorenzo. Nueva enzima para la biosíntesis de isoprenoides. Universidad de Cantabria. CSIC 2012



Artículo realizado por
Isabel A. Domínguez
Domínguez.

DOS PLANTAS SILVESTRES DE LA PENÍNSULA IBÉRICA REVOLUCIONAN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER.

El descubrimiento de las propiedades anticancerígenas de la hispanolona, diterpeno labdano, a partir de dos plantas presentes en la flora silvestre de la península ibérica, ha abierto un nuevo horizonte para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos con un perfil farmacológico mejorado.

Introducción

Los productos naturales han demostrado ser la fuente principal de obtención de sustancias anticancerígenas. Así numerosos estudios han demostrado que un 63% de los fármacos anticancerígenos descubiertos en los últimos veinticinco años, son de origen natural.

La flora silvestre de la península ibérica se caracteriza por presentar una gran diversidad; lo que ha permitido que muchas de las especies sean objeto de estudio para el descubrimiento y desarrollo de sustancias potencialmente activas para el tratamiento de diversas patologías.

Dos especies pertenecientes a la familia Labiatae, como la Bellota hispánica también conocida como manrubio rojo y la *Galeopsis angustifolia* Hoffm [Figura 1], han permitido el descubrimiento de una sustancia diterpénica con muy buenas

propiedades anticancerígenas, la Hispanolona.



Figura 1. *Galeopsis angustifolia* Hoffm y Bellota hispánica¹.

Sustancia activa: Hispanolona.

La hispanolona, es una sustancia diterpénica constituida por cuatro unidades de isopreno (20 átomos de carbono) [Figura 2], extraída a partir de las hojas de las especies *Galeopsis angustifolia* Hoffm y manrubio rojo.

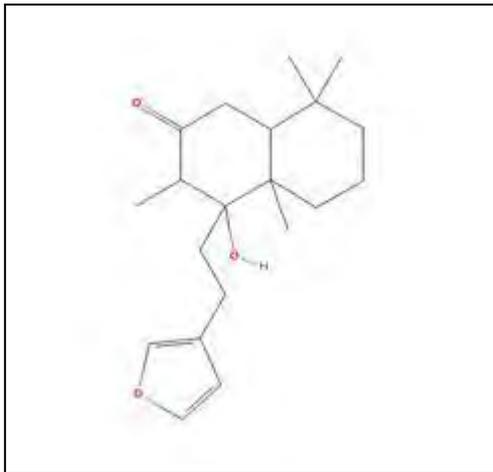


Figura 2. Estructura química de la hispanolona².

Hispanolona y Cáncer.

La hispanolona es una sustancia perteneciente al grupo de los diterpenoides labdanos. Hasta el momento se conocían sus propiedades antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias; sin embargo recientemente un grupo de investigación perteneciente al instituto Carlos III ha demostrado la capacidad que presentan los derivados de la hispanolona como agentes anticancerosos.

Estas sustancias actúan induciendo apoptosis, muerte celular programada, esencial para el mantenimiento de la homeostasis del tejido normal y para la eliminación de células potencialmente peligrosas, entre las que se encuentran las células precursoras de tumores. Se han identificado dos vías de activación de apoptosis relacionadas con la hispanolona. Una de ellas consiste en la activación de receptores de muerte celular localizados en la superficie de las células tumorales tales como Fas/CD95, receptor de necrosis tumoral 1 (TNF-R1) y el TRAIL (receptor 2 del TNF α); y la otra implicada en la liberación de factores pro apoptóticos, como el citocromo C, desde el espacio intermembrana al citosol. Éste una vez liberado se une a proteinasas apoptóticas e

inicia la activación de caspasas induciendo finalmente apoptosis.

De las dos vías de señalización expuestas anteriormente, los datos que resultaron especialmente relevantes fueron los efectos obtenidos sobre el receptor TRAIL. Este receptor constituye una diana específica de las células tumorales ya que no está presente en el resto de células del organismo; lo que hace posible alcanzar la selectividad perseguida por los fármacos anticancerígenos.

Estudios preclínicos llevados a cabo en ratón han demostrado que esta sustancia y sus derivados no eliminan por completo el tumor, pero si ayudan a inhibir el crecimiento del mismo [Figura 3]; obteniéndose datos bastante prometedores en melanoma, hepatocarcinoma, adenocarcinoma de colon y leucemias linfoblásticas del linaje B; siendo este último el más exitoso. Al mismo tiempo, han demostrado que estos derivados de hispanolona, presentan baja toxicidad para las células normales y que son más eficaces que otros compuestos de estructura química similar.

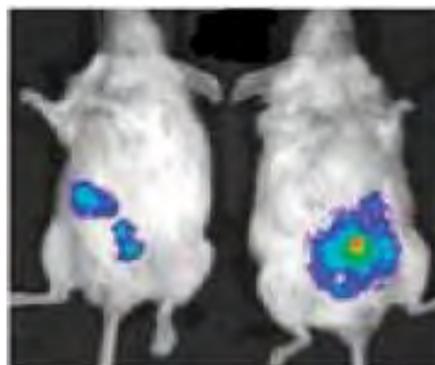


Figura 3. En la imagen se muestran como la hispanolona inhibe el crecimiento del tumor considerablemente (ratón de la izquierda) en comparación con el tamaño del tumor presentado por el ratón de la derecha (sin tratamiento)³.

Este nuevo descubrimiento podría constituir la base necesaria para la generación de nuevas estructuras que puedan servir como cabezas de serie para el desarrollo de fármacos antineoplásicos novedosos, con un perfil farmacológico mejorado.

Referencias.

¹ Imágen tomada de *agroinformación.com*

² *Guidechem*. Disponible en:
<http://www.guidechem.com/cas-186/18676-07-8.html>

³ PG Trave, R López-Fontal, I Cuadrado, A Luque, L Bosca, B de las Heras and S Hortelano. *Critical role of the death receptor pathway in the antitumoral effects induced by hispanolone derivatives. Oncogene* 2012.

⁴ Albert W.W. van Wyk,^a Christopher A. Gray,^a Robert A. Keyzers,^a Douglas E.A. Rivett,^a Mino R. Caira,^b Bassam S. Nader,^c George E. Davis,^c Todd L. Werck and Michael T. Davies-Coleman. *Transformations of hispanolone. Novel Michael adducts with in planta activity against rice blast. Elsevier* 2005.

⁵ Marta Marín, Mireia Tomás and Salvador Mañez. *Diterpenos en inflamación: las labiadas como paradigma. Revista de fitoterapia volumen 9, N° 2 . Diciembre 2009.*

MOLEOLA CRISTALINA



Portada realizada por Almodena Ponce Salvatierra



Artículo realizado por
Rubén Granero García

CRISTALES, ¿POR QUÉ? (II)

INDAGANDO EN LAS MATEMÁTICAS ESCONDIDAS TRAS LA PERIODICIDAD

En la primera entrega de esta serie quedó justificada la necesidad de cristales. El uso de rayos X, fundamentales porque su longitud de onda se encuentra en el orden de la longitud de los enlaces atómicos y por tanto permite "verlos", exige un método matemático para recuperar la imagen, ya que no pueden ser vistos directamente (recordad que aún no somos Superman) ni pueden ser focalizados mediante dispositivos ópticos (recordad que no hay materiales que presenten índices de refracción aceptables para los rayos X). Este modelo matemático está directamente basado en la periodicidad, que es lo que caracteriza a los cristales. En esta nueva entrega trataré de conducirlos por los recovecos de las matemáticas que fundamentan la Cristalografía de la manera más sencilla posible, con la intención de que al final entendáis la importancia de la periodicidad y por ende, de los cristales.

Como ya sabéis, un cristal es un sólido formado por la repetición periódica de átomos o moléculas. Pero esto no nos es demasiado útil, por muy cierto que sea. En su lugar necesitamos una definición matemática con la que poder empezar a trabajar. Aquí es cuando viene en nuestra ayuda la función δ de Dirac. Es algo tal que así:

$$\begin{cases} \delta(r - r_0) = 0 & \text{if } r \neq r_0 \\ \delta(r - r_0) = \infty & \text{if } r = r_0 \\ \int_S \delta(r - r_0) dr = 1 \end{cases}$$

Pero no creo que esto sea muy explicativo, así que vamos a diseccionarla. Empecemos por el nombre: función δ de Dirac. Función porque es una función, está claro; de Dirac porque fue desarrollada por Paul Dirac, físico británico condecorado con el premio Nobel en 1933, junto con Erwin Schrödinger, "por el descubrimiento de nuevas formas productivas de la teoría atómica"; y δ porque sí, porque algún nombre había que ponerle. Vayamos ahora a la definición. Para empezar llama la atención que no es una función que dependa

de x , aunque no hay que asustarse por eso. La variable ahora es r , que es la letra que se suele emplear cuando se trabaja con vectores en lugar de simples números. Para simplificar diremos que r es un punto del espacio tridimensional, con sus tres coordenadas. En una función de x simplemente se asignan valores a x , se obtienen valores para $f(x)$ y se obtiene un gráfico. Aquí se asignan valores a r , que pueden ser cualquier punto del espacio, y se obtienen valores de $\delta(r-r_0)$, y al final también se obtiene un gráfico. Ese r_0 es algo más sospechoso. Consideradlo una mera referencia, un punto concreto de los infinitos que existen, no importa cuál de momento. El siguiente problema es que la función está definida por partes, esto es, toma una forma diferente según se cumplan unas condiciones u otras. Concretamente, si barremos todos los posibles valores de r , la función siempre será cero, hasta dar con aquel que coincida con r_0 , en cuyo caso vale infinito. La última parte de la definición establece que la integral de la función es la unidad, lo que quiere decir que la función es un simple pico, como una campana de Gauss infinitamente estrecha, siendo todo lo demás completamente plano,

pero toda el área debajo de esta curva está dentro del pico (Fig. 1). Esta función tan extraña no es más que la forma matemática de definir un punto en el espacio. En realidad no hay ninguna diferencia entre dar una lista de coordenadas y representarlas como puntos o dar esa misma lista como los valores r_0 de diferentes funciones δ y hacer la representación mediante picos. El resultado es el mismo. La única razón para usar esta función es que la descripción matemática de esta forma es más completa y al final eso es más conveniente.

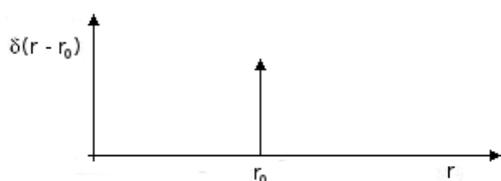


Figura 1. Representación gráfica de la función δ de Dirac.

Seguramente os estaréis preguntando como es que una función tan compleja puede ayudarnos. Pues bien, es más sencillo de lo que parece. Hemos dicho que un cristal es un elemento periódico, así que en vez de pensar en él como un todo podemos quedarnos solo con la parte que se repite periódicamente. Supongamos una molécula que se repite una y otra vez, siempre igual, en las tres direcciones del espacio. Pues definimos una cajita de tal manera que contenga la molécula y hacemos un buen número de copias. Entonces solo tenemos que apilar las cajitas, como si de piezas de Lego se tratase, y al final tenemos el cristal. Y volviendo a las matemáticas, la manera más sensata de describir la cajita es mediante las coordenadas de sus ocho esquinas. Puntos. Puntos que se definen mediante una función δ de Dirac. Por dar un nombre apropiado a las cosas, cada una de esas cajas es una celda unidad, la mínima unidad de volumen cuya repetición permite generar todo el cristal.

Ahora bien, para definir el cristal no basta con ocho puntos, sino que hay que indicar toda la red de celdas. Para eso se emplea la función de red:

$$L(r) = \sum_{r_0=-\infty}^{\infty} \delta(r - r_0)$$

Lo que hace esta función es que para cada valor de r_0 , que ahora ya sabemos que no son otra cosa que las esquinas de las celdas, se define una función δ , esto es, se representa el punto mediante un pico. Así pues la función de red no es otra cosa más que una colección de picos ordenados periódicamente en todas las direcciones del espacio. Si trazásemos una línea entre la base de cada pico y sus vecinos aparecerían las celdas unidad, y solo nos quedaría poner una molécula dentro de cada celda.

Pues bien, resulta que también podemos hacer esto es último, aunque para ello vamos a necesitar una nueva operación matemática llamada convolución. Y creedme, es una nueva operación, como lo es la suma o la resta. Seguramente no muchos de vosotros os habéis planteado cuál es el fundamento de la suma, simplemente la usáis y ya está, y es recomiendo que hagáis exactamente lo mismo con la convolución. Simplemente os daré la definición, de manera que cada vez que alguien diga de hacer una convolución de dos funciones, bastará con hacer exactamente lo que dice ésta, que es lo siguiente:

$$C(y) = f(x) * g(x) = \int_S f(x)g(y - x)dx$$

Esto es, se toma la segunda función, $g(x)$, y se cambia de variable, en vez de depender de x pasa a depender de la diferencia entre una nueva variable y y la anterior x . Después se multiplica el resultado por la

primera función y se termina haciendo una integral en todo el espacio del producto. Lo que salga de ahí es el resultado de la convolución. Pero como seguramente esto tampoco sea muy aclaratorio, os pongo un ejemplo. Suponed que $f(x)$ es la función de red y que $g(x)$ es la densidad electrónica de la molécula, entonces $C(y)$, la convolución, no es más que la red de celdas unidad con la molécula dentro. ¿Veis ahora la utilidad de esta nueva operación? La convolución nos permite definir dos partes del problema por separado, simplificándolo, para luego juntarlas sin ningún inconveniente.

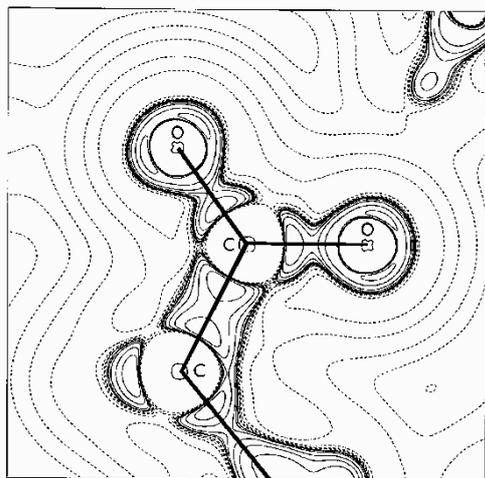


Figura 2. Mapa de densidad electrónica de un grupo carboxilato.

Y para terminar de aclarar las cosas, la densidad electrónica es una manera como otra cualquiera de describir la molécula. Simplemente se dice cuántos electrones hay en cada punto del espacio que ocupa dicha molécula. A partir de esta función es muy sencillo dibujar la molécula, ya que sabemos que la densidad electrónica es mucho mayor en torno a los núcleos atómicos, debido a que ahí se encuentran los orbitales. También sabemos que en los enlaces hay cierta densidad, pero no tanta como antes, ya que solo unos pocos electrones están involucrados. Y más allá de eso no se espera que haya ningún electrón, así que la densidad es

prácticamente nula. De hecho mirando directamente un mapa de densidades electrónicas, generado mediante la función correspondiente, se puede ver directamente la molécula (Fig. 2).

Antes de seguir hablando de densidades electrónicas conviene introducir el último elemento matemático que nos va a permitir completar el rompecabezas. Y ya os aviso de que este es quizás el punto más conflictivo del proceso. Se trata de la transformada de Fourier. ¿Habéis entendido la idea de que la convolución es una nueva operación? Pues lo mismo es aplicable a la transformada. Básicamente se parte de una función, se aplica una serie de operaciones que están perfectamente definidas y al final se obtiene una nueva función, a la que se denomina transformada. Jean-Baptiste Joseph Fourier, matemático francés del siglo XVIII, reconocido entre otras muchas cosas por su trabajo en la descomposición de funciones periódicas, definió una de muchas transformaciones y se ha encontrado que es tremendamente útil en Cristalografía, así como en muchas otras áreas, y pronto entenderéis por qué. Pero antes de nada, como ya viene siendo habitual, vamos a la definición:

$$F(r^*) = \int_S \rho(r) e^{2\pi i r^* r} dr$$

Es igual que hemos hecho antes, vamos a destriparla. Aquí hay dos funciones, $\rho(r)$, que es una densidad electrónica (ya veremos de qué exactamente) y $F(r^*)$, que no es otra cosa que $\rho(r)$ transformada según la definición dada. Y dicha definición dice que hay que multiplicar la primera función por una exponencial que incluya las variables de ambas funciones y hacer una integral a todo el espacio. Mi consejo es que, al igual que sucedía con la convolución, no preguntéis por qué es así, simplemente es.

Y en este punto nuevamente deberíais haceros otra pregunta, ¿si r son los puntos que definen la periodicidad del cristal por medio de la celda unidad, qué demonios es r^* ? Pues son los mismos puntos en el espacio recíproco. Y sí, lo habéis averiguado, toca hacer una nueva parada para explicar qué es eso. Pero esta vez no hacen falta ecuaciones, y os prometo que al terminar este párrafo estaréis en condiciones de mirar al mundo con otros ojos. Como ya sabréis, normalmente trabajamos en el espacio cartesiano, definido por tres ejes, uno en cada dirección del espacio, formando siempre ángulos rectos entre sí. Esto es lo más habitual, pero en Cristalografía conviene amoldarse a las circunstancias y emplear como espacio la propia celda unidad. Dicha celda es un prisma tridimensional definido también mediante tres ejes, que son las propias aristas, pero no es necesario que sean perpendiculares entre sí. Echad un vistazo a las redes de Bravais, que son todas las posibles celdas que podemos encontrar, y entenderéis lo que digo (Fig. 3). Estas celdas son lo que llamamos espacio directo, para pasar al espacio recíproco basta con aplicar una serie de condiciones matemáticas. Sin entrar en detalle, básicamente se cambian las direcciones de los ejes, los ángulos que forman entre sí e incluso las distancias. En la práctica lo que sucede es que todo se invierte. Lo que es grande en el espacio directo es pequeño en el recíproco, lo que está a la derecha pasa a la izquierda, lo de arriba a abajo y lo vertical se convierte en horizontal. Os parecerá una locura, pero es que resulta que aplicando la transformada de Fourier podemos pasar de la densidad electrónica real de una molécula a su densidad electrónica en el espacio recíproco, que no es otra cosa que $F(r^*)$.

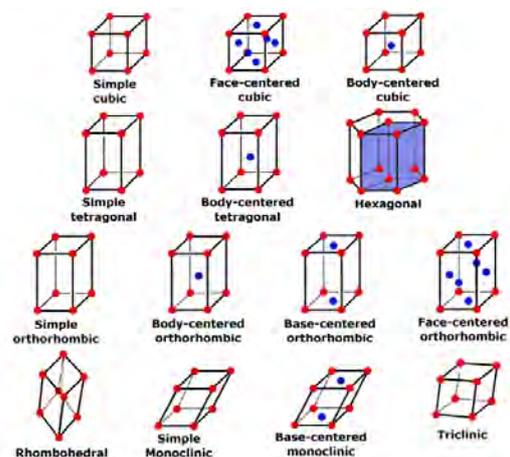


Figura 3. Redes de Bravais.

Al definir la transformada de Fourier he dejado en el aire qué densidad electrónica se usa. Ahora es el momento de aclararlo. No es la de una molécula, sino la de todo el cristal, que es muy fácil de definir gracias a la convolución de la función de red de dicho cristal con la densidad electrónica dentro de una celda unidad. Lo que a su vez es posible gracias al simple hecho de que el cristal es periódico. Y aquí viene la parte más divertida, ¿a qué nos imagináis que se obtiene al representar gráficamente $F(r^*)$, la densidad electrónica del cristal en el espacio recíproco? Pues nada más y nada menos que el patrón de difracción del cristal.

¿Sorprendidos? En realidad esto no es tan extraño, puesto que es como funciona el mundo de la formación de imágenes. Si no os habíais dado cuenta hasta ahora es porque nuestros ojos son lentes capaces de focalizar la radiación visible que es dispersada por los objetos. Pero en realidad sucede lo mismo que con los rayos X, entre el objeto y los ojos lo que hay es un patrón de dispersión, un dibujo incomprensible definido en un espacio recíproco (que no es tan raro por cierto si os detenéis a pensar que un espejo también puede invertir el espacio) que es interpretado con las lentes apropiadas. A falta de lentes para rayos X se usa la transformada de Fourier como lente matemática. Y fijaros que en el caso

de la luz visible he usado el término dispersión, que no difracción, ya que éste solo es un tipo especial de dispersión que sucede cuando la luz atraviesa objetos que presenten una cierta periodicidad.

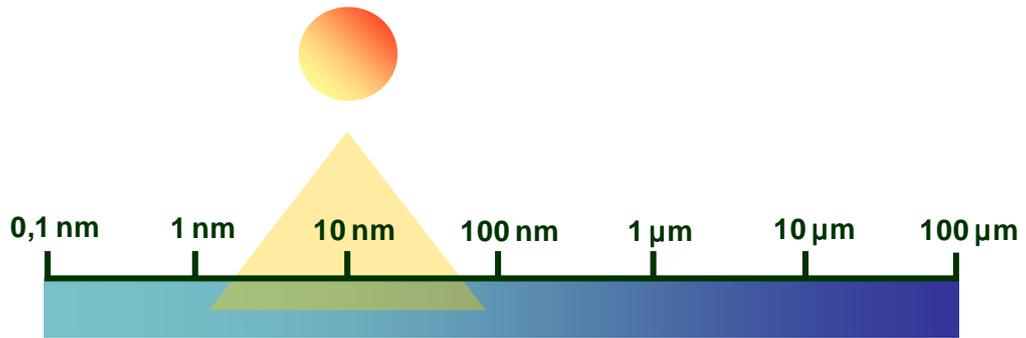
Dicho esto es hemos completado el modelo matemático. En la práctica la utilidad de todo esto es que aplicando la inversa de la transformada de Fourier:

$$\rho(r) = \int_{\tilde{s}^*} F(r^*) e^{-2\pi i r^* r} dr^*$$

es posible pasar del patrón de difracción medido experimentalmente, $F(r^*)$, a la densidad electrónica del cristal, $\rho(r)$, y de ahí a la densidad de una sola molécula. Pero como no podía ser de otra manera, en este punto aparece un nuevo escollo. Se trata del problema de la fase, que explicaré en la próxima y última entrega de esta serie.

MOLEULA NANOTECNOLÓGICA

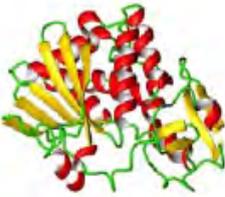
NANOPARTICULAS



Átomos



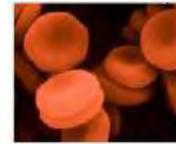
Moléculas



Proteínas



Bacterias



Células



Artículo realizado por
Gema Labrador
Herrera

NANOSENSORES BASADOS EN LA RELAJACIÓN MAGNÉTICA

Gracias a la nanotecnología, se han diseñado nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro como nanosensores para la rápida evaluación de la susceptibilidad de bacterias patógenas a ciertos antibióticos en sangre, a través de la relajación magnética. Estos novedosos nanosensores poseen diversas ventajas frente a los sistemas de detección tradicionales, y se prevé a muy corto plazo su utilización en clínicas y farmacéuticas que llevan a cabo I+D.

Palabras clave *Nanotecnología, nanosensores, relajación magnética, bacterias, antibióticos.*

Introducción

Desde hace dos décadas, se ha ido incrementando de forma significativa la incidencia de infecciones bacterianas y la aparición de bacterias multirresistentes a nivel mundial. Según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, en su país las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente al antibiótico meticilina (SARM) originan más muertes que el VIH, virus causante del SIDA, y en el caso de España, las infecciones relacionadas con SARM también están asociadas con altas tasas de mortalidad¹. Por lo tanto, el desarrollo de sistemas de detección sensibles y rentables capaces de determinar si una bacteria en particular es resistente a ciertos antibióticos, los agentes farmacológicos a los que el microorganismo es susceptible, así como la dosis efectiva de dichos agentes, es vital para el éxito del tratamiento y la prevención de epidemias. Tradicionalmente, para realizar un ensayo de susceptibilidad antimicrobiana, basado en la determinación de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos, es necesario aislar el microorganismo y examinar su crecimiento en medios de cultivo simples que contienen

varios agentes antimicrobianos, lo cual puede tener una duración de hasta 48 horas. Por ello, el desarrollo de ensayos de susceptibilidad antimicrobiana rápidos y precisos resulta fundamental para la clínica y la industria farmacéutica.

Ventajas de la nanotecnología: nanosensores magnéticos

La nanotecnología proporciona una oportunidad única para el desarrollo de métodos de detección bacteriana que requieren menor tiempo de preparación y menores volúmenes de muestra, y que a su vez, presentan mayor sensibilidad y especificidad, así como cinéticas de detección más rápidas. Concretamente, los nanosensores magnéticos, basados en nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de dextrano o de sílice conjugadas con concavalina A (Con A), son en la actualidad uno de los sistemas de detección bacteriana más eficientes que existen, pues no sólo son capaces de detectar rápidamente la presencia de un microorganismo a partir de una pequeña muestra de sangre del paciente, sino también si es metabólicamente activo, antes y después del tratamiento del paciente con

un determinado antibiótico, es decir, si es sensible o resistente a él; en el caso de que sea sensible, también están capacitados para determinar la concentración mínima inhibitoria de antibiótico (CMI), que se corresponde con la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento bacteriano, parámetro que resulta fundamental en clínica². Otra ventaja que poseen estos nanosensores, con respecto al resto de técnicas de detección bacteriana, incluidos sus competidores en la escala nano (por ejemplo, las nanopartículas de oro), es que son capaces de determinar la susceptibilidad antimicrobiana independientemente del medio en el que se encuentren, pues se basan en la relajación magnética, la cual no depende de las propiedades ópticas de la solución. Por lo tanto, se pueden hacer ensayos en todo tipo de medios complejos, como extractos tisulares o sangre, economizándose así el proceso, pues se prescinde del aislamiento del microorganismo³.

Nanosensores recubiertos de dextrano

El primer tipo de ensayo de susceptibilidad antimicrobiana realizado con nanosensores magnéticos fue de tipo competitivo² (Figura 1). Para ello, a la solución en la que se encuentran las bacterias a analizar junto con su alimento, almidón (un tipo de polisacárido), hay que adicionarle:

- Nanosensores magnéticos: constituidos por nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro recubiertas de un tipo de polisacárido, el dextrano.
- Con A: proteína con gran afinidad por los polisacáridos.

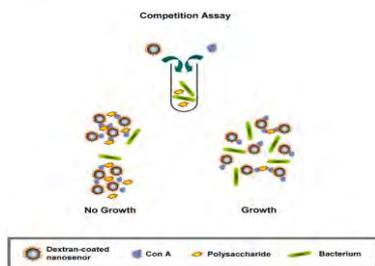


Figura 1. Modelo de ensayo competitivo para determinar la susceptibilidad antimicrobiana,

utilizando para ello nanosensores recubiertos de dextrano y Con A².

Tanto los nanosensores recubiertos de dextrano, como el almidón, competirán por el sitio de unión de la Con A, y acabarán formando agregados. La unión de Con A a los nanosensores provoca un cambio en la señal de resonancia magnética de la muestra, específicamente, en el tiempo de relajación spín-spín (T_2) de los protones del agua de la solución. La variación de T_2 en el tiempo (ΔT_2), es medida a través de un analizador de resonancia magnética nuclear (RMN). Dicha variación, será mayor mientras mayor número de proteínas Con A se unan a los nanosensores, y para ello, es necesario, que exista una baja concentración de almidón en el medio, pues la Con A tiene mayor afinidad por el almidón que por el dextrano de los nanosensores; esta relación se comprobó realizando el ensayo en medio estéril, sin bacterias (Figura 2A). Por lo tanto, ΔT_2 es directamente proporcional a la cantidad de bacterias y a su actividad metabólica, pues a mayor número de bacterias, mayor actividad metabólica y menor cantidad de almidón disponible, ya que será consumido (Figura 2B). Estos nanosensores poseen una alta sensibilidad a la hora de detectar actividad metabólica, pues se observan cambios significativos de T_2 incluso cuando la población bacteriana es de 10^2 unidades formadoras de colonias (UFCs), lo cual es muy importante para poder prevenir la septicemia (infección grave y potencialmente mortal causada por la presencia de bacterias en la sangre).

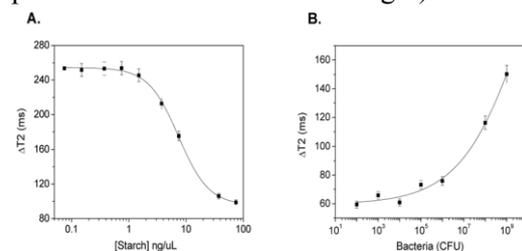


Figura 2. Detección de los niveles de polisacáridos (almidón) y seguimiento de la actividad metabólica bacteriana gracias a la

medición de ΔT_2 , en el ensayo competitivo realizado a partir de nanosensores recubiertos de dextrano. (A) Cuantificación de almidón en medio estéril, y (B) determinación del consumo de almidón debido al metabolismo bacteriano².

Gracias a la habilidad de estos nanosensores para detectar el consumo de polisacáridos debido al metabolismo microbiano, se puede identificar la susceptibilidad antimicrobiana y determinar la CMI de un determinado antibiótico. Para ello, se realiza una serie de ensayos competitivos, adicionando en cada uno una concentración de antibiótico distinta, en orden creciente. En la figura 3A, se muestran los resultados de un ensayo realizado para determinar la susceptibilidad de una determinada cepa de *E. coli* al antibiótico ampicilina; como podemos observar, dicha cepa es sensible al antibiótico, pues la utilización de almidón y el crecimiento de las bacterias se ven inhibidas a concentraciones mayores de 8 μg , lo cual se demuestra por los bajos valores de ΔT_2 a estas concentraciones; por lo tanto, la CMI sería 8 μg . En la Figura 3B, aparecen representados los resultados de un ensayo realizado con el mismo fin que el anterior, pero para el patógeno *Serratia marcescens*; en este caso, la bacteria era resistente a este antibiótico, pues los valores de ΔT_2 fueron siempre muy elevados, si los comparamos con los obtenidos al realizar el ensayo en medio estéril. En comparación con las técnicas tradicionales de evaluación de susceptibilidad antimicrobiana, como es el ensayo de turbidez, los nanosensores son mucho más rápidos (2,5 horas en vez de 24 horas) y necesitan menor cantidad de muestra (10 μl en vez de 2 ml), entre otras muchas ventajas.

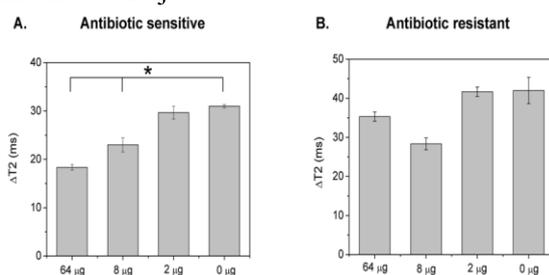


Figura 3. Determinación de la susceptibilidad o resistencia de *E. coli* (A) y *Serratia marcescens* (B) al antibiótico ampicilina, con nanosensores recubiertos de dextrano².

Nanosensores recubiertos de sílice y conjugados con Con A

Estos novedosos nanosensores magnéticos son similares a los anteriores, pero están recubiertos de sílice y conjugados directamente con Con A, de forma que los ensayos que se realizan con ellos son no competitivos² (Figura 4). De esta forma, se facilita el proceso de medición de los niveles de almidón en la solución, pues ya sólo se deben adicionar los nanosensores a la solución con bacterias y almidón, y se reduce por tanto, el tiempo y coste invertido en él.

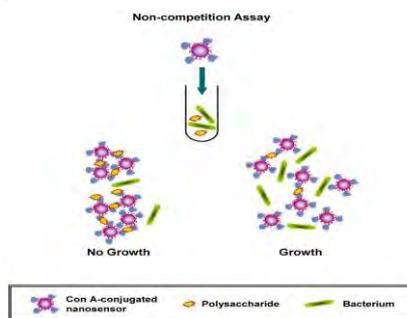


Figura 4. Modelo de ensayo no competitivo para determinar la susceptibilidad antimicrobiana, utilizando para ello nanosensores recubiertos de sílice y conjugados con Con A².

Perspectivas futuras

Los expertos en la materia prevén la rápida utilización de estos nanosensores basados en la relajación magnética en las clínicas y farmacéuticas, pues agilizarían la toma de decisiones clínicas y facilitarían el descubrimiento de posibles agentes antimicrobianos.

Referencias

- ¹. MedLine Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007261.htm>
- ². Kaittanis C, Nath S, Perez JM. "Rapid nanoparticle-mediated monitoring of bacterial metabolic activity and assessment of antimicrobial susceptibility in blood with magnetic relaxation". *PLoS One*. 2008 Sep 23;3(9):e3253.

³. Perez JM, Josephson L, O'Loughlin T, Högemann D, Weissleder R. "Magnetic relaxation switches capable of sensing molecular interactions". Nat

Biotechnol.2002 Aug; 20(8):816-20. Epub 2002 Jul 22.



Artículo realizado por Ana Belén Iglesias Romero

NANOSENSORES PONEN FIN AL "JUEGO DEL ESCONDITE"

Un reciente artículo publicado en Abril de 2012 hace pensar que los microorganismos patógenos intracelulares tienen sus días contados en cuanto a evasión de los métodos de detección se refiere. Un sistema de detección basado en nanosensores parece ser capaz de descubrir patógenos intracelulares de una forma rápida y con una elevada sensibilidad y especificidad.

Palabras clave Nanotecnología, Nanosensores, patógeno intracelulares, detección, *Mycobacterium tuberculosis*.

La patogénesis causada por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* radica en la capacidad de supervivencia de estos microorganismos en el interior de células hospedadoras, como macrófagos y células dendríticas. Este modo de infección impide la detección y, consecuentemente, el correcto diagnóstico y el tratamiento adecuado, permitiendo así la expansión del patógeno por el cuerpo.

Los inmunoensayos serológicos no son capaces de detectar patógenos intracelulares en los fluidos biológicos, como la sangre, ya que estos microorganismos se encuentran escondidos en el interior de células; por esta razón, para identificar al patógeno, es necesario aislar células infectadas y proceder a la extracción de ADN para, finalmente, realizar una reacción de amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con marcadores genómicos específicos. Aunque la PCR es un método altamente específico y sensible, se trata de un método laborioso y largo que, además, requiere de muestras

puras de ADN; por ello, muestras biológicas complejas como biopsias o muestras de sangre requieren de un largo procesamiento.

Una metodología alternativa para la detección de patógenos intracelulares consiste en el aislamiento de linfocitos infectados para su posterior crecimiento en cultivo de forma previa a la PCR. Pese a tratarse de un método muy efectivo (particularmente cuando estos patógenos se encuentran en bajo número), se trata de un método con algunos inconvenientes: los métodos de cultivo de bacterias requieren de mucho tiempo (incluso semanas), lo cual sería inviable si estamos hablando de detectar una infección en un organismo donde la rapidez del diagnóstico es de vital importancia; algunos patógenos además no crecen en cultivo etc. Por todo ello, se requieren nuevas tecnologías capaces de detectar estos patógenos tan rápido como sea posible. **Es en este punto es donde entra en juego la nanotecnología**, que aprovecha las propiedades electrónicas, magnéticas y luminiscentes que algunos

materiales exhiben al interactuar de forma específica con un marcador biológico. Entre los nanomateriales más prometedores nos encontramos con los **nanosensores magnéticos “MRS”**, éstos se componen de nanopartículas de óxido de hierro recubiertas de polímeros, sobre los cuales se conjugan ligandos de afinidad para facilitar la unión y la detección magnética de una diana específica. **Tras la unión específica, se producen cambios en la señal de resonancia magnética (MRS), en concreto en el tiempo de relajación (T_2), de la muestra;** el método MRS se basa en el efecto que el campo magnético inducido por la nanopartícula ejerce sobre cientos de miles de moléculas de agua que rodean la nanopartícula; este efecto resulta en una amplificación de la señal, permitiendo una detección con elevada sensibilidad incluso en un medio turbio y mínimamente procesado, sin necesidad de una amplificación posterior como ocurría en los métodos de detección de PCR y ELISA (inmunoensayo). Además, los cambios producidos en T_2 , correlacionan con la concentración de diana en la muestra. Así pues, partiendo de estos nanomateriales y sus propiedades, se han desarrollado los hMRS, que consisten en un sistema de nanopartículas que hacen variar (aumentándolo), el parámetro T_2 (recordemos que este parámetro se relacionaba con cambios en la señal de resonancia magnética de la muestra), tras su unión con un marcador genómico específico de bacteria. Un ejemplo concreto de esta técnica es la utilidad de estos nanosensores para detectar la presencia del patógeno intracelular *Mycobacterium avium* paratuberculosis. La elección del ejemplo se debe a que se trata de un patógeno intracelular de muy bajo crecimiento (varios meses), que además, posee una relevancia clínica enorme debido a que dicho patógeno es el causante de la enfermedad de Johne en ganado vacuno

(infección intestinal) y además se ha visto que está implicada en la aparición de la enfermedad de Crohn en humanos.

Estos nanosensores portan un oligonucleótido complementario a una secuencia específica y muy conservada en estos patógenos. La utilidad de esta herramienta en la detección de patógenos intracelulares se ha demostrado a través de una serie de experimentos que se resumen a continuación:

-Es bien sabido que calentar una muestra de leucocitos da lugar a la salida del patógeno de los compartimentos intracelulares, como los fagosomas, debido a la formación de poros en las membranas de las células huésped; una vez expuesto a altas temperaturas, la integridad estructural del patógeno se ve afectada dando lugar a la salida del ADN genómico hacia la fase acuosa. Los nanosensores que aquí se presentan, son capaces de soportar elevadas temperaturas y de unirse a su secuencia diana en una muestra sin procesar induciendo un aumento de la señal de resonancia magnética de la muestra que permite identificar la presencia del patógeno en un corto periodo de tiempo.

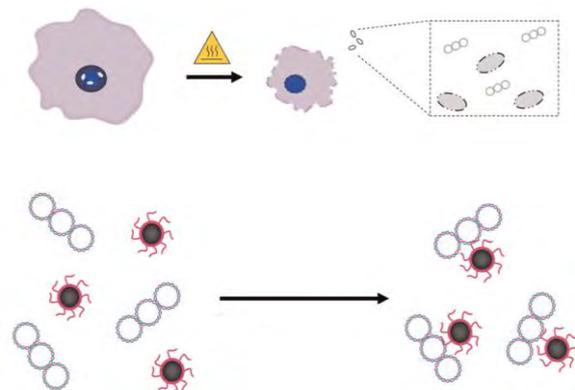


Figura 1. En esta imagen se esquematiza como el aumento de temperatura de la muestra induce la salida del patógeno intracelular así como la salida de su ADN genómico. En la parte inferior se esquematiza cómo el sistema de nanosensores hMRS reconoce una secuencia diana específica ¹.

-Con el fin de probar la sensibilidad y especificidad del sistema, se demostró que

era posible identificar la presencia de una diana específica en una muestra “contaminada” por microorganismos de la misma familia.

-También se vio que el resultado del análisis de una muestra de ADN aislada, obtenida por un elaborado protocolo de purificación, era prácticamente idéntica al obtenido con otro en la que la muestra había sido procesada durante 30 minutos; lo cual mostró la “capacidad todo-terreno” de estos nanosensores.

-Con el fin de comprobar la utilidad en muestras reales, se tomaron muestras clínicas de pacientes con enfermedad de Crohn y se compararon los resultados obtenidos a partir del análisis por PCR, usando muestras con un largo procesamiento previo, ya que no puede realizarse en muestras “crudas”, frente al sistema de nanosensores hMRS (sin apenas procesamiento de la muestra). El resultado mostró que el sistema hMRS era capaz de detectar correctamente todas las muestras, mientras que con la PCR apareció un falso negativo (muestra positiva que el sistema identifica erróneamente como negativa), debido a las bajas cantidades de patógeno en la muestra. De esta forma, se demostró que la elevada especificidad del sensor facilitaba la detección del patógeno intracelular *Mycobacterium avium* paratuberculosis en muestras de sangre e incluso biopsias. En el caso de muestras de ganado el resultado fue igualmente satisfactorio, estos nanosensores mostraron un incremento de la señal magnética en todos los tejidos provenientes de animales infectados. En ambos casos se utilizaron controles que determinaban el umbral de un resultado positivo o negativo de la infección.

En definitiva, los datos que se tienen hasta el momento de estos nanosensores en la detección de un determinado patógeno intracelular, hacen pensar que estos sistemas son capaces de detectar la

presencia de patógenos intracelulares como *Mycobacterium avium* paratuberculosis de forma rápida y con gran fidelidad y sensibilidad. Este sistema podría ser adaptado para la detección de diferentes patógenos, y ser trasladados al uso clínico para permitir una rápida detección que proporcione información clínica útil para un tratamiento exitoso.

A continuación se muestra un resumen general del sistema descrito:

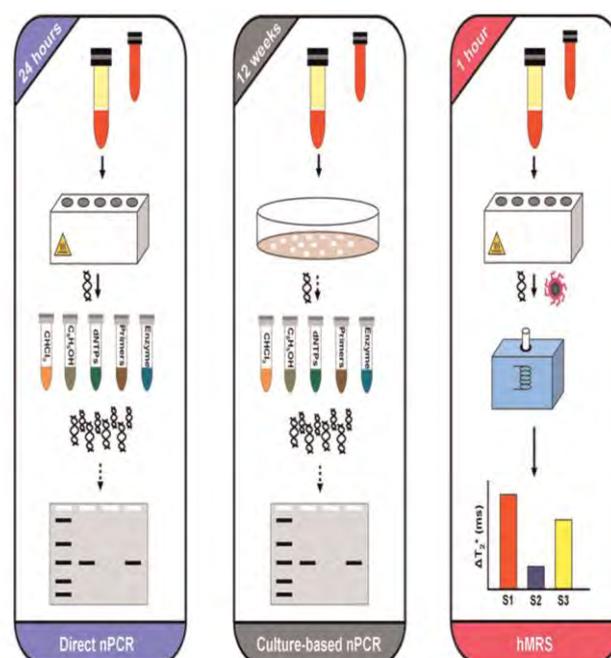


Figura 2. En esta imagen se muestra una comparativa entre los 2 métodos actuales de detección (PCR directa y PCR tras cultivo) y el sistema de nanosensores desarrollado. Asimismo, se compara el tiempo empleado en cada uno de los análisis (24 horas, 12 semanas y 1 hora respectivamente), así como la visualización de un resultado positivo o negativo en cada caso ¹.

¹Charalambos Kaittanis, Hamza Boukhriss, Santimukul Santra, Saleh A. Naser y J. Manuel Perez. “Rapid and Sensitive Detection of an Intracellular Pathogen in Human Peripheral Leukocytes with Hybridizing Magnetic Relaxation Nanosensors”. *Plos One* Abril 2012.



José Carlos Luque Villalta.

POLIETILENGLICOL: “LA CAPA DE INVISIBILIDAD” PARA LAS NANOPARTICULAS.

El desarrollo de fármacos asociados a nanopartículas es el futuro, pero nuestro sistema inmune es una gran barrera a superar. Queremos dar a conocer una de las distintas formas que existen de recubrir las nanopartículas, y hacer que estas se vuelvan “invisibles”, al menos durante un tiempo. Con este método las nanopartículas pueden llegar a su diana terapéutica y cumplir su función, sin ser reconocidas como extrañas por el organismo y entonces eliminadas. El método usado es la pegilación, que es la unión de Polietilenglicol a una molécula, en este caso a una nanopartícula.

Palabras clave Polietilenglicol (PEG), sistema inmune, invisible, nanopartículas, Pegilación.

El desarrollo de fármacos asociados a nanopartículas puede llegar a revolucionar el tratamiento de la enfermedad, llevando el fármaco a su diana de forma controlada y segura. Pero nos encontramos con un problema a la hora de aplicar estos fármacos asociados, y ese problema se llama Sistema Inmune, concretamente el sistema complemento y las opsoninas. Las opsoninas son proteínas presentes en el suero de la sangre que rápidamente se unen a nanopartículas (que a “ojos” de nuestro organismo son agentes extraños), este reconocimiento permite a los macrófagos que forman parte del sistema mononuclear fagocítico (MPS) reconocerlas con facilidad y eliminar estos dispositivos de administración de fármacos (las nanopartículas) antes de que puedan realizar su función terapéutica.⁽⁷⁾ Por tanto, tenemos que superar de alguna manera esta barrera ya que si no, será

imposible llevar los fármacos asociados a las nanopartículas. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado varios métodos, basados en el revestimiento de la superficie de los nanomateriales, con el objetivo de enmascararlos o camuflarlos, es decir ocultarlos de los macrófagos y evitar así su destrucción y por consiguiente la falta de eficacia del fármaco.

De estos métodos, el preferido es la adsorción o injerto de polietilenglicol (PEG) a la superficie de las nanopartículas puesto que el PEG es barato, versátil y está aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) para muchas aplicaciones; Además de tener baja toxicidad, PEG es un poliéter diol lineal que exhibe un bajo grado de inmunogenicidad y antigenicidad.^{(2) (3)}

Las ventajas que presenta la adición de PEG a la superficie de las nanopartículas

son variadas, como por ejemplo, se produce un incremento en la circulación sanguínea, por lo que las nanopartículas estarán durante más tiempo en sangre para realizar su función; Otra característica es que reduce las fuerzas de Van der Waals y por tanto reduce la interacción entre nanopartículas, impidiendo la agregación de las mismas y por tanto evitando que se formen trombos, además puede llegar a mejorar la estabilidad de las nanopartículas; Por ello la administración de fármacos por esta vía es segura.⁽²⁾ Este método crea una capa protectora hidrófila alrededor de las nanopartículas que es capaz de impedir la absorción de proteínas opsoninas a través de fuerzas de repulsión, permitiendo que las nanopartículas permanezcan más tiempo en sangre, y evitando la opsonización y la posterior eliminación de las mismas. Figura 1.^{(2) (4)}

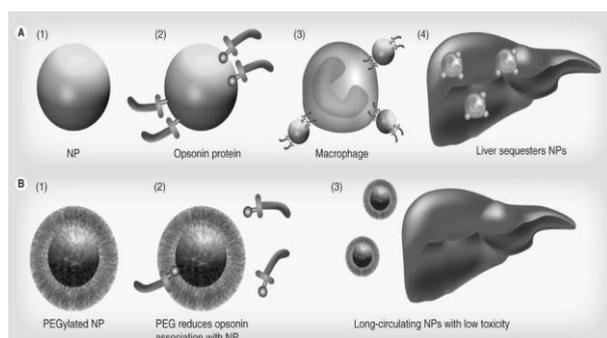


Figura 1. Podemos ver como las nanopartículas que no están envueltas son opsonizadas y eliminadas en el hígado(A). Mientras las que sí están envueltas en PEG no son opsonizadas y por tanto no son eliminadas (B) Referencia ⁽²⁾

El proceso mediante el cual las partículas son recubiertas por PEG, se denomina Pegilación, este proceso se basa simplemente en la decoración de la superficie de la partícula mediante el injerto, atrapando, o adsorbiendo cadenas de polietilenglicol.⁽⁴⁾ Si la densidad del injerto es baja el PEG se considera que es en régimen de seta mientras que, si la densidad es elevada el PEG se considera en el régimen de cepillo. La densidad de injerto perfecto

se encuentra exactamente entre el régimen de seta y el de cepillo. Figura 2.

La manera en la que PEG se encuentra en la superficie del nanomaterial y puede evitar la unión de las opsoninas al mismo, se puede explicar de la siguiente forma: las opsoninas y otras proteínas son atraídas hacia la partícula por distintas fuerzas (como por ejemplo Van Der Waals), al encontrarse con las cadenas en superficie de PEG, se comprimen dichas cadenas, y dicha compresión obliga a las cadenas a tomar una conformación de energía mayor, este cambio crea una fuerza opuesta repulsiva que equilibra o incluso repele la fuerza que ejerce la opsonina sobre PEG.

Hay que señalar que para que la repulsión se produzca el grosor de la capa de PEG tiene que superar un mínimo y a veces es difícil controlarlo, el espesor de la capa está relacionado con otros factores como el peso molecular de PEG o la densidad de superficie de la cadena.⁽⁴⁾

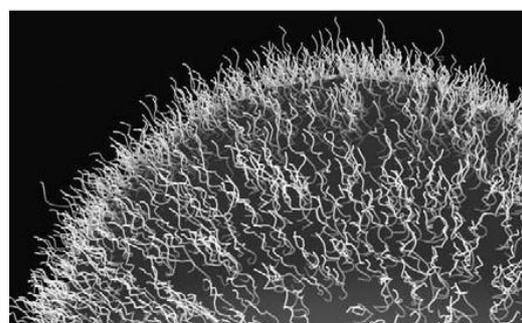


Figura 2. Superficie de nanopartícula altamente recubierta por cadenas de PEG. Régimen cepillo. Referencia ⁽⁴⁾

Aunque parece un método estupendo, se han encontrado ciertos problemas asociados a los liposomas.

En algunos tratamientos, se necesita la administración repetida de algún fármaco, y se ha visto que una primera inyección intravenosa de liposomas pegilados cumple totalmente su función, pero si unos pocos días después volvemos a inyectar los liposomas pegilados pierden sus

características, circulan rápidamente y se acumulan en el hígado para ser eliminados, es decir, aún llevando PEG en su superficie, son reconocidos por el sistema inmune. ⁽¹⁾

Esto puede ser debido a que la primera inyección de liposomas induce respuestas de IgM contra el PEG, y dicha producción es importante para desencadenar la transformación de una dosis inyectada posteriormente, haciéndola inefectiva. ⁽⁶⁾

Otro posible inconveniente que podemos encontrar, es que cuando se produce el recubrimiento, puede que se dificulte la liberación del fármaco y la interacción célula diana y por lo tanto puede ser un obstáculo en la realización de la respuesta terapéutica, pero se han hecho intentos para mejorar la eficacia terapéutica de nanopartículas estabilizadas por medio de desprendimiento, es decir, una pérdida del recubrimiento después de la llegada al lugar de destino. ⁽⁵⁾

Por tanto, podemos concluir diciendo que una de las maneras más usadas que tenemos a nuestra disposición para volver sigilosas o invisibles a las nanopartículas frente al sistema inmune, es la envoltura con PEG que les proporciona a las mismas distintas características y ventajas además de un entorno hidrófilo, y aunque posea algún inconveniente como el que hemos visto en los liposomas, puede ser mejorado o corregido con el tiempo.

Referencias

(1) Ishida, T., & Kiwada, H. (2008). Accelerated blood clearance (ABC) phenomenon upon repeated injection of PEGylated liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 354(1-2), 56–62. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.11.005

(2) Jokerst, J. V., Lobovkina, T., Zare, R. N., & Gambhir, S. S. (2011). Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine (London, England)*, 6(4), 715–728. doi:10.2217/nmm.11.19

(3) Moghimi, S. M. (2002). Chemical camouflage of nanospheres with a poorly reactive surface: towards development of stealth and target-specific nanocarriers. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1590(1-3), 131–139.

(4) Owens, D. E., 3rd, & Peppas, N. A. (2006). Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 307(1), 93–102. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.10.010

(5) Romberg, B., Hennink, W. E., & Storm, G. (2008). Sheddable Coatings for Long-Circulating Nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 25(1), 55–71. doi:10.1007/s11095-007-9348-7

(6) Wang, X., Ishida, T., & Kiwada, H. (2007). Anti-PEG IgM elicited by injection of liposomes is involved in the enhanced blood clearance of a subsequent dose of PEGylated liposomes. *Journal of Controlled Release*, 119(2), 236–244. doi:10.1016/j.jconrel.2007.02.010

(7) Zolnik, B. S., González-Fernández, Á., Sadrieh, N., & Dobrovolskaia, M. A. (2010). Nanoparticles and the Immune System. *Endocrinology*, 151(2), 458–465. doi:10.1210/en.2009-1082



Artículo realizado por
Elisa Mª Domínguez
Domínguez.

NANODIAMONDS

Los Nanodiamonds (NDs), son nanopartículas pertenecientes a la familia de materiales nanométricos del carbono. En los últimos años, estas nanopartículas de carbono están adquiriendo, gracias a sus excelentes propiedades físicas y químicas, un gran interés en biomedicina y en otras áreas de aplicación, como en la industria mecánica y electrónica.

Palabras clave *Nanodiamonds (NDs), detonación, biocompatibilidad, fluorescencia, modificación superficial.*

Introducción.

Los NDs son nanopartículas de carbono con una estructura octaédrica truncada de aproximadamente 2-8 nm de diámetro; aunque pueden agregarse y alcanzar los 200nm [Figura 1].

Estas nanopartículas de carbono fueron descubiertas por el ejército soviético en 1963, quien las encontró por primera vez en el humo generado tras la detonación de un explosivo llamado mezcla B. Este nuevo descubrimiento se mantuvo en secreto durante muchos años y no fue hasta la década de los noventa cuando estos nanomateriales empezaron a producirse a gran escala, y a ser usados en investigación. A partir de este momento, una serie de avances importantes (descubrimiento de nuevas propiedades) hicieron generar un gran interés por este nanomaterial.

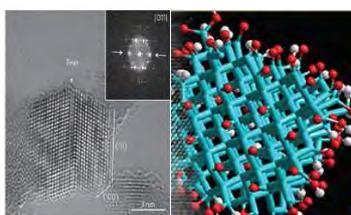


Figura 1. Estructura de los NDs¹.

Obtención de NDs.

En la actualidad se han desarrollado numerosas técnicas para la obtención de NDs, como son la técnica de detonación, ablación láser, molienda de bolas de alta energía a elevada temperatura y presión (HPHT), CVD, radiación con iones de grafito, irradiación de iones carbono “onions”, entre otras muchas. De todas estas técnicas, la más barata y por ello la más empleada es la técnica de detonación. Esta técnica, consiste en la detonación de una mezcla deficiente en oxígeno, 60% en peso de trinitrotolueno (TNT) y 40% en peso de hexógeno (RDX), en el interior de una cámara metálica cerrada llena de un gas inerte (N₂, CO₂) o de H₂O sólida o líquida como refrigerante (síntesis seca o húmeda respectivamente). [Figura 2]. Tras la recolección de los NDs, del fondo y las paredes de la cámara; estos tienen que ser purificados.

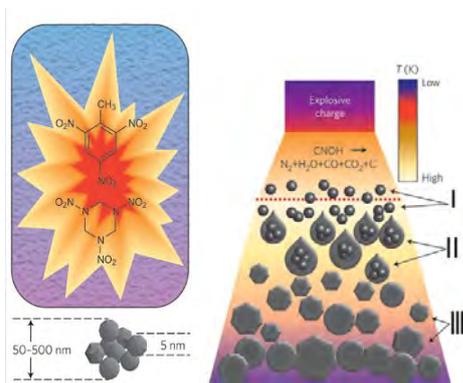


Figura 2. Técnica de detonación para la obtención de NDs. En la figura se representa la detonación-proyección-propagación de la onda; (I) formación de nanoclusters de carbono; (II) coagulación en nanogotas líquidas; (III) cristalización y crecimiento de NDs².

La purificación, es un paso importante para eliminar las impurezas generadas durante el proceso de obtención. Existen varias técnicas de purificación, pero la que resulta más ecológica es la técnica basada en la oxidación por aire o aire enriquecido con ozono a altas temperaturas. Ésta técnica, al mismo tiempo, permite eliminar diversos grupos funcionales presentes en la superficie de los NDs, consiguiéndose así una unificación química de la superficie (se evita agregación de NDs). [Figura 3].

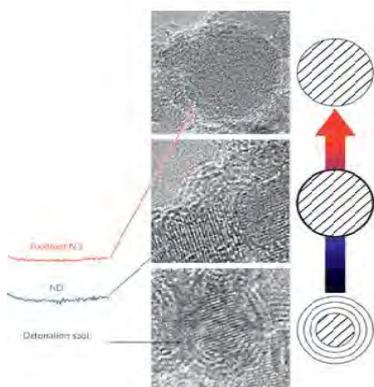


Figura 3. Esquema purificación mediante la técnica de oxidación³.

El rendimiento en NDs, por tanto, va a depender exclusivamente de las condiciones de síntesis y, más concretamente, de la capacidad del medio refrigerante (agua, aire, CO₂) en el interior de la cámara.

Propiedades NDs.

Los NDs poseen propiedades propias del diamante, como estabilidad química, elevada pureza, rigidez, fuerza; y además presentan las características de los materiales nanométricos como pequeño tamaño, gran superficie y alta capacidad de adsorción. Todo esto junto con otras propiedades importantes de los NDs, como la biocompatibilidad, baja-nula toxicidad y sus propiedades ópticas (fluorescencia), hace que estos nanomateriales estén despertando un gran interés en biomedicina.

La baja-nula toxicidad de los NDs ha sido comprobada mediante diversos estudios de citotoxicidad in vitro y de toxicidad in vivo llevados a cabo en ratón. Esta propiedad hace que los NDs estén desbancando a otros nanomateriales derivados del carbono, como los nanotubos.

Las propiedades fluorescentes típicas de los NDs, se deben a la formación de los centros nitrógeno-vacante (N-V) [Figura 4]. Estos centros pueden obtenerse mediante la irradiación de NDs con partículas de alta energía (electrones, protones, iones helio) seguido por vacío de recorrido a 600-800°C. Hasta ahora estas propiedades se daban principalmente en NDs obtenidos por la técnica HPHT; sin embargo, en la actualidad se ha podido comprobar que los NDs obtenidos por la técnica de detonación, presentan luminiscencia intermitente en NDs de 5nm y luminiscencia estable en NDs de 20nm, asociada a los centros N-V. Esto hace pensar que tanto la cantidad de nitrógeno en los precursores como las condiciones de refrigeración, influyen en la generación de centros N-V y por tanto en las propiedades fluorescentes de estos nanomateriales.

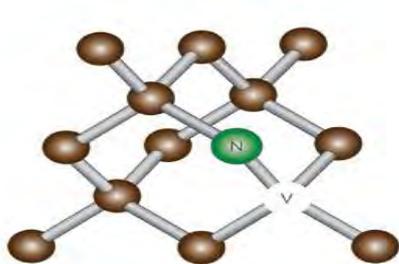


Figura 4. Centros N-V nanodiamonds⁴.

Los NDs [Figura 5], por tanto, combinan las ventajas de los Quantum dots (tamaño pequeño, alta fotoestabilidad, fluorescencia multicolor) con la biocompatibilidad, no toxicidad y propiedades de superficie; propiedades que ponen de manifiesto el gran interés que están despertando estos nanomateriales para su utilización en la obtención de imágenes in vivo.

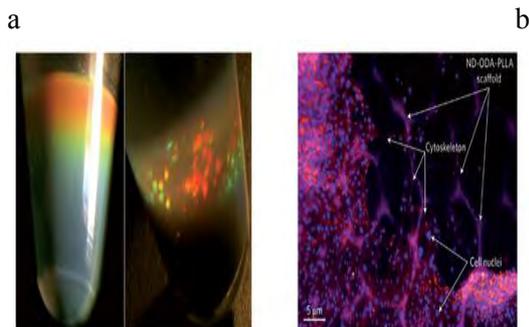


Figura 5. a) Fluorescencia de NDs. b) microscopía confocal de fluorescencia de un cultivo de osteoblastos, mediante el empleo de NDs⁵.

Otra propiedad interesante presentada por los NDs, es la posibilidad de unir distintos grupos funcionales a su superficie [Figura 6], permitiendo así la funcionalización de la misma, sin que esto implique una pérdida de sus propiedades. Además, con ello también se consigue evitar los problemas de agregación presentado por estos nanomateriales.

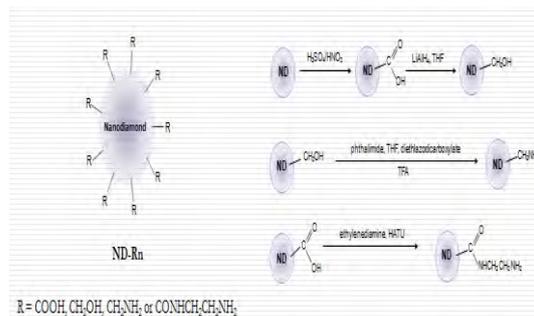


Figura 6. Estrategias para la modificación superficial y funcionalización de NDs⁶.

Con el tiempo, un mayor conocimiento de su estructura y de sus propiedades, permitirá el desarrollo de técnicas de obtención mejoradas; lo que conducirá a un aumento en la producción de estos nanomateriales.

Referencias.

¹Vadym Mochalin, Senior Researcher, and Yury Gogotsi. Nanodiamonds exhibit blue fluorescence. *Journal of the American Chemical Society*.2009.

²Danilenko, V. V. in *Synthesis, Properties and Applications of Ultrananocrystalline Diamond*. Proceedings of NATO Advanced Research Workshop. Springer. 2005.

³Vadym N. Mochalin, Olga Shenderova, Dean HO and Yury Gogotsi. The properties and applications of nanodiamonds. *Nature nanotechnology*. Diciembre 2011. Disponible en: <http://www.nature.com/nnano/journal/v7/n1/full/nnano.2011.209.html#/access>

⁴Igor Aharonovich, Andrew D. Greentree and Steven Praver. Diamond photonics. *Nature Photonics*.2011. Consultado el 25 de Abril de 2012. Disponible en: http://www.nature.com/nphoton/journal/v5/n7/fig_tab/nphoton.2011.54_F1.html

⁵Casey A, Davoren M, Herzog E. et al. Probing the interaction of single walled carbon nanotubes within cell culture medium as a precursor to toxicity testing. *Carbon*. 2007

⁶Minyung Lee. Nanodiamonds. Nanodiamonds Laboratory, Division of Nanosciences, Ewha Womans University.

⁷Ying Zhu, Jing Li, Wenxin Li Yu Zhang, Xiaofeng Yang, Nan Chen, Yanhong Sun, Yun Zhao, Chunhai Fan and Qing Huang. The Biocompatibility of Nanodiamonds and Their Application in Drug Delivery Systems. *Theranostics*. 2011. Disponible en:



Artículo realizado por Isabel A. Domínguez Domínguez.

APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LOS NANODIAMANTES: TRANSPORTE DE FÁRMACOS.

Los nanodiamantes (NDs) son nanomateriales que se caracterizan por presentar alta biocompatibilidad, nula toxicidad y buenas características superficiales, lo que hace que estos nanomateriales puedan ser fácilmente conjugados con una gran variedad de moléculas bioactivas. Todas estas características hacen que los NDs tengan un gran interés en aplicaciones biomédicas; tanto en la obtención de imágenes in-vivo como en el transporte de fármacos en el organismo.

Palabras clave Nanodiamonds (NDs), aplicaciones biomédicas, transporte de fármacos, doxorubicina, clúster.

Introducción

Las excelentes propiedades físicas y químicas de los NDs han hecho que estos nanomateriales sean empleados en aplicaciones muy diversas, que van desde su empleo como lubricante de motores, cromatografía, espectroscopía de masas, y obtención de imágenes por RMN, hasta su empleo en el transporte de fármacos.

Este artículo se va a centrar principalmente en las aplicaciones biomédicas de estos nanomateriales, y cómo mediante su empleo se va a poder mejorar la administración de fármacos anticancerosos.

Transporte de fármacos: NDs.

Los NDs se están comenzando a estudiar para el transporte de fármacos en el organismo, ya que penetran fácilmente a través de las membranas celulares, permiten unir en su superficie, de forma covalente o no covalente, péptidos, proteínas, ADN, fármacos; facilitando el transporte de los

mismos al interior celular [Figura 1]. Todo esto, junto con sus excelentes propiedades físicas y químicas, baja-nula toxicidad y buena biocompatibilidad; han hecho que los NDs estén sustituyendo a otros nanomateriales empleados para este fin.

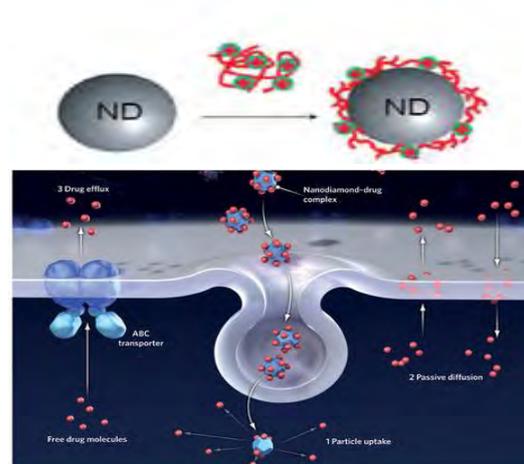


Figura 1. Unión de fármaco en la superficie de NDs y penetración a través de las membranas celulares¹.

Hasta el momento, se han desarrollado dos mecanismos de transporte de fármacos basados en el empleo de NDs:

1.- Montaje de NDs sobre un sustrato químico que permita la interacción del fármaco en 2D: estas películas de NDs se realizan mediante un proceso de autoensamblaje; en el que el polímero es depositado sobre un vidrio al que posteriormente se le añaden los NDs-drogas. Estos sistemas han sido sometidos a numerosos estudios de expresión génica, fragmentación MTT y de ADN, demostrando en los tejidos efectos tóxicos reducidos. Algunos ejemplos de este mecanismo son el NDs-PLL (vidrio de poli-lisina) [Figura 2] y NDs-polímero Parylene C. Estudios realizados en ratón con este último para el transporte de un fármaco antitumoral, doxorubicina (DOX), han demostrado que este sistema permite una administración más segura (menor toxicidad) y una liberación prolongada del fármaco (aproximadamente de un 1 mes).

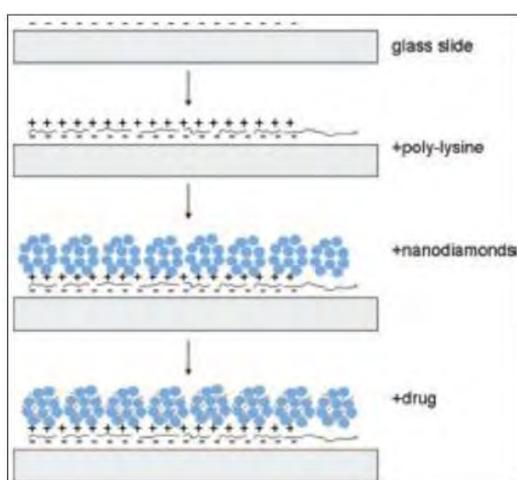


Figura 2. Esquema mecanismo de transporte de fármacos basado en el anclaje de NDs- fármaco sobre placa de vidrio PLL².

2.- Clúster NDs [Figura 3]: Este método consiste en cargar de forma no covalente el fármaco sobre el clúster de NDs.

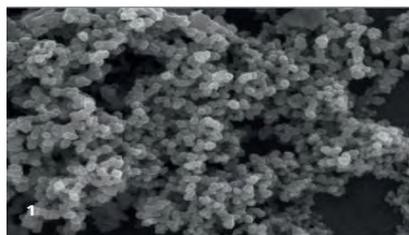


Figura 3. Clúster de NDs⁴.

Estos sistemas han demostrado que actúan como blindaje de fármacos quimioterapéuticos. Propiedad que resulta interesante, ya que con ello se evitaría la afectación de células sanas en tratamientos antineoplásicos, evitándose así los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos. También se ha podido comprobar que estos sistemas permiten una liberación controlada del fármaco y, además, que la asociación de NDs-DOX permite, con dosis más bajas del fármaco, obtener efectos antitumorales más potentes [Figura 4]. La reducción de la dosis proporcionada por estos sistemas, permitirá una mejora en el perfil de seguridad de fármacos anticancerosos.



Figura 4. En la imagen se observa el efecto antitumoral de la doxorubicina (100µg, 200 µg) y de los clúster NDs- doxorubicina (100µg, 200 µg). Se puede observar como el complejo NDs-DOX mejora el efecto antitumoral incluso a dosis más baja de DOX³.

Otras aplicaciones biomédicas de NDs.

-Bioingeniería de tejidos: la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa son áreas de gran interés por su capacidad de regenerar tejidos dañados.

Los NDs, por sus propiedades mecánicas, biocompatibilidad, posibilidad de modificaciones químicas superficiales y

capacidad para transportar una gran variedad de sustancias bioactivas, son buenos candidatos para la fabricación de matrices extracelulares (MEC) multifuncionales.

En la actualidad se están desarrollando MEC mediante la asociación de NDs-OAD-PLLA, evitándose así los problemas de soporte que presenta dicho polímero (PLLA). Además investigadores de la Universidad de Alabama en Birmingham creen que el revestimiento con NDs de prótesis articulares de aleaciones metálicas, podrían reducir el desgaste, disminuyendo así la inflamación y el dolor causado por las partículas de desecho generadas.

-Imágenes biomédicas: las excelentes propiedades fluorescentes de los NDs junto con su pequeño tamaño y biocompatibilidad, los hacen especialmente adecuados para la obtención de imágenes in-vivo. [Figura 5].

En la actualidad, se están desarrollando sistemas que permitan el empleo de estos nanomateriales para la obtención de imágenes biomédicas en humanos.

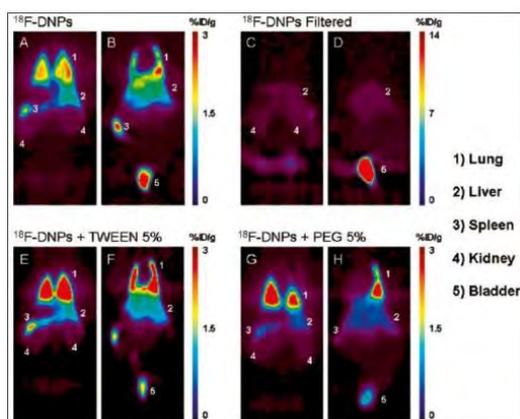


Figura 5. Imagen in vivo, obtenidas mediante el empleo de NDs, de distintos órganos de ratón⁵.

-Proteínas glomerulares: se cree que las características presentadas por los NDs pueden ser adecuadas para que estos nanomateriales, mediante modificaciones

superficiales, puedan imitar a las proteínas globulares. A día de hoy, se está estudiando la posibilidad de crear nucleosomas artificiales.

En un futuro, el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan un estudio más exhaustivo de la estructura y de las propiedades químicas de superficie de estos nanomateriales, permitirán el desarrollo de nuevas y mejores aplicaciones.

Referencias.

¹Vadym N. Mochalin, Olga Shenderova, Dean HO and Yury Gogotsi. *The properties and applications of nanodiamonds. Nature nanotechnology. Diciembre 2011.* Disponible en: <http://www.nature.com/nano/journal/v7/n1/full/nnano.2011.209.html#/access>

²Huang HJ, Pierstorff E, Osawa E. et al. *Protein-mediated assembly of nanodiamond hydrogels into a biocompatible and biofunctional multilayer nanofilm. ACS Nano. 2008.*[Pubmed].

³Adnan A, Lam R, Chen HN. et al. *Atomistic simulation and measurement of pH dependent cancer therapeutic interactions with nanodiamond carrier. Mol Pharmaceutics. 2011.*[Pubmed].

⁴Fraunhofer institute for nondestructive testing IZFP. *Nanodiamonds- a versatile tool for tuning materials and sensor applications.* Disponible en: <http://www.izfpd.fraunhofer.de/assets/downloads/nanodiamond.pdf>

⁵Ying Zhu, Jing Li, Wenxin Li Yu Zhang, Xiaofeng Yang, Nan Chen, Yanhong Sun, Yun Zhao, Chunhai Fan and Qing Huang. *The Biocompatibility of Nanodiamonds and Their Application in Drug Delivery Systems. Theranostics. 2011.* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326739/?tool=pubmed>

⁶KV Purto, Al Petunin, AE Burov, APPuzyr and Bondar. *Nanodiamonds as carriers for address delivery of biologically active substances.* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894223/?tool=pubmed>



Artículo realizado por Noelia Camacho

PRESENTE Y FUTURO DE LOS NANOTUBOS DE CARBONO

Las propiedades mecánicas, térmicas, eléctricas, químicas y ópticas de los nanotubos de carbono, permiten a estas estructuras formar parte de las tecnologías del presente, pero sobre todo aportarán un gran avance a las del futuro. Esperemos que este futuro no sea muy lejano.

Palabras clave *Nanotubos de carbono (CNTs), SWCNT, MWCNT nanocompuestos, bismaleimida modificada, contador Coulter*

Los nanotubos de carbono (CNTs) son estructuras cilíndricas, compuestas por átomos de carbono dispuestos de forma hexagonal, del mismo modo que si se enrollase una lámina de grafito. Los CNTs pueden clasificarse de dos maneras: nanotubos de carbono de capa simple (SWCNT – *Single Wall Carbon Nanotubes*) y nanotubos de carbono de capa múltiple (MWCNT – *Multiwall Carbon Nanotubes*). Los MWCNT se forman con varios SWCNT concéntricos con diferentes diámetros. [Fig. 1] Ambas estructuras se caracterizan por su diámetro del orden de nanómetros y la longitud variada, desde micras hasta centímetros.

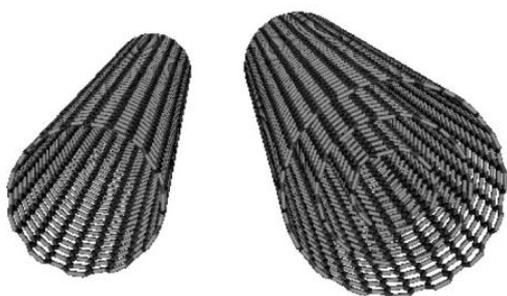


Figura 1. Representación de los nanotubos de carbono SWCNT y MWCNT².

Gracias a las excelentes propiedades de estas nanoestructuras, los CNTs pueden ser utilizados en múltiples aplicaciones, siendo la fabricación de nuevos materiales, la

electrónica y los sensores, las de mayor potencial de mercado y mayor desarrollo. Aunque las aplicaciones en biotecnología y química estén en auge debido a su utilidad en medicina, se consideran tecnologías inmaduras pero con gran potencial de mercado, al igual que la aplicación en energía. También hay que mencionar la mecánica, la fotónica y la instrumentación científica como aplicaciones de los CNTs, aunque con menor potencial de mercado.

En la actualidad, es fácil encontrar nanotubos de carbono en material deportivo [Tabla 1], sin embargo, el desarrollo de otros productos se retrasa debido a los elevados precios de fabricación, la dificultad de producción a gran escala y la reducida capacidad de controlar y manipular las características y propiedades de los CNTs. Este estado intermedio, entre el laboratorio y la industria, debe avanzar para poder beneficiarse de las grandes ventajas que ofrecen los nanotubos de carbono.

PRODUCTO	ESTADO
Bate de béisbol	A la venta
Bicicleta de material compuesto	
Raqueta de tenis	
Raqueta de badminton	
Palo de hockey	

Tabla 1. Productos deportivos a la venta.

Materiales

Los nanotubos de carbono pueden formar nuevos materiales. Las fibras de CNTs son útiles para aprovechar sus propiedades estructurales. Sin embargo, es preferible mezclar los CNTs con otros materiales para transferirles a estos las características que se deseen de los CNTs. Esta síntesis genera nanocompuestos con nuevas propiedades: mecánicas, eléctricas, electrorreológicas³, hidrófobas, ignífugas, ópticas, químicas y/o térmicas.

Las capas de CNTs ultra finas, transparentes y conductoras pueden formar recubrimientos por inmersión y por pulverización, y filtros de vacío⁴. Los filtros pueden estar compuestos por CNTs formando poros incrustados en una matriz. El diámetro nanométrico permite el paso de fluidos, gases e incluso virus a través de ellos, impidiendo el paso de las partículas que deben ser eliminadas. Estos filtros se podrían encontrar en los dispositivos de aire acondicionado⁵.

Otra aplicación de materiales que contienen CNTs son los blindajes o las barreras físicas acústicas, electromagnéticas y contra impactos, siendo la ligereza la característica aprovechada. Por último, hay que destacar otras aplicaciones, como los materiales de los barcos y submarinos, los equipos de protección de los soldados y los materiales aeroespaciales, con CNTs aminados o con bismaleimida modificada⁶.

Electrónica

En electrónica, el número de aplicaciones que pueden tener los nanotubos de carbono es inmenso, debido a la propiedad eléctrica que permite usarlos como conductores o semiconductores. Esto permite sustituir al silicio y otros semiconductores en dispositivos electrónicos además de miniaturizarlos, algo que demanda la electrónica en la actualidad, junto al aumento de la velocidad y la eficiencia. Además, los CNTs fomentan el

aprovechamiento de los efectos cuánticos por su nivel molecular, son excelentes conductores de calor (disipadores) y aumentan la vida útil de los dispositivos por sus propiedades mecánicas y térmicas.

Algunas aplicaciones de los CNTs en electrónica son los nanocircuitos [Fig. 2] ya que podrían generar nuevos microchips más pequeños y más rápidos. Formando electrodos, los CNTs pueden formar parte de las pantallas planas, confiriéndoles varias ventajas: mayor brillo, menos consumo, etc⁷.

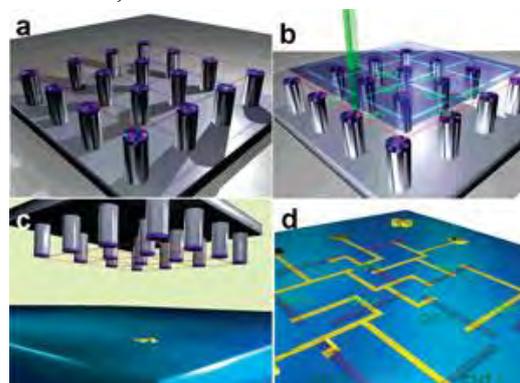


Figura 2. a) Los CNTs crecen sobre una base de silicio. b) Comprobación de las propiedades con Raman. c) Se imprime la placa del circuito. d) Los nanotubos están alineados con los electrodos⁸.

Por último, destacan los dispositivos de memoria fabricados con CNTs, los cuales podrían sustituir a las memorias RAM actuales. Se consiguen así memorias no volátiles, más rápidas, baratas, resistentes a la radiación, con una vida casi ilimitada, gran capacidad de almacenamiento y menor consumo. La tecnología NRAMTM de la empresa Nantero es un ejemplo de esto.

Sensores

Los CNTs pueden ser útiles en la fabricación de pequeños sensores portátiles, rápidos y de bajo consumo. Las variaciones físicas o químicas del entorno provocan cambios en las propiedades del CNT. De esta forma se consiguen diferentes tipos de sensores como: los sensores químicos, que cambian sus propiedades eléctricas

(resistencia y capacidad) al reaccionar con la sustancia a detectar; los sensores mecánicos, que sufren desplazamientos en su estructura atómica y modifican sus propiedades eléctricas al ser sometidos a una fuerza; los sensores térmicos, los cuales cambian su resistencia con la temperatura; y los sensores electromagnéticos que producen corrientes eléctricas.

Biotechnología y química

Los nanotubos de carbono, concretamente los SWCNTs pueden ser utilizados como material de soporte para inmovilizar un catalizador, mejorar su función y estabilizarlo en un ambiente desnaturalizante. Además, los propios CNTs pueden usarse como catalizadores, debido a su potencial redox.

Sin embargo, lo que destaca en este campo son las aplicaciones médicas: liberación de fármacos, diagnóstico por imagen, prótesis, desarrollo y pruebas de nuevos medicamentos y cirugía.

En la liberación de fármacos, los SWCNT son los más apropiados para el diagnóstico del cáncer y la quimioterapia, debido a sus propiedades: atraviesa la membrana celular, tiene una alta capacidad de carga de la droga, se descarga en ambientes con pH específico, puede prolongarse su circulación y su fluorescencia intrínseca, además de presentar propiedades fototérmicas y fotoacústicas.

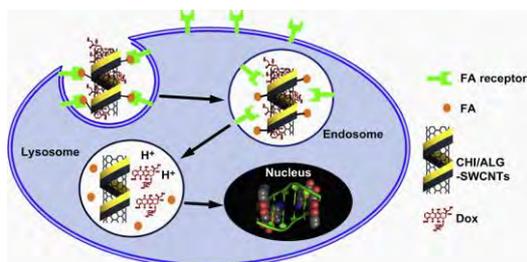


Figura 3. Entrada del SWCNT, cargado con la droga Dox, en la célula cancerígena, que sobreexpresa los receptores folato (FA receptor). El fármaco es liberado en el lisosoma, a bajo pH y se dirige al núcleo para inhibir la transcripción⁹.

Los CNTs parecen útiles como portadores de C¹³ para las pruebas diagnósticas cuando se necesita resonancia magnética “con contraste”. También, pueden usarse como andamiajes en la ingeniería de tejidos, para regenerar hueso, músculo, e incluso tejido neuronal. Por último, su uso en cirugía se debe a los avances en nanorobótica, siendo los CNTs parte de estos dispositivos.

Energía

La tecnología con CNTs es una buena alternativa para el almacenamiento de energía, debido a su elevada superficie específica y su alta resistencia. Se pueden distinguir dos aplicaciones, el almacenamiento de hidrógeno, aunque no esté muy desarrollado y otros materiales siguen presentando mejores ventajas, y los supercondensadores.

El MIT (Massachusetts Institute of Technology¹⁰) ha generado diferentes dispositivos de almacenamiento y aprovechamiento energético que incorporan nanotubos de carbono, como baterías y células solares.

Mecánica

El objetivo de los nanotubos de carbono en este campo es el de transferir las propiedades mecánicas por dispersión de los CNTs en matrices de otros materiales.

Una aplicación curiosa, es el uso de los CNTs incrustados en polímeros para fabricar amortiguadores, ya que aprovechan su gran área de contacto, su baja densidad y su elevada estabilidad térmica. También ha sido estudiada la desalinización del agua a través de los nanotubos de carbono, debido a que estos, al sumergirse en el agua, pueden usarse como canales para filtrarla [Fig. 4].

Fotónica

Gracias a las propiedades ópticas de los CNTs, los SWCNTs son ideales para la fabricación de sistemas totalmente ópticos,

independientes de la electrónica, para así aprovechar mejor el potencial que tiene la luz como onda que transporta a elevada velocidad, una gran cantidad de información. Se utiliza concretamente, la capacidad de los nanotubos de carbono de presentar fotoluminiscencia y ser absorbentes saturables de luz¹¹.

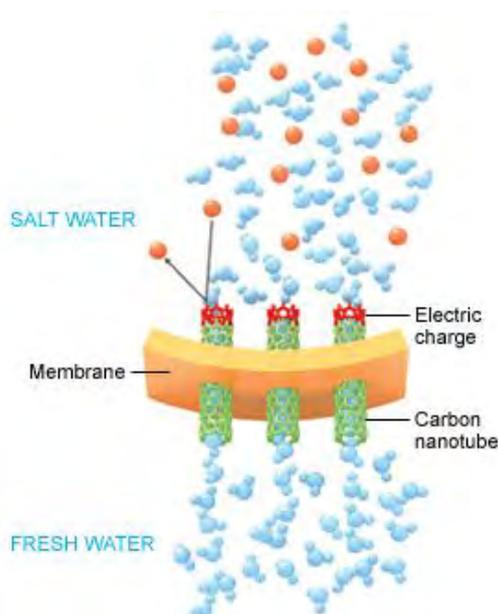


Figura 4. Filtro para desalinizar agua salada¹².

Instrumentación científica

Los nanotubos de carbono parecen útiles en la microscopía de barrido, concretamente en la síntesis de la punta de la sonda. Las características principales que deben tener las puntas, anchura nanométrica, amplia longitud y resistencia, son adaptables a los CNTs, siendo la última la más interesante, ya que las puntas habituales suelen dañarse y tienen una vida muy corta.

Además, un CNT sobre una membrana impermeable puede utilizarse como contador *Coulter*, ya que permite el paso de partículas de tamaño similar al diámetro del nanotubo, permitiendo así su conteo y medición.

Después de la visión general que se ha mostrado, es fácil llegar a la conclusión de que los nanotubos de carbono tienen un gran potencial debido a las múltiples aplicaciones en desarrollo que existen. Esperemos que las investigaciones sigan avanzando y podamos beneficiarnos de las ventajas que ofrecen estos diminutos dispositivos.

Referencias

- ¹. Rivas Martínez, M^a Jesús, Román Gánzer, José, Cosme Huertas, M^a Luisa. *Aplicaciones actuales y futuras de los nanotubos de carbono*. Colección de Informes de Vigilancia Tecnológica madri+d; Número 11 (2007).
- ². http://www-ibmc.u-strasbg.fr/ict/vectorisation/nanotubes_eng.shtml
- ³. *Los fluidos electrorreológicos experimentan cambios en su viscosidad cuando son sometidos a campos eléctricos externos*.
- ⁴. Mónica Jung de Andrade, Márcio Dias Lima, Viera Skákalová, Carlos Pérez Bergmann, Siegmund Roth. *Electrical properties of transparent carbon nanotube networks prepared through different techniques*. *Physica status solidi (RRL) - Rapid Research Letters*; 1(5): 178-180 (2007).
- ⁵. Samsung Electronics CO.2006. *Filter Using Carbon Nanotube*. Jai-Know Lee, Suwon, Young-Saeng Kim, Incheon, Chan-Jung Park, Suwon. US 7,074,260 B2
- ⁶. Aijuan Gu, Guozheng Liang, Dan Liang and Miao Ni. *Bismaleimide/carbon nanotube hybrids for potential aerospace application: I. Static and dynamic mechanical properties*. *Polym. Adv. Technol.*; 18: 835-840 (2007).
- ⁷. http://www.samsung.com/global/business/lcdpanel/newsView.do?news_id=942
- ⁸. <http://www.rsc.org/chemistryworld/news/2007/september/18090701.asp>
- ⁹. Lingjie Meng, Xiaoke Zhang, Qinghua Lu, Zhaofu Fei, Paul J. Dyson. *Single walled carbon nanotubes as drug delivery vehicles: Targeting doxorubicin to tumors*. *Biomaterials*; 33: 1689-1698 (2012).
- ¹⁰. <http://web.mit.edu/>
- ¹¹. *Propiedad de absorber la radiación que se genera en un medio activo hasta que sobrepasa un valor de energía absorbida por encima de la cual el material se vuelve transparente*. (Bachs L. 1988. *Aplicaciones industriales del láser*. Marcombo SA)
- ¹². ngm.nationalgeographic.com/bigidea/09/desalination



Artículo realizado por
Sara Raquel Santana
Hernández

APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LA MEDICINA REGENERATIVA

La nanotecnología es una rama de la ciencia con grandes aplicaciones en el campo de la biomedicina, principalmente en el de la medicina regenerativa. Se puede aplicar para construir matrices estructuradas que sirvan como soporte para el desarrollo de órganos y tejidos artificiales. Asimismo, el uso de nanomateriales supone una ventaja en el proceso de encapsulación anterior a un trasplante celular. Además, se pueden emplear como biosensores que nos informen sobre la localización de las células trasplantadas. Finalmente, la capacidad de unir moléculas a su superficie las hace idóneas para su uso como vector, tanto de fármacos como de genes.

Palabras clave *Nanomedicina, matriz, vector, encapsulamiento, trazabilidad*

Tanto la nanotecnología como la medicina regenerativa pueden parecerse disciplinas propias de una película de Hollywood, pero nada más lejos de la realidad. Durante los últimos años ambos campos han avanzado de forma espectacular, consiguiéndose aplicaciones prácticas verdaderamente sorprendentes. En este artículo se pretenden dar a conocer las aportaciones más importantes de la escala “nano” a la biomedicina, principalmente a nivel de regeneración tisular y bioingeniería de tejidos.

En primer lugar tenemos el encapsulamiento celular. Este procedimiento consiste en introducir las células en una membrana protectora semipermeable que las proteja del sistema inmune y del estrés mecánico cuando se realiza un trasplante. Para ello se han utilizado diversos materiales, como por ejemplo el poli-etilenglicol (PEG), la poli-L-lisina (PLL) o el alginato. Tradicionalmente se ha realizado con la tecnología de microencapsulación, pero si nos vamos a la escala nanométrica y depositamos nanocapas del material sobre

la superficie de las células obtenemos una ventaja importante. Dicha ventaja consiste en que la difusión de los nutrientes y el oxígeno se darán de una manera más sencilla, reduciéndose el volumen de células para encapsular.

En segundo lugar, no podemos dejar de hablar de las matrices nanoestructuradas que se aplican en la bioingeniería tisular. Para crear un tejido u órgano de manera artificial, necesitamos disponer las células en una matriz que proporcione la estructura adecuada. Cuando cultivamos las células madre sobre soportes de nanomateriales, estamos mimetizando al máximo las condiciones fisiológicas, químicas y físicas del nicho celular. Para ello, creamos nanofibras con diferentes diámetros y propiedades mecánicas que, combinadas, dan lugar a las matrices nanoestructuradas. Este tipo de matrices se emplean actualmente para la regeneración de cartilago (Fig. 1) y hueso (Fig. 2)⁽¹⁾.

Otra aplicación importante que une la nanotecnología con la medicina regenerativa es el uso de sistemas de

nanopartículas para la trazabilidad de las células madre. Saber dónde están las células

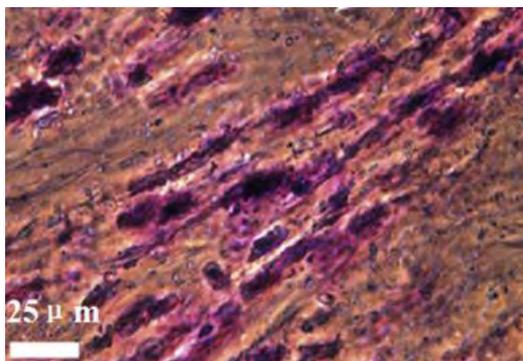


Figura 1. Regeneración de cartílago sobre una matriz de nanofibras de PLLA. Se pueden observar poblaciones celulares de condriocitos⁽²⁾.

que has trasplantado y qué están haciendo es fundamental para el seguimiento del paciente. Existen varias estrategias que implican a nanopartículas para este fin. Una de las más conocidas es el uso de Quantum Dots. Los Quantum Dots son nanopartículas semiconductoras capaces de emitir fluorescencia a diferentes longitudes de onda, dependiendo del diámetro de la partícula. Pueden integrarse dentro de las células madres mediante transfección, endocitosis mediada por receptor o simplemente por transporte pasivo, y nos sirven para rastrearlas in vivo. Pero en este caso nos gustaría centrarnos en otro tipo de nanopartículas, las superparamagnéticas de óxido de hierro, cuyas siglas son SPIO. Las SPIO, cuyo diámetro es inferior a los 50 nm, también pueden introducirse dentro de las células madre por endocitosis durante la fase de cultivo, para luego introducirlas en el organismo e ir detectando las partículas que actuarían como un biosensor, proporcionando información sobre la biodisponibilidad de las células tras el trasplante⁽¹⁾. Es importante señalar que las partículas SPIO también se emplean en clínica como agente de contraste en resonancia magnética⁽³⁾.

Además de todo esto, podemos encontrar otra aplicación muy importante de las nanopartículas en la biomedicina. En este caso se emplearían como vector para introducir drogas o fármacos en las células.

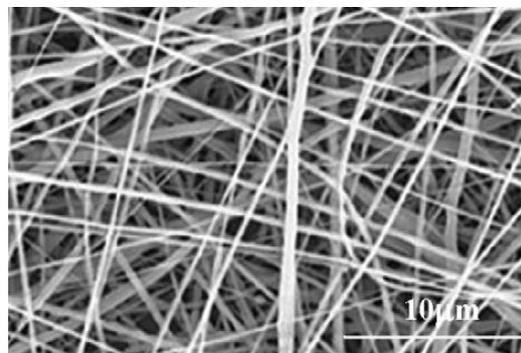


Figura 2. Nanofibras de PCL/HA/gelatina (1:1:2) con aplicaciones en ingeniería tisular. Estas nanofibras mejoran la función de los osteoblastos para formar hueso⁽²⁾.

La ventaja de administrarlos junto con nanopartículas reside en que cuando una molécula se introduce en un organismo, se activa una serie de transformaciones metabólicas que provocan que se requieran dosis más altas del fármaco para provocar el efecto deseado. Sin embargo, si se unen a nanopartículas se evita gran parte de estas transformaciones. Además, ya que no se trata de un vector viral, también estaríamos evitando reacciones inmunológicas indeseadas y la síntesis del vector sería mucho más simple. Esta estrategia se está intentando aplicar principalmente en casos de tumores. En la superficie de la partícula podemos “pegar” tanto el fármaco citotóxico que queramos emplear como un ligando específico de las células cancerígenas. De esta manera, focalizamos la terapia únicamente en este tipo celular y evitamos los grandes inconvenientes de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia, cuyos efectos secundarios son devastadores para el organismo del enfermo⁽¹⁾.

Finalmente, el uso de las nanopartículas como vectores aprovechando la capacidad de direccionamiento no se reduce únicamente al tratamiento farmacológico,

sino que también se puede emplear como vector para incorporar nuevos genes a la célula. Estos genes pueden ir orientados a la inducción de la pluripotencialidad o de la diferenciación de las células. Dos efectos totalmente contrarios que se pueden conseguir con la misma técnica y de una manera relativamente sencilla⁽¹⁾.

En conclusión, la nanotecnología y la biomedicina son dos ramas de la ciencia que van de la mano desde hace varios años, creándose un nuevo concepto denominado nanomedicina, que no es más que la aplicación de materiales en la escala nanométrica para la mejora de la práctica clínica.

Referencias

¹.- Perán M, García MA, López-Ruiz E, Bustamante M, Jiménez G, Madeddu R y Marchal JA (2012) "Functionalized Nanostructures with Applications in Regenerative Medicine", *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 3847-3886.

².- Zhang L y Webster TJ (2009) "Nanotechnology and Nanomaterials: Promises for Improved Tissue Regeneration", *Nano Today*, 4, 66-80.

³.- Rodríguez Nava P, Dena Espinoza EJ, Basile Lenge R, Fuentes García M, Olharagay Rivera BM y Piedras Mongradón A (2008) "Medios de contraste paramagnéticos", *Anales de Radiología México*, 3, 191-198.



Artículo realizado por Beatriz Lara

UNA RESEÑA: NANOESTRUCTURAS BIOMIMÉTICAS INORGÁNICAS

Una forma diferente de hacer ciencia es la nanotecnología biomimética. En primer lugar, y para poder entenderla, hace falta una mezcla de imaginación y paciencia. Es difícil asimilar que se pueda trabajar con material microscópico. También es importante, y como en cualquier investigación, mucha voluntad. Las nanoestructuras biomiméticas inorgánicas pueden llegar a tener diversas y múltiples aplicaciones, desde quimioterapia a diseño de enzimas artificiales.

Palabras clave Nanotecnología, biomimética, MOFs, scaffold, enantioselectividad

Dos conceptos por completo diferentes: nanotecnología y biomimética. Dos conceptos que pueden ser fusionados para originar un nuevo campo de investigación, que acaba de despegar y en el que se están descubriendo cada vez más y más utilidades. La nanotecnología es la ciencia de lo pequeño, de lo diminuto; trabaja con materia con un tamaño del orden de 10^{-9} m; mientras que la biomimética intenta copiar características que ha proporcionado la evolución a la naturaleza, para mejorar o solucionar los problemas tecnológicos que se nos puedan plantear. Es decir, los humanos intentamos plagiar a la naturaleza.

Un ejemplo de esta realidad reciente son las estructuras supramoleculares. Tomando como base a las macromoléculas biológicas, ya sean ADN o enzimas, se está intentando imitar a la vez tanto funciones biológicas naturales (catálisis, almacenamiento de información, y auto-ensamblaje), como para proyectar propiedades electrónicas y magnéticas nuevas. En concreto, los sistemas supramoleculares inorgánicos quieren reproducir y aprovechar las ventajas desarrolladas por la naturaleza para autoensamblar arquitecturas polifuncionales para materiales nuevos y aplicaciones biológicas. Los análogos estructurales biomiméticos inorgánicos a los sistemas biológicos, ya mencionados, se caracterizan por poseer múltiples complejos metálicos. Además, simulan las variaciones intrínsecas en la estructura, el reconocimiento de la especificidad y la selectividad y la reactividad encontrada en biología.

Aunque hace ya varias décadas que se pretenden obtener algunas estructuras supramoleculares inorgánicas, es ahora cuando empiezan a producirse muchos logros exitosos y acelerarse su desarrollo. Están representadas por las metalonucleasas o las metaloproteasas, con las que se intenta reproducir maquinaria enzimática, y también por los MOFs (*Metal Organic*

Frameworks o estructuras metalorgánicas), con el objetivo de que actúen como catalizadores artificiales, siendo similares a los naturales, ya sea en la especificidad de sustrato o en la selectividad de tamaño.

Al poder autoensamblarse en estructuras diferenciadas, el ADN posee un rasgo especial que se intenta aprovechar. Muestra de ello es que se han conseguido insertar una serie de bases artificiales, responsables de coordinar a los iones metálicos de transición, en secuencias de pares de bases (pb), con el fin de sintetizar estructuras que puedan desempeñar algunas aplicaciones electrónicas y magnéticas. Cuando se introducen dichas bases se altera la estructura de la doble hélice de ADN, y para poder mitigar sus efectos, se reemplazan los pares de bases naturales con ligandos (llamados *ligand nucleosides* u *oligandosides* en inglés) que presentan dos características: ser afines a la coordinación metálica y crear complejos metálicos plano cuadrado (Fig.1).

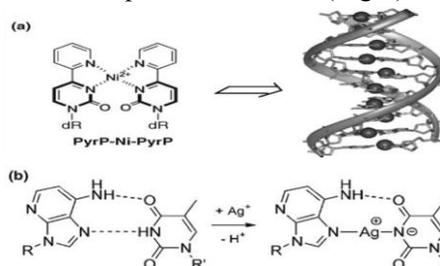


Figura 1.a) Incorporación de pares de bases que coordinan Ni^{2+} . b) Método de coordinación previsto por el ion Ag^+ en un par de bases timina-1-deazaadenina.

Algunas de las funciones que cumplen estas arquitecturas de ADN fabricadas son las de interruptores electrónicos o imanes moleculares, al incorporar varios centros metálicos en el andamio o *scaffold* de ADN; los cuales se clasifican en sistemas homomultimetálicos o heteromultimetálicos.

Otras posibles arquitecturas sintéticas parecidas a DNA, son las de PNA o GNA.

- El ácido nucleico peptídico o PNA se puede crear a partir de aminoetilglicina, que destaca por ser neutra y similar estructuralmente al esqueleto aniónico del ADN natural. Al no poseer un esqueleto cargado se une con más fuerza a una cadena complementaria de ADN monocatenario, ya que no hay repulsión electrostática. Esta molécula origina dúplex de doble cadena por medio de los puentes de hidrógeno entre pares de bases de ácidos nucleicos complementarios. Si se cambian los nucleósidos naturales por “ligandósidos” en PNA, se forman estructuras de doble hélice que poseen puentes de hidrógeno y entrecruzamientos metálicos coordinativos.

- El ácido nucleico glicólico o GNA se puede obtener a partir del esqueleto fosfodiéster de propilenglicol 3-carbono, dando lugar a una vía de síntesis sencilla para los ácidos nucleicos artificiales. Entre ellos se unen por puentes de hidrógeno entre las bases naturales, propiciando la formación de estructuras de doble hélice, lo que a su vez causa que sea más estable térmicamente y que se mantenga una fidelidad alta de emparejamiento de bases. Se ha descubierto que se pueden añadir sitios de unión a metales, suplantando a dos bases por medio de cierto tipo de ligandósidos. Cabe mencionar que es la forma químicamente más simple de un ácido nucleico.

También puede haber estructuras que no se enlacen por puentes de hidrógeno, sino que únicamente se entrecrucen por medio de uniones metálicas coordinativas. Estas estructuras de doble cadena pueden autoensamblarse, siempre y cuando se fundamenten en la coordinación metálica. Usan el esqueleto de aminoetilglicina, dejando la misma distancia entre los ligandos de unión a metal como en el ADN y el PNA, y su comportamiento electrónico no se altera a causa de las propiedades redox de los nucleótidos. Al ser totalmente

inorgánicas, sus vínculos son más fuertes, y por tanto, se mejora la estabilidad de las estructuras.

Las enzimas pueden mediar en las reacciones catalíticas a nivel regioselectivo, quimioselectivo y enantioselectivo. Se ha probado a diseñar de muchas formas las estructuras (artificiales, multimetálicas e inorgánicas) que intentan emular este papel enzimático.

Los MOFs se identifican por unas propiedades que los hacen idóneos para usos catalíticos: sus poros y canales definidos estructuralmente, y el estar capacitados para adicionar diversos sitios catalíticos en los nodos y los puntales.

Las alteraciones artificiales de los MOFs pueden, por un lado, restringir la catálisis a partes específicas de la estructura y, por otro lado, consentir muchas clases de reacciones catalíticas. Plagiar el papel enzimático gracias a la ejecución de la catálisis heterogénea con selectividad de tamaño de sustrato es lo que hacen algunos casos de MOFs. Las oxidaciones de alcohol, las hidrogenaciones de alquenos o la *terc*-butilación de Friedel-Crafts de tolueno y bifenilo con la selectividad de forma y tamaño representan parte de la variabilidad de reacciones que pueden llegar a desplegar.

Existen una serie de aplicaciones potenciales: pueden usarse para alojar catalizadores moleculares en una cápsula; pueden ser formados de manera que la actividad catalítica se termine en el interior de la estructura, gracias a los poros que poseen, como se ha comprobado en la catálisis ácida de Lewis o en la oxidación de alquenos; o pueden incorporarse agentes catalíticos homogéneos como las estructuras "puntales": complejos de base de Schiff y metaloporfirinas. La introducción de éstas últimas ha sido muy

eficiente, aunque se encuentra subordinada al hecho de que puede colapsarse al desechar el disolvente y los metales enlazan ligandos adicionales de un modo axial.

En cuanto a la enantioselectividad, se han planteado tres estrategias para sintetizar MOFs homquirales catalíticos: la elaboración de compuestos quirales por medio de resolución espontánea durante la progresión del cristal único, la síntesis utilizando bloques de construcción quirales coordinados con solutos quirales o coligandos dentro de la estructura para inducir quiralidad, y el ensamblado empleando ligandos orgánicos quirales que unen centros metálicos.

Las enzimas que hidrolizan ADN albergan varios metales, ya sea zinc, manganeso o hierro, en el sitio activo, y se rigen por una serie de mecanismos que no se ha esclarecido del todo. Por ello es importante que se creen metalonucleasas artificialmente, ya que podrían ayudar a que se averiguara este mecanismo de las metalonucleasas naturales. Además, también son esenciales como agentes antibióticos o quimioterápicos. El empleo del espaciador y de los ligandos macro-cíclicos con iones metálicos diversos, con capacidad de hidrolizar, son las dos estrategias más

relevantes de diseño molecular seguidas hasta ahora (Fig.2).

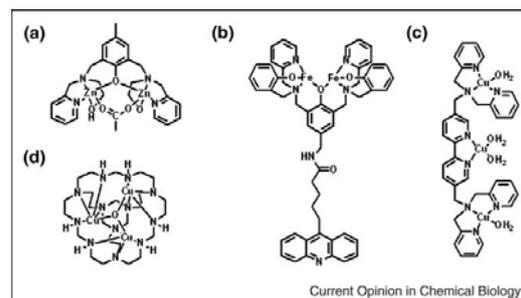


Figura 2. Estructuras de fosfoesterasas (un tipo de metalonucleasas) artificiales.

Las metaloproteasas artificiales, en cambio, no se han estudiado en profundidad. Las pocas investigaciones se han centrado en las proteasas con dianas o secuencias selectivas para que sean útiles en quimioterapia.

Estos son un mínimo porcentaje de todos los avances que están surgiendo hoy día, que en un futuro próximo, nos dejará acercarnos y asomarnos solamente un poquito más, al conocimiento del universo, en esta ocasión, nanoscópico.

*Reseña desarrollada a partir de:
Levine LA, Williams ME, Inorganic biomimetic nanostructures, Curr Opin Chem Biol. 2009; 13(5-6): 669-77*



Artículo realizado por
Angeles Martín Bernal

NANOPARTÍCULAS Y SU EFECTO SOBRE LA SALUD : ¿NANOTOXICIDAD?

La nanotecnología está teniendo un gran auge en la actualidad, proporcionando una gran variedad de productos a escala nanométrica ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) con nuevas y específicas propiedades fisicoquímicas, distintas a las de sus homólogos en la escala macroscópica, y responsables de sus múltiples aplicaciones. La exposición ambiental a los nanomateriales es inevitable, y teniendo en cuenta que cada vez existe un mayor uso de ellos, el riesgo asociado a su exposición, vías de entrada y mecanismos moleculares deben ser

cuidadosamente estudiados. Como resultado, es necesaria una evaluación crítica de los futuros beneficios así como de sus futuros riesgos para asegurar la seguridad de la nanotecnología sobre la salud y el medio ambiente.

Palabras clave *Nanopartículas, Nanomateriales, Toxicidad, Exposición y Efectos sobre la Salud.*

Introducción

Los seres humanos han estado expuestos a la nanopartículas (NP) a lo largo de sus fases evolutivas, ya que éstas se producen de forma natural durante los incendios, las erupciones volcánicas, etc., e incluso desde la antigüedad se han utilizado como cosméticos o pigmentos. Sin embargo, dado que la nanotecnología es un campo emergente, esta exposición se ha incrementado en gran medida en los últimos años, sobre todo por el desarrollo de las NP manufacturadas cuyas aplicaciones son cada vez más numerosas (electrónica, células fotovoltaicas, textil, empastes dentales, cremas solares, biosensores, filtración de aguas, dispositivos médicos, tratamientos, etc). Por tanto, debe ir acompañada de estudios que permitan conocer los efectos que estas NP van a tener tanto en el hombre como en el medio ambiente. Además, las diferentes propiedades de los nanomateriales comparados con sus homólogos en la escala macroscópica, no implica que compartan su perfil toxicológico, por tanto, no se pueden extrapolar los datos. Esta incertidumbre ha

hecho posible que surja el término de “Nanotoxicología” y que el número de publicaciones sobre la misma sea cada vez más significativo.

El objetivo de este artículo es establecer una visión generalizada de que las mismas propiedades (pequeño tamaño, composición química, estructura, gran área superficial y forma) que hacen tan atractivas a las NP, también pueden contribuir al perfil toxicológico de las mismas en los sistemas

biológicos, afectando, por tanto, a la salud. Se presentan las principales vías de entrada y mecanismos moleculares relacionados para evaluar el riesgo asociado a la exposición.

Exposición a NP

La exposición humana a estas NP se puede producir principalmente a través de tres vías: respiratoria (NP suspendidas en el aire), oral (alimentos, agua) y dérmica (NP ambientales, cosméticos). La exposición también puede producirse a través de instrumentación médica o prácticas clínicas (vía parenteral, etc.); ya que a través de la nanomedicina, algunos nanomateriales son utilizados para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades (ejemplo: Abraxane®, paclitaxel).

Por vía pulmonar, las NP activan los mecanismos de defensa, como la fagocitosis por los macrófagos alveolares, o bien son internalizadas en los intersticios; lo que dependerá de su tamaño y química superficial. Pero algunos autores creen que el aclaramiento de NP por los macrófagos alveolares es menos efectivo cuando el diámetro es menor de 100 nm, comparándolas con las partículas de mayor tamaño.

Por vía oral las NP pueden ser ingeridas de muchas formas: directamente de los alimentos, agua (en aguas naturales y en redes de suministro no se puede medir la cantidad de NP manufacturadas, ya que incluso tienen aplicaciones en el tratamiento de las aguas residuales para la eliminación de contaminantes químicos y

bacterianos), medicamentos, embalajes, cosméticos, suplementos nutricionales, a través de la cadena alimentaria, NP agrícolas y también, por deglución de las NP inhaladas entre otras. Una vez en el intestino, pueden ser absorbidas por las células epiteliales, aunque la exposición sistémica tras administración oral es baja.

Por vía dérmica pueden acumularse en los folículos pilosos o en el estrato córneo, o bien atravesarlo y acumularse en la dermis. No obstante, algunos estudios han demostrado que la piel sana e intacta parece ser una buena barrera frente a algunos nanomateriales.

Una vez que las NP han sido absorbidas, se distribuyen por vía sanguínea y linfática, alcanzando otros órganos, como huesos, riñones, páncreas, bazo, hígado y corazón, en los que quedan retenidas y ejercen sus efectos tóxicos. Entre otros factores, la toxicidad dependerá de su biopersistencia y de si el hospedador es capaz de eliminarlas.

Curiosamente, las NP podrían evitar las defensas fagocitarias normales en el sistema respiratorio y tener acceso a la circulación sistémica o incluso al SNC. Una vez que se inhalan y se depositan, las NP pueden trasladarse a sitios extrapulmonares y llegar a otros órganos por diferentes mecanismos. Uno de ellos consiste en el paso de las NP a través de los epitelios de las vías respiratorias en el intersticio y el acceso al torrente sanguíneo directamente o a través de vías linfáticas, lo que da lugar a su distribución sistémica. También se ha demostrado la traslocación de NP a nivel del epitelio nasal, y que mediante el nervio olfativo son capaces de alcanzar el cerebro. La internalización de las NP dependerá del tamaño de partícula, propiedades de la superficie y funcionalización [Fig 2]. Y su distribución estará en función de las características superficiales. La principal

distribución es en el hígado (90%), el riñón y otros órganos con alta capacidad fagocítica, donde se acumulan y finalmente son eliminados a través de las heces o la orina. Con respecto al metabolismo, existen pocos datos, y parece estar condicionado por su composición química superficial.



Figura 1. Características y efectos de las NP.

Efectos sobre la salud

Los mecanismos de toxicidad no se conocen con exactitud, aunque parece ser que se incluyen como daño en membranas celulares, oxidación de proteínas, genotoxicidad, estrés oxidativo, inmunogenicidad e inflamación entre otras [Fig 1]. En las vías respiratorias se ha demostrado disminución de la viabilidad celular in vitro, producción de estrés oxidativo e inflamación. En la piel se ha demostrado toxicidad y estrés oxidativo. A nivel gastrointestinal in vitro se han observado reducción de la viabilidad celular y alteración del ADN.

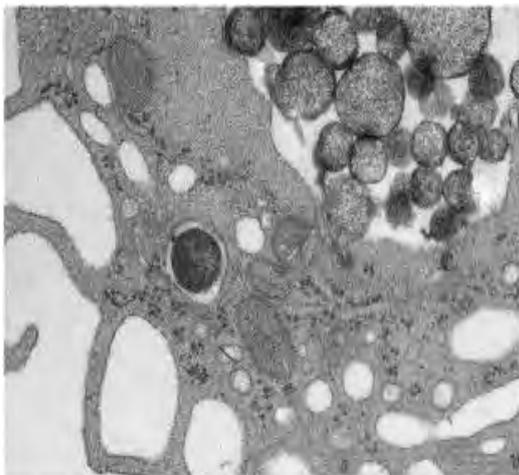


Figura 2. TEM que representa la internalización de NP de sílice mesoporoso por monocitos primarios humanos derivados de los macrófagos a partir de un donante de sangre sano tras el cultivo in Vitro de las partículas con las células. Presencia de NP en la membrana de las vesículas cerradas en la célula. Imagen grabada por el Dr. Kjell Hultenby, Hospital Universitario Karolinska, de Estocolmo. ⁽²⁾

Por último, la nanotecnología debe esforzarse para desarrollar mecanismos de investigación, impulsada con el fin de proporcionar una base científica sólida para la evaluación de la seguridad y el riesgo de los nanomateriales. Sobre todo, teniendo en cuenta que actualmente no están regulados por directrices específicas a nivel legislativo, en espera de un mayor conocimiento científico de sus efectos sobre la salud pública.

Conclusión

La exposición a NP tanto naturales como manufacturadas es cada vez más significativa, y va a ir incrementándose a lo largo de los años. Estas NP pueden penetrar en el organismo por vía inhalatoria, oral, dérmica (menos evidente) o parenteral, y pueden producir tanto efectos beneficiosos como perjudiciales para la salud. Por tanto, existe una urgente necesidad para evaluar sus posibles riesgos sobre la salud y ampliar la investigación realizada en este campo, exigiendo una mayor regulación a nivel

legislativo para desarrollar la nanotecnología como una disciplina específica.

Bibliografía

-Medina C, Santos-Martínez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomski MW. *Nanoparticles: Pharmacological and toxicological significance. Br J Pharmacol.* 2007; 150:552-558.

-Bengt Fadeel, Alfonso E. García-Bennett. *Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. El Sevier.* 2010;(62): 362-374.

-Dreher KL . *Health and Environmental Impact of Nanotechnology: Toxicological Assessment of Manufactured Nanoparticles. Toxicol Sci.* 2004; 77:3-5.

-Ray PC, Yu H, Fu PP. *Toxicity and Environmental Risks of Nanomaterials: Challenges and future Needs. J Environ Sci Health C.* 2009. 27:1-35

MOLEQLA VIVA





Artículo realizado por
Ascensión Andrés
Garrido

UNA POSIBLE ESPERANZA CONTRA LA HEPATITIS B EN EL TERCER MUNDO.

Hay millones de personas afectadas por el virus de la hepatitis B. Aunque en el mercado se comercializan vacunas que son efectivas, presentan un gran hándicap: su costo. Por ello, en este artículo se proponen a las plantas transgénicas como nuevo método de producción para que estas vacunas sean accesibles a todo tipo de países y bolsillos.

Palabras clave Vacunas, hepatitis B, transgénicos, tabaco

A nivel mundial, dos mil millones de personas han sido infectados en algún momento de su vida por el virus de la hepatitis B (HBV), 370 millones sufren infección crónica debido a este virus, y sobre un millón mueren cada año por enfermedades que afectan al hígado y relacionadas con el HBV. La vacunación es la medida más efectiva para reducir a nivel global la incidencia de hepatitis B.

Para hablar de vacunas, primero hay que estudiar el virus al que nos enfrentamos. El virus de la hepatitis b (HBV) pertenece al género *Orthohepadnavirus* dentro de la familia *Hepadnaviridae* y su único huésped natural es el ser humano. Hay que destacar, para la posterior comprensión de las vacunas, la composición de la envuelta. Ésta es de naturaleza lipoproteica y presenta tres glicoproteínas de superficie que se anclan en ella y se proyectan al exterior de la partícula. Nos encontramos con una proteína mayoritaria o antígeno de superficie (proteína S, HBsAg) que es la más pequeña. En menor proporción se encuentra la proteína mediana (proteína M, gp36 o antígeno pre-S2) y la proteína grande (proteína L, gp42 o antígeno pre-S1 (Figura 1).

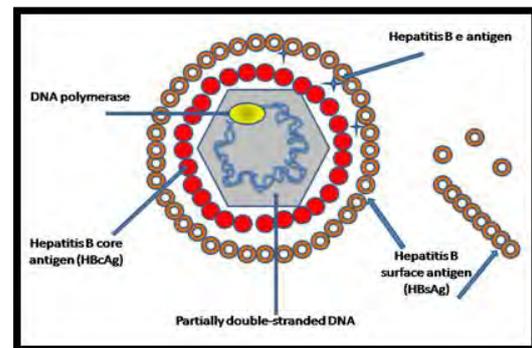


Imagen 1 Estructura del HBV¹

En los años 80, se desarrollaron dos vacunas contra el HBV en Francia y Estados Unidos que se fabricaban a partir del plasma de los enfermos de la Hepatitis B. De este se obtenían partículas de HBsAg purificadas e inactivadas. Así se empezaron a usar de manera exitosa y segura en millones de individuos.

Inconvenientes como la necesidad de obtención de donaciones de plasma por parte de los enfermos crónicos y el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante provocó que se pasara a diseñar la segunda generación de vacunas para la hepatitis b: las vacunas recombinantes.

En su primera fase, se intentó producir la proteína S de la envuelta del virus HBV en *Escherichia coli*. Sin embargo, en bacterias el HBsAg no se secretaba y dificultaba la purificación en su forma nativa. Por tanto, se buscó una alternativa y se comenzó a expresar en células de ovario de hámster chino (CHO) y después en levaduras como *Pichia pastoris* y *Saccharomyces cerevisiae*, siendo este segundo tipo más productivo.

Cabría plantearse si solo existe un tipo de HBsAg, sin variantes o si nos serviría un antígeno de un tipo para combatir la HB derivada de otro. Y, aunque se encuentran variantes, ya que ésta es una proteína inmunológica diversa, existe un determinante antigénico común a todas ellas, el determinante “a”. Esto no solo permite que cuando tengamos la enfermedad y nos curemos seamos inmunes a las otras variantes de virus, sino que también se puede usar el HBsAg como vacuna de amplio espectro.

Aunque parezca que toda la problemática de la infección esté resuelta, hay un 5-10% de la población adulta que no responde a las vacunas derivadas de plasma ni a las producidas por ADN recombinante. Por ello, se requieren vacunas más eficientes para reducir la posibilidad de infección en individuos de riesgo como los que no responden a las vacunas convencionales.

En numerosos estudios se ha comprobado que las proteínas preS1 (L) y preS2 (M) juegan un papel importante en la inmunogenicidad en contra del HBV. Se ha visto, además, que anticuerpos específicos preS2 y preS1 neutralizan el virus in vivo en chimpancés.

Con esta información, se produjo una vacuna con los tres antígenos de la envoltura del virus: S, M, L, usando células CHO. Se comprobó así que se mejoraba la

protección frente a la de un antígeno en personas de avanzada edad (40 años), obesos, fumadores.

Entonces, ¿por qué se plantea hacer estudios de nuevos sistemas de expresión si las vacunas actuales funcionan? Aunque funcionen, las vacunas recombinantes derivadas de levadura son relativamente caras y su uso se restringe en los países subdesarrollados. De esta forma, la producción de vacunas para la hepatitis b en plantas puede ser una alternativa viable y económica pues se utilizarían los campos de cultivo que ya existen, no se necesitaría invertir en biorreactores, tenemos ya la tecnología para cultivar plantas transgénicas a gran escala y se eliminaría la purificación cuando el tejido de la planta que contenga el antígeno recombinante se pueda comer. Además, hay otros sistemas con plantas que no son comestibles como el tabaco, cultivos in Vitro o las raíces que ofrecen otras ventajas. Los sistemas vegetales estudiados se esquematizan en la figura 2.

host system	protein	expression levels
tobacco	S	66 ng/mg TSP
potato	S	16 µg/g FW
	PreS2 and S	
potato hairy roots	S	97.1 ng/g FW
lettuce and lupin	S	150 ng/g FW
carrot	S	25 ng/g FW
macroalga	S	2.497 µg/mg TSP
tobacco cell cultures	S	2 µg/g FW 226 ng/mg TSP
banana	S	1 ng/g FW (fruits) 38 ng/g FW (leaves)
cherry tomatillo	S	330 ng/g FW (leaves) 10 ng/g FW (fruits)

Figura 2. Sistemas vegetales usados para la producción de la vacuna oral de la Hepatitis B. TS: total soluble protein. FW: fresh weight.

Pasemos a analizarlos por separado.

TABACO: se puede conseguir proteína soluble en las hojas y/o almacenada en las semillas, protegiendo al antígeno de ser degradado y manteniéndolo a temperatura ambiente. Aun así habría que realizar un paso de purificación por lo que aumentaría el costo del producto.

CULTIVOS CELULARES DE TABACO:

la ventaja principal que ofrece es la facilidad para aislar y purificar la proteína, especialmente cuando es secretada al medio. Por el contrario, se necesitaría mejorar y optimizar los niveles de expresión, así como mantener la estabilidad de los cultivos de manera continuada.

PATATA: es uno de los alimentos más importantes en la producción mundial y, aunque hubiera sido fácil clonar el vector con *Agrobacterium*, el problema lo encontramos en que al cocinar la patata podemos provocar la desnaturalización de la proteína.

RAICES DE PATATAS: la estabilidad genética, el potencial biosintético y la rápida duplicación de las raíces serían una gran ventaja como vacuna, sin embargo, aunque la producción del antígeno es elevada, debe incrementar para que sea efectiva y competitiva en el mercado.

PLÁTANO: es considerado el hospedador perfecto para la vacuna oral de la hepatitis b pues es digestivo, con gran palatabilidad, además de estar disponible durante todo el año en los trópicos y las zonas subtropicales donde se requieren vacunas económicas para inmunizar a la mayoría de la población. Por otra parte, la mayoría de los plátanos comestibles no se propagan por semilla por lo que no habría contaminación con semillas transgénicas. Por el contrario, la expresión obtenida de la proteína es baja por lo que se tendrían que realizar estrategias moleculares para incrementarla.

LUPINO Y LECHUGA: la expresión de HBsAg en las semillas de lupino puede ser ventajoso para almacenarlo a temperatura ambiente. Sin embargo, el almacenamiento y la distribución de la lechuga durante largos periodos de tiempo sería un reto que habría que subsanar.

Centrándonos en la respuesta inmunológica, hay que destacar que, en general, el anticuerpo derivado de plantas transgénicas es inmunogénico tanto en animales como en humanos y, por extensión, mejora la inmunización creada por el HBsAg producido en levaduras.

A pesar de los beneficios que nos reportaría esta nueva forma de producción, habría que tener en cuenta los efectos que pueden causar las plantas transgénicas en el medio ambiente, el impacto social que ocasionaría o la necesidad de producir adyuvantes junto con las vacunas en los tejidos comestibles de la planta. Como hemos visto, aunque cultivos no comestibles como el tabaco pudieran ser un buen sistema nos encontramos con obstáculos como la purificación para evitar metabolitos secundarios dañinos. Así, la expresión del antígeno en semillas sería ideal para el almacenamiento y transporte de la vacuna a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo.

No obstante, si se consigue sensibilizar a la población a favor de las plantas transgénicas, la optimización de los niveles de expresión de HBsAg en las partes comestibles de las plantas mejora y se desarrollan procesos y formulaciones adecuados para los tejidos de plantas, estaremos ante una exitosa producción de vacunas para la hepatitis b basada en plantas que puede salvar miles de vidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.rdiexpress.com/01/12/2011/identifican-un-gen-que-protege-frente-al-vih/
2. Kumar GB, Ganapathi TR, Bapat VA. Production of Hepatitis B Surface Antigen in Recombinant Plant Systems: An Update. *Biotechnology Progress*. 2007; 23(3):532-9.
3. Luis Carrasco, José M^a Almendral. (2006) *Virus patógenos*. Editorial Hélice 84-934106-0-8.
4. Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: Protective efficacy and therapeutic potential.

- Pathologie –Biologie (Paris). 2010; 58(4):288-95.*
5. M. Page, C.D. Jones, C. Bailey. A Novel, Recombinant Triple Antigen Hepatitis B Vaccine (Hepacare®). *Intervirology. 2001;44:88-97.*
 6. Young MD, Gooch WM 3rd, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC.. *Comparison of a*

triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination. Journal of Medical Virology. 2001; 64(3):290-8.



Artículo realizado por
Ana Isabel Bocanegra
Gondan

LA PROTEÍNA L1 EN LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Gracias a su propiedad de autoensamblarse en partículas proteicas idénticas al virus original, estas proteínas han podido usarse para crear vacunas que simulen una infección vírica generando una respuesta inmune sin riesgo de desarrollar el cáncer asociado a esta infección.

Palabras clave *Virus del papiloma humano, HPV, VLP y proteína L1*

El virus del papiloma humano (HPV) es el causante de diversas enfermedades de transmisión sexual, clasificables en dos tipos en función de la patogenicidad oncogénica del serotipo en cuestión.

Las variaciones en la secuencia de aminoácidos de las proteínas principales de la cápsida del virus determinan los distintos serotipos del virus. Se han descrito más de 80, pero las variantes oncogénicas son las HPV-6 y HPV-11, de bajo riesgo, causantes de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria, y las HPV-16 y HPV-18, siendo estas últimas las variantes oncogénicas con mayor incidencia, y considerándose como las variantes de alto riesgo por generar tumores invasivos y lesiones intraepiteliales, fundamentalmente el cáncer de cérvix o cuello uterino y otros cánceres localizados en el canal anal, en los genitales, en la boca y la piel, etc.

La implicación del HPV en este tipo de cánceres es de casi el 100% de los casos, pudiendo encontrarse ADN viral en la

mayoría de las lesiones precursoras. Por este motivo se hace evidente la necesidad de desarrollar vacunas profilácticas e inmunoterapia para combatir al virus, tanto preventiva como terapéuticamente.

Las vacunas convencionales (atenuadas y clásicas) han puesto de manifiesto una serie de inconvenientes en cuanto a su uso.

En primer lugar, puede citarse el peligro que suponen, tanto durante su proceso de fabricación, pues requiere de unos reservorios virales que pueden dar lugar a escapes accidentales del virus y la consiguiente aparición de brotes de enfermedades, como en su uso, ya que muchas requieren agentes coadyuvantes que pueden ser contaminantes, lo cual obliga al seguimiento de las vacunas por medio de estrictos controles de seguridad que incrementan sustancialmente el precio de las vacunas.

En segundo lugar, se da el hecho de que para determinados virus que presentan una

elevada variabilidad no existen vacunas eficaces, o bien requieren de una estricta vigilancia epidemiológica que cada año analice y monitoree las nuevas cepas que aparezcan para preparar las correspondientes vacunas.

Por último, el sistema clásico de producción de vacunas se basa en huevos embrionados de pollo, lo cual implica que en el caso de una pandemia sería totalmente imposible obtener suficientes huevos para preparar todas las dosis de vacuna que serían necesarias.

Por todos estos motivos, en la actualidad se está fabricando una nueva generación de vacunas producidas por ingeniería genética, que permite la producción de antígenos más seguros y en mayor cantidad.

El virus del papiloma humano tiene una cápsida compuesta por dos tipos principales de proteínas, distribuidas de forma que la proteína principal L1 (80% de la cápsida) se ensambla formando pentámeros, los cuales se asocian con la proteína minoritaria L2 en una proporción 72:12 (Ver Figura 1).

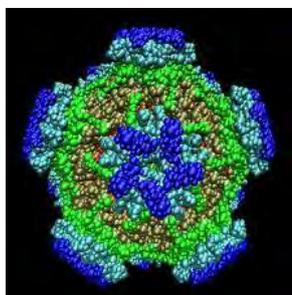
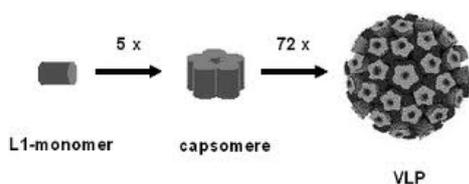


Figura 1. Esquema de la conformación de la cápsida del HPV y modelización de la misma.

La proteína L1 es el principal determinante antigénico del virus, y además tiene propiedades de autoensamblaje, una

característica fundamental que ha propiciado el desarrollo de las actuales vacunas recombinantes, ya que permite la formación de virus-like particles (VLPs). Dichas estructuras son agregaciones de una (en este caso) o más proteínas que dan una estructura multimérica morfológica y estructuralmente idénticas a la partícula viral original. Dado que no contienen el ácido nucleico del virus, son extremadamente seguras, y además se ha demostrado que mimetizan extraordinariamente bien a los virus originales en cuanto a estructura antigénica y morfología, presentando una gran inmunogenicidad y una gran eficacia como vacunas.

Las vacunas contra el HPV han tardado en llegar debido a la imposibilidad de obtener los virus en cultivos celulares. A pesar de este impedimento, se ha conseguido producir VLPs del HPV basados en la expresión de la proteína principal de la cápsida, L1, en células de insectos mediante el sistema de baculovirus recombinante o en levaduras, en el caso de las recientes vacunas Cervarix® y Gardasil®, respectivamente. En ambos casos, se trata de expresar la proteína L1 en cultivos celulares para que sus modificaciones postraduccionales sean lo más parecidas posible a la de los humanos. En el sistema de baculovirus recombinante, el baculovirus actúa como vehículo que libera eficazmente el DNA que codifica la proteína L1 en el núcleo de las células de insectos. Allí el DNA viral se replica y la expresión de la proteína L1 está dirigida por promotores fuertes muy tardíos, de manera que la proteína de interés comienza a producirse una vez que hay en la célula un gran número de copias del genoma viral a partir de las cuales se puede transcribir el RNAm de la proteína de interés, el cual se traduce para dar una enorme cantidad de proteína L1 que se autoensambla en VLPs (Ver Figura 2). Estas partículas, constituyentes

de las vacunas, son capaces de simular una infección por el virus original y por consiguiente, de inducir una respuesta inmune, pero con la ventaja de que, al estar formadas únicamente por proteínas, han perdido por completo su potencial oncogénico.

En la actualidad existen dos vacunas en el mercado, como se ha expuesto anteriormente, Cervarix® y Gardasil®, comercializadas por las compañías GlaxoSmithKline Biologicals y Merck&Co, respectivamente.

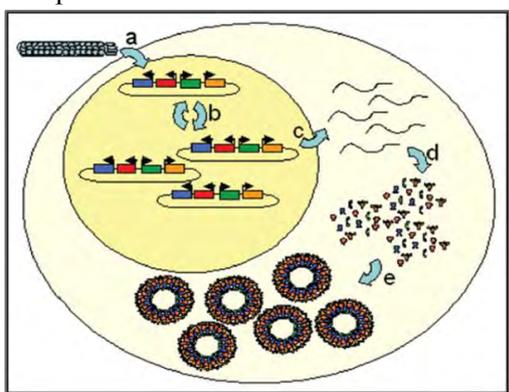


Figura 2. Esquema de la producción de VLPs mediante la tecnología de baculovirus recombinante.

La primera de ellas es una vacuna bivalente, es decir, induce una respuesta inmune específica contra los dos serotipos del HPV de alto riesgo más frecuentes (16 y 18), mientras que la segunda es tetravalente, la cual protege contra los cuatro serotipos más frecuentes con capacidad oncogénica (6, 11, 16 y 18).

En diferentes estudios se ha estimado que la eficacia de estas vacunas ronda el 60-90%. Uno de los problemas principales que disminuye la eficacia es la especificidad de los anticuerpos generados por la respuesta inmune que desencadenan, es decir, dichos anticuerpos sólo protegen frente a los serotipos concretos presentes en cada vacuna. Se ha estimado que para lograr una protección frente al 90% del total de los

cánceres serían necesarios al menos seis serotipos en la vacuna.

Por último, en cuanto a las perspectivas de futuro se refiere, hay que destacar que se están investigando varias líneas para conseguir que las vacunas sean más eficaces o más económicas.

En primer lugar, se está intentando conseguir vacunas de amplio espectro, es decir, vacunas con VLPs que contengan 9 tipos de proteína L1 para que estén disponibles suficientes antígenos diferentes como para generar una inmunidad cruzada frente a distintos serotipos de HPV.

Por otra parte, se está estudiando el desarrollo de vacunas que generen anticuerpos anti-L2. Se piensa que su eficacia se debe a que estos anticuerpos se unen a las proteínas L2, que se quedan expuestas durante el proceso de infección, cuando una proteasa celular elimina una secuencia del extremo N-terminal.

Finalmente, para abaratar el coste de las vacunas se está intentando producir las proteínas implicadas en plataformas de expresión más económicas, como bacterias o incluso plantas, o bien llevar a cabo una producción a nivel local para abaratar el coste de la cadena de frío que requieren para su distribución.

Además de estas líneas se está trabajando también en conseguir vacunas terapéuticas que sirvan como métodos de inmunoterapia para tratar a aquellos pacientes que ya han estado expuestos al virus, han superado una enfermedad leve o se encuentran en un estadio avanzado de un cáncer invasivo. Estas vacunas tratarían de generar una respuesta de los linfocitos T contra células que presentan distintas proteínas que constituyen dianas moleculares por su implicación en la progresión y mantenimiento de los tumores.

No obstante, todos estos enfoques aún se están investigando, y tendrán que pasar algunos años más para que puedan llevarse a cabo estudios concluyentes sobre los

efectos de la aplicación de las vacunas actuales.

Referencias.

1. Stanley, M. HPV vaccines. *Best practice & Research clinical obstetrics and Gynaecology*. Vol. 20, No. 2, pp. 279-293, 2006.
2. Roy, P., Noad, R. Virus-like particles as a vaccine delivery system. *Myths and facts. Human vaccines*, 2008;4:1,5-8.
3. Brondyk. *Selecting an appropriate method for expressing a recombinant protein. Methods in enzymology*. 2009;463:131-47.
4. D'Andrilli, G., Bovicelli, A., Giordano, A. HPV vaccines: state of the art. *Journal of cellular physiology*. 2010;224(3):601-4.
5. Kim, S.W., Yang, J.S. Human papillomavirus type 16 E5 protein as a therapeutic target. *Yonsei medical journal*. 2006;47(1):1-14.
6. Mariani, L., Venuti, A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection and new approaches for the future. *Journal of translational medicine*. 2010;8:105.
7. Monsonogo, J., Cortes, J., Greppe, C., Hampl, M., Joura, E., Singer, A. Benefits of vaccinating young adult women with a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine. *Vaccine*. 2010;28(51):8065-72.
8. Fernández-San Millán, A., Gómez-Sebastián, S., Núñez, MC., Veramendi, J., Escribano, JM. Human papillomavirus-like particles efficiently produced in a non-fermentative system based on insect larva. *Protein expression and purification*. 2010;74:1-8.
9. www.fda.gov
10. www.merck.com
11. www.gsk.es



Alba del Valle Vilchez
Acosta

VACUNAS VLPs (VIRUS LIKE PARTICLES)

¿Es posible utilizar virus como herramientas para producir vacunas seguras? ¿Se pueden utilizar larvas de gusanos como biofactorías? La respuesta es SÍ, la explicación son las VLPs.

Palabras clave: *Vacuna, virus, inmunología, respuesta inmune, biotecnología.*

Animales como factorías de vacunas por infección de Baculovirus

La Biotecnología Animal es una disciplina de la ciencia que integra conocimientos de Biología Molecular e Ingeniería Genética para modificar organismos animales. El objetivo de esta ciencia es obtener productos, mejorar animales, y desarrollar microorganismos para usos específicos en agricultura.

Entre los numerosos avances generados en el campo de la Biotecnología Animal, el de producción de vacunas recombinantes a partir de animales, focaliza una gran atención. A la hora de desarrollar una vacuna efectiva se requiere de una gran cantidad de conocimientos previos, sobre la interacción del organismo, con el antígeno que se utilice. Tras esta etapa de investigación, se necesita de una gran inversión para poner en marcha la producción de estas vacunas. Tradicionalmente, los métodos de producción de productos celulares o de biomasa se han basado en sistemas fermentativos o biorreactores.

Aquí propondremos un método alternativo para la producción de vacunas en animales, basado en la utilización de biofactorías no fermentativas.

Baculovirus

El sistema de expresión baculovírico se trata de una plataforma alternativa y económicamente sostenible para la producción de vacunas recombinantes en animales. Este sistema, que se ha ido desarrollando a lo largo de los últimos 25 años, aprovecha el alto nivel de transcripción que presentan una serie de genes que se encuentran activos durante la replicación de baculovirus.

Los baculovirus son virus que infectan artrópodos e insectos lepidópteros noctuidos, de la familia de las mariposas. Estos virus presentan una cápsida en forma de bastón, en cuyo interior se localiza una molécula de DNA circular de 88-200kb. Los baculovirus son virus inocuos y seguros, ya que no llegan a infectar a especies mamíferas. Es por ello que resultan muy idóneos en aplicaciones de terapia génica en humanos, o para la producción de vacunas.

En la naturaleza se pueden encontrar tantos baculovirus como especies distintas de lepidópteros hay. Generalmente, para nombrar a los baculovirus se utiliza el nombre de la especie de insecto a la que infectan.

Ciclo de infección

Para poder comprender el sistema de expresión baculovírico, tendríamos que comenzar por describir su ciclo de vida. En él vamos a encontrar el virus en distintas etapas a lo largo de la infección.

La infección comienza cuando el lepidóptero, en su fase larvaria, ingiere al baculovirus. El baculovirus atraviesa todo el sistema digestivo de la larva, hasta alcanzar las células del intestino, que será el foco inicial de la infección. Una vez que el virus entra en la célula, se dirige hacia el núcleo y se apodera de toda la maquinaria celular para poder replicar su genoma de DNA. Una vez que se han replicado los viriones, estos salen de las células infectadas por gemación, llevándose consigo parte de la membrana celular. A esta nueva forma del virus se le denomina Budded virus.

El budded virus, rodeado de la membrana celular, reconoce otra célula y entra en su interior por endocitosis. De esta forma se propaga la infección, en dirección al tejido respiratorio. Del tejido respiratorio, la infección se dirige hacia los cuerpos grasos de la hemolinfa, y formarán parte de ellos, en forma de cuerpos de oclusión. Llegados a este punto, se ha generado una infección sistémica, en la larva de lepidóptero, que será difícil de frenar. Hay que mencionar, que durante todo este transcurso, el virus habrá tenido que hacer frente a los diversos mecanismos de defensa inmunitaria que presenta la larva. No se conocen con exactitud cuáles serían tales métodos, pero se piensa que la apoptosis podría ser uno de ellos, de forma que activaría un sistema inmune inespecífico similar a la respuesta inmune innata de organismos superiores.

En la última fase de infección, el virus desarrolla diversos mecanismos para protegerse de los posibles factores ambientales adversos, antes de abandonar la

larva. Entre estos factores, uno de los más importantes es la radiación ultravioleta, que podría ocasionar daños en el DNA viral. Esta es la fase que más interés despierta en la utilización de baculovirus para producir vacunas. Durante la misma, el virus comenzará a expresar proteínas adhesión, que permitirán a las cápsidas virales unirse entre sí, formándose de este modo grupos de virus. De forma casi análoga, el virus induce una alta expresión del gen polihedrina. Este gen codifica para proteínas que formarán una especie de matriz entre los virus y ocasionarán la polihedrosis de la larva.

Normalmente, las larvas infectadas por baculovirus tienden a ascender por la superficie, para que la hemolinfa, más densa a causa de la polihedrosis y la formación de los cuerpos de oclusión, descienda y se disperse con mayor facilidad. De esta forma, una nueva larva ingerirá los cuerpos de oclusión comenzando un nuevo ciclo de infección. El desarrollo de la infección se produce en las células epiteliales del intestino, porque se necesita el pH alcalino del tubo digestivo para disolver los cuerpos de oclusión, y que los baculovirus puedan dispersarse y comenzar la infección.

Sistema de expresión baculovírico

Una vez conocido el ciclo de infección de baculovirus, describiremos cómo podemos emplear estos virus para expresar vacunas u otras proteínas recombinantes. La estrategia consiste en utilizar el promotor del gen polihedrina, para expresar grandes cantidades de la proteína de interés, que en nuestro caso será el péptido que constituya la vacuna. Para ello, se parte del genoma circular de un baculovirus y se modifica mediante ingeniería genética, para que pueda aceptar de otro vector de DNA, el inserto de interés.

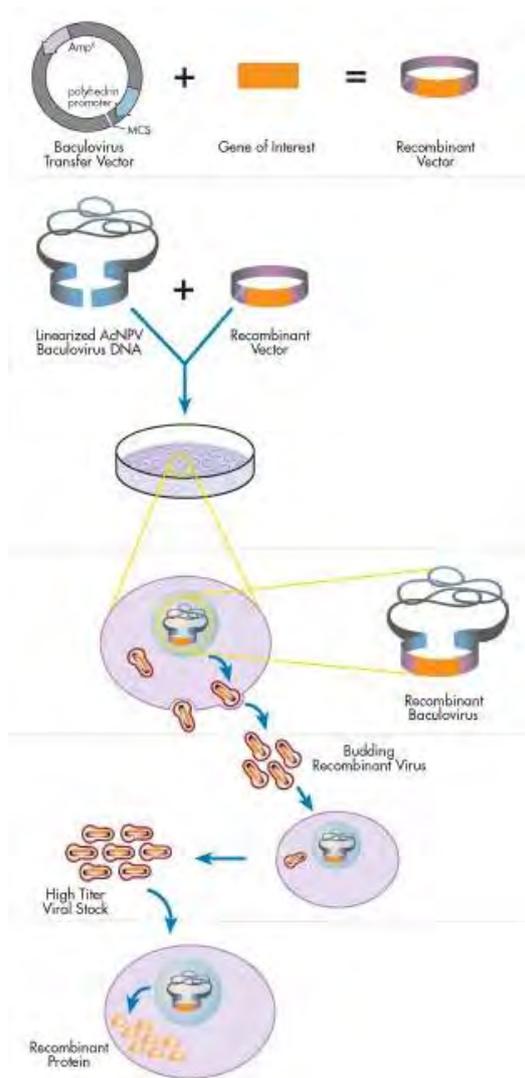


Imagen 1: Representación del sistema de expresión baculovirico.

Imagen 1: En primer lugar se clonará el casete de expresión, que contendrá los péptidos de interés, en un vector de transferencia de E. Coli. Se utiliza E. Coli., por su facilidad de manejo a la hora de clonar nuevos insertos. Estos vectores contienen secuencias homólogas a dos ORFs esenciales del virus, que rodean el MCS (sitio de recombinación múltiple). La recombinación entre el virus y el vector de transferencia tendrá lugar a través de estas secuencias homólogas.

Por su parte, el genoma viral ha de ser preparado para que pueda aceptar el inserto del vector de transferencia. Tal modificación consiste en añadir secuencias

que permitan linealizar el genoma viral (que recordemos que tenía forma circular) y de este modo evitar que pueda replicarse. Estas secuencias suelen ser sitios de restricción únicos, para que al añadir la enzima de restricción, no afectemos otras partes del genoma viral, sino únicamente la zona en la que se encuentra el promotor natural del gen de la polihedrina.

Si cotransfectamos células de insecto con el vector de transferencia (que ya contendrá el inserto de interés) y el genoma modificado del virus (ya linealizado), tendrá lugar la recombinación homóloga, entre el virus y el vector de transferencia, y como resultado se obtendrán virus recombinantes, que expresan tras el promotor polihedrina el péptido de interés de la vacuna.

Biofactorías de proteínas

A partir de las células de insectos contrafectadas, se obtiene un primer stock de virus recombinantes, que podrá utilizarse, para infectar larvas de lepidópteros. Estas larvas serán las biofactorías que se utilizarán para producir las vacunas. En la etapa final de infección, ya dijimos que se forman cuerpos de oclusión, con una gran cantidad de virus acumulados. Estos cuerpos de inclusión, serán liberados de la larva, tras la polihedrosis, y constituirán las denominadas VLPs (virus like particles).

Estas partículas de virus, son capaces de generar una respuesta inmune neutralizante, es decir, consiguen que el sistema inmune reaccione de forma efectiva frente a ellas, en humanos. La razón es que en esta estructura particulada, existirán grandes cantidades del inserto expresado. Tal inserto será un péptido o un grupo de péptidos, de otros virus o bacterias frente a los que se quiere inmunizar.

De esta forma, podemos conseguir una vacuna que genera una buena respuesta neutralizante, a la vez que resultaría inocua, para humanos, puesto que con la vacuna sólo estaríamos suministrando péptidos inmunorreactivos, del agente patógeno junto con el genoma del baculovirus, y este último es totalmente seguro.

Por otra parte, al tratarse de biofactorías, se pueden generar este tipo de vacunas sin necesidad de tener plantas industriales ni biorreactores. Basta con cultivar larvas de pelidópteros en ponederos, al igual que hacen los niños con sus gusanos de seda. Se trata por tanto de una forma fácil de desarrollar vacunas inocuas, que no precisa de una gran inversión para poner en marcha el método de producción, resultando una plataforma económicamente sostenible.

Una de las vacunas que ya se encuentran en el mercado y que se han obtenido a partir de biofactorías de pelidópteros, es la vacuna del virus del papiloma humano, comercializada en Andalucía bajo el nombre de Cervarix, desde el año 2009.

Bibliografía

FERNÁNDEZ-San Millána Alicia, Silvia Gómez-Sebastián, María C. Nuñez, Jon Veramendi José M. Escribano. Human papillomavirus-like particles vaccine efficiently produced in a non-fermentative system based on insect larva. Protein Expression and Purification, ELSEVIER, 74, 2010.

TIAN-Cheng Li, Naokazu Takeda, Tatsuo Miyamura. Oral administration of hepatitis E virul-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. Vaccine, ELSEVIER, 19, 2001.



*Artículo realizado por
Sydney Rakotoarivelo*

OTRA FUENTE DE CÉLULAS MADRES: LAS CÉLULAS MADRES MESENQUIMALES DEL TEJIDO ADIPOSO

Las células madre de médula ósea son importantes porque permiten la producción de células que actúan en el sistema inmunológico. Si por alguna razón fisiológica o médica ya no funcionan correctamente, nuestro cuerpo se vuelve sensible a cualquier tipo de infección. Entonces se hace necesario tratar al cuerpo con otras técnicas para defenderlo de los invasores. En este artículo tratamos otras fuentes de células madre para restaurar la funcionalidad perdida.

Palabras clave: *Células madre, tejido adiposo, inmunidad, células mesenquimales y adipocitos.*

Introducción

Las células madres mesenquimales (CMM) son células estromales no hematopoyéticas con una gran capacidad de diferenciación: adipocitos, osteoblastos, condrocitos, pero

sirven también de apoyo a la hematopoyesis. Las CMM están presentes en la médula ósea de la cresta ilíaca, la de los huesos largos y también en el tejido adiposo.

Las células madres son necesarias para producir las células de sistema inmunitario pero en tratamientos contra cánceres se pueden ver afectadas y lastimar las fuentes primarias de las células inmunitarias. Desde ese momento, los pacientes quedan debilitados frente a otras enfermedades. Puede entonces ser interesante tener una fuente distinta de células madres para devolver una protección suficientemente fuerte. Para realizar trasplantes de células madres se necesita grandes cantidades de células, deben tener una mortalidad muy baja, ser capaz de diferenciarse según las necesidades y finalmente las células deben ser trasplantadas con eficacia y seguridad. Las CMM extraídas del tejido adiposo presentan todas esas ventajas.

De manera interesante, tejido adiposo es una fuente muy importante en el cuerpo y contiene células necesarias para el cuerpo cuando este es dañado.

Las CMM^{1;2}

Las células madres mesénquimales son células multipotentes porque in vitro son capaces de dar varios tipos celulares como osteoblastos, adipocitos y condrocitos. Igualmente se mostró que tenían la capacidad de generar células musculares, células hepáticas e intestinales y también células nerviosas. La principal desventaja de estas células es que forman parte de una población celular heterogénea en la cual hay una pequeña proporción de células multipotentes. Pero para distinguir las, se utiliza su capacidad de adhesión, al plástico en las placas de cultivo por lo que se puede encontrar con Colony Forming Unit Fibroblastic (CFU-f).

Con respecto a los marcadores celulares, notamos numerosas distinciones y entre ellas la ausencia del CD34 (marcador celular de células hematopoyéticas) y del

CMH II que están en células presentadoras de antígeno.

Interés medicinal

Como lo dijimos en la introducción, las células madres deben cumplir con ciertas condiciones como:

- Tenerlas en gran cantidad
- Mortalidad baja
- Capacidad de diferenciación
- Trasplante seguro y eficaz

Apoyo de la hematopoyesis²

El principal papel de la CMM es el apoyo a la hematopoyesis porque son capaces de crear un tejido conectivo, sintetizar numerosas citocinas (IL6, IL7, IL8, IL11, IL14 et IL15) y factores de diferenciación (M-CSF, Flt-3L, SCF) necesarios en el desarrollo, la maduración de las distintas células de la sangre y actúan en la linfopoyesis para madurar a los linfocitos B gracias a los factores SCF e IL7.

En los casos de cánceres, se utiliza mucho a estas células que pueden actuar como alogénicas o autólogas. Un estudio sobre mujeres que padecían cáncer mostró que la co-implantación de CMM con células madre hematopoyéticas era posible. Antes de la quimioterapia se extrajo médula ósea para separar las células mononucleares, después de la quimioterapia las pacientes recibieron la co-implantación. No notaron presencia de una toxicidad relacionada con el trasplante y notaron un beneficio sobre la adopción del trasplante y la restitución de las funciones hematopoyéticas.

El tejido adiposo

La médula ósea es considerada como la mejor fuente de células madres pero pueden presentar una cierta mortalidad celular y hay limitaciones en cuanto a la cantidad.

El tejido adiposo proviene del mesodermo (da tejido conjuntivo - huesos, células de sangre...) y por lo que esta es la razón de su capacidad de producción de células madres (3). Este tejido se puede obtener gracias a la cirugía plástica incluso durante la liposucción. Después del acto, el tejido es considerado como un residuo que solía ser tirado pero ahora se puede guardar para usos clínicos (4). La cantidad recogida puede ser importante (de 10 hasta 200mL), y mediante un procedimiento repetitivo y más simple. En fin, la tasa de viabilidad celular puede ser superior a 90% aunque no existen investigaciones sobre la mortalidad^{4,5}.

Las células obtenidas en el tejido adiposo son “células estromales derivadas del tejido adiposo”⁶. Pero todavía existen desacuerdos sobre la cantidad de célula que se puede extraer:

El tejido adiposo contiene 100 veces más células madres que la médula ósea. Mediante cultivo se pueden obtener 108 células estromales derivadas del tejido adiposo en 14 días⁶.

1g de tejido adiposo puede dar hasta 5.103 CMM, es 500 veces más importante que lo que da 1g de médula ósea⁵.

Con un volumen de 300mL, se podría obtener entre 107 y 108 células estromales derivadas del tejido adiposo⁴.

Conclusión

Como acabamos de ver, se sabe de manera segura que las células madres mesénquimales pueden ser extraídas de varias fuentes pero todavía se necesita investigar la concentraciones reales que se pueden obtener. A pesar de esto, la concentración final siempre está por encima de lo obtenido en la médula ósea. Además, como tienen marcadores celulares distintos, es fácil utilizarlas para ayudar a regenerar al sistema inmune tras una quimioterapia sin tener miedo a una reacción de rechazo del trasplante.

Bibliografía

1. D. Noël Inserm U844. *Les cellules souches mésenchymateuses - De la biologie fondamentale aux applications cliniques.* [Document pdf] Montpellier : s.n.
2. S. Pommey, J. Galipeau. *L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses en oncologie et thérapie cellulaire.* Bull Cancer. 2006, Vol. 93.
3. C. Mielcareck. *Cours de Culture Cellulaire.* Cergy : s.n., 2011.
4. M. Locke, J. Windsor and P. Dunbar. *Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery.* ANZ J Surg. 2009, Vol. 79.
5. F. Gindraux. *Cellules Souches Mésenchymateuses pour la reconstruction osseuse et cartilagineuse.* Master ICT. Besançon : s.n., 2009.
6. P. Bourin, M. Gadelorge. *Les espoirs des cellules souches mésenchymateuses en médecine réparatrice.* Elsevier Masson. 2007



Artículo realizado por
Azucena Martín Sevilla

LOS RECEPTORES TOLL TIPO4 Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los receptores Toll (TLR) son proteínas que reconocen la entrada de un microorganismo patógeno en el organismo, debido a su capacidad para unirse a diferentes moléculas de éstos. Así, ayudan a desencadenar una respuesta inmune muy específica y que es capaz de cubrir a un gran número de patógenos. A parte de todo esto, resulta curioso que, indirectamente, algunos TLR pueden estar relacionados con enfermedades cardiovasculares. Este es el caso de TLR4.

Palabras clave: TLR, receptores tipo toll, inmunidad, patógenos y enfermedad cardiovascular.

¿Qué son los TLR?

Los receptores tipo Toll (TLR) son una serie de proteínas que intervienen en la respuesta inmune innata y también en la adaptativa. Se encuentran en la membrana plasmática de macrófagos y células profesionales presentadoras de antígenos. Son muy importantes debido a que son capaces de reconocer a casi cualquier patógeno, ya que los hay específicos para moléculas muy diversas presentes en dichos microorganismos. Así, por ejemplo, los TLR2 se unen a lipopéptidos de las bacterias, los TLR4 a los LPS de bacterias gram negativas, los TLR5 a la flagelina, los TLR3 a ARN vírico de doble cadena, los TLR7 a ARN vírico de cadena simple y los TLR9 a ADN CpG tanto de bacterias como de virus. Así, un microorganismo patógeno puede cambiar una molécula para evadir al sistema inmune, pero no logrará cambiar muchas de las otras que son reconocidas por otros receptores Toll. Una vez que los TLR se han unido al patógeno, inducen la liberación de citoquinas, lo cual consigue reclutar y activar a un gran número de tipos celulares con actividad inmunológica

capaces de atacar al microorganismo extraño, como linfocitos, neutrófilos, otros macrófagos, etc. Así, las células presentadoras de antígeno procesan al patógeno y lo presentan en su superficie, de modo que se acaban activando los linfocitos B y T, algo para lo que de nuevo son necesarias las citoquinas que fueron liberadas gracias a los receptores Toll. Otra gran ventaja de los TLR es que su especificidad no solo radica en la capacidad para reconocer un tipo concreto de molécula, sino que también en que son capaces de desencadenar una respuesta específica para el patógeno causante del ataque al organismo¹.

En este artículo nos vamos a centrar concretamente en la labor de TLR4, que tiene una función muy importante en la respuesta inflamatoria.

TLR4 y las enfermedades cardiovasculares

Se ha comprobado que la actividad de TLR4 es responsable de un gran número de enfermedades. Es obvio pensar que un mal

funcionamiento de este receptor puede estar estrechamente relacionado con algunas enfermedades infecciosas causadas por bacterias o que un funcionamiento extremadamente alto puede ser responsable de una sobre-estimulación del sistema inmune que puede conducir a la sepsis. Menos obvio resulta pensar en que este receptor pueda tener algún tipo de relación con las enfermedades cardiovasculares. Como sabemos, una de las razones de dichas afecciones es la formación de placas en las arterias coronarias. Estas formaciones se producen por fenómenos inflamatorios, por lo que, al estar TLR4 estrechamente relacionado con la respuesta inflamatoria, un funcionamiento deficiente de este receptor puede llevar a la disminución de la formación de estas placas y, por lo tanto, a bajar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Se han realizado estudios en los que se miden los niveles de IL6, TNF α y el ARNm de TLR4 en tejido adiposo. Se comprobó cual era la expresión de estos genes en pacientes sanos y en pacientes con enfermedades coronarias observándose que el tejido adiposo epicárdico de los pacientes enfermos mostraba altos niveles de expresión de estos tres factores. Se ha comprobado también que estos niveles son inversamente proporcionales a los de adiponectina, una proteína capaz de inhibir la inflamación causada por macrófagos. Así, queda claro la importante relación que tiene la inflamación resultado de una respuesta inmune con las enfermedades cardiovasculares. Este mismo estudio ha demostrado, por medio de experimentos utilizando la técnica de la citometría de flujo, que la adiponectina disminuye la expresión de TLR4 en la superficie de monocitos estimulados con ácido esteárico².

Existe un estudio que busca tratar estas enfermedades coronarias con ayuda de

angiotensina. Para comprobar la efectividad de este tratamiento, observan qué ocurre con los niveles de diversos factores, entre ellos, el TLR4. Los resultados de este estudio demuestran que altos niveles de estos receptores en muestras de monocitos de sangre periférica de personas con enfermedades coronarias estaba muy relacionado con la estabilidad de las placas que ateroscleróticas. Finalmente se ha comprobado que medicamentos como el Benazepril son capaces de inhibir la sobreexpresión de TLR4, disminuyendo la producción de las placas de ateroma y reduciendo así el riesgo de la enfermedad cardiovascular³.

Conclusión

En conclusión, el conocimiento de la actividad y la función de los receptores Toll es útil, no sólo en aquello relacionado con el sistema inmune, sino que también se pueden usar como dianas para evitar determinadas enfermedades de gran incidencia en nuestros días, como es el caso de las enfermedades coronarias.

Por último, cabe remarcar que este trabajo es una muestra de cómo en nuestro organismo las diferentes actividades fisiológicas se producen de una manera muy controlada y eficiente. Si esto no es así, podemos comprobar que aquello que nos protege, como el sistema inmunológico, puede llegar incluso a matarnos.

Bibliografía

1. O'Neill, L.A.J, *El sistema inmunitario de alerta precoz. Investigación y ciencia (2005) Número de marzo. Págs. 6-14*
2. Zhou, Y., Wei, Y., Wang, L., Wang, X., Du, X., Sun, Z., Dong, N. and Chen, Z. *Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease . Cardiovascular Diabetology.(2011) 10:2*
3. Xie, P., Cao, Y., Su, P., Li, Y., Gao, Z. and Borst, M. *Expression of Toll-Like Receptor 4, Tumor Necrosis Factor- Alpha, Matrix Metalloproteinase-9 and Effects of Benazepril in Patients with Acute Coronary Syndromes. Clinical Medicine Insights: Cardiology 2010:4*



APORTACIONES DE LA MATRIZ GAGO A LA CATALOGACIÓN DE ESPECIES INVASORAS

Artículo realizado por Iván
Lobato Gago

La catalogación de especies invasoras es parte fundamental en la lucha contra las invasiones biológicas, de ahí, la importancia de contar con herramientas funcionales, económicas y fiables que vertebran los procesos de inclusión. Es en este sentido donde el método de la matriz GAGO puede resultar especialmente beneficioso en base a su capacidad para determinar el perjuicio o beneficio que la llegada de un organismo puede acarrear a un entorno concreto en un momento determinado. Todo ello, aprovechando las infraestructuras y recursos documentales existentes, y en un tiempo de reacción compatible con las premisas de la rápida detección y actuación temprana.

Palabras clave: Exóticas, introducidas, alóctonas, invasiones biológicas, catálogo.

Antecedentes

Cuando se habla de invasiones biológicas, se habla de un problema eminentemente de mercado, pues es éste quien motiva la venta de mascotas, impulsa el transporte de mercancías o marca las tendencias en la estandarización de los cultivos. Por ello, pensar en programas de gestión de especies invasoras perpetuando el desfase existente entre el mundo ambiental y el mercantil, es avocar cualquier actuación al fracaso, pues el mercado opera en base a unos automatismos que posibilitan el trabajo a unas escalas espaciotemporales y de priorización de recursos económicos y humanos muy superiores a las que hasta ahora han sido factibles en la lucha contra las invasiones biológicas.

Un desfase que se hace patente en cada una de las debilidades con las que se ha de bregar en el diseño de estrategias de catalogación de especies invasoras, tal y como veremos a continuación. Si en el mundo de mercado impera la afirmación de “lo quiero para ayer” en la lucha contra las especies invasoras aún seguimos anclados en la escala del hoy para mañana, es decir que la invasión se produce hoy, pero yo la considero como tal en el mañana. Algo

similar nos ocurre a escala espacial, donde si bien las estrategias de marketing desciende a los mínimos niveles, en la catalogación operamos a nivel de nación, algo ya de por sí contradictorio con el dinamismo ecosistémico y es que no podemos olvidar que dentro no ya solo de una nación, sino de una misma región lo que en un lugar concreto es un invasor, en otro puede ser considerado como el último hilo de vida que da sustento a un ecosistema amenazado.

A todo ello, hay que sumarle que nos encontramos ante una realidad cambiante, donde hablar de la catalogación de especies invasoras, es hablar de un proceso continuo, que lógicamente va a demandar un coste humano y económico a lo largo del tiempo, y que en la actualidad queda coartado a las partidas económicas para la configuración inicial del catálogo. Por lo que teniendo en cuenta que pretender mantener un equipo especializado a lo largo del tiempo para toda región específica es cuando menos utópico, y que operar con catálogos cerrados es operar con catálogos obsoletos, no queda otra solución que apostar por métodos de catalogación que, en base al

aprovechamiento de las infraestructuras y recursos documentales existentes, permitan la catalogación automática a lo largo del tiempo.

Metodología

Es importante destacar que el presente método trabaja en base a tres ámbitos de estudio, fauna, vegetación y relaciones mixtas, desde una perspectiva trifásica en la que se cotejan tres fuentes de información (matriz de competitividad o matriz GAGO, análisis de vulnerabilidad y análisis de invasividad).

El proceso da comienzo con la construcción de la matriz de competencia, la cual no es más que una matriz de confrontación de especies nativas frente a aquellas de reciente descripción, es decir, aquellas susceptibles de ser consideradas como invasoras, en relación a una serie de parámetros vinculados a cada una de las categorías, y los cuales son: fauna (hábitats, alimentación, depredación y lugar de anidación-reposo), vegetal (zonas de vida de holdridge, sustrato, germinación y crecimiento) y mixta (hábitats, depredación y reproducción).

Como ya hemos comentado anteriormente, la premura necesaria para la catalogación de este tipo de especies, aconseja operar en atención a bases de datos sistematizadas, de manera que cada categoría o parámetro a evaluar se constituya en un código alfanumérico que aporte toda la información necesaria con respecto a su inclusión, es decir, superando ese desfase entre lo ambiental y lo mercantil, desarrollar un código de barras ambiental.

Como podemos observar, la complejidad de la construcción de la matriz, queda relegada al establecimiento de unos criterios comunes para la asignación de dichos valores alfanuméricos, hecho lo cual, su

configuración puede ser ejecutada por cualquier operario de un espacio natural, por lo que no requiere de un cuerpo especializado destinado a tal fin.

En relación a la evaluación de la misma, hemos de decir que obedece a la asignación de tres valores (N,P y 0) en referencia a las especies nativas, es decir, que si de la confrontación de los anteriores parámetros se deduce una relación negativa para las especies oriundas, el valor es N. Si se trata de una relación positiva, como podría ser la depredación sobre invasoras, sería P, y 0 si nos encontramos ante valores no coincidentes.

A partir de esta información, podemos extraer las primeras conclusiones, tales como que una mayoría de resultados caracterizados por el valor N, constituyen una relación de perjuicio para el entorno de estudio. No obstante, no se trata de evaluar que relación es perjudicial, sino que relación en base a la susceptibilidad del entorno es prioritaria corregir, es decir, establecer que fenómenos invasivos no pueden ser subsanados por el entorno de forma natural. Para lo cual, se recurre a dos fases paralelas, relacionadas con la determinación de ventaja o desventaja de sendos grupos en cuanto a las relaciones competenciales descritas.

La primera de estas dos fases, es la conocida como fase de análisis de vulnerabilidad, y consistiría en establecer el posible impacto desde la perspectiva de los puntos débiles del ecosistema, que no son otros que las especies amenazadas. Así pues, se trata de recurrir a la información documental previamente elaborada sobre este tipo de especies, y reutilizarla para determinar qué factores han sido claves en la consecución de la situación actual, de manera que en función de factores tales como la alta especificidad nutricional o la

pérdida de hábitats, podemos considerarlos como relaciones de competencia agravadas que inclinan la balanza competitiva hacia un claro perdedor, la especie nativa amenazada.

Con respecto a la siguiente y última fase, el análisis de la invasividad, se trata de algo similar a lo esbozado en la anterior fase, solo que desde el prisma opuesto, es decir, las especies invasoras. Es por ello, que se recurre a la información vertida sobre dichos organismos en sus lugares de origen u otras regiones invadidas, de manera que estudiando las características más acentuadas en sus entornos habituales podamos establecer que cualidades de las que presentan pueden ser consideradas como potencialmente ventajosas en caso de competencia.

En consecuencia y gracias al estudio y reutilización de información previamente elaborada podemos establecer la idoneidad de considerar a una especie como invasora, en base al perjuicio ecológico ocasionado y su relación vulnerabilidad-invasividad.

Conclusión

Es importante tener presente que una cosa es tener información y otra que la información sea operativa, y quizás sea esta la mayor virtud de este método, pues del mismo modo que un censo es mucho más que un número, este sistema de codificación para la inclusión en catálogos, es mucho más que un compendio de especies invasoras emblemáticas. Sin ir más lejos, esta forma de operativizar la información disponible permite llevar la catalogación a la escala del aquí y ahora, permitiendo dar un respuesta contundente a las invasiones independientemente de la etapa invasiva en que se encuentre y de la parte del territorio ocupada, ya sea esta, toda la nación o una pequeña región natural.

Con respecto a los costes, es evidente, que el esfuerzo de establecer unos criterios para la asignación de los valores alfanuméricos para los distintos parámetros de forma consensuada, requerirá de un gasto inicial. Un gasto que, no obstante, puede ser fácilmente asimilado por la reducción que implica minimizar los efectivos especializados destinados a la catalogación, ya que como hemos comentado, tras esta primera aportación inicial, puede ser llevada por personal propio de las zonas naturales en estudio.

Así mismo, no podemos obviar que hay especies que dado su arraigo social, como es el caso de las especies cinegéticas, suelen presentar ciertas reticencias en cuanto a su inclusión. Un debate que cuanto menos hará correr nuestro tiempo en contra de las políticas de conservación, y que puede ser fácilmente zanjado si dejamos de excusarnos en especie invasora o no, y hablamos en términos de invasión perjudicial o beneficiosa tal y como propone el presente método.

Por todo ello, el método de la matriz GAGO, puede resultar una medida beneficiosa de cara a la lucha de especies invasoras, puesto que si bien no es la panacea, si que resulta una excelente oportunidad para magnificar las infraestructuras y bases documentales ya existentes.

Bibliografía

Capdevila-Arguelles, L.; García, A.I.; Orueta, J.F. et al; 2006. Especies exóticas invasoras: diagnóstico y bases para la prevención y el manejo. Organismo Autónomo de Parques Nacionales, Ministerio de Medio Ambiente, Madrid.

Lobato, Iván; 2010. Invasiones biológicas: Diagnósis y solución. Artgerust, Madrid.

MOLEQLA AMBIENTAL

MoleQla



METANO, CALENTAMIENTO GLOBAL Y DINOSAURIOS

Jesús Gómez González

Es bien conocido en la acción del metano sobre el efecto invernadero y su contribución al aumento de la temperatura global. Una parte de este metano es emitido hacia la atmósfera por los animales herbívoros como resultado de los procesos de digestión. Y como sucede en la actualidad los grandes dinosaurios en el Mesozoico también emitían metano a la atmósfera. ¿Pudo ser este metano responsable del aumento de la temperatura durante dicha era?

Palabras clave *Metano, emisiones, calentamiento global, Mesozoico, dinosaurios.*

El metano es un hidrocarburo perteneciente al grupo de los alcanos liberado de forma natural en la descomposición de organismos vegetales en ambientes pobres en oxígeno y el constituyente principal del gas natural por lo que tiene una gran importancia en la producción de energía. Pero el metano es también un gas de efecto invernadero. De hecho se estima que el metano tiene un potencial de calentamiento global entre 7 y 56 veces mayor que el CO₂ debido a su mayor absorción de energía infrarroja [1]. No obstante, la cantidad de metano presente en nuestra atmósfera es del orden de 200 veces menor que la de dióxido de carbono por lo que contribuye de manera menos importante al efecto invernadero. Por otra parte, el metano tiene una vida media cercana a los 10 años ya que una vez en la atmósfera reacciona rápidamente con grupos hidroxilo.

Según lo comentado el metano es un gas de efecto invernadero muy potente lo que provocaría importantes cambios en el

clima de modo global si las cantidades atmosféricas de este gas aumentaran demasiado. En este punto, investigadores ingleses han desarrollado una teoría en la cual exponen la posibilidad de que el metano generado por los grandes dinosaurios durante el mesozoico contribuyese activamente al calentamiento global del planeta [2].

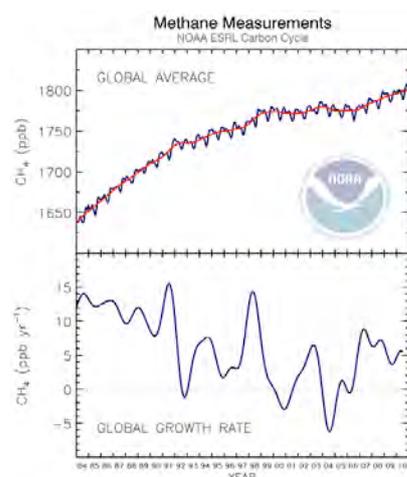


Figura 1: Evolución de la concentración de metano en la atmósfera en los últimos 25 años. Es muy conocido el hecho de que las vacas liberan metano en las flatulencias, pero no

sólo las vacas son las culpables de la liberación de metano en la digestión. En el intestino de muchos animales, incluidos los humanos, existen un tipo de microorganismos conocidos como metanógenos. Estos organismos viven en ambientes anaeróbios y utilizan el CO_2 para descomponer la materia orgánica en el intestino de los herbívoros y producir energía, liberando metano al medio. Del mismo modo las termitas poseen grandes poblaciones de metanógenas en su sistema digestivo.

No obstante, esta fuente sólo representa un 17 % aproximadamente de las emisiones totales de metano a la atmósfera. Se estima que aproximadamente el 60 % de las emisiones de metano tienen un origen antropogénico, como la quema de combustibles fósiles o derivados del desarrollo de actividades ganaderas intensivas. Datos proporcionados por la NOAA demuestran que la concentración atmosférica de metano se ha incrementado en los últimos 25 años desde las 1625 ppb a las 1800 ppb lo que lleva asociado un aumento del efecto invernadero y con ello, la temperatura global del planeta.

Para ser conscientes del efecto que produce sobre el clima global altas concentraciones de metano tenemos que remontarnos al inicio de la vida en la Tierra, hace aproximadamente 3500 millones de años. En este ambiente primigenio el metano tuvo un papel estelar ya que la atmósfera carente de oxígeno permitía al metano permanecer en ésta hasta 10.000 años. El metano

procedente de los microorganismos metanógenos así como el CO_2 emitido por los volcanes habría calentado la superficie terrestre de modo muy importante. El clima húmedo y cálido habría constituido el ambiente ideal para estos metanógenos que habrían incrementado las emisiones de metano en un bucle de retroalimentación positivo. En este ambiente, el aumento de la temperatura conllevaría un aumento de la erosión de las rocas continentales, en un proceso que extrae CO_2 de la atmósfera. Al descender la cantidad de CO_2 atmosféricos la química del metano cambió radicalmente, haciendo que las moléculas de metano se agregaran entre sí formando hidrocarburos que condensaron a gran altitud formando una espesa niebla, la cual disminuyó la intensidad del efecto invernadero, absorbiendo la radiación solar entrante en la Tierra y emitiéndola de nuevo al espacio. Este hecho disminuyó la temperatura global y con ello la producción de metano [3]. La importancia del metano en el calentamiento terrestre prehistórico no fue descubierto hasta hace pocos años y nos explica la importancia de este compuesto en el calentamiento global.

Situados ya en el mezoico (250-65 millones de años), David M. Wilkinson y col. han propuesto una teoría para explicar el aumento de la temperatura global durante esta era geológica. Como actualmente, los dinosaurios herbívoros (como los saurópodos) emitían metano a la atmósfera y esta emisión podría haber sido lo

suficientemente considerable como para producir un cambio global en las temperaturas. A partir de este punto de partida, realizan una aproximación a la emisión total de metano generada por los saurópodos para comparar dicha emisión con la actual.

En los saurópodos se incluyen a los animales más grandes conocidos y su abundancia y diversidad hicieron que jugaran un papel fundamental en los ecosistemas del Jurásico y Cretácico. Para determinar la cantidad de metano producida, se toman datos estimados en otros estudios sobre la biomasa que suponían estos animales. Todos estos estudios predicen una biomasa mayor de herbívoros durante el Mesozoico que en la actualidad, debido a varios factores como la mayor cantidad de producción primaria por las altas temperaturas y concentración de CO₂. A partir de estos datos toman la cifra de biomasa de 200.000 kg/km². Suponiendo una emisión diaria por animal de aproximadamente 1.9 kg, las emisiones totales de metano ascenderían a 6.9 toneladas/km². A partir de la estimación de la superficie vegetada durante el Mesozoico obtenemos una emisión anual de 520 toneladas de metano. Este dato es similar a la cantidad de metano emitida en la actualidad, 500-600 toneladas por año, lo que mantendría en la atmósfera una concentración de 1.7 ppm. Por tanto, las emisiones generadas por estos animales eran 5 veces superior a las cantidades de

metano emitidas actualmente por las vacas y otros rumiantes (en torno a 100 tn/año) [2].

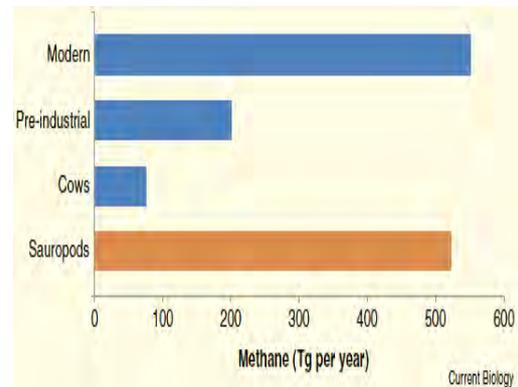


Figura 3. Emisiones estimadas de metano producidas por los saurópodos comparadas con en total actual

Por otra parte las emisiones provenientes de la abundante vegetación podría haber añadido otras 4 ppm a la atmósfera. Por todo, durante el Mesozoico es muy probable que la concentración atmosférica de metano oscilara en torno a los 6-8 ppm, entre 3 y 4 veces más que la actual.

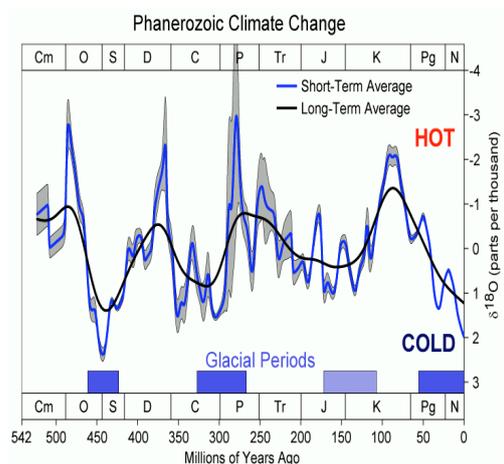


Figura 3: Evolución de la temperatura desde el carbonífero (Cr) hasta la actualidad. Nótese el aumento de la temperatura comentado a lo largo del Mesozoico, finales del Jurásico (J) y Cretácico (K)

Esta alta concentración de metano, mantenida durante un largo periodo de tiempo pudo haber jugado un papel

importante en el aumento de las temperaturas registradas en el Mesozoico [4].

1. *Global Warming Potential [en línea]. United Nation Framwork Convention on Climate Change. Disponible en web: http://unfccc.int/ghg_data/items/3825.php*
2. *Wilkinson D. et al. "Could methane produced by sauropod dinosaurs have*

helped drive Mesozoic climate warmth?" Current Biology vol 22 no 9.

3. *Kasting J. "Cuando el metano regulaba el clima". Temas 45, Investigación y Ciencia, 36-43*
4. *Kepler F. et al. (2006) "Methane emissions from terrestrial plants under aerobic conditions". Nature n.439, 187-191*



Artículo realizado por Marina Gil Velasco

HUELLA DEL CARBONO DE LOS MUNICIPIOS ANDALUCES

La automatización e industrialización de la vida humana ha dado lugar directa e indirectamente a uno de los mayores problemas para el Medio Natural tal como lo conocemos, el Calentamiento Global. La huella del Carbono, no es más que una herramienta para medir y cuantificar las emisiones de Gases de Efecto Invernadero, y poder de algún modo planificar el seguimiento y desarrollo de medidas destinadas a frenar el Cambio Climático.

Palabras clave	Efecto Invernadero, Carbono, Emisiones, Ecología y Modelo energético
-----------------------	---

La continua emisión de Gases de Efecto Invernadero (GEI) y particularmente de CO₂, procedente en su mayoría de la actividad humana, está teniendo un grave efecto en el Calentamiento global. Ello se debe a la dependencia de consumo de energía y bienes, que la sociedad actual está viviendo.

El CO₂ no es tóxico, a diferencia del CO que sí lo es, pero a grandes concentraciones en la atmósfera es uno de los principales gases de efecto invernadero.



Figura1. Dibujo representativo de la Huella del Carbono debida al ser humano ¹

Como consecuencia de ello, se propone el concepto de Huella de Carbono, que consiste en la cuantificación de la cantidad de emisiones de GEI, medidas en emisiones

de CO₂ equivalente, que son emitidas a la atmósfera debido a nuestras actividades cotidianas o a la comercialización de un producto.

Con la Huella de Carbono podemos conocer dónde se encuentran las fuentes de emisiones de Gases de Efecto Invernadero de cualquier producción o producto. Además es importante saber que tiene en cuenta las emisiones directas, como las emisiones de combustibles fósiles para el transporte; al igual que las indirectas, como pueden ser las debidas al consumo eléctrico.

En Andalucía se ha creado una plataforma para controlar la Huella de Carbono Municipal, movimiento elaborado por la Consejería de Medio Ambiente, e impulsado por el Foro Andaluz de Cambio Climático. Ésta pretende facilitar que los 770 municipios andaluces puedan acceder a sus emisiones, en los principales sectores emisores, de GEI. De esta forma se favorece la agilización de medidas correctoras frente a éste impacto ambiental.

Los principales sectores emisores considerados son: consumo eléctrico, transporte, residuos, aguas residuales, agricultura, ganadería y consumo de combustibles.

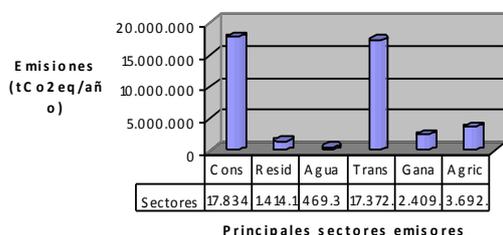


Figura 2. Huella de carbono Andalucía 2007, datos de la Consejería de Medio Ambiente. (*)

Como cabe esperar los niveles más altos en la emisión de carbono corresponden principalmente al Consumo eléctrico y los Transportes, por lo que las medidas

propuestas por la Consejería son evitar el gasto desmesurado de energía y promover el consumo renovable en la medida de lo posible.

Con ésta aplicación de medida de la Huella del Carbono, Andalucía cumple con las Diputaciones Provinciales y la Federación Andaluza de Municipios y Provincias, y coloca a ésta Comunidad Autónoma como la primera del Estado en la implantación de dicho sistema.

La aplicación de manera automática de la metodología sectorial para estimar las emisiones de GEI, está fundamentada principalmente en Guías metodológicas del IPCC y en la utilizada en el Inventario Nacional de Emisiones.

Paralelamente, Andalucía promueve informar sobre la Huella de Carbono de los alimentos.

Ésta es una iniciativa de la Asociación de Empresas de Productos Ecológicos de Andalucía (EPEA), junto con la Junta de Andalucía. Dicha Asociación de Empresas, reivindica un cambio sostenible y adecuado del sistema alimenticio, mediante la implantación de la Agricultura Ecológica en las Empresas Andaluzas.

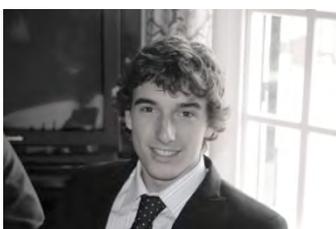
El objetivo de este proyecto es llevar un control de las emisiones de GEI requeridas durante el ciclo de vida del producto, desde el momento de la obtención de las materias necesarias para su producción, hasta que son consumidas.

Así mismo, todo estas iniciativas han pasado a ser de primera necesidad, debido a la Ley 2/2011, de 4 de marzo, de Economía Sostenible. Dicha ley, marca las pautas para un nuevo modelo energético cuyos pilares son la eficiencia económica, la seguridad de suministro y el respeto al medio ambiente.

Además la Ley de Economía Sostenible, incorpora una serie de objetivos para cumplir con los compromisos de la Unión Europea para 2020, con lo cual la medición de la Huella del carbono a día de hoy, se convierte en algo primordial para el bien del desarrollo, equilibrio y supervivencia económica, social y ecológica de Andalucía.

Referencias

¹. Imagen tomada de <http://pasaramejorvida.blogspot.com>



Artículo realizado por: Antonio J. Berral Aguilar

LA CONTAMINACIÓN EN SEVILLA: PM₁₀ Y OZONO

Muchas ciudades de España, como Sevilla, poseen un gran parque automovilístico circulando por sus calles, emitiendo grandes cantidades de contaminantes a la atmósfera. Pero... ¿cumple Sevilla con la Directiva 2008/50/CE?, ¿Se están tomando medidas para evitar y/o disminuir la contaminación atmosférica?

En la ciudad de Sevilla es posible que haya sufrido irritación de las vías respiratorias, o simplemente haya tenido la sensación de que la atmósfera está sucia. Pues bien, la causa de esta situación se debe a la progresiva presencia de contaminantes como el ozono y las partículas PM₁₀ originados por dos tipos de fuentes: artificiales o naturales. En el caso de las fuentes naturales, las PM₁₀ proceden de espumas marinas o polvo entre otras, y el caso del ozono su procedencia se debe a la fotólisis del O₂ por radiación ultravioleta. En el caso de las fuentes artificiales, las PM₁₀ provienen de distintas fuentes como la combustión de carbón o petróleo, emisiones industriales y reacciones

- ❖ <http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente>
- ❖ <http://www.co2co.es/taxonomy/term/1>
- ❖ <http://www.boe.es/boe/dias/2011/03/05/pdfs/BOE-A-2011-4117.pdf>
- ❖ <http://www.huellacarbono.es>
- ❖ Estimación de la huella ecológica en Andalucía y aplicación a la aglomeración urbana de Sevilla / [dirección, Gonzalo Acosta Bono y Joaquín González Daimiel ; realización y redacción, Manuel Calvo Salazar, Fernando Sancho Royo]- Dirección General de Ordenación del Territorio y Urbanismo, 2001

(*) La figura 2 ha sido realizada por la autora.

¿Cumple Sevilla con la **Directiva 2008/50/CE** de calidad del aire?

Esta directiva establece unos límites de emisiones para los distintos contaminantes, para las PM₁₀ el límite anual es 40 µg/m³ y 50 µg/m³ el límite diario, valor que no podrá superarse en más de 35 ocasiones por año civil. Conforme a esta directiva, por ejemplo, si la estación ha registrado en 36 ocasiones a lo largo del año valores por encima de 50 µg/m³, se habrá incumplido la directiva solo en una ocasión.

En este caso se analizarán los gráficos en función de la media anual, para saber realmente a qué cantidad de contaminantes están expuestos los ciudadanos de Sevilla. (*Ver gráfico en anexo)

Como se puede observar en la Figura 1, las estaciones del Aljarafe, Alcalá de Guadaíra, Príncipes y Santa Clara, sus valores medios rebasaron los límites anuales permitidos por dicha directiva en los meses de verano de 2010. Lo más probable es que estos valores se hayan obtenido por intrusiones de polvo sahariano¹ y un aumento de la densidad del tráfico. Según la gráfica, a medida que va avanzando el 2011, la estación de Torneo registra una temporada de valores altos, desde Noviembre de 2010 hasta Abril de 2011. Posiblemente hayan sido causados por un aumento en la densidad del tráfico en dicha zona.

Sin embargo, ningún valor medio de las distintas estaciones ha rebasado los límites diarios por dicha directiva. Aunque, si observamos los informes en la web de la

consejería de medio ambiente², se observa que sí se han rebasado los límites diarios en momentos puntuales; además se observa que este aumento se suele dar en horas puntas, cuándo hay una alta densidad de tráfico circulando.

Aunque en la figura no se observe una tendencia clara, sí que se puede apreciar un aumento en los meses de verano consecuencia de la intrusión de polvo sahariano, y una disminución en los meses de invierno cuando se produce inestabilidad atmosférica y con ella las precipitaciones.

Con respecto al ozono, dicha directiva establece los límites en umbrales. El umbral de alerta corresponde a 240 µg/m³ en 1 hora y el umbral de información en 180 µg/m³ en 1 hora. (*Ver gráfico anexo)

Como se puede observar en la Figura 2, la media mensual de las estaciones no rebasa ni el umbral de información ni el de alerta. Esto no quiere decir que en Sevilla el ozono esté controlado, ya que al tratarse de valores medios y no máximos, podemos asegurar que en algún momento se haya rebasado el umbral de información y el de alerta. Pero con este gráfico se puede observar la tendencia que a lo largo de un año y medio que puede tener el ozono: éste aumenta en los meses de verano como consecuencia de la oxidación fotoquímica de los hidrocarburos volátiles en presencia de óxidos de nitrógeno (NO y NO₂)³. En invierno las concentraciones de este contaminante disminuye debido a la disminución de la presencia de luz

responsable de la fotooxidación de los hidrocarburos en presencia de NO_x .

Tras obtener los datos y analizarlos se puede concluir que Sevilla necesitaría una política orientada a disminuir la concentración de partículas PM_{10} en la atmósfera, y más en los meses de verano donde coincidan condiciones climáticas muy estables con la entrada de polvo sahariano. Por ello, algunas soluciones serían potenciar el uso del transporte público, vehículos eléctricos en vez de combustión interna o políticas de restricción de uso de vehículos en determinados meses del año en zonas específicas.

Con el ozono ocurre prácticamente lo mismo que con las PM_{10} . Son los meses de verano los cuales tenemos mayores

concentraciones de este contaminante, y la solución para su disminución pasa de igual forma por aplicar una política de restricción de uso de vehículos de combustión interna y fomentar el uso de transporte limpio como coches eléctricos, transporte público o bicicletas.

Bibliografía

1. *Informe de calidad del aire de Sevilla, 2010. Consejería de medio ambiente.*
2. *Página web de la Consejería de Medio Ambiente*
3. *Apuntes de la Asignatura de Contaminación Atmosférica, Licenciatura en Ciencias Ambientales, Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla*

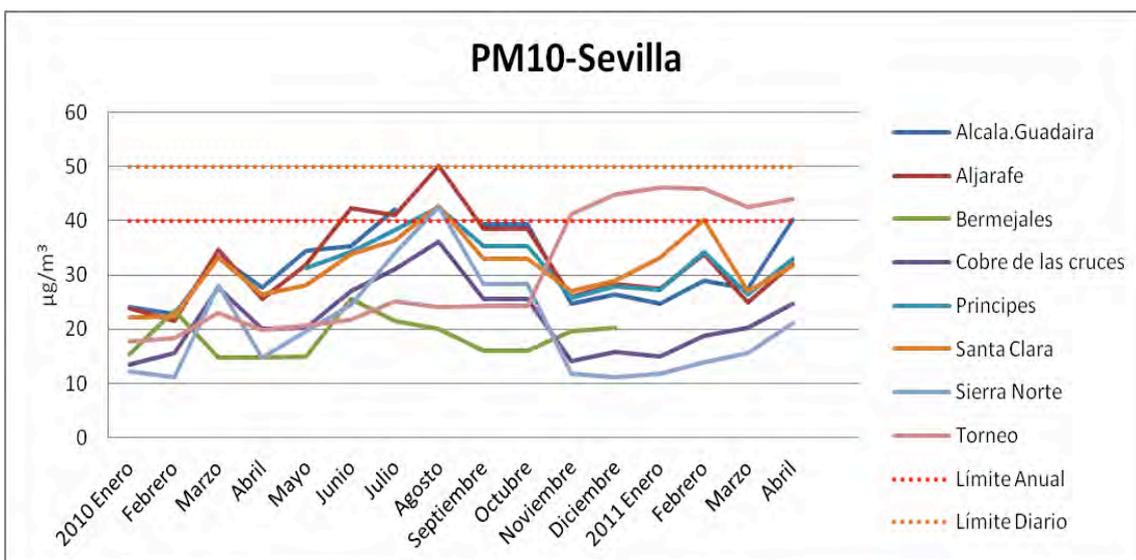


Figura 1: Valores medios mensuales de PM_{10} en las distintas estaciones en la ciudad de Sevilla. Enero 2010-Abril 2011.

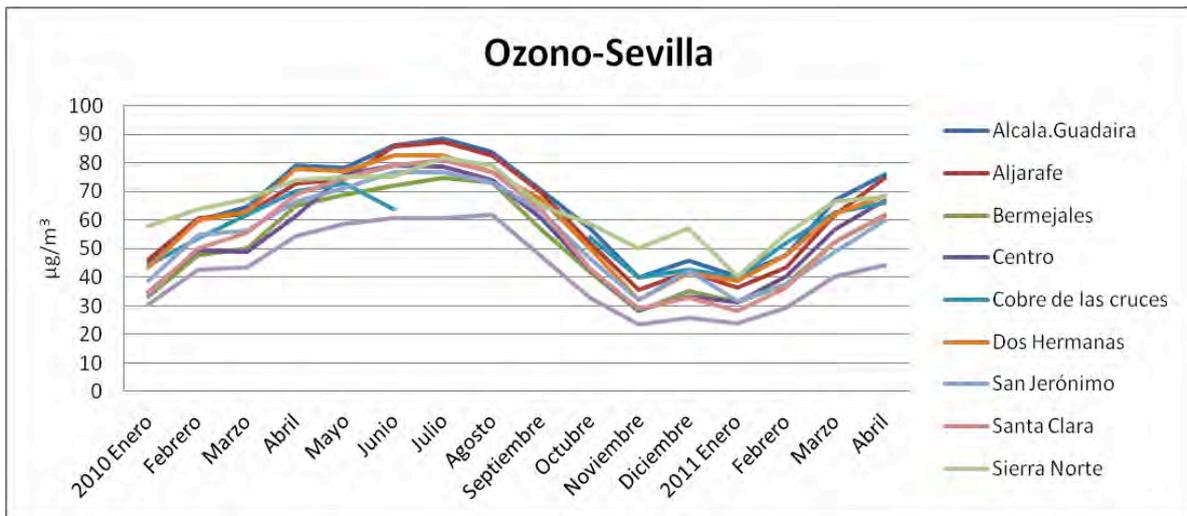


Figura 2: Valores medios mensuales de ozono en las distintas estaciones de Sevilla. Enero 2010-Abril 2011.

MOLEQLA ENERGÍA





Artículo realizado por
Vanesa López Puente

CÉLULAS SOLARES BASADAS EN UN CRISTAL FOTÓNICO 3D

En el artículo de Stefan et. Al¹ se presenta una ruta de fabricación de células solares sensibilizadas con un tinte (DSC), mediante el acoplamiento de una capa de material mesoporoso de alta superficie con un cristal fotónico tridimensional (PC). Esta construcción permite la sensibilización con un tinte, la infiltración de electrolitos, y la fotocaptación tanto en la capa de material mesoporoso como en las capas del PC, abriendo camino a nuevos parámetros en la gestión eficaz de la luz.

Palabras clave: *Cristal fotónico, células solares, ensamblaje, eficiencia cuántica externa.*

Introducción

Las células solares tienen un gran interés como tecnología prometedora para la futura generación de energía sostenible². En las células solares de tinte, la generación de portadores de carga tiene lugar en una monocapa quimisorbida de tinte fotoactivo, la cual se encuentra entre un óxido semiconductor, generalmente anatasa mesoscópica y un electrolito. Las DSC se hacen generalmente a partir de componentes baratos y no tóxicos.

En general, las mejoras en la eficiencia de conversión de energía se han centrado en el aumento del fotovoltaje a través de la manipulación del óxido, la mejora de la corriente fotoeléctrica con nuevos tintes, y un aumento de la estabilidad mediante una mejor encapsulación.³

En dispositivos en estado sólido, la absorción de la luz es generalmente limitada por el espesor del film, ya que films mesoporosos gruesos resultan difíciles de infiltrar.⁴ Una forma de mejorar la fotocaptación es la introducción de elementos ópticos, tales como capas altamente dispersantes. Esto consiste en partículas grandes, que aumentan la longitud del camino óptico en la célula.

Este enfoque tiene el efecto negativo de hacer el DSC opaco privándolo así de una de sus principales ventajas.^{5,6}

El principal reto cuando se pone en funcionamiento un dispositivo de doble capa es crecer una estructura opal de poliestireno autoensamblado en 3D sobre un film mesoporoso de TiO₂ previamente depositado. El dispositivo coloidal tiene que ser posteriormente infiltrado con un material de alto índice de refracción, típicamente TiO₂, sin obstruir los poros mesoscópicos de la capa inferior.

En enfoques iniciales⁷, el cristal fotónico sólo podía ser depositado directamente en el electrodo transparente, lo que provocaba una pérdida significativa debido a la absorción en el electrodo de platino y al excesivo paso óptico a través del electrolito. Miguez et al.⁸ propusieron que los modos resonantes que cubren una gran parte del espectro sólo pueden ser aprovechados si la capa de TiO₂ mesoporoso se coloca entre el cristal fotónico y el sustrato conductor. Recientemente, Lee et al. presentaron una nueva ruta protegiendo la capa mesoporosa con un copolímero de bloque, sin embargo encontraron que el material carecía de contacto entre las capas de TiO₂ nanoporoso y de ópalo inverso que se necesita para lograr modos resonantes.⁹

Además un pobre acoplamiento de las dos capas impide que los portadores de carga generados en la capa de ópalo inverso contribuyan a la corriente fotoeléctrica. Su estudio por tanto enfatiza en la necesidad de depositar simultáneamente el titanio mesoporoso y el material protector del poro para prevenir la obstrucción de los poros y permitir el contacto directo entre poros y el contacto eléctrico entre capas.

Desde 1997, los copolímeros anfífilos han sido usados para obtener nanoestructuras de diversos materiales inorgánicos.^{10,11}

La idea general es la siguiente: un sol del óxido deseado es mezclado con un copolímero de bloque. Cuando el disolvente se evapora, el copolímero de bloque se autoensambla. La forma y las dimensiones de la estructura formada dependen de las proporciones de volumen y de la longitud de las cadenas. El principal beneficio de estos materiales para la fabricación de DSC es su red continua mesoporosa, ofreciendo un orden de largo alcance, gran superficie, y mayor movilidad de electrones.

Se presenta¹ una ruta para la obtención de una célula solar de doble capa, consistente en una capa inferior mesoporosa y una superior con un cristal fotónico que permite fabricar una célula solar de doble capa con conectividad eléctrica y porosa a nivel meso y microporoso. Esta construcción permite la sensibilización con un tinte, la infiltración electrolítica y la fotocaptación tanto en la capa mesoporosa como en la del cristal fotónico.

Debido al contacto físico entre las capas, las resonancias inducidas por el cristal fotónico pueden contribuir significativamente a la mejora de absorción en una parte específica del espectro.

Método experimental

Una representación esquemática del proceso de fabricación se muestra en la figura 1. El proceso experimental con más detalle puede ser encontrado en el artículo completo.¹

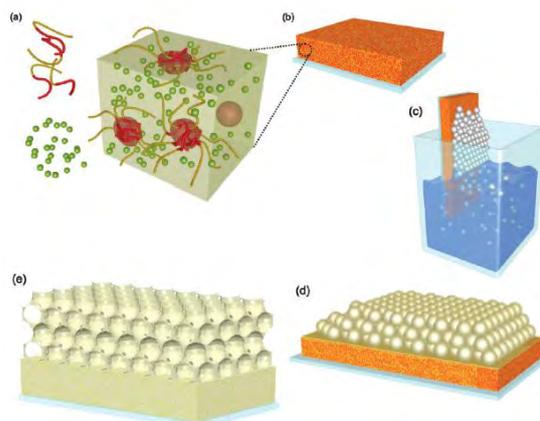


Figura 1. Representación del ensamblaje de la doble capa. a) una solución de copolímero y nanopartículas TiO₂ de 1-4nm. b) deposición en un vidrio por *spin coating* y evaporación del disolvente. c) el sustrato se coloca verticalmente en una suspensión de microesferas de poliestireno en etanol para inducir el autoensamblaje. d) altas temperaturas de recocido revelan la doble capa.

Se preparan 3 muestras diferentes utilizando suspensiones de tres diámetros de esferas: 240nm (PC1), 260nm (PC2) y 350nm (PC3). El espesor de la capa mesoscópica es de 465 ± 30 nm mientras que el espesor de PC es de aproximadamente 10 capas coloidales para PC1 y PC3 y de 20 capas coloidales para PC2 (medidas en SEM).

Resultados

Se muestran fotografías de microscopía electrónica de barrido (SEM) que confirman el éxito del ensamblaje del material en la figura 2.

En la figura 3 se muestra el espectro de transmisión para las diferentes etapas del proceso de fabricación para la muestra PC3. Después de la infiltración, el mínimo en el espectro de transmisión se desplaza a 850nm.

Con las medidas realizadas se demuestra que este método de fabricación produce estructuras de cristales fotónicos de elevada calidad con las características ópticas esperadas.

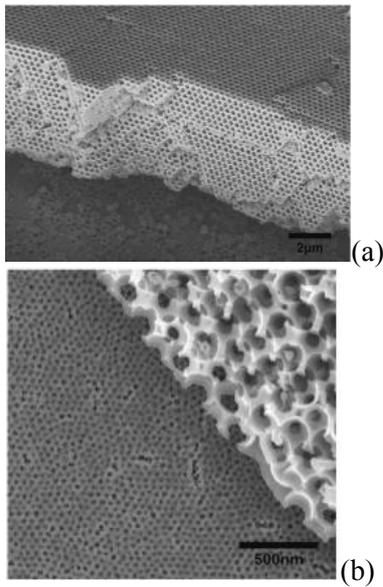


Figura 2: Fotografías SEM de (a) un ópalo inverso de TiO₂ como cristal fotónico sobre una capa de TiO₂ mesoscópico y (b) fotografías de alta resolución que muestran la completa conectividad entre poros.

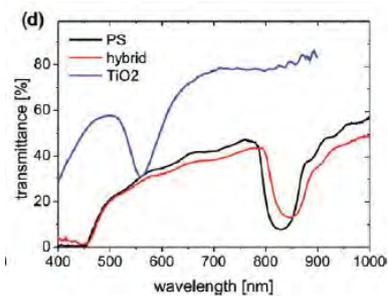


Figura 3. espectro de transmisión de la muestra PC3 para los diferentes pasos del proceso de fabricación.

Para conocer la importancia de la capa superior de PC para la recolección de la luz, se hacen medidas de la eficacia cuántica externa (EQE) comparando los DSCs de doble capa con unos de referencia de una sola capa.

Por un estudio previo se demuestra que un dispositivo de doble capa que consta de una capa inferior de 465nm con 32% de porosidad y una capa superior de cristal fotónico de 1,4 micras con un 78% de porosidad tiene el mismo área superficial específica que un film mesoporoso de 900 nm.¹²

Las características de eficiencia cuántica externa de las tres diferentes células se muestran en la figura 4.

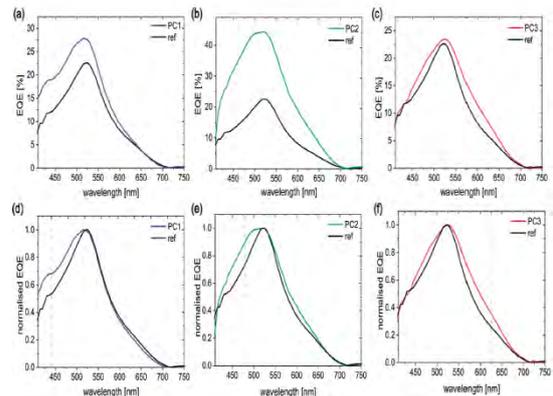


Figura 4. (a-c)EQE de dispositivos con capas superiores de PC comparado con un dispositivo de referencia de una sola capa. (d-f) Espectro de EQE de las diferentes células normalizadas a 520nm.¹

Dos características principales de los dispositivos de doble capa son evidentes en los espectros de EQE y EQE normalizado.

En primer lugar, los valores de los picos de absorción en el rango espectral medido presentan valores comparables para el dispositivo de doble capa y el de una capa de referencia para las muestras PC1(a) y PC3 (c). Sin embargo para el dispositivo PC2 (b), que presenta una capa de cristal fotónico más gruesa y por tanto, un área superficial aproximadamente un 40% mayor comparado con PC1, PC3 o con la celda de referencia el hecho de que se incremente el EQE concuerda con la afirmación de que las capas superiores de cristal fotónico está conectadas eléctricamente y contribuyen a la fotocaptación de la luz en todo el espectro medido.

Debido a la baja longitud de onda de absorción del tinte, un incremento en el espesor total de la capa fotoactiva dará lugar a un ligero aumento relativo de la absorción en el rojo. Este efecto se observa en la figura 5e entorno a 600nm, causado por el mayor espesor de PC2 en comparación con PC1 y PC3. El aumento que se observa en la figura 5f para la muestra PC3 es debido a la resonancia del cristal fotónico a 625nm.

Todos los resultados obtenidos en el artículo están en concordancia con un estudio reciente de Lee et. Al.⁹

Conclusiones

En conclusión se presenta un nuevo método de fabricación para una célula solar sensibilizada con un tinte, acoplado a una capa inferior mesoporosa de elevada área superficial con una capa superior de un cristal fotónico óptico y eléctricamente activo en las 3D.

En contraste con estudios anteriores, la estructura de la doble capa exhibe porosidad a escala meso y microporosa, así como conectividad de poro y electrónica a diferentes niveles. Esta construcción permite la sensibilización con un tinte, la infiltración de electrolitos, y la fotocaptación tanto en la capa de material mesoporoso como en las capas del PC, abriendo camino a nuevos parámetros en la gestión eficaz de la luz.

Debido a la interfase lisa entre las capas y el contacto directo tanto físico como electrónico entre ellas, la fotocaptación es mayor en partes específicas del espectro. Investigaciones adicionales de las características de los dispositivos fotovoltaicos, como movilidad de la carga u optimización de la estructura del PC, fueron necesarios para aprovechar plenamente el aumento de la EQE.

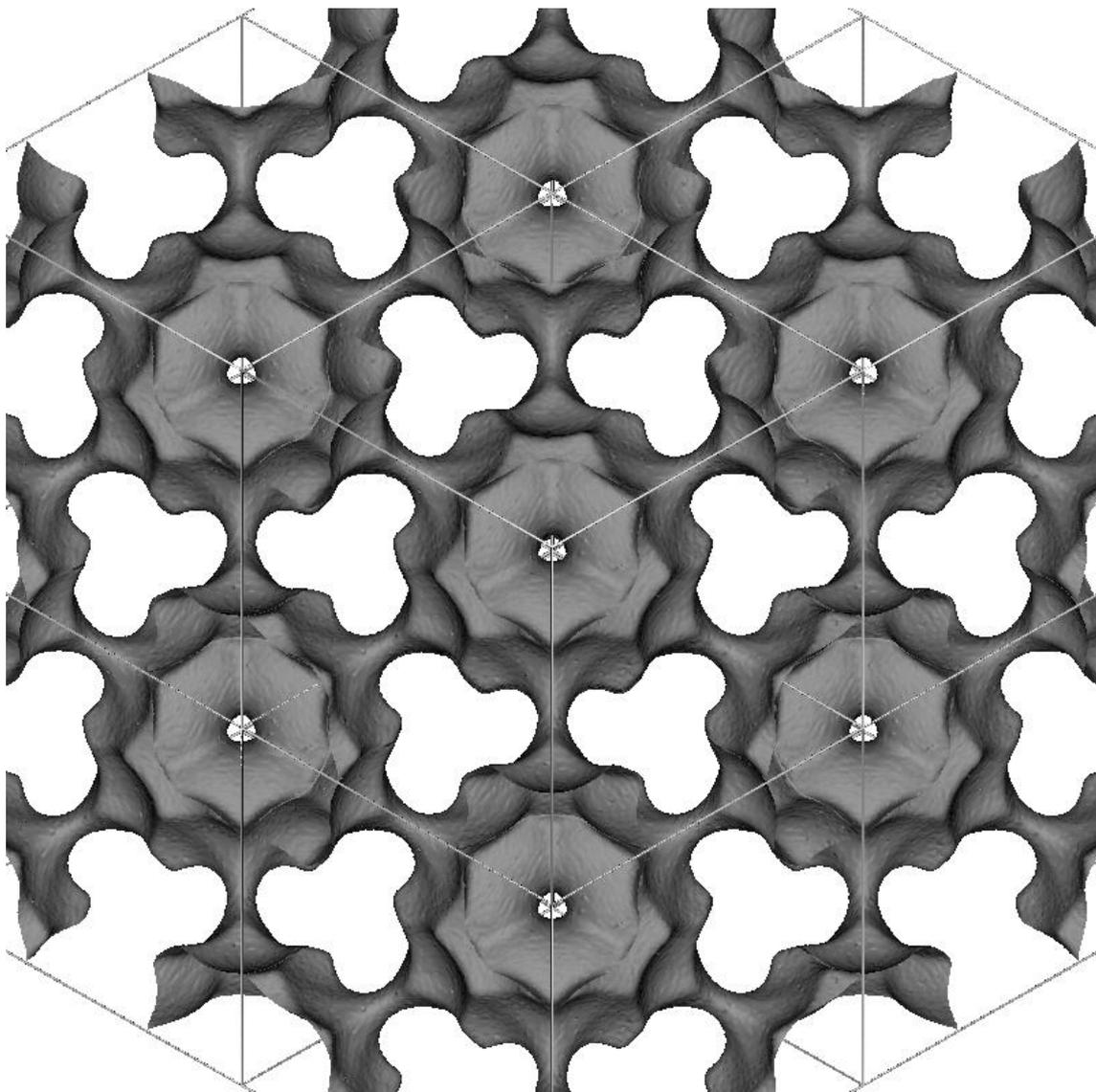
Es este un trabajo en el que por primera vez se integra una capa de PC en la parte superior de una DSC, abriendo nuevos caminos a parámetros adicionales en la gestión eficaz de la luz. Por último, ya que la integración de un PC eléctrica y ópticamente activo aumenta la EQE absoluta y amplía la fotocaptación de la célula solar, este enfoque debería ser útil en dispositivos de estado sólido, donde la infiltración en los poros es un factor limitante¹³ así como en algunos dispositivos con una débil adsorción de orgánicos.¹⁴

Referencias

- (1) Stefan G.; Sven H.; Mathias K.; Mark E. Welland: Peter Müller-Buschbaum; Ullrich S. and N. Tétreault. *Nano Lett* 2010, 10, 2303-2309
- (2) O'Regan, B.; Graetzel, M. *Nature*, 353, 737-740

- (3) Kroon, J.M., et al. *Prog Photovoltaics* 2007, 15, 429-442.
- (4) Ding, I.K.; Tétrault, N.; Brillet, J.; Hardin, B.E.; Smith, E.H.; Rosenthal, S.J.; Sauvage, F.; Graetzel, M.; McGehee, M.D. *Adv. Funct. Mater.*, 2009, 19, 2431-2436
- (5) Hore, S.; Vetter, C.; Kern, R.; Smit, H.; Hinsch, A. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* 2006, 90, 1176-1188
- (6) Ferber, J.; Luther, J. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* 1998, 54, 265-275
- (7) Nishimura, S.; Abrams, N.; Lewis, B.; Halaoui, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003
- (8) Mihi, A.; Lopez-Alcaraz, F.; Míguez, H. *Appl. Phys. Lett.*, 2006, 88, 193110
- (9) Lee, S.H.A.; Abrams, N.M.; Míguez, H. *Adv. Matter*, 2006, 18, 1183
- (10) Templin, M.; Franck, A.; DuChesne, A.; Leist, H.; Zhang, Y.; Ulrich, R.; Schädler, V.; Wiesner, U. *Science* 1997, 278, 1795-1798
- (11) Yang, P.; Zhao, D.; Margolese, D.; Chmelka, B.; Stucky, G. *Nature* 1998, 396, 152-155
- (12) Nedelcu, M.; Guldin, S.; Orilall, M.C.; Lee, J.; Huettner, S.; Crossland, E.J.W.; Warren, S.C.; Ducati, C.; Laity, P.R.; Eder, D.; Wiesner, U.; Steiner, U.; Snaith, H.J. *J. Mater. Chem.* 2010, 20, 1261-1268
- (13) Bach, U.; Lupo, D.; Comte, P.; Mpser, J.E.; Weissertel, F.; Salbeck, J.; Spreitzer, H.; Grätzel, M. *Nature* 1998, 395, 583-585
- (14) Halls, J.J.M.; Walsh, C.A.; Greenham, N.C.; Marseglia, E.A.; Friend, R.H.; Moratti, S.C.; Holmes, A.B. *Nature* 1995, 376, 498-500

MOLEQLA SIMULACIÓN





Artículo realizado por
Salvador Rodríguez
Gómez

DIAGRAMA DE FASES DE UN SISTEMA DE ESFERAS DURAS

Se presenta un comentario sobre un artículo que describe el diagrama de fases de un sistema real de esferas duras, Chang et al. 1 a partir de cierta suspensión coloidal. Los experimentos se realizan en condiciones de microgravedad.

El modelo de esferas duras consiste en un colectivo de esferas impenetrables que no pueden solapar entre sí. Normalmente, la interacción de esferas duras se usa en aplicaciones teóricas pues es un modelo muy simple y útil que puede manejar situaciones complicadas. Este sencillo modelo se incorpora en gran cantidad de teorías y métodos de simulación. Por ejemplo: en la ecuación de van der Waals o para modelizar interacciones intermoleculares muy complejas, en condiciones de alta densidad y cuando sea dominante la repulsión central.

En este caso, los autores, Yang *et al.*,¹ estudian la estructura de un sistema real de esferas duras a través de una suspensión coloidal de partículas esféricas en un medio no polar que elimina las interacciones dipolares y coulombianas a largo alcance.

A partir de este sistema real investigan el diagrama de fases de un sistema coloidal, atendiendo a su estructura y configuración, variando la concentración y estudiando la cristalización.

En la superficie terrestre, estudiar la cristalización de una suspensión coloidal sin considerar la gravedad implica suponer que el sistema es isotrópico, lo que supone una aproximación teórica importante. Esta aproximación puede no ser válida cuando la energía gravitatoria es similar a la energía

térmica $k_B T$ y/o a la energía de interacción entre las partículas.

Normalmente la interacción entre las partículas es mucho mayor que la energía gravitatoria y la aproximación isotrópica es posible. En este caso la energía atractiva es nula. Para eliminar esa contribución anisótropa de la gravedad en la cristalización y en la sedimentación, los autores vieron necesario realizar los experimentos en ausencia de gravedad. Para ello colaboran con la NASA para hacer una serie de experimentos en condiciones de microgravedad. Estos experimentos se realizan en el transbordador espacial Columbia en 1995 y en el Discovery en 1998 (CDOT1 y CDOT2).

La suspensión coloidal consiste en partículas esféricas de PMMA poli(metilmetracrilato), de 508 o 518 nm de diámetro, con un 5% de polidispersidad en tamaño. Se recubren con una capa de 10 nm de ácido 12-hidroxi-octadecanoico, para impedir la agregación. Los autores obtuvieron anteriormente,² mediante una simulación por ordenador, el diagrama de fases de equilibrio el cual fue confirmado por Pusey *et al.*³ que se puede ver en la Tabla 1.

Los autores, al comparar los resultados con el experimento en ausencia de gravedad, encuentran que:

- El crecimiento de los cristales en la región de coexistencia líquido-sólido es inestable y dendrítico (véase Fig. 1). Esto no se observa en condiciones normales de gravedad.
- También se encuentra que la cristalización persiste para fracciones de volumen cercanas al empaquetamiento compacto aleatorio (véase Fig. 2)

Fase	Fracción de volumen ϕ
Líquido	< 0.494
Coexistencia l-s	$0.494 - 0.545$
Cristal FCC	$0.545 - 0.58$
Fase vítrea 1	$0.58 - 0.63$
Fase vítrea 2	$0.63 - 0.7404$

Tabla 1. El final de la fase vítrea 1 termina con la fracción de volumen de empaquetamiento compacto aleatoria (*random close packing*) para $\phi=0.63$ y la fase vítrea 2 da lugar al cristal FCC (*crystal close packing*) en $\phi=0.7404$.



Figura 1. Crecimiento dendrítico del agua en un copo de nieve⁴.

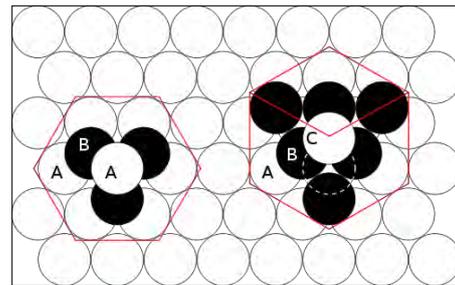


Figura 2. Diferentes empaquetamientos: (izquierda) hexagonal y (derecha) cúbico⁴. Se muestra las relaciones geométricas entre el plano del empaquetamiento y la celda unidad. Es decir, no se observa fase vítrea en condiciones de microgravedad, o lo que es lo mismo, la ausencia de gravedad permite la cristalización hasta fracciones de volumen muy altas.

Por tanto, la cristalización y la agregación de una suspensión coloidal en la que las interacciones entre partículas sean comparables a la energía gravitatoria deben ser estudiadas en sistemas puramente isotrópicos.

¹. Z. Cheng, P.M. Chaikin, W.B. Russel, W.V. Meyer, J. Zhu, R.B. Rogers, R.H. Ottewill, *Phase diagram of hard spheres*, *Materials & Design* 22(2001) 529-534.

². Alder BJ, Wainwright TE. *J Chem Phys* 1957;27:1207.

³. Pusey PN, van Megen W. *Phase Behavior of concentrated suspensions of nearly hard spheres dispersions*. *Phys Rev E* 1996; 54:6633-6645.

⁴. Archivo perteneciente a Wikimedia Commons



Artículo realizado por
Leonor Pérez Fuentes

INTERACCIONES DE IONES MONOVALENTES CON COLOIDES HIDROFÓBICOS E HIDROFÍLICOS: INVERSIÓN DE CARGA Y ESPECIFICIDAD IÓNICA.

En el trabajo de Calero, Faraudo y Bastos-González¹ se combinan estudios experimentales, simulaciones (realizadas con total detalle atómico) y cálculos teóricos. El objetivo es entender las interacciones entre iones monovalentes (inorgánicos y orgánicos) y partículas coloidales. Los resultados obtenidos inducen a pensar que existe una conexión entre la solvatación de los iones y el carácter hidrófobo/hidrófilo de las superficies, tanto en los efectos de especificidad iónica, como en algunos casos de inversión de carga.

Conocer y comprender las interacciones entre interfaces y electrolitos es muy importante a la hora de determinar las propiedades fisicoquímicas y la funcionalidad de sistemas tan diversos como las macromoléculas, los sistemas coloidales, las membranas o los dispositivos microfluídicos. Sin embargo, a pesar de los grandes avances en los últimos años, todavía existen efectos con deficiente base física. Uno de ellos es el concepto de especificidad iónica, presente en gran cantidad de fenómenos macroscópicos observados (tensión superficial, estabilidad coloidal, precipitación de proteínas...). Consiste en que iones con la misma valencia inducen comportamientos distintos²⁻⁴. Se ordenan así, los iones, en las denominadas series de Hofmeister. La posición de los iones en la serie, depende de su carácter caotrópico/kosmotrópico, relacionado con la destrucción/creación de agua estructurada a su alrededor. Por tanto un ión kosmotrópico en disolución estará más hidratado que un ión caotrópico.

Algunos estudios recientes^{9,10}, demuestran que la especificidad iónica depende en gran medida de la naturaleza de las interfaces involucradas. De forma que según se consideren superficies hidrófilas o hidrófobas puede dar lugar a una inversión total de las series de Hofmeister. Aún no se conocen los mecanismos subyacentes de

estos efectos, y existe una gran controversia entre distintos investigadores^{4,11-15}.

Otro efecto importante para el estudio de las interacciones de electrolitos y superficies es la inversión de carga de estas últimas⁵⁻⁸. Se debe a que los contraiones (iones de signo contrario a la superficie) presentes en disolución se sienten atraídos por la partícula en mayor medida que la carga de esta, obteniendo una carga neta de signo contrario a la original de la partícula. Este efecto ha sido atribuido a enlaces químicos entre iones y superficies. Esto implicaría que la inversión de carga tendría lugar entre superficies altamente cargadas e iones multivalentes.

Con la finalidad de arrojar un poco de luz sobre los efectos de especificidad iónica e inversión de carga, el estudio de Calero, Faraudo y Bastos-González¹ combina trabajos experimentales, por simulación y cálculos teóricos enfocados a determinar la importancia del carácter hidrófobo/hidrófilo de las interfaces implicadas en las interacciones entre partículas coloidales y electrolitos.

Se emplearon para ello partículas coloidales tanto hidrófobas como hidrófilas, ambas catiónicas, debido a los grupos amina que los componen, por lo que las diferencias que puedan observarse en cada sistema se deberán exclusivamente a su mayor o

menor afinidad por el agua. Las partículas hidrófobas utilizadas fueron de látex de poliestireno, cuya superficie presenta naturaleza anfótera con un punto isoeléctrico alrededor de 6, por ello los experimentos se realizaron a pH 4, para que las partículas tuvieran carga positiva^{9,16}. Por otro lado, las partículas hidrófilas eran nanocápsulas formadas por lípidos en su núcleo y chitosán en la corteza, con un tamaño de unos 200 nm y carga positiva a pH 4 debido a los grupos glucosamina del chitosán^{9,17}. Todos los experimentos se realizaron a pH 4 (disolución no tamponada de HCl).

En todas las disoluciones se empleó el catión Na^+ . Los aniones involucrados fueron F^- , Cl^- , ClO_4^- , SCN^- ; aniones inorgánicos, y Ph_4B^- (átomo central de boro conectado a cuatro anillos de fenilo); anión orgánico. Se midió la movilidad electroforética de dichos sistemas en función de la concentración de distintos electrolitos en disolución. A partir de la movilidad electroforética μ_E , se obtiene la densidad de carga electrocinética σ^{ek} a través de la ecuación de Grahame:

$$\sigma^{ek} = \sqrt{8\varepsilon_0\varepsilon_r c_0 RT} \sinh(F\xi/2RT) \quad (1)$$

siendo el potencial, $\xi = (\eta/\varepsilon_0\varepsilon_r) \mu_E$ donde c_0 es la concentración de electrolito 1:1, ε_r la constante dieléctrica del disolvente, η la viscosidad del agua y F la constante de Faraday. σ^{ek} es una magnitud importante a la hora de cuantificar la inversión de carga, ya que, representa la cantidad de carga responsable del movimiento electrocinético observado. Por tanto, tiene en cuenta tanto la carga de la partícula coloidal, como la carga de otros elementos, como los iones adsorbidos a la superficie, por lo que presentará una fuerte dependencia con la concentración de electrolito en disolución. La densidad de carga electrocinética de la partícula en presencia de electrolitos

indiferentes (no adsorbidos por la superficie), se representa como σ_0^{ek} o simplemente σ_0 .

Se llevaron a cabo dichas medidas con electrolitos inorgánicos. Los aniones ClO_4^- , SCN^- son caotrópicos, es decir, se hidratan poco en disolución, lo que equivale a decir que su energía libre sería favorable al ser transferidos de agua a un disolvente orgánico. Por otro lado, el anión F^- es kosmotrópico, se solvata bien en agua y por tanto posee una gran afinidad hacia superficies hidrófilas, alejándose de superficies hidrófobas. Por último se considera el anión Cl^- , el cual posee un carácter intermedio, casi indiferente hacia superficies de uno u otro tipo. De los resultados obtenidos se extrae que los iones inorgánicos siguen la serie de Hofmeister en el caso de coloides hidrófobos. El anión F^- es repelido por dicha superficie, como era de esperar, mientras que los aniones ClO_4^- y SCN^- son fuertemente atraídos por la interfaz, cambiando el signo de la movilidad electroforética, es decir, provocando inversión de carga. El anión Cl^- muestra un comportamiento intermedio. Para los coloides hidrófilos, en cambio, no se observa inversión de carga y los cambios producidos en la movilidad electroforética son esencialmente los mismos para todos los electrolitos, desapareciendo por tanto la especificidad iónica.

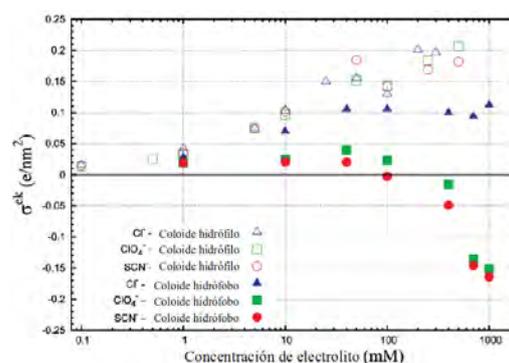


Figura 1. Densidad de carga electrocinética (obtenida a partir de la ecuación (1)) para las superficies coloidales hidrófoba e hidrófila en

función de la concentración de los aniones Cl^- , ClO_4^- y SCN^- . Se observa una inversión de carga del coloide hidrófobo para los aniones ClO_4^- y SCN^- , los cuales son mal solvatados en agua. En el caso del coloide hidrófilo, el aumento de carga es similar para todos los aniones, no se observa especificidad iónica.¹

Se realizó un experimento análogo con el anión Ph_4B^- . Al tratarse de un anión orgánico se solvatará mal en agua. Se observó que las superficies hidrófobas catiónicas, sufrían una inversión de signo de la movilidad electroforética para concentraciones muy bajas de $\text{Ph}_4\text{B}^- \text{Na}^+$. Los resultados se compararon con el electrolito NaCl (considerado electrolito casi indiferente). Los iones orgánicos, al hidratarse poco en agua, inducen una carga electrocinética negativa mayor en magnitud que la carga positiva observada en presencia de concentraciones similares de NaCl a los coloides hidrófobos catiónicos. Por otro lado, los electrolitos mencionados, no inducen inversión de carga en el caso de coloides hidrófilos, incrementando ambos electrolitos su carga positiva. El aumento de carga es ligeramente mayor en el caso del NaCl .

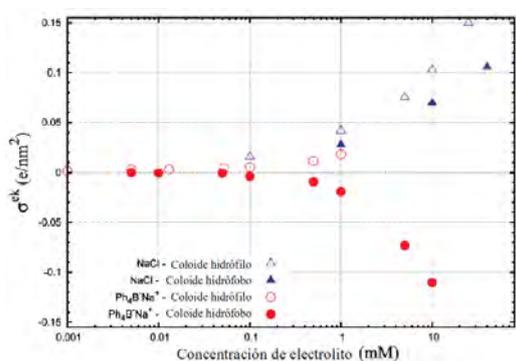


Figura 2. Densidad de carga electrocinética (obtenida a partir de la ecuación (1)) para las superficies coloidales hidrófoba e hidrófila en función de la concentración de electrolito $\text{Ph}_4\text{B}^- \text{Na}^+$ y NaCl . Se observa una inversión de carga del coloide hidrófobo a muy bajas concentraciones de $\text{Ph}_4\text{B}^- \text{Na}^+$.¹

Las simulaciones llevadas a cabo en el trabajo de Calero, Faraudo y Bastos-

González¹, se realizaron con dinámica molecular, teniendo en cuenta todos los átomos involucrados. Sólo se realizaron simulaciones en el caso que se consideró más interesante, el del electrolito $\text{Ph}_4\text{B}^- \text{Na}^+$. Debido a la complejidad que supondría representar las superficies reales y la ausencia de información estructural para llevarlo a cabo, se hizo uso de un modelo genérico con algunas aproximaciones¹⁹. Para ello se considera idéntica la estructura atómica de las superficies hidrófoba e hidrófila, y se modelan sus átomos como esferas con potencial de interacción de Lennard-Jones, cuya expresión para la energía potencial de interacción es:

$$V(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (2)$$

siendo σ la distancia a la que la energía potencial entre partículas es nula y ϵ la profundidad del pozo de energía potencial. Los valores para los parámetros, $\sigma=3.374 \text{ \AA}$ y $\epsilon=0.164 \text{ kcal/mol}$ para la partícula hidrófoba y $\epsilon=2.084 \text{ kcal/mol}$ para la partícula hidrófila¹. Se resuelven las ecuaciones de movimiento de Newton con un paso temporal de 2 fs, actualizando las interacciones electrostáticas cada 4 fs. Todos los enlaces entre los átomos pesados y los átomos de hidrógeno, se mantuvieron rígidos durante todo el proceso. Las simulaciones se efectuaron con el programa NAMD2¹⁸.

Se realizó en primer lugar un proceso de equilibrado en el colectivo NPT. Para ello se emplearon condiciones periódicas de contorno y se mantuvo la temperatura constante a 298 K, con un termostato de Langevin. Además, también se mantuvo constante la presión a 1 atm usando el pistón de Nosé-Hoover Langevin. En este proceso se colocó una capa de agua pre-equilibrada, un anión de Ph_4B^- y un catión

de Na^+ , pero no las superficies. El sistema resultante, tras el equilibrado, se puso en contacto con la superficie sólida, compuesta por 400 átomos en estructura bcc de dimensiones $33.74 \text{ \AA} \times 33.74 \text{ \AA}$, manteniendo los átomos fijos durante toda la simulación. La evolución del sistema completo se realizó en el colectivo NVT. Por tanto la caja de simulación contenía una superficie sólida en el fondo, sobre ella una capa de agua de aproximadamente 5 nm de espesor (alrededor de 1700 moléculas de agua), donde se encontraban un anión de Ph_4B^- y un catión de Na^+ y por encima vacío.

Con estos resultados se calculó el potencial de fuerza media de los iones mencionados con las superficies hidrófoba e hidrófila neutras, es decir, sin tener en cuenta la carga de las interfaces, con el fin de obtener las interacciones mediadas por el agua entre los iones y las superficies. A partir de la energía potencial de fuerza media de cada ión i , $V_i^{\text{PMF}}(z)$, en función de la distancia (medida entre el centro del ión y la superficie de la partícula sólida), se puede calcular la densidad iónica de contorno $\rho_i(z)$ de cada ión i a partir de la siguiente aproximación:

$$\rho_i(z) = \rho_0 \exp\left(-\beta V_i^{\text{PMF}}(z) - \beta q_i \phi(z)\right) \quad (3)$$

donde $\beta=1/k_B T$, ρ_0 es la densidad iónica de la disolución, lejos de la superficie y $\phi(z)$ el potencial electrostático medio, el cual obedece la ecuación de Poisson:

$$-\varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{d^2}{dz^2} \phi(z) = \sum_i q_i \rho_i(z) \quad (4)$$

de forma que en la superficie de la partícula ($z=0$), la densidad de carga será la de la propia partícula, σ_0 :

$$\varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{d\phi}{dz} \Big|_{z=0} = -\sigma_0 \quad (5)$$

Esta magnitud se puede relacionar con los experimentos mencionados anteriormente. Resolviendo las ecuaciones (3)-(5) numéricamente, se obtiene la densidad iónica de contorno y el potencial electrostático. Calero, Faraudo y Bastos-González¹, desarrollan un algoritmo avanzado para el cálculo de dicha solución numérica en código Fortran.

Mediante este modelo, se aprecia un comportamiento distinto en la estructura del agua en las inmediaciones de las superficies hidrófoba e hidrófila. Cerca de la superficie hidrófila, el agua se encuentra altamente estructurada y la densidad de contorno del agua es mucho mayor que en el caso de la superficie hidrófoba, donde el agua presenta una estructura mucho menor. Lejos de las superficies, la densidad de agua es constante y no muestra ninguna estructuración.

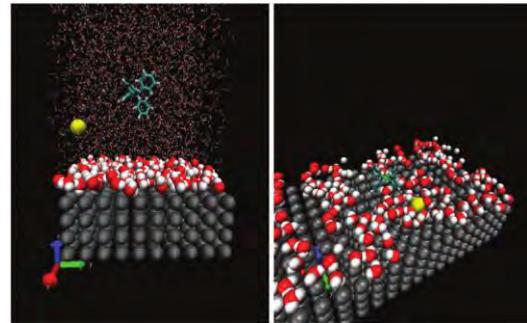


Figura 3. El catión Na^+ está representado por la esfera amarilla, los átomos de oxígeno en rojo, los átomos de hidrógeno en blanco, los átomos de carbono se muestran en cian y los de boro en verde. Las superficies se representan con esferas grises. Los átomos figuran a escala real. A la izquierda se muestra una instantánea de la simulación con la superficie hidrófila (por simplicidad las moléculas de agua que no están en contacto con la superficie se representan mediante puntos). A la derecha se tiene la simulación con la superficie hidrófoba (por simplicidad no se muestran las moléculas de

agua que no están en contacto con la superficie). Se observa como en el caso de la superficie hidrófila, los iones Na^+ y Ph_4B^- se mantienen alejados de esta, mientras que para la superficie hidrófoba, los iones se mantienen adsorbidos a dicha superficie.

La primera diferencia interesante que se aprecia entre las diferentes simulaciones, es que la interacción del anión Ph_4B^- con la superficie coloidal, está muy afectada por el carácter hidrófobo o hidrófilo de la superficie. Dicho anión permanece adsorbido sobre la superficie hidrófoba durante casi toda la simulación. Sin embargo en la simulación con superficie hidrófila, este anión se mantiene alejado de la interfaz.

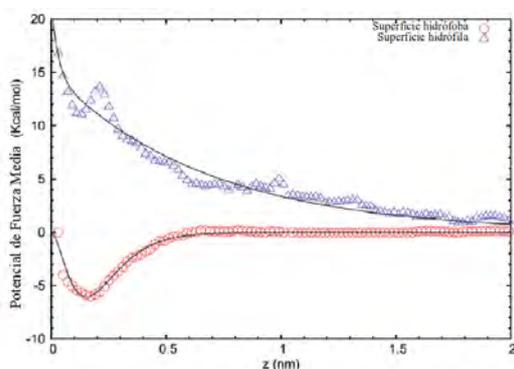


Figura 4. Energía potencial de interacción de fuerza media para el anión Ph_4B^- en función de la distancia del centro de este a las superficies hidrófoba e hidrófila neutras ($z=0$ corresponde a la distancia de máximo acercamiento entre el anión y la superficie). En el caso de la superficie hidrófila, se observa una barrera repulsiva entre el anión y la interfaz, mientras que para la superficie hidrófoba aparece un mínimo, correspondiente a la adsorción del anión sobre la superficie.¹

Este hecho se ve igualmente reflejado al considerar las partículas cargadas y calcular numéricamente la densidad iónica de contorno a partir de la energía potencial de fuerza media, mediante las ecuaciones (3)-(5)¹. La superficie hidrófoba muestra una alta concentración de aniones cerca de la interfaz, en una región muy estrecha, alrededor de 0.4 nm. Mientras que cerca de

la superficie hidrófila existe una ausencia de aniones, presente en unos 2 nm de espesor.

Gracias a la versatilidad de las simulaciones, se puede determinar la concentración mínima c_I de electrolito $\text{Ph}_4\text{B}^- \text{Na}^+$ necesaria para inducir inversión de carga de una superficie hidrófoba en función de su densidad de carga σ_0 . Se encuentra que esta relación es lineal y que las c_I necesarias para provocar inversión de carga son muy bajas para valores de σ_0 reales, lo que concuerda con los experimentos realizados¹.

Las simulaciones realizadas corroboran los experimentos y permiten extraer conclusiones acerca de los mecanismos subyacentes de las interacciones entre electrolitos y superficies coloidales. Por lo que se obtiene un estudio completo y riguroso. Según los resultados obtenidos en el trabajo de Calero, Faraudo y Bastos-González¹ se puede concluir que las interacciones entre iones monovalentes e interfaces, están dominadas por la termodinámica de solvatación, es decir, por el carácter caotrópico/kosmotrópico de los iones y la hidrofiliidad/hidrofobicidad de las superficies. Se observa por tanto especificidad iónica y también inversión de carga por efecto hidrófobo (entre superficies hidrófobas y aniones caotrópicos), que así mismo previene dicho fenómeno con aniones kosmotrópicos o en superficies hidrófilas.

¹. Calero, C.; Faraudo, J.; Bastos-González, D. J. *Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 15025.

². Kunz, W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2010, 15, 34.

³. Kunz, W.; Neueder, R.; Eds. *Specific Ion Effects, 1st ed.*; World Scientific Co. Pte. Ltd.: Singapore, 2009.

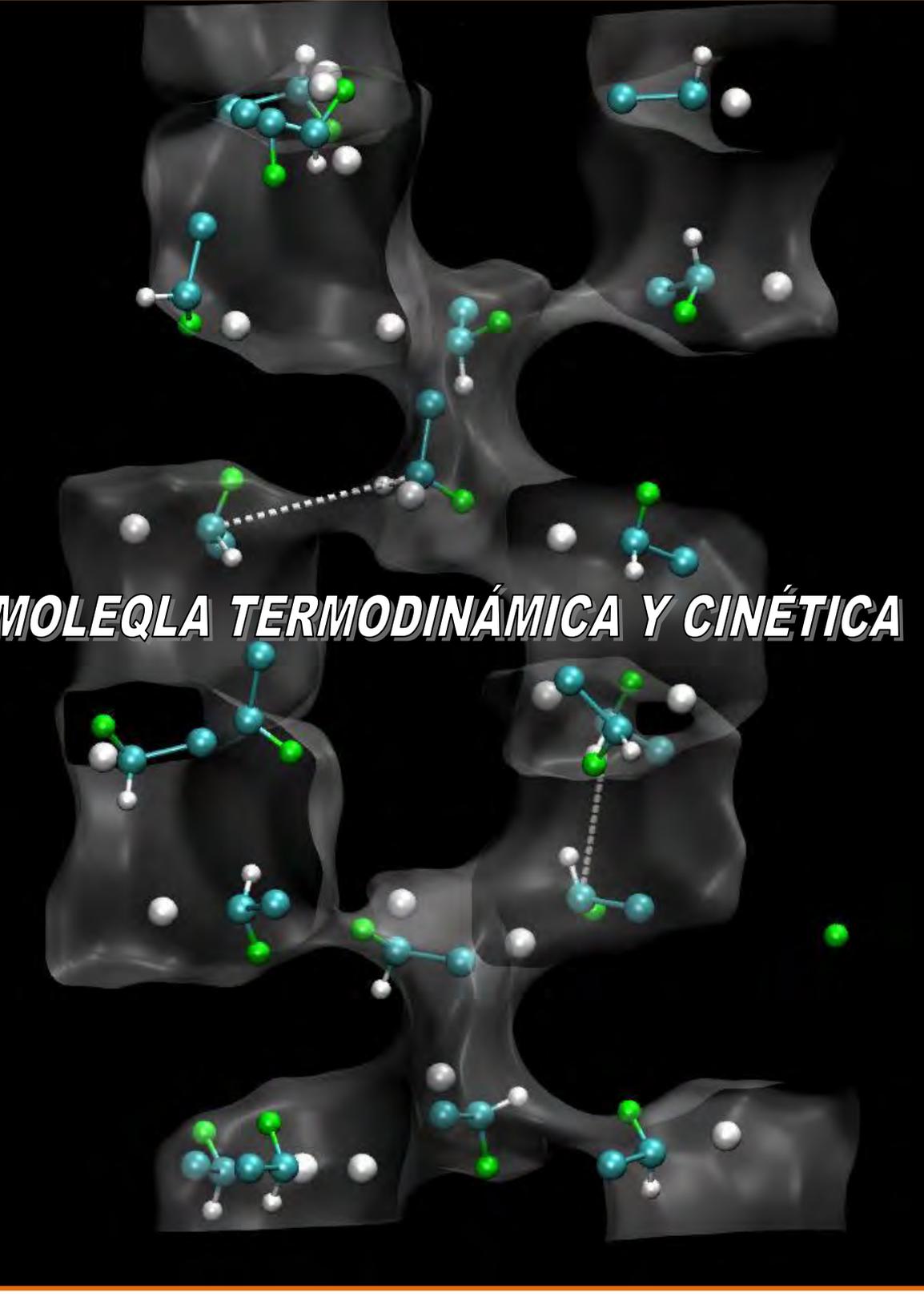
⁴. Collins, K.D.; Neilson, G.; Enderby, J. *Biophys. Chem.* 2007, 128, 95.

⁵. Grosberg, A.; Nguyen, T.; Shklovskii, B. *Rev. Mod. Phys.* 2002, 74, 329.

⁶. Levin, Y. *Rep. Prog. Phys.* 2002, 65, 1577.

⁷. Lyklema, J. *Colloid Surf., A* 2006, 291, 3.

- ⁸. Farauo, J.; Travesset, A. *J. Phys. Chem. C* 2007, 111, 987.
- ⁹. López-León, T.; Santander-Ortega, M.J.; Ortega-Vinuesa, J.L.; Bastos-González, D. *J. Phys. Chem. C* 2008, 112, 16060.
- ¹⁰. Peula-García, J.M.; Ortega-Vinuesa, J.L.; Bastos-González, D. *J. Phys. Chem. C* 2010, 114, 11133.
- ¹¹. Collins, K.D.; *Methods* 2004, 34, 300.
- ¹². Levin, Y.; dos Santos, A.P.; Diehl, A. *Phys. Rev. Lett.* 2009, 103, 257802.
- ¹³. dos Santos, A.P.; Diehl, A.; Levin, Y. *Langmuir* 2010, 26, 10778.
- ¹⁴. dos Santos, A.P.; Levin, Y. *Phys. Rev. Lett.* 2011, 106, 167801.
- ¹⁵. Caleman, C.; Hub, J.; van Maaren, P.; van der Spoel, D. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011, 108, 6838.
- ¹⁶. Valle-Delgado, J.; Molina-Bolivar, J.A.; Galisteo-González, F.; Gálvez-Ruiz, M.J. *Colloid. Polym. Sci.* 2003, 281, 708.
- ¹⁷. Santander-Ortega, M.; Lozano-López, M.; Bastos-González, D.; Peula-García, J.; Ortega-Vinuesa, J.L. *Colloid. Polym. Sci.* 2010, 288, 159.
- ¹⁸. Phillips, J.; et al. *J. Comput. Chem.* 2005, 26, 1781.
- ¹⁹. Huang, D.M.; Cottin-Bizonne, C.; Ybert, C.; Bocquet, L. *Langmuir* 2008, 24, 1442.



MOLEQLA TERMODINÁMICA Y CINÉTICA



María Caño Chaichio, Rafael Hoyos Manchado,
Eugenio Luis Mangas Tena y Pablo Pérez Franco.

CRISTALES LÍQUIDOS: ENTRE LO SÓLIDO Y LO LÍQUIDO

Tradicionalmente, se ha considerado que la materia se encuentra en tres estados, cada uno de ellos con propiedades bien definidas: sólido, líquido y gaseoso. Esta visión se ha demostrado demasiado simplista, pues no se ajusta a un número importante de sustancias conocidas, tanto naturales como artificiales. En este trabajo, vamos a profundizar en uno de estos tipos de sustancias: los cristales líquidos. No podemos afirmar que el estado de agregación de los cristales líquidos sea completamente diferente a los ya mencionados, sino que comparte propiedades de un sólido (cristalino) y un líquido, adquiriendo estas sustancias características peculiares que pueden ser de utilidad desde un punto de vista biotecnológico.

1. Historia, definición y propiedades.

Los cristales líquidos fueron descubiertos en 1888 por el botánico austríaco **Friedrich Reinitzer** mientras analizaba las diversas propiedades físico-químicas de algunos derivados del colesterol extraído de zanahorias. Observó que cuando calentaba los cristales de esas sustancias a 145°C



Figura 1. Friedrich Reinitzer, descubridor de los cristales líquidos.

el sólido pasaba a ser un líquido turbio y que si continuaba calentando hasta 179°C, conseguía finalmente un líquido totalmente claro. Reinitzer también se encargó de realizar el proceso inverso enfriando el líquido transparente y comprobó que ocurrían las mismas transformaciones opuestas. Además, el hecho de que todos estos cambios llevaran asociados la absorción o emisión de calor y un cambio abrupto en los sistemas ayudó a Reinitzer a elaborar la conclusión de que la sustancia en realidad sufría dos transiciones de fase sucesivas. Se trataba de un nuevo estado de la materia: fases intermedias o mesofases. Los cristales líquidos pueden definirse, de hecho, como **sustancias con la anisotropía**

de los sólidos y la fluidez y viscosidad de los líquidos.

Posteriormente **Otto Lehmann**, físico alemán, fijó las **propiedades** de éste nuevo descubrimiento: **dos puntos de fusión diferentes y desviación de la luz polarizada**. Acuñó, además, el término "cristal líquido". Los cristales líquidos al principio despertaron gran interés y muchos científicos se dedicaron a estudiarlos durante el primer tercio del siglo XIX. Sin embargo, debido a diversos factores su importancia disminuyó considerablemente. Por un lado, el prejuicio



de la existencia de sólo tres estados de la materia: sólido, líquido y gas. Afirmaban que el hecho de poseer dos puntos de fusión se debía a impurezas de la sustancia estudiada. Por otro, se estaba produciendo el desarrollo de campos de la ciencia como la física de semiconductores, la química de polímeros, la física atómica o el espectacular desarrollo de la electrónica. Todo ello, unido a una aparente falta de aplicaciones prácticas,

restó importancia al estudio de los cristales líquidos.

A pesar de todo, hoy día los cristales líquidos son uno de los campos más atractivos para la investigación científica ya que presentan multitud de aplicaciones, propuestas hace relativamente poco.

2. Tipos de cristales líquidos.

Aunque a veces se nombran otros, existen dos grandes tipos de cristales líquidos: los termotrópicos y los liotrópicos, que describiremos a continuación.

a) Cristales líquidos termotrópicos:

Los cristales líquidos termotrópicos son aquellos que entran en la fase de cristal líquido al cambiar la temperatura. Es decir, se forman calentando una sustancia pura a la temperatura adecuada. Los cristales líquidos termotrópicos forman varios tipos de fases, entre las que se encuentran:

- *Fase nemática*: cuyo nombre (propuesto en 1922 por Friedel) se debe a que presenta, visto al microscopio polarizante, una suerte de “hilos”, que son las fronteras entre regiones ordenadas. La IUPAC recomienda nombrar esta fase como N o N_u . Es fase más desordenada, ya que las moléculas se ordenan únicamente en torno a un eje común llamado “eje director” y que es representado por un vector unitario n , mientras que los centros de masa moleculares no están ordenados. Esto quiere decir que las moléculas se encuentran paralelas pero no formando capas (ver imagen). Las moléculas que forman estas fases pueden ser cilíndricas o discoidales. Un ejemplo es el *para*-metoxi- bencilideno- *para*-n-butylanilina.

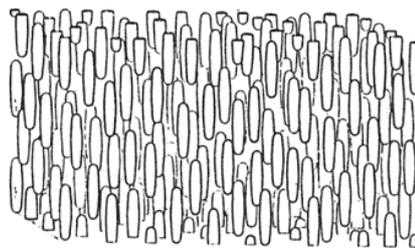


Figura 3. Fase nemática.

- *Fase esméctica*: debe su nombre a la palabra griega *esmektor*, que significa jabonoso (Friedel, 1922). [2] La IUPAC se refiere a esta fase como Sm. Es la fase más ordenada, puesto que tiende a organizarse en capas paralelas entre sí. Estas capas pueden ser, a su vez, estructuradas o no estructuradas, según el ordenamiento individual de cada una de las capas. Cuando en cada capa, los centros de masa moleculares se encuentran ordenados, hablamos de una fase esméctica con capas estructuradas (como son la fase esméctica B, la F y la I) (ver imagen). Sin embargo, cuando en cada capa los centros de masa moleculares están desordenados, tenemos una fase esméctica con capas no estructuradas (que son la fase esméctica A, la C y la C quiral) (ver imagen).

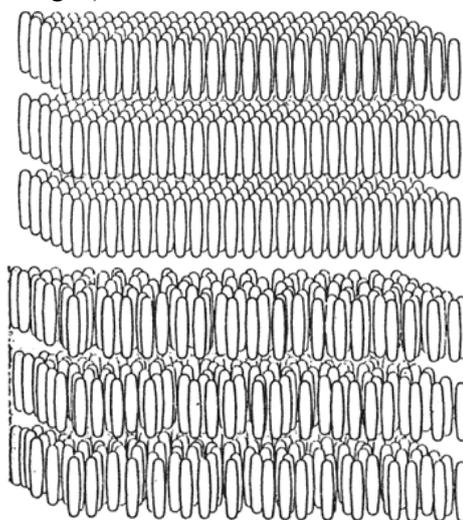


Figura 4. Fases esmécticas (estructurada, arriba y no estructurada, abajo).

- *Fase colestérica o nemática quiral*: su nombre deriva del hecho de que la presentan, en un determinado rango de temperaturas, ciertos derivados del

colesterol como el benzoato y el nonanoato de colesterilo. La IUPAC recomienda referirse a ella como N*. En esta fase, las moléculas se disponen en capas (como en la fase esméctica) que individualmente tienen una estructura similar a la de la fase nemática. Además, el vector director de cada capa está desplazado un cierto ángulo respecto al de la capa anterior, de manera que describe una hélice alrededor del eje Z. (ver imagen)

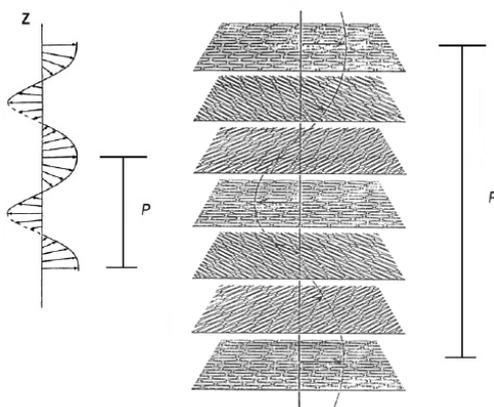


Figura 5. Fase colestérica.

- *Fase azul*: llamada así porque posee reflexión de Bragg para la luz azul, y se nombra como BP según la IUPAC. Esta fase está formada por estructuras helicoidales con un ordenamiento cúbico (ver imagen).

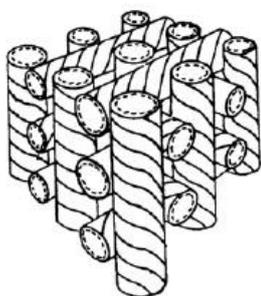


Figura 6. Fase azul.

- *Fase columnar*: formada por moléculas discoidales, porciones discoidales de macromoléculas o moléculas en forma de cuña, que se disponen en columnas paralelas en una red bidimensional (ver imagen). El nombre de esta fase es CoI_h .



Figura 6. Fase columnar.

b) Cristales líquidos liotrópicos:

Los cristales líquidos liotrópicos son los más comunes en la naturaleza. Están formados por dos o más componentes que presentan diferentes propiedades líquido-cristalinas en función de su concentración; para una temperatura fija, este tipo de cristal líquido aparece en un intervalo de concentración determinado.

Podemos encontrar numerosos ejemplos de este material en nuestra vida diaria incluyendo desde surfactantes a jabones. El mejor ejemplo son las membranas celulares de nuestro propio organismo donde los cristales líquidos liotrópicos son cruciales para su formación y mantenimiento.

Se trata de sustancias anfifílicas (compuestas por dos partes inmiscibles) tales como ácidos grasos, esteroides, aminas o alcoholes de cadenas largas (cuyas moléculas se mantienen unidas gracias a las fuerzas intermoleculares de Van Der Waals y a puentes de hidrógeno) que presentan fases liotrópicas dependiendo del balance entre sus partes hidrofóbica e hidrofílica. Por otra parte, el disolvente se encuentra relleno de los espacios alrededor del compuesto aportando así fluidez al sistema completo. Existe un parámetro, denominado el *parámetro de acomodamiento crítico* definido con la siguiente ecuación:

$$p = \frac{v}{a_0 l_c}$$

En la ecuación v es el volumen ocupado en una cierta fase liotrópica por la parte lipofílica de la molécula de la sustancia anfifílica, l_c es su largo en su forma extendida y a_0 , el área óptima disponible para la zona polar. Influyen notablemente la temperatura, la concentración de sustancia anfifílica, el pH, la fuerza iónica del medio y las características geométricas de la

molécula. El valor de este parámetro, definirá el tipo de fase que formará el cristal liotrópico.

Figura 7. Cuadro que relaciona la fase liotrópica, con el cuerpo que se representa y el valor de p.

Fase liotrópica	Cuerpo con que se representa	Parámetro crítico de acomodamiento
Cúbica micelar	Esfera de radio L	$\frac{1}{3}$
Hexagonal	Cilindro de radio L y largo L	$\frac{1}{2}$
Laminar	Prisma recto de alto $2L$ y base de área S	1
Hexagonal inversa	Cilindro hueco de radio interno r_i y espesor L	$1 + \frac{l_0}{2r_i}$
Cúbica micelar inversa	Esfera hueca de radio interno r_i	$1 + \frac{l_0}{r_i} + \frac{l_0^2}{3r_i^2}$

- *Fase cúbica micelar normal*: las micelas son agregados moleculares que se forman cuando las cadenas no polares se colocan unas muy cerca de las otras con el fin de apartar el agua de sus alrededores y exponer así sólo sus cabezas polares al medio acuoso. En este caso los complejos micelares son de alta viscosidad.



Figura 8. Fase cúbica micelar normal.

- *Fase hexagonal normal*: las micelas son cilíndricas y se disponen en un retículo bidimensional hexagonal donde el agua se encuentra de forma continua

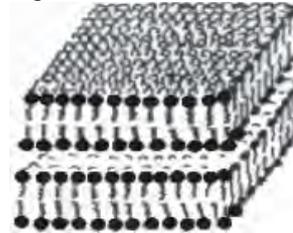
llenando los espacios entre los cilindros.



Figura 9. Fase hexagonal normal.

- *Fase laminar*: consiste en la disposición en bicapas de moléculas de una sustancia anfifílica separadas entre sí por capas de agua. Esta fase se caracteriza debido a su gran fluidez a pesar de contener una elevada proporción de tensioactivo y poseer un único eje óptico perpendicular a las capas.

Figura 10. Fase laminar.



- *Fase hexagonal inversa*: también existen las micelas-inversas, características de medios en los que existe una mezcla de agua y aceite, con la diferencia de que el agua se encuentra en concentración menor y por lo tanto las cabezas polares se agrupan hacia el interior de la micela y quedan expuestas al disolvente las cadenas hidrofóbicas. Esta fase es muy común en fosfolípidos y en sustancias anfifílicas como la fosfatidilcolina y los ácidos grasos.



Figura 11. Fase cúbica micelar inversa.

- *Fase cúbica micelar inversa*: como la hexagonal inversa es a la hexagonal normal, así la cúbica micelar inversa es al a cúbica micelar normal.

3. Modelos teóricos.

La formación de un cristal líquido implica la transición entre una fase donde las partículas se disponen de manera desordenada (isotrópica) con otra donde las partículas comienzan a ordenarse orientándose sobre el mismo eje (nemática). A lo largo del siglo XX, se desarrollaron modelos teóricos que predicen si la transición entre la fase isotrópica y nemática (por tanto, la formación del cristal líquido) es viable bajo ciertas condiciones.

En las tres teorías más importantes, se considera que la transición ocurre cuando la función de una energía libre se minimiza. Cada una de estas teorías, de acuerdo con su interpretación física particular del proceso, considera una variable independiente distinta, cuyos valores determinarán si la energía libre se minimiza o no. (Fig. 16).

- *Teoría de Landau*: la energía libre dependerá del promedio de las orientaciones de todas las partículas que forman el sistema, lo que se denomina parámetro de orden. Para ciertos valores del parámetro de orden (los más altos), la energía libre del sistema es mínima, y la formación de la fase nemática ocurre. Esta teoría no contempla ningún tipo de interacción entre partículas.

- *Teoría de Onsager*: la energía libre dependerá de los volúmenes excluidos que se forman entre dos partículas alargadas no interpenetrables. Si el volumen excluido es cero, significa que las partículas son paralelas, por lo que estarían orientadas sobre el mismo eje, formando la parte nemática. Para valores pequeños volumen

excluido, la energía libre es mínima. Obsérvese que en esta teoría sí se tienen en cuenta interacciones entre partículas. Concretamente, interacciones de tipo estérico

- *Teoría de Maier-Saupe*: la energía libre dependerá del parámetro de orden, al igual que en la teoría de Landau. No obstante, en este caso el parámetro de orden no es un simple promedio entre las orientaciones de todas las partículas, sino que contempla interacciones de tipo electrostático (fuerzas de Van der Waals y dipolos eléctricos).

Teoría	Energía libre	Variable	Interpretación física
Teoría de Landau	Densidad de energía libre de De Gennes-Landau	Parámetro de orden	El promedio de las orientaciones de todas las partículas determina la variable parámetro de orden.
Teoría de Maier-Saupe	Energía libre de Helmholtz	Parámetro de orden	Las partículas se orientan en un cierto sentido en función de interacciones electrostáticas, que determinan el parámetro de orden
Teoría de Onsager	Energía libre de Helmholtz	Volúmenes excluidos	Partículas alargadas no interpenetrables generan un volumen cuando no se orientan en el mismo eje. Cuando son paralelas, el volumen es cero y la energía libre es mínima

Figura 13. Resumen de las teorías para la formación de cristales líquidos.

4. Aplicaciones

Los cristales líquidos tienen diferentes usos en una amplia gama de ámbitos (relacionados principalmente con la ingeniería o tecnología) en función de su naturaleza o propiedades que estos presenten. Entre las diversas aplicaciones de los cristales líquidos, destacan como dispositivos ópticos (displays), como pantallas o formando fibras de ultra-resistencia, pero también son empleados en industrias como la cosmética o farmacéutica.

a) Cristales líquidos en termómetros

Para la construcción de termómetros pueden emplearse cristales líquidos termocrómicos. Los termómetros de cristales líquidos son de color negro y

cambiarían de color en función de la temperatura, modificando la longitud de onda de absorción de luz. Además, las temperaturas tomadas de este modo presentan generalmente una mayor fiabilidad que las tomadas con un termómetro de mercurio, ya que presentan una precisión de 0,1°C.

b) Dispositivos ópticos ("displays")

La principal aplicación de los cristales líquidos es como displays o LCDs (Liquid Crystal Displays). Estos son empleados como pantallas de diversos instrumentos tecnológicos tales como en calculadoras o relojes.

Combinando el uso del LCD con la aplicación de una pequeña corriente eléctrica se conseguiría modificar la distribución molecular del display, de modo que produzcan reflexión de luz y así conseguir la representación de patrones visuales sobre la pantalla. De este modo pueden representarse números, como en calculadoras o relojes, o imágenes como en dispositivos de videojuegos.

c) Pantallas de cristales líquidos

En los últimos años se han estudiado diferentes nuevos materiales y mecanismos con el fin de aplicarse a la creación de pantallas y mejorar de este modo su calidad de imagen. Entre estos materiales se incluyen los cristales líquidos, formando LCDs para la construcción de pantallas de todo tipo, tanto para televisión como para ordenadores.

d) Fibras ultra-resistentes

El caso más representativo de la fabricación de fibras ultra-resistentes con cristales líquidos es el kevlar, empleado en la creación de chalecos anti-balas entre otros productos, como kayaks o cascos.

El kevlar está compuesto de polímeros de cristales líquidos o LCP (Liquid Crystal Polymers) de de p-fenilentereftalamida producidos por la combinación de p-fenilendiamina y ácido tereftálico. La fabricación del kevlar es un proceso

costoso, lo que se debe a la necesidad de contener los polímeros en solución de ácido sulfúrico, ya que son insolubles en agua y es necesario evitar su condensación.

e) Cristales líquidos en cosmética

Recreando las membranas celulares compuestas de cristales líquidos, en el ámbito de la cosmética se pretenden desarrollar liposomas, esferas lipídicas para la contención de principios activos.

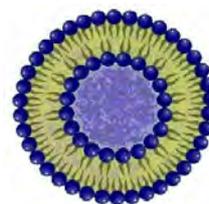


Figura 13. Liposoma conteniendo un principio activo.

Bibliografía

[1] <http://quimica-urjc-biologia.wikispaces.com/Cristales+1%C3%ADquidos>
 [2] Atkins y de Paula en Atkins. *Química Física*.
 [3] Becket y Wentworth en *Química General*.
 [4] Pasquali, Ricardo C. en *Estructuras líquida cristalinas y sus aplicaciones farmacéuticas y cosméticas*. <http://es.scribd.com/doc/9769728/Tesis-Pasquali>
 [5] http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/104/htm/sec_6.htm Biblioteca digital: líquidos exóticos. Leopoldo García-Colín Scherer y Rosalío Rodríguez Zepeda.
 [6] <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/579/57937206.pdf>
 [7] <http://www.ibercajalav.net/img/cristalesLiquidos.pdf>
 [8] <http://www.unizar.es/icma/divulgacion/cristalesliq.html>
 [9] http://aportes.educ.ar/quimica/nucleo-teorico/estado-del-arte/cristales-liquidos-el-papel-electronico/tipos_de_cristales_liquidos.php
 [10] (Editores) Scott J. Woltman, Gregory D. Jay, Gregory P. Crawford en *Liquid Crystals: Frontiers in Biomedical Applications. 2007 World Scientific*
 [11] De Gennes, P.G., Prost, J. *The Physics of Liquid Crystals. Second Edition. Pp. 57-60. Oxford Science Publication. 1998.*
 [12] (Editores) Demus, D., Goodby, J.W., Gray, G. W. *Physical Properties of Liquid Crystals. Wiley-VCH. 1999.*
 [13] Andrienko, D. *Introduction to liquid crystals. 2006.*
 [14] http://www.unicrom.com/Tut_LCD.asp
 [15] http://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_crystal_thermometer
 [16] <http://en.wikipedia.org/wiki/Kevlar>



María Figueira González

POLARIDAD DE LA INTERFASE EN MICROEMULSIONES DE LIQUIDOS IÓNICOS EN OIL

Con el fin de investigar las propiedades de líquidos iónicos en microemulsiones se han hecho experimentos de UV-VIS en los que se estudiaron cambios en la absorción solvatocrómica y experimentos de ^1H -RMN variando la composición del sistema. Los resultados muestran diferencias significativas entre las interfases formadas por agua y aquellas en las que los líquidos iónicos forman parte de la microemulsión. La polaridad de las microemulsiones de líquido iónico en oil (IL/O) es mayor que la interfase de microemulsiones de agua en aceite (W/O) a pesar de que la polaridad del [bmim][BF₄] es menor que la del agua. Para llegar a estas conclusiones se han hecho experimentos de UV-VIS utilizando como sonda solvatocrómica E_T(33) y experimentos de ^1H -RMN.

1. Introducción.

Las microemulsiones (Fig. 1) son mezclas termodinámicamente estables y ópticamente transparentes de dos disolventes inmiscibles en presencia de surfactante. Macroscópicamente son sistemas homogéneos pero, desde un punto de vista microscópico, consisten en dominios individuales con dimensiones nanométricas. La extensa interfase entre estos dominios está constituida por una monocapa de surfactante. Son altamente dinámicas y se forman de forma espontánea cuando sus componentes se mezclan. La posibilidad de tener simultáneamente un disolvente polar y otro no polar en la disolución las hace un medio realmente atractivo para hacer reaccionar compuestos orgánicos hidrofóbicos con sales inorgánicas.

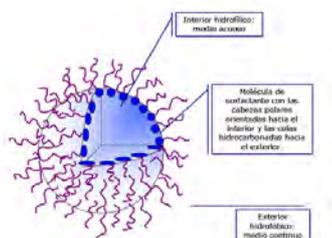


Figura 1. Representación esquemática de una microemulsión de agua en aceite.

Las típicas microemulsiones W/O constan de gotas nanoscópicas dispersas en un medio de aceite estabilizado por un surfactante. Las propiedades del agua

confinada son muy diferentes a las del agua de una disolución acuosa normal.

Las microemulsiones en las que el agua es reemplazada por un disolvente polar tienen un gran interés ya que en numerosas reacciones orgánicas hay que evitar el contacto con el agua. En este caso el agua ha sido reemplazada por un RTIL (acrónimo que proviene del inglés, *room temperature ionic liquid*,) que además proporciona otras ventajas puesto que los RTILs tienen baja volatilidad lo que los hace más respetuosos con el medio ambiente. Además tienen alta estabilidad y una amplia ventana electroquímica que los hace un medio de reacción muy interesante. En este trabajo se utilizó el 1-butil-3-metil-imidazolio ([bmim][BF₄], Figura 2), como disolvente en lugar de agua, Triton X100 (TX-100) como surfactante y ciclohexano como aceite (o fase orgánica).

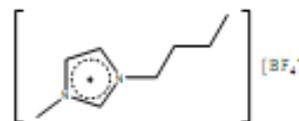


Figura 2. Estructura del líquido iónico [bmim][BF₄].

Se puede determinar la polaridad de microemulsiones con una sonda solvatocrómica utilizando la escala de

polaridad del E_T (kcal mol^{-1}). Esta es una de las escalas empíricas más ampliamente utilizada para determinar la polaridad de un disolvente. Se calcula a partir de la longitud de onda máxima, de menor energía para la banda de transferencia de carga intramolecular del compuesto zwitteriónico 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)fenolato, conocido como Betaína de Reichardt 30, $E_T(30)$, según la ecuación:

$$E_T(\text{kcal mol}^{-1}) = 28591.5/\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$$

Este compuesto tiene un valor de $\text{p}K_a = 8.65$ por lo que en algunos sistemas se protona el oxígeno fenólico, lo que hace que no se pueda utilizar como sonda solvatocrómica por lo que en estos casos lo que se puede hacer es emplear una versión menos básica de la betaína, el 2,6-dicloro-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio) ó $E_T(33)$ (Figura 3). Cuya banda de transferencia de carga está correlacionada con la del $E_T(30)$.

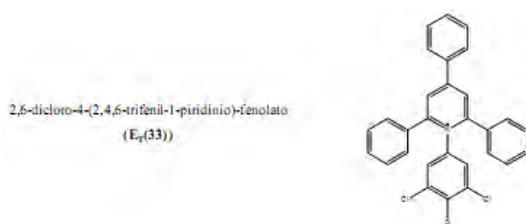


Figura 3. Estructura de la sonda solvatocrómica $E_T(33)$.

2. Resultados y discusión.

Se han realizado experimentos de UV-Vis y ^1H -RMN variando la composición del sistema. Se empleó la sonda solvatocrómica $E_T(33)$ para determinar la variación de polaridad de mezclas miscibles TX-100-[bmim][BF₄] (microemulsiones RTIL/o). Incrementando la concentración de TX-100 en [bmim][BF₄] se ha encontrado que la polaridad disminuye un 85%. En la Figura 4 se muestra la influencia de la composición de la microemulsión sobre la polaridad del sistema en términos de escala de $E_T(33)$. En este sistema se ha observado que la polaridad (en el rango de

composición en el que la microemulsión es estable) no se ve afectada por la variación de la concentración de surfactante ni por el tamaño de las nanogotas de RTIL. El aumento de W, (el contenido de líquido iónico en la microemulsión, $W = [\text{RTIL}] / [\text{TX100}]$), no resulta un gran cambio en la polaridad de la microemulsión. Hay que tener en cuenta las propiedades especiales de este RTIL: el [bmim][BF₄] puede enlazar los grupos polares de TX-100, pero la interacción es relativamente débil comparada con el enlace de hidrógeno. Así, las propiedades del RTIL no deberían cambiar tanto como las observadas en el agua solubilizada en las microemulsiones w/o.

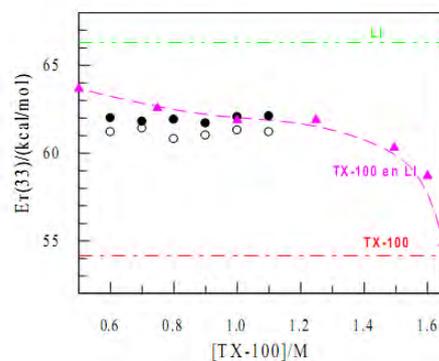
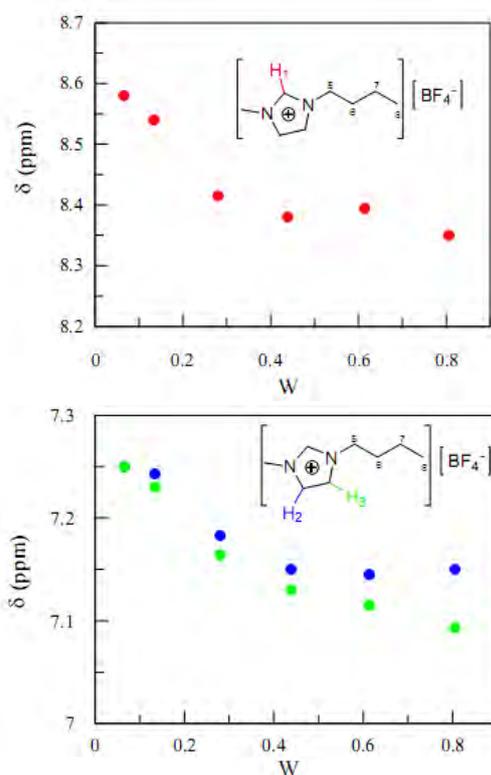


Figura 4. Influencia de [TX-100] sobre el valor del $E_T(33)$ en micelas de TX-100 en [bmim][BF₄] (▲) y en microemulsiones de RTIL/TX-100/ciclohexano, $W=0.21$ (○) y $W=0.81$ (●).

Los experimentos de ^1H -RMN proporcionan evidencias adicionales de la existencia de microemulsiones. Al aumentar el contenido en RTIL, las señales de protón (H_1 , H_2 y H_3 , Figuras 4 y 5) del anillo de imidazolio del RTIL [bmim][BF₄] empiezan a ensancharse, mostrando que el movimiento de estos protones está limitado. Un comportamiento similar también se observa para la señal de las unidades de OE del TX-100.

Se observa que las señales de protón del RTIL aparecen a campo bajo cuando aumenta W (aumenta el contenido en líquido iónico). Los desplazamientos

químicos del anillo aromático conjugado son diferentes de aquellos compuestos no conjugados. El anillo aromático aumenta el campo magnético externo y los protones, al lado de los anillos aromáticos imidazolio, están desmagnetizados y se mueven a campo bajo. En la presencia de átomos de oxígeno de los OE, la densidad electrónica del anillo de imidazolio aumenta y la desmagnetización también, por lo tanto, las señales de los protones se desplazan nuevamente a campo bajo. Cuando aumenta W, la interacción entre el RTIL y el TX-100 es más importante originando el desplazamiento a campos altos. (Figuras 5 y 6).



Figuras 5 y 6. Influencia del contenido de RTIL en la microemulsión sobre el desplazamiento químico de las señales H_1 (●), H_2 (●) y H_3 (●) de [bmim][BF₄].

3. Conclusiones

- Analizando las propiedades de la interfase de las microemulsiones de líquido iónico en aceite por UV-Vis usando como sonda sivatocrómica E_T(33) se observa que la polaridad de la microemulsión disminuye al aumentar la concentración de TX-100 del sistema.
- Los experimentos de ¹H-RMN demuestran que las interacciones entre el RTIL y el TX-100 aumentan cuando aumenta el contenido de RTIL en la microemulsión.

Referencias

M. Andújar-Matalobos, Luis García-Río; Susana López-García, Pedro Rodríguez-Dafonte / *Journal of Colloid and Interface Science* 363 (2011) 261–267

Eastoe, J.; Gold, S.; Rogers, S. E.; Paul, A.; Welton, T.; Heenan, R. K.; Grillo, I. J. *Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7302.

Gao, H. X.; Li, J. C.; Han, B. X.; Chen, W. N.; Zhang, J. L.; Zhang, R. *PhysChemChemPhys* 2004, 6, 2914-2916.

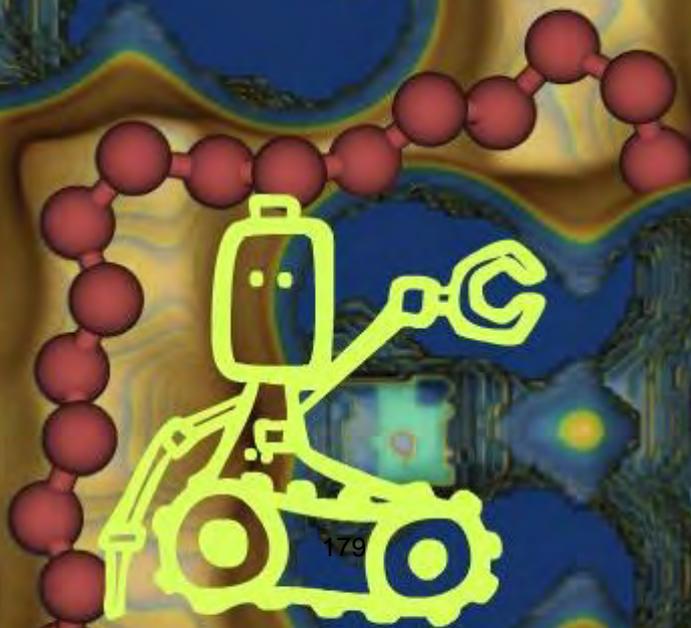
Gao, Y.; Li, N.; Zheng, L.; Zhao, X.; Zhang, J.; Cao, Q.; Zhao, M.; Li, Z.; Zhang, G. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 2661-2670.

Cheng, S.; Han, F.; Wang, Y.; Yan, J.; *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng Aspects* 2008, 317, 457–461.

Gao, Y.; Zhang, J.; Xu, H.; Zhao, X.; Zheng, L.; Li, X.; Yu, L. *ChemPhysChem* 2006, 7, 1554-1561. Ishizu, T.; Kintsu, K.; Yamamoto, H. J. *Phys. Chem. B* 1999, 103, 8992–8997.



CURIOSIDADES





Artículo realizado por
Manuel Ángel Arenas
Vallejo.

ISAAC ASIMOV: CIENCIA Y LITERATURA

El artículo trata sobre el escritor Isaac Asimov y su trascendencia literaria en obras de ciencia ficción y de divulgación científica, así como un curioso artículo que escribió sobre una supuesta sustancia llamada “tiotimolina” con unas propiedades sorprendentes y que produjo gran revuelo en su época.

Palabras clave: ASIMOV, LITERATURA, CIENCIA FICCIÓN, TIOTIMOLINA.

El escritor y bioquímico de origen ruso, que creció y se crió en Estados Unidos, es uno de los grandes de la auténtica ciencia ficción. Asimov tenía una considerable devoción por las obras de robots (fue el autor de “Yo, robot” en la que se inspira la película del mismo nombre, de “El hombre bicentenario”, también llevada al cine o de las novelas de la saga Fundación). Además de obras y relatos de robots, también realiza pequeños relatos futuristas como crítica social e histórica (“Madre Tierra” sobre el Proyecto Manhattan y la carrera nuclear, o “No hay relación”, que hace un repaso a los avances científicos de la humanidad) o incluso relacionados con el medio ambiente y la ecología.



El escritor Isaac Asimov
<http://teleexpress.blogspot.com/es/2011/04/isaac-asimov-vs-arthur-c-clarke.html>

Habría que destacar también la multitud de libros sobre historia que escribió. Sin embargo, como buen bioquímico, cabe destacar además sus muchos ensayos y relatos de divulgación científica bastante interesantes y curiosos. Colaboró con revistas relacionadas con la ciencia y se mostró muy interesado en la carrera espacial y nuclear de las grandes potencias del siglo XX. Estos escritos le dieron gran fama como divulgador científico. Pero sus escritos de mayor relevancia en este aspecto son obras como la llamada “Nueva guía para la ciencia” en la que relata diversos descubrimientos científicos desde muy antiguo, narra experimentos realizados por investigadores, en todos los campos de la ciencia, especialmente en la física y la química pero también en geología, astronomía, etc. Se trata de un libro que nos cuenta de manera general la historia de la ciencia como hoy la conocemos, desde descubrimientos matemáticos por parte de los antiguos griegos al acelerador de partículas, reactores o la energía nuclear. Es sin duda el equivalente para la ciencia del libro también escrito por él llamado “Guía Asimov para la Biblia” en el que hace una interpretación de la Biblia explicando el contexto, posibles errores e influencias del

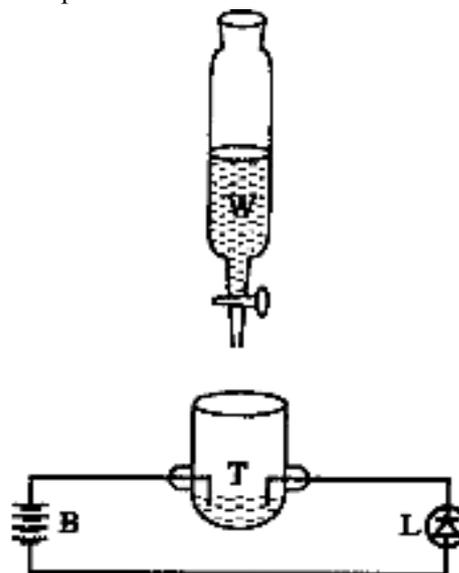
texto. Resulta bastante curioso que Asimov, que presidía la American Humanist Association de ideología atea, y que era de origen judío, escriba una guía para los lectores de la Biblia.



Revista escrita por Isaac Asimov
http://ahi-va.blogspot.com.es/2007_05_01_archive.html

Pero quizás uno de los relatos más curiosos e interesantes escritos por Asimov sea “Las propiedades endocrónicas de la tiotimolina resublimada”. Se trata de un artículo científico-humorístico que Asimov escribió cuando preparaba su doctorado. Comprobó que el tiempo de disolución del pirocatenol era extremadamente corto, Asimov imaginó entonces un compuesto (al que llamó tiotimolina) que poseía más grupos hidrófilos que el pirocatenol, que se disolvía incluso antes de introducirlo en agua, pero sólo si de verdad se tenía intención de meterlo en agua. Asimov además diseñó un aparato de precisión para la medida negativa de la disolución: el endocronómetro. En el artículo, Asimov relata sus experimentos con la tiotimolina que dan veracidad al escrito: expone graficas y muestra datos de medida con sus

respectivos errores. Deduce que para que el tiempo de disolución sea menor (más negativo) y la medida sea más exacta la tiotimolina debe purificarse con cristalizaciones y hasta dos sublimaciones, y que el tiempo disminuye (más negativo) cuanto mayor sea el volumen de disolvente hasta estabilizarse a partir de un volumen determinado. Además muestra los datos que ha obtenido al experimentar con iones diferentes en el disolvente los diferentes tiempos de disolución de la tiotimolina.



Representación gráfica del experimento de la solubilidad de la tiotimolina y el endocronómetro.

http://chemfan.pg.gda.pl/Chemiczny_Hihot/Tiotimolina.html

Como era de esperar, Asimov finalizó el artículo citando la bibliografía en la que supuestamente se había apoyado para su artículo (por supuesto, todas las referencias eran falsas).

Esta burla fue publicada como parte de su tesis doctoral por la revista 'Astounding Science-Fiction', iba a serlo bajo un seudónimo porque Asimov temía que publicarlo con su propio nombre podría producirle inconvenientes en su inminente

tesis doctoral en la Universidad de Columbia. Sin embargo, el artículo fue supuestamente publicado por error con el verdadero nombre de Asimov, lo cual no le impidió doctorarse finalmente, aunque con la anécdota final de que un examinador de su tesis le preguntó entre risas sobre la tiotimolina.

En conclusión, Issac Asimov es sin duda uno de los grandes de la ciencia ficción y la literatura científica en general, sus escritos están llenos de curiosidades muy interesantes para toda persona a la que le guste la ciencia, y su lado a veces crítico con la historia o la propia ciencia los hace

más interesantes aún. Es considerado además el creador de ciertas palabras como positrónico (de positrón, partícula de antimateria opuesta al electrón) psicohistoria o robótica. Os animo a leer algunas de sus muchas obras y relatos amenos a la lectura.

1. *Introducción a la ciencia, Isaac Asimov. Biblioteca de divulgación científica.*
2. *Las propiedades endocrónicas de la tiotimolina resublimada, Isaac Asimov.*
3. *Con la tierra nos basta, Isaac Asimov, Ed. Martínez Roca S.A*
4. *Relatos de robots, Isaac Asimov. Biblioteca El Mundo.*
5. www.wikipedia.org

PASATIEMPOS





“ROSCO” QUÍMICO. N°2

Juego hecho por Irene Perea Romero

Este juego está hecho para comprobar tus conocimientos sobre el mundo de la química: estructuras atómicas, termodinámica, cinética y equilibrio químico, reacciones de transferencia de protones o de electrones, subdisciplinas químicas...

El juego consiste en acertar el mayor número de palabras, usando para ello las definiciones que aparecen.

“ROSCO”

Empieza por A: Efecto que se produce por una atenuación de la fuerza atractiva del núcleo sobre los electrones más externos.

Empieza por B: ¿Qué le corresponde a un ácido conjugado fuerte?

Empieza por C: Tipo de interferencia que produce una zona iluminada en el patrón de difracción.

Empieza por D: Apellido del científico que propuso la posibilidad de que existiera una dualidad onda-corpúsculo.

Empieza por E: Reflejo de las relaciones y transformaciones moleculares que sufren los átomos involucrados en una reacción química.

Empieza por F: Según la Mecánica Cuántica, función de estado que define un sistema

Empieza por G: Célula electroquímica que produce electricidad como resultado de reacciones químicas espontáneas.

Empieza por H: Apellido del científico postuló que la entalpía de una reacción es la suma de las entalpías de los pasos intermedios en los que se puede considerar dividida dicha reacción.

Empieza por I: Si el cociente de reacción es menor que el producto de solubilidad, ¿cómo está la disolución?

Contiene la J: ¿Qué tipo de espín tiene un ligando de campo fuerte?

Empieza por K: Símbolo del metal alcalino que se encuentra en el período 4.

Empieza por L: Bases de Lewis que ceden pares de electrones a los átomos o iones metálicos centrales de un complejo y actúan a su vez como ácidos de Lewis.

Empieza por M: ¿Qué mide el número cuántico l?

Empieza por N: Símbolo del elemento químico que se corresponde a la configuración electrónica de $[\text{He}]2s^22p^6$.

Empieza por O: Cada una de las funciones de onda que son solución de la ecuación de Schrödinger para un átomo.

Empieza por P: Fuerza intermolecular presente entre las moléculas de HF.

Empieza por Q: Proceso en el que un ligando polidentado se enlaza a un ión metálico formando un anillo, normalmente de cinco o seis miembros.

Empieza por R: Científico que le da nombre a la constante que aparece en la ecuación de Balmer y que se representa con una “R”.

Empieza por S: Máxima cantidad de soluto que puede disolverse en un V fijo de disolvente.

Empieza por T: Ciencia que estudia las transferencias de energía y de materia asociadas a un cambio de estado en un sistema.

Empieza por U: Unidad usada para comparar las masas relativas de los átomos, equivale a un doceavo de la masa de un átomo de Carbono-12.

Empieza por V: Electrones más “externos”, responsables de las propiedades químicas, de un átomo o ión.

Contiene la W: Científico que descubrió los espectros atómicos de emisión y de absorción.

Contiene la X: Expresión matemática que relaciona las concentraciones de los reactivos y productos con la constante de equilibrio.

Contiene la Y: Apellido del científico que realizó la ley que enuncia que a una temperatura constante, la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido.

Empieza por Z: Forma en la que se encuentran los aminoácidos en condiciones fisiológicas de pH.

SOLUCIONES

A: Apantallamiento

B: Base débil

C: Constructiva

D: De Broglie

E: Estequiometría

F: Función de onda

G: Galvánica

H: Hess

I: Insaturada

J: Bajo

K: K

L: Ligandos

M: Momento angular

N: Ne

O: Orbitales atómicos

P: Puente de Hidrógeno

Q: Quelatación

R: Rydberg

S: Solubilidad

T: Termodinámica

U: Unidad de masa atómica (uma)

V: Valencia

W: Newton

X: Expresión de equilibrio

Y: Henry

Z: Zwitteriónica