

Nanotecnologia: diagnòstic i teràpies

JOSEP SAMITIER¹

Departament d'Enginyeria, Electrònica i Biomèdica de la Universitat de Barcelona.
Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC)

El virus de la COVID-19 presenta un diàmetre d'uns 100nm, amb un volum de 10^6nm^3 i una massa de 10^3 MDa, el que equivaldria aproximadament a 1 femtogram (Bar-On *et al.*, 2020). Per tant, com tots el virus, som dins l'escala de treball de la nanotecnologia.

Dins el ventall d'opcions que ens dona la nanotecnologia com a eina per desenvolupar plataformes per a la detecció viral i l'edició gènica, tenim el desenvolupament de sistemes de detecció basats en nanopartícules que poden millorar el límit de detecció o reduir el temps de processament. Així tenim que nanopartícules magnètiques modificades químicament per presentar grups carboxil (-COOH) en la seva superfície permeten l'extracció ràpida d'RNA (Kailisa *et al.*, 2021) per amplificar-lo mitjançant RT-PCR (tècnica PCR en temps real), reduint el nombre de resultats de falsos negatius. Altres aplicacions per diagnosi són el desenvolupament de biosensors específics per detectar el virus, com seria el cas de biosensors basats en l'efecte de ressonància de plasmons superficials, obtenint un límit de detecció de 0,22 pM sense necessitat de fer amplificacions del contingut viral de la mostra (Qiu *et al.*, 2020). També s'han reportat biosensors basats en nanodispositius electrònics obtinguts amb grafè, que han estat funcionalitzats amb anticossos de la proteïna S del virus, i que presenten un límit de detecció de 100fg per mil·lilitre o l'equivalent a 242 còpies per mil·lilitre en mostres clíniques (Seo *et al.*, 2020). Per facilitar la detecció del virus, s'han desenvolupat mètodes colorimètrics basats en nanopartícules d'or funcionalitzades per detectar el gen N dels virus (Moitra *et al.*, 2020), o nanopartícules de poliestirè integrades en un dispositiu de detecció de flux lateral per detectar anticossos (IgG) directament de mostres humanes (Chen *et al.*, 2020).

1. A/e: jsamitier@ibecbarcelona.eu.

Si mirem ara la part terapèutica, per primera vegada en la història s'han desenvolupat i aprovat dos vaccins basats en l'RNA missatger que està encapsulat en nanopartícules lipídiques. El 16 de novembre de 2020 Moderna oficialment lliurava les dades de la fase III del seu vaccí mRNA-1273, i el 18 de novembre de 2020 Pfizer-BioNTech presentava els resultats, també per a la fase III, del seu vaccí BNT162b2 (Khurana *et al.*, 2021). Des dels anys seixanta del segle passat, els liposomes s'han emprat com un nou sistema d'alliberament de fàrmacs (Bozzuto *et al.*, 2015). Les nanopartícules lipídiques difereixen dels liposomes en el fet que tenen una part central que pot ser modificada mitjançant processos de síntesi (Pardi *et al.*, 2018; Mitchell *et al.*, 2021). Una nanopartícula lipídica consta de a) un component lípid que permet l'autoassemblatge, incrementa l'encapsulació de l'mRNA i facilita l'absorció a l'endosoma cel·lular; b) un agent estabilitzador de la membrana (colesterol o esfingolípid); c) un fosfolípid que estabilitza la bicapa, encapsulant l'estructura interna lipídica; i d) una capa de polietilè glicol (PEG) per evitar l'enllaç a la nanopartícula de proteïnes no desitjades. Donat que les membranes biològiques i els àcids nucleics estan carregats negativament, això fa difícil fer travessar l'mRNA a través de les membranes. Les nanopartícules lipídiques són un bon vehicle, ja que en pH fisiològic són quasi neutres. Quan les nanopartícules es troben amb el pH àcid de fins a 4,5 dins els endosomes de la cèl·lula, la ionització dels lípids permet l'alliberament de l'mRNA dins la cèl·lula.

A més a més de l'ús de nanopartícules per a l'encapsulament del mRNA, també s'ha proposat amb caràcter experimental la nanoencapsulació de fàrmacs per tractar malalts infectats (Al-Hatamleh *et al.*). Així, a partir dels resultats prometedors de l'ús de la dexametasona en alguns pacients s'ha proposat fer servir nanoformulacions d'aquesta (Lammers *et al.*, 2020).

Finalment, com a contribucions de la nanotecnologia cal també destacar l'ús de nanolàmines de grafè en l'elaboració de mascaretes d'alt poder de filtració (Zhong *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2021). Cal considerar que la principal via d'infecció s'ha determinat que és a través de les partícules exhalades per les persones infectades en tossir, esternudar o parlar (Gralton *et al.*, 2011). Aquestes partícules poden tenir una mida d'entre 0,05 i 500 micres (Greenhalgh *et al.*, 2021). Tanmateix, en les darreres setmanes s'ha aixecat una controvèrsia sobre la seguretat de les mascaretes que inclouen nanosestructures de grafè (Health Canada, 2021) que requeriran de nous estudis a partir de les dades existents (Fadeel *et al.*, 2018) per determinar possibles efectes secundaris de les partícules de grafè que es puguin alliberar i ser inhalades.

BIBLIOGRAFIA

- AL-HATAMLEH, M. A. I., *et al.* «COVID-19 infection and nanomedicine Applications for development of vaccines and therapeutics: an overview and future perspectives based on polymersomes».
- BAR-ON, Y. M., *et al.* (2020). «eLife Science Forum: SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers», 2020;9:e57309. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.57309>
- BOZZUTO, G., *et al.* (2015). «Liposomes as nanomedical devices». *Int. J. Nanomed*, 10, p. 975-999.
- CHEN, Z., *et al.* (2020). «Rapid and sensitive detection of anti-SARS-CoV-2 IgG, using lanthanide-doped nanoparticles-based lateral flow immunoassay». *Anal. Chem*, 92, p. 7226-7231.
- FADEEL, Bengt, *et al.* (2018). «Safety Assessment of Graphene-Based Materials: Focus on Human Health and the Environment». *ACS Nano*, 12, p. 10582-10620.
- GRALTON, Jan *et al.* (2011). «The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review». *Journal of infection*, 62, p. 1-13.
- GREENHALGH, Trisha, *et al.* (2021). «Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2». *The Lancet* (15 d'abril) [en línia]: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00869-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00869-2)>
- HEALTH CANADA (2021). «Face masks that contain graphene may pose health risks» en línia]: <<https://healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75309a-eng.php>>
- KAILISA, S. K., *et al.* (2021). «An overview of molecular biology and nanotechnology based analytical methods for the detection of SARS-CoV-2: promising biotools for the rapid diagnosis of COVID-19». *Analyst*, 146, p. 1489-1513
- KHURANA, A., *et al.* (2021). «Role of nanotechnology behind the succes of mRNA vaccines for COVID-19». *Nano Today*, 38, 101142.
- LAMMERS, T., *et al.* (2020). «Dexamethasone nanomedicines for COVID-19». *Nat. Nanotechnology*, 15, p. 622-624.
- LIN, Zezhou, *et al.* (2021). «Superhydrophobic, photo-sterilize, and reusable mask based on graphene nanosheet-embedded carbon (GNEC) film». *Nano Research*, 14(4): p. 1110-1115.
- MITCHELL, M. J., *et al.* (2021). «Engineering precision nanoparticles for drug delivery». *Nat. Rev. Drug Discovery* (20 febrer) (2), p. 101-124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
- MOITRA, P., *et al.* (2020). «Selective naked-eye detection of SARS-CoV-2 mediated by N gene targeted antisense oligonucleotide capped plasmonic nanoparticles». *ACS Nano*, 14, 6, p. 7617-7624.

- PARDI, N., *et al.* (2018). «mRNA vaccines - a new era in vaccinology». *Nat. Rev. Drug Discovery* (17 d'abril) (4), p. 261-279. DOI: 10.1038/nrd.2017.243.
- QIU, G., *et al.* (2020). «Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection». *ACS Nano*, 14, p. 5268-5277.
- SEO, G., *et al.* (2020). «Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor». *ACS Nano*, 14, p. 5135-5142.
- ZHONG, H., *et al.* (2020). «Reusable and Recyclable Graphene Masks with Outstanding Superhydrophobic and Photothermal Performances». *ACS Nano*, 14, p. 6213-6221.