

Nanotecnología en la gastrohepatología

Nanotechnology in the gastrohepatology

Yineth Agudelo Zapata,¹ Yessica Agudelo Zapata,² Rodrigo Castaño Llano, MD.³

RESUMEN

El mundo llama hoy nanotecnología a la investigación y desarrollo de estructuras y dispositivos en la escala del nanómetro (10^{-9} m) producto de la manipulación de átomos y moléculas. Dichos elementos tienen aplicaciones en diferentes campos de la investigación, como en la gastrohepatología, donde se adelantan estudios que involucran Nanomateriales y nanoestructuras como nanopartículas, nanocapas, nanotubos de carbón, puntos cuánticos entre otros, todos ellos relacionados con el diagnóstico y terapia de diversas enfermedades gastrointestinales y hepáticas, especialmente neoplasias. De acuerdo con este panorama, en la presente revisión se pretende generar interés por el tópico de la nanotecnología en la comunidad médica.

Palabras clave

Nanotecnología, cáncer gástrico, hepatocarcinoma, cáncer de colon, colangiocarcinoma.

SUMMARY

The world calls today Nanotechnology to the investigation and development of structures and devices in the nanometer scale (10^{-9} m), by means of atoms and molecules manipulation. These elements have applications in different investigation fields, like Gastrohepatology, where there are studies that involve Nanostructures and Nanodevices like: Nanoparticles, Nanoshell, quantum dots, and coal Nanotubes, all of them related with the diagnosis and therapy of diverse gastrointestinal and hepatic disease, specifically neoplasm. According to panoramic, in this review we pretend to generate interest about nanotechnology in the medical community.

Key Words

Nanotechnology, Gastric cancer, Liver cancer, colorectal cancer, Cholangiocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres gastrointestinales son responsables de más del 55% de las muertes por cáncer en el mundo al año, sin tener en cuenta las muertes por hepatocarcinoma (1), por ello es necesario recurrir a diversas áreas del conocimiento para encontrar nuevas posibilidades diagnósticas y terapéuticas. Una de estas áreas es la nanotecnología, que es propuesta como una de las herramientas más prometedoras para el desarrollo de la humanidad en años venideros, con

alto impacto en el futuro de la práctica médica (2). Durante los últimos años esta ciencia ha tenido un rápido desarrollo en materia de investigación (3) de allí que el interés se haya incrementado de manera importante, especialmente en el área médica, prueba de ello es la cuantiosa inversión mundial que cada año aumenta en el sector biomédico; 406 millones de dólares en el 2002 y con proyecciones de \$1,37 billones para el 2007, con una tasa de crecimiento anual del 35% (4).

¹ Estudiante de Medicina. Universidad de Antioquia. Integrante del grupo de Gastrohepatología-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina. Universidad de Antioquia. Integrante del grupo de Gastrohepatología-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia. Grupo de Gastrohepatología Universidad de Antioquia-Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 02-07-08/ Fecha aceptado: 02-10-08

Gracias a esta importante inversión, según el informe del año 2006 de “Nanomedicine, Device & Diagnostic”, 130 fármacos y sistemas de administración basados en nanotecnología y 125 dispositivos o pruebas de diagnóstico se encuentran ya en fases de desarrollo comercial, (tabla 1); perfeccionamiento clínico o preclínico, lo que significa que el inventario clínico ha aumentado un 68% desde el 2005 (5). Ante esta perspectiva es pertinente la siguiente pregunta, ¿cuál es la incursión de la nanotecnología en la medicina y particularmente en la gastrohepatología?

Tabla 1. Algunos productos con aplicaciones nanotecnológicas en el mercado (1).

Nombre del medicamento y clasificación tecnológica
Nanocrystal de megestrol ESTRASORB®
Nanopartículas micelares tópicas de estradiol MEGACE®
Nanopartículas de fenofibrato TRICOR®
Nanopartículas de paclitaxel, formulación basada en albúmina ABRAXANETM®
Nanopartículas de insulina humana rDNA, Liberación de medicamento controlada EXUBERA®
Nanopartículas de aprepitant EMEND®

MÉTODOS

Revisión sistemática de la literatura en la base de datos de MEDLINE de 2001-2007, cruzando las palabras claves nanotechnology, gastric cancer, colon cancer, hepatic cancer, esophageal cancer, biliary tract cancer. La búsqueda arrojó 38 artículos de los cuales se revisaron 8 que cumplieron con los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión fueron la evaluación de al menos una nanoestructura relacionada con las enfermedades descritas y se excluyeron aquellas publicaciones fuera del área gastrointestinal y hepática; no se limitó por tipo de publicación ni idioma. Además, se complementó con la búsqueda de bibliografías desde los artículos recuperados y la bibliografía básica del tema.

GENERALIDADES

Antecedentes históricos

El estudio de la naturaleza data de épocas antiguas, ya desde el período mesopotámico se registra una

gran cantidad de información sobre ella. Pero fue después con la llegada de la filosofía natural griega que el ser humano comienza a reflexionar y tratar de entenderla. Luego la Edad Media brindaría una connotación religiosa y autoritaria de la naturaleza que reduciría la capacidad del hombre por explorar (6). No obstante sólo fue hasta la llegada de la edad moderna que el hombre empezaría a indagar de forma sistemática en su estudio, buscando su organización a escalas más pequeñas (7). Fue en esta exploración, entre diversos descubrimientos científicos que surgió el microscopio óptico; como diría Federico Cesi (1585-1630) “un anteojo para ver de cerca las cosas mínimas” y de esta manera permitiría contemplar la grandeza de la naturaleza (8). Este desarrollo, junto a la teoría atómica de JJ Thomson (1897) y el gran adelanto de la mecánica cuántica, permitieron explicar a escalas pequeñas (nanoescala), la organización del universo (moléculas, átomos, electrones, espines). El premio Nobel de Física RP Feynman (1965) postularía que la manipulación atómica era posible, ya que no violaba ninguna ley física y solamente hacían falta herramientas adecuadas para la consecución de ese objetivo (9). Con una sugerente pregunta, Feynman abrió un mundo de posibilidades: “¿Por qué no es posible escribir los 24 volúmenes de la Enciclopedia Británica en la cabeza de un alfiler? Minutos después Feynman reflexionaba: “Los principios de la Física, tal y como yo lo veo, no impiden la posibilidad de manipular las cosas átomo a átomo”. Nuevas técnicas de microscopía electrónica, ordenadores miniaturizados, reordenamiento a escala atómica, la biología como modelo de sistemas inorgánicos... TODAS estas ideas están incluidas en la charla de Feynman... decenas de años antes de que el término nanotecnología fuese acuñado. En 1980, dos investigadores de IBM, (International Business Machines) H. Rohrer y G. Binnig dieron a conocer la primera herramienta apropiada para llevar a cabo el sueño de la miniaturización. El microscopio de efecto de tunelamiento (10, 11), una máquina capaz de revelar estructuras atómicas basada en las propiedades de la mecánica cuántica, técnica que se fundamenta en la capacidad de atrapar los electrones que escapan de un efecto túnel –que es una propiedad

dual de la mecánica cuántica consistente en que una partícula atraviese una barrera de potencial sin tener energía suficiente para rebasarla (11)–. A partir de ese momento se han creado novedosas herramientas como la litografía con radiación visible a ultravioleta y el microscopio de fuerza atómica entre otros.

Actualmente, la manipulación a nanoescala de la naturaleza ha permitido una nueva concepción de ella, ya que introduce la posibilidad de la interacción más allá de la observación.

Concepto de nanotecnología

Para visualizar la gastrohepatología desde la nanotecnología es necesario precisar este concepto, palabra que etimológicamente tiene su origen en el griego *nanos* que traduce pequeño, las raíces *tecné* que significa arte y *logía*, ciencia (12). La construcción de la traducción etimológica es, ciencia del arte de lo pequeño. Este término fue empleado por primera vez por Taniguchi para describir las técnicas necesarias en la fabricación de objetos del orden de 1 nanómetro (10^{-9} m) (13). Posteriormente se propondrían muchas definiciones, pero la más utilizada es la del NNI (iniciativa nacional de nanotecnología, del gobierno de los Estados Unidos) donde es definida como “la investigación y desarrollo tecnológico a nivel atómico, molecular y supramolecular destinados a proporcionar entendimiento fundamental de los fenómenos y los materiales en la nanoescala de 1-100 nanómetros y poder así crear y usar estructuras, dispositivos y sistemas con nuevas propiedades y funciones originadas por el particular comportamiento de la materia cuando su tamaño deja de considerarse microscópico” (14). Con base en esta definición, se entiende que la nanofabricación (de nanosistemas, nanoestructuras, nanodispositivos) es el eje principal para el desarrollo de la nanotecnología.

Las nanoestructuras y los nanodispositivos son productos de la manipulación de átomos y moléculas a escala nanométrica (figura 1), los primeros son en su mayoría producto de nanomateriales (14), que son de amplia utilización en la medicina como: *nanotubos de carbón* que son una forma molecular distinta de átomos de carbono, y tienen la ventaja

de ser 100 veces más fuertes que el acero con un sexto de su peso, además de propiedades inusuales para transmitir el calor. En general en medicina se investigan en la terapia del cáncer como la ablación térmica y el transporte del DNA (15). *Los dendrímeros* son polímeros esféricos de menos de 5 nm de diámetro, tienen brazos de polímeros que proveen una vasta área de superficie para agentes terapéuticos y marcadores moleculares que podrían ser adheridos (15). *Puntos cuánticos* son frecuentemente conocidos como nanocristales, en el rango de 2 a 10 nm de diámetro, en su mayoría compuestos de 10-15 átomos de elementos semiconductores como cadmio, selenio y sulfuro de zinc entre otros, y tienen la propiedad de ser fluorescentes cuando la luz ultravioleta los excita (15). *Nanopartículas superparamagnéticas* son partículas magnéticas de óxido de hierro (Fe_3O_4) menores a 10 nm, utilizadas como medios de contraste en la resonancia magnética (MRI), además pueden ser funcionalizadas para otros usos médicos especialmente como marcadores de células tumorales (15). *Nanocapa (Nanoshell)* consiste en una especie de cáscara con un cuerpo de silicio recubierto por oro, el diseño permite la absorción y dispersión de la longitud de ondas de luz a través del espectro de rayos infrarrojos cercanos, la principal aplicación es la terapia de ablación térmica por su habilidad para absorber la luz, entre otros usos (15). *Nanopartículas*, de materiales como hidroxiapatita y quitina que a escalas nanométricas tienen efectos diferentes a los macromoleculares como el de citotoxicidad, por esto son investigadas en la terapia del cáncer (15). *Liposomas* son vesículas compuestas de una bicapa de lípidos cuya función es encapsular agentes quimioterapéuticos, son estudiados para terapia génica y del cáncer y su tamaño oscila entre 90 y 150nm. Todos ellos apuntan a la modificación a nanoescala del entorno que para efectos de esta revisión es el hígado y el tracto gastrointestinal (15).

NANOMATERIALES, NANOESTRUCTURAS EN GASTROHEPATOLOGÍA

Las investigaciones en este tema son muy jóvenes y han sido dirigidas en su mayoría al cáncer gástrico, colorrectal, hepático y esofágico, así mismo

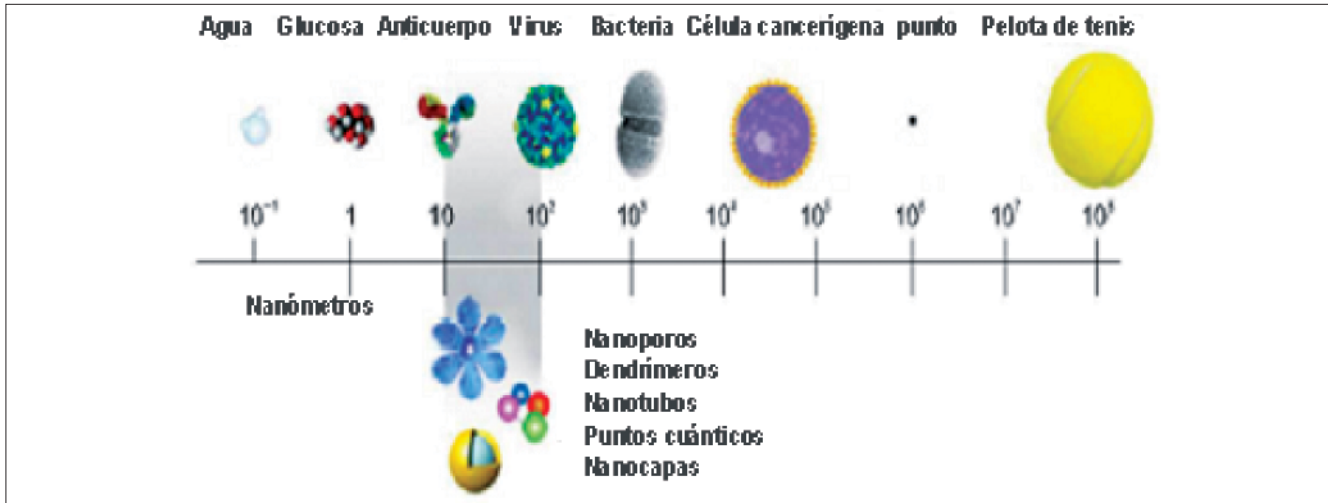


Figura 1. Comparación del tamaño de nanoestructuras. Tomada de: Young S. Future direction of Nanomedicine in Gastrointestinal Cancer. Korean J Gastroenterol 2007; 49: 271-279.

a la mejora de materiales y herramientas utilizadas en procedimientos quirúrgicos en esta área, por eso el enfoque que presenta esta revisión se direcciona hacia el diagnóstico y terapéutica del cáncer y a revisar los materiales innovadores en este campo. En la figura 2 se ilustra el esquema general de la aplicación de la nanotecnología en el cáncer, desde el diagnóstico al tratamiento.

CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

La aplicación de la nanotecnología en el cáncer colorrectal tiene la promesa de mejorar los métodos convencionales y favorecer el desarrollo de nuevas aproximaciones en la detección y terapia (16). En el tema de la detección temprana los estudios pueden ser divididos en *in vitro* e *in vivo*, de los primeros se espera

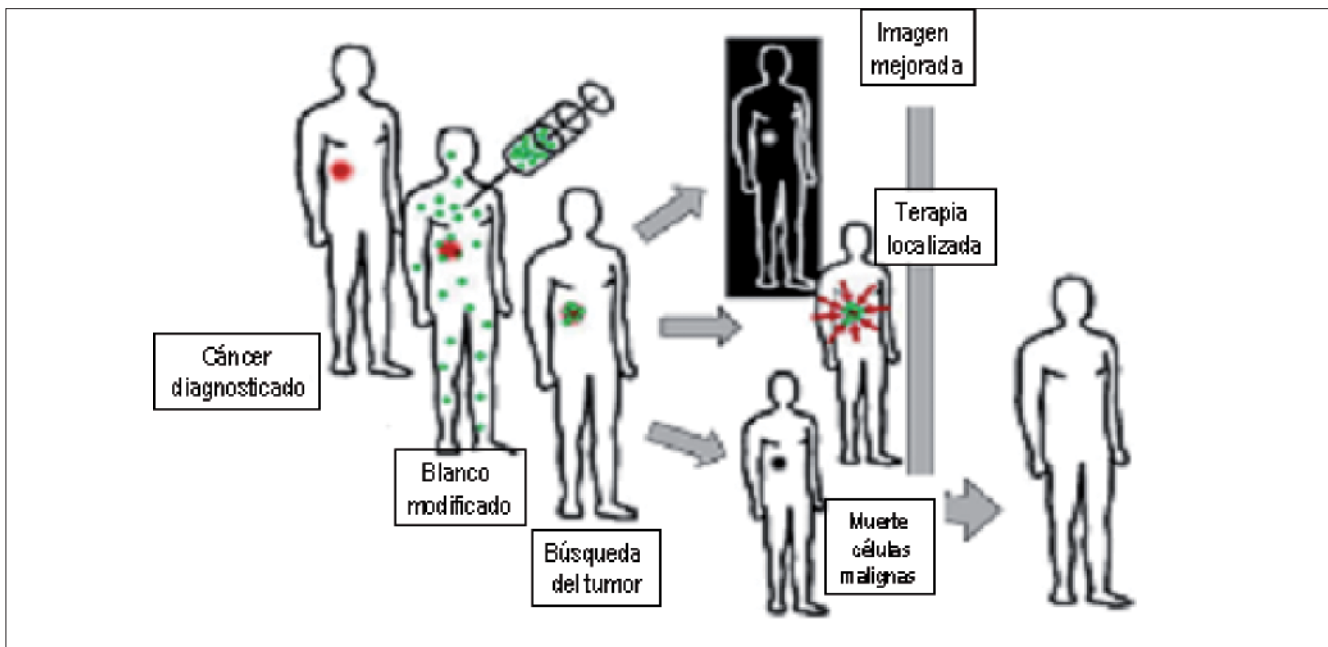


Figura 2. Esquema general de la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico y terapéutica del cáncer. Tomada de: Young S. Future direction of Nanomedicine in Gastrointestinal Cancer. Korean J Gastroenterol 2007; 49: 271-279.

que los tipos más comunes de nanoestructuras sean utilizadas como componentes de pruebas diagnósticas para marcar proteínas o ácidos nucleicos, algunos en estudio son nanotubos para secuenciar DNA, puntos cuánticos para la detección de polimorfismos, entre otros (16). En el diagnóstico *in vivo*, la nanotecnología refuerza los agentes convencionales de imagen como el gadolinio y el óxido de hierro, mejorando la sensibilidad y resolución, evitando cada vez más la invasividad (16). De otro lado la detección por fibra óptica o colonoscopia puede ser mejorada gracias a las nanoestructuras como puntos cuánticos marcadores de CCR que son fluorescentes cuando se utilizan rayos infrarrojos cercanos permitiendo identificar lesiones tempranas (16).

Más allá de la imagen y la detección, los blancos nanoestructurados ofrecen oportunidades para el desarrollo de nuevas aproximaciones en el tratamiento del CCR y otros tumores. Desde la quimioterapia, fármacos como las antraciclinas, entre ellas la doxorubicina, se han modificado por medio de la nanotecnología para hacerlos menos tóxicos para las células sanas, con mayor efectividad a menor dosis, dentro de las modificaciones, los dendrímeros han sido de utilidad; en un estudio con ratones a los que les inducían el CCR, les inyectaron el fármaco modificado en las lesiones y en 48 horas hubo una excelente respuesta sin daño del tejido sano (17). Los fármacos modificados con nanotecnología son motivo de varias investigaciones, incluso la encapsulación liposomal de doxorubicina ha sido un éxito aprobado por la FDA para la metástasis del cáncer de ovario refractario (16), lo que augura un futuro prometedor a la quimioterapia del CCR, además también se investiga la nanoestructuración del paclitaxel (18) y los derivados platínicos que han sido estudiados para cáncer de mama, linfoma Hodgkin, y carcinoma de células pequeñas de pulmón, y han sido usados en conjunto con anticuerpos, proteínas y ligandos asociados a receptores del tumor para la liberación del agente quimioterapéutico de una manera específica (16).

Otra de las terapias y quizá una de las propuestas más interesantes en la actualidad es la ablación de las metástasis del cáncer colorrectal, que se fundamenta

en marcar nanocapas unidas a una enterotoxina (producida por una bacteria), que a su vez es ligando del receptor de la guanidil ciclasa que es expresada en las membranas apicales de la mucosa intestinal y también en las células tumorales colónicas, lo que permitiría que las células metastásicas del carcinoma colorrectal pudiesen ser tratadas con una fuente dirigida de calor, conducida por las nanocapas, incrementando la temperatura en la célula metastásica y su consiguiente ablación (19).

CÁNCER ESOFÁGICO Y NUEVOS MATERIALES

El cáncer de esófago es uno de los más difíciles de tratar debido a la pobre capacidad regenerativa del tejido esofágico y junto a otras enfermedades como la fístula traqueoesofágica y el esófago de Barrett, necesitan frecuentemente de un reemplazo quirúrgico de la porción maligna con un sustituto adecuado (20). No obstante, ha habido numerosos intentos fallidos, con varias complicaciones aún no resueltas, entre ellas las infecciones y la estenosis después de la cirugía. La incursión de la nanotecnología ha permitido la obtención de materiales biocompatibles como el poli (l-lactide-co-caprolactone), nanofibra que usa la tecnología llamada *electrospinning* que es una técnica usada en textiles para ingeniería de polímeros, ha sido recientemente reconocida como un buen método de manufactura a nanoescala (20). Este material se une a una proteína adhesiva, la fibronectina tras una reacción de dos pasos, primero una aminólisis de poliéster seguida por la unión a la fibronectina vía el glutaraldehído, el injerto de fibronectina acelera la regeneración epitelial. En un estudio *in vitro* con material de esófago porcino, se evidenció que esta nanofibra, luego de 14 días, aumentó la actividad mitocondrial y la síntesis de colágeno, además, se demostró una fuerte y extensiva interconexión en el tejido y mediante inmunohistoquímica se pudo evidenciar que el patrón celular que se desarrolló *in vitro* era epitelio escamoso esofágico (20); por lo tanto el poli (l-lactide-co-caprolactone) modificado con fibronectina promete ser un candidato importante para la solución de los problemas de los implantes esofágicos.

CÁNCER GÁSTRICO Y HEPÁTICO

Con respecto al tratamiento, la investigación ha sido dirigida a la obtención de nanoestructuras como agentes anticancerígenos, por ello varias nanopartículas han sido utilizadas en ensayos *in vitro* con células cancerígenas gástricas y hepáticas, dos de ellas han sido nanopartículas de quitosán y nanocristales de hidroxiapatita, que han demostrado ser efectivas *in vitro* y en ensayos animales, las de quitosán, son deacetiladas derivadas de la quitina, uno de los polímeros más abundantes, renovables, no tóxico y biodegradable que hace parte de los exoesqueletos de insectos, ha sido utilizada ampliamente por la industria farmacéutica y alimentaria (21). Es conocido que el quitosán tiene varias actividades biológicas incluyendo efectos inmunológicos, antitumorales, antifúngicos y antimicrobiales; estas nanopartículas con un pequeño tamaño de 65nm y una carga positiva de capa de 50mv exhiben una alta citotoxicidad en las células tumorales gástricas de la línea MGC803 (21) y en las BEL7402 (22) de la línea hepática e inducen la muerte con predominio necrótico.

El mecanismo antitumoral de las nanopartículas de quitosán está relacionado con la capacidad de disrupción de membrana ya que la carga de membrana de las células tumorales es negativa y por ello tiene poca actividad sobre células normales y además induce la actividad apoptótica (21). Al igual que el quitosán, la hidroxiapatita, uno de los mayores componentes de los huesos de los mamíferos ha sido utilizada exitosamente en materiales médicos y en recientes años la obtención de hidroxiapatita a nanoescala (cuyo diámetro es menor de 100nm) ha demostrado, aparte de mejorar la biocompatibilidad, una importante actividad anticancerígena, ya que inhibe la proliferación de varios tumores, como el cáncer gástrico, el hepatoma, cáncer de colon, además, se ha observado la inducción de apoptosis y necrosis del tejido neoplásico (23).

En cuanto a la detección temprana, las aproximaciones son similares a las descritas en CCR, no obstante hay algunas particularidades en el caso del carcinoma hepatocelular, pues el uso de pruebas inmunofluorescentes de alta especificidad y sensibilidad

son prometedoras para la imagen del hígado, en un estudio *in vivo* con ratones utilizaron puntos cuánticos bioconjugados para la detección del hepatoma, sintetizando un agente inmunofluorescente con puntos cuánticos y anticuerpos para alfa-fetoproteína (marcador de células hepáticas neoplásicas), la propiedad fluorescente exhibida por el agente permite demostrar la actividad del tumor y la imagen espectroscópica del hepatoma, con ayuda de un sistema integrado de imagen fluorescente (24); estas aplicaciones, junto a otros adelantos con nanopartículas son prometedoras para la detección temprana del hepatocarcinoma.

TRACTO BILIAR Y COLANGIOCARCINOMA

La nanotecnología en este campo mejoraría materiales y procesos tendientes a resolver problemas frecuentes desencadenados por los materiales de algunos elementos que son utilizados ampliamente, materiales comunes como el plástico, en los *stents* biliares para la obstrucción maligna de la vía biliar. Uno de los inconvenientes de utilizar un dispositivo como éste, es la acumulación en la superficie del *stent* de barro biliar, proteínas y bacterias, producto del estasis del flujo biliar, y como consecuencia resulta una nueva obstrucción biliar, en este caso del *stent*, por eso el 50-70% de los pacientes que la presentan requieren una reintervención, para evitarla no hay nada costo efectivo en la actualidad. La participación de la nanotecnología provee nuevas posibilidades de bajo costo en lo relacionado a la modificación de superficies, por medio de un efecto de flor de loto, en otras palabras, de antiadherencia, para obtener este efecto se puede utilizar nanocubiertas de sol-gel, compuesto bien conocido y comercializado mundialmente; la importancia de este material es la estabilidad a la abrasión lo que permite un fenómeno que los diseñadores llaman, *soil release* (liberación de suciedad), este compuesto está sintetizado a partir de un epóxido y un silano que reaccionan por medio de la agitación y la temperatura, obteniéndose el compuesto en forma líquida, se sumerge el *stent* y se deja secar obteniendo así una delgada cubierta nanométrica. En un estudio *in vitro*

(25) se encontró que uno de los mejores compuestos es la combinación llamada EPO500-AMO (un epóxido de alto peso molecular con un silano), el experimento constó del cultivo de *stents* de plástico cubiertos con diferentes combinaciones de sol-gel entre ellas el EPO500-AMO y otro con teflón en líquido biliar centrifugado hasta material insoluble y células. Los cultivos se mantenían en constante movimiento por un equipo que reproducía la velocidad del flujo biliar, ellos encontraron después de 35 días de incubación y por microscopía electrónica que el 50% de la superficie del *stent* de teflón tenía adherido sedimento del líquido biliar y proteínas en cantidad, además de bacterias en forma ubicua, mientras que el *stent* con la nanocapa del material propuesto, no tenía adherido ningún sedimento del líquido biliar, sino sólo un pequeño y difuso film de proteínas y bacterias ocasionales; los resultados de este estudio son promisorios y pueden favorecer el desarrollo de *stents* biliares de plástico asociados a menos reintervenciones para el paciente, sin embargo, deben aún hacerse más estudios en relación a la potencial migración del *stent*.

Con respecto al diagnóstico y terapia del colangiocarcinoma los estudios son escasos, pero hay investigaciones *in vivo* en ratones que involucran nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (Fe_3O_4) unidas a agentes quimioterapéuticos. En un estudio se encontró inhibición del crecimiento del colangiocarcinoma de línea celular QBC939 humana en 56 ratones debido al suministro de las nanopartículas magnéticas con agente quimioterapéutico en diferentes dosis y la subsecuente inducción de un campo magnético que favorecía la localización de las nanopartículas dentro del tumor; los resultados fueron evaluados mediante microscopía electrónica y examen patológico, demostrándose mayor inhibición en dosis altas e intermedias (26).

No obstante, el tema que más puede preocupar a la comunidad médica y al público en general es el impacto y la seguridad de estos nuevos elementos en el cuerpo humano y en el medio ambiente (27), de allí que se adelanten investigaciones con la colaboración de la National Science Foundation y la

Universidad de Brown con el fin de evaluar estos materiales y precisar qué tamaños, formas, componentes, capas, entre otros, dañan o destruyen las células. Esta información podrá ser utilizada para fabricar tipos de nanomateriales no tóxicos (28). Pese a ello, este tópico seguirá siendo uno de los puntos críticos frente a los riesgos de la nanotecnología.

CONCLUSIONES

El objetivo de este artículo es exponer al lector a una introducción a la nanotecnología y a cómo varios abordajes basados en la nanotecnología pueden proporcionar mejores métodos de diagnóstico médico y de tratamiento. Adicionalmente, se debe saber que la respuesta biológica a los nanomateriales de ingeniería y a sus subproductos debe ser cuidadosamente estudiada antes de poner en práctica algunos de los abordajes basados en la nanotecnología discutidos anteriormente. Actualmente, la mayoría de la investigación en este campo se centra en la biocompatibilidad y toxicidad de varios nanomateriales. El objetivo es mejorar los actuales métodos de tamizaje de toxicidad y desarrollar nuevos métodos de examen necesarios para conseguir un uso óptimo de los nanomateriales en las aplicaciones médicas.

REFERENCIAS

1. Young S. Future direction of Nanomedicine in Gastrointestinal Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 271-279.
2. Wei C. Editorial. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2005; 1(1).
3. Wei C. The valuable and significant role of Nanomedicine. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2005; 1(2): 285.
4. Freitas R. What is Nanomedicine? *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2005; 1(1): 2-9.
5. Newswire. Nanomedicine and Nano device surges pipeline 68% 2006. [sitio en internet]. <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/01-04-2006/0004242557&EDATE:> consultada mayo 2008

6. Burgos LC. Breve historia de las ideas en biología. En: *Introducción a la nueva biología*, editado por Biogénesis, Medellín 2000. p. 28-66.
7. Serena P, Correira A. Nanotecnología: el motor de la próxima revolución tecnológica. *Apuntes de ciencia y tecnología* 2003; 32(9): 32-44.
8. Lain P. Empirismo clínico y anatomopatológico en historia de la medicina. Masson Multimedia. CD Room, 1995.
9. Freitas RA. Nanomedicine, Basic capabilities. *Landes Bioscience* 1999; 1(1). <http://www.nanomedicine.com/NMI.htm>. Consultada: mayo de 2008.
10. River M, Wayner M, Villalobos J. El microscopio de tunelamiento cuántico y la nanotecnología. *Rv Momento* 2002; (24): 3-12.
11. Ziolo R, Barco E. El efecto túnel resonante de espín. El magnetismo y la nanotecnología cuántica. *Mundo científico* 1997; 17 (184): 925-934.
12. Muros Fa, Giannis K. *Diccionario griego*, Atenas, 1995.
13. Taniguchi N. One basic concept of nanotechnology. *Actas de la conferencia internacional de producción* 1974; 18-23.
14. Gordon N, Sagman U. *Nanomedicine Taxonomy*. Canadian NanoBusiness Alliance and Canadian Institutes of Health Research 2003; 27. [http://www.regenerativemedicine.ca/nanomed/Nanomedicine%20Taxonomy%20\(Feb%202003\).PDF](http://www.regenerativemedicine.ca/nanomed/Nanomedicine%20Taxonomy%20(Feb%202003).PDF). Consultada: mayo de 2008.
15. Kelly Y, Kim MA. Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2007; (3): 103-110.
16. Fortina P, Kricka LJ, Graves DJ, Park J, Hyslop T, Tam F, Halas N, Surrey S, Waldman SA. Applications of nanoparticles to diagnostics and therapeutics in colorectal cancer. *Trends in biotechnology* 2007; 125 (4): 144-152.
17. Lee CC, Gillies ER, Fox ME, Guillaudeu SJ, Fréchet JM, Dy EE, Szoka FC. A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(45): 16649-54.
18. Koziara JM, Whisman TR, Tseng MT, Mumper RJ. In-vivo efficacy of novel paclitaxel nanoparticles in paclitaxel-resistant human colorectal tumors. *J Control Release* 2006; (3): 312-9.
19. Waldman SA, Fortina P, Surrey S, Hyslop T, Kricka LJ, Graves DJ. Opportunities for near-infrared thermal ablation of colorectal metastases by guanylyl cyclase C-targeted gold nanoshells. *Future Oncology* 2006; (6): 705-716.
20. Yabin Z, Meng F, Wey O, Mary B, Chan P, Kerm C. Esophageal epithelium regeneration on fibronectin grafted poly(L-lactide-co-caprolactone) (PLL) nanofiber scaffold. *Biomaterials* 2007; (28): 861-868.
21. Li-Feng Q, Zi-Rong X, Yan L, Xia J, Xin-Y. In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11(33): 5136-5141.
22. Lifeng Q, Zirong X, Minli C. In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles. *European journal of cancer* 2007; (43): 184-193.
23. Xiaojuan C, Changsheng D, Shengli T, and Ming Z. Mitochondria-Dependent Apoptosis Induced by Nanoscale Hydroxyapatite in Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(1): 128-132.
24. Yu X, Chen L, Deng Y, Li K, Wang Q, Li Y, Xiao S, Zhou L, Luo X, Liu J, Pang D. Fluorescence analysis with quantum dot probes for hepatoma under one- and two-photon excitation. *J Fluorescence* 2007; (2): 243-7.
25. Uwe Seitz, Andreas Block, Ann-Christina Schaefer, Uwe Wienhold, Sabine Bohnacker, et al. Biliary stent clogging solved by nanotechnology? In vitro study of inorganic-organic sol-gel coatings for Teflon Stents. *Gastroenterology* 2007; 113: 65-71.
26. T Tang, J-Wei Zheng, B Chen, H Li, X Li, K-Ying Xue, X Ai and S-Quan Zou. Effects of targeting magnetic drug nanoparticles on human cholangiocarcinoma xenografts in nude mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 303-307.
27. Kagan V, Bayir H, Shvedova A. Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2005; 1 (4): 313-316.
28. Brown University. Brown University Scientists Testing Toxicity of Nanomaterials en News service. 2005. http://www.brown.edu/Administration/News_Bureau/2005-06/05-045.html. Consultado: mayo de 2008.