

monografía

ciclo de
conferencias y debates en

ciencias

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
NATURE PUBLISHING GROUP



NANOTECHNOLOGY REVOLUTION
REVOLUCIÓN NANOTECNOLÓGICA

**Current state of practical applications and advances in Nanoscience:
from robotic-biomedic to energy-related applications.**

Estado actual de las aplicaciones prácticas y avances de la Nanociencia:
desde las aplicaciones robóticas-biomédicas a las energéticas.



monografía

ciclo de
conferencias y debates en

ciencias

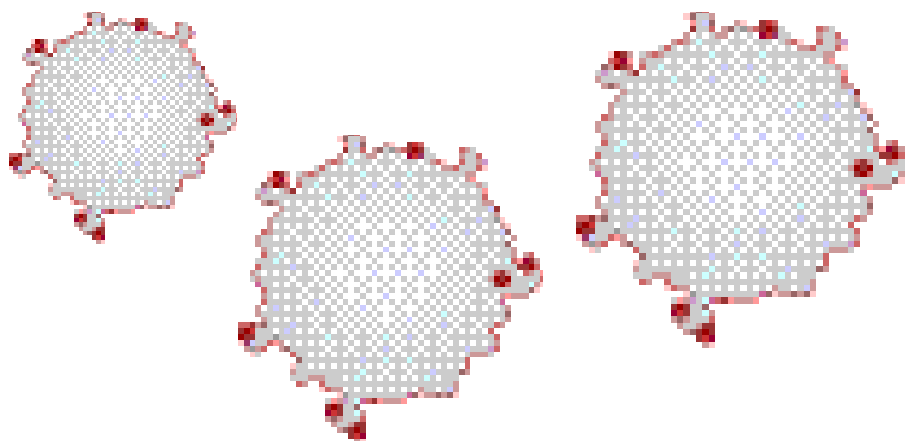
FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
NATURE PUBLISHING GROUP

NANOTECHNOLOGY REVOLUTION REVOLUCIÓN NANOTECNOLÓGICA

**Current state of practical applications and advances in Nanoscience:
from robotic-biomedic to energy-related applications.**

Estado actual de las aplicaciones prácticas y avances de la Nanociencia:
desde las aplicaciones robóticas-biomédicas a las energéticas.

28 de enero de 2010
FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
C/ Vitruvio, 5 • 28006 Madrid



nature publishing group 
iberoamérica

© 2010 Nature Publishing Group Iberoamérica, S. L.

Depósito legal M. 15975-2010

Impreso en España

nature publishing group 
iberoamérica

C/ Luchana 33, 1º 3 | 28010 Madrid (España)
Tel.: +34 91 447 46 43 | www.npgiberoamerica.com

ÍNDICE



Revolución nanotecnológica

PRESENTACIÓN

<i>Federico Mayor Zaragoza</i> _____	7
<i>Raimundo Pérez-Hernández y Torra</i> _____	9
<i>Lucía Ferreirós Sampedro</i> _____	9

INTRODUCCIÓN

<i>Peter Rodgers</i> _____	13
----------------------------	----

CONFERENCIAS

LA NANOTECNOLOGÍA ES UN FACTOR NECESARIO PARA LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA <i>Mauro Ferrari</i> _____	19
ESTRATEGIAS BIDIRECCIONALES PARA APLICACIONES NANOTECNOLÓGICAS EN LA TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN ACTUAL <i>Andreas Berger</i> _____	23
NANOCIENCIA MOLECULAR: LA FUENTE DE LA NUEVA QUÍMICA, NUEVA FÍSICA Y NUEVOS MATERIALES <i>Eugenio Coronado</i> _____	27
ENFOQUES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN NANOTECNOLOGÍA <i>Teresa Fernandes</i> _____	31

DEBATE

Moderador: <i>Peter Rodgers</i>	
Mesa redonda: <i>Mauro Ferrari, Andreas Berger, Eugenio Coronado y Teresa Fernandes</i> _____	39



Nanotechnology revolution

PRESENTATION

<i>Federico Mayor Zaragoza</i> _____	45
<i>Raimundo Pérez-Hernández y Torra</i> _____	47
<i>Lucía Ferreirós Sampedro</i> _____	47

INTRODUCTION

<i>Peter Rodgers</i> _____	51
----------------------------	----

LECTURES

NANOTECHNOLOGY IS A NECESSARY ENABLER FOR INDIVIDUALIZED MEDICINE <i>Mauro Ferrari</i> _____	57
TOP-DOWN AND BOTTOM-UP STRATEGIES FOR NANOTECHNOLOGY DEVICES IN TODAY'S INFORMATION TECHNOLOGY <i>Andreas Berger</i> _____	61
MOLECULAR NANOSCIENCE: A SOURCE OF NEW CHEMISTRY, NEW PHYSICS AND NEW MATERIAL <i>Eugenio Coronado</i> _____	65
APPROACHES FOR THE RISK ASSESMENT OF NANOTECHNOLOGY <i>Teresa Fernandes</i> _____	69

DISCUSSION

Moderator: <i>Peter Rodgers</i>	
Round table: <i>Mauro Ferrari, Andreas Berger, Eugenio Coronado and Teresa Fernandes</i> _____	77

presentación

Federico Mayor Zaragoza

Presidente del Consejo Científico de la
Fundación Ramón Areces

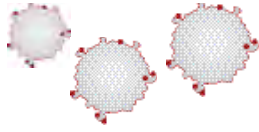
Raimundo Pérez-Hernández y Torra

Director de la Fundación Ramón Areces

Lucía Ferreirós Sampedro

Directora General de
Nature Publishing Group Iberoamérica





Presentación

La colaboración de la Fundación Ramón Areces con Nature Publishing Group Iberoamérica está siendo, sin duda, un acierto. Esta jornada es la segunda que celebramos conjuntamente, siendo preciso destacar el éxito que alcanzó la primera conferencia-debate sobre las “Pruebas genéticas en la era de los genomas personales”. Por ello queremos mantener esta provechosa asociación.

La nanotecnología viene definida, fundamentalmente, por un concepto de medida, como es el nanómetro, una unidad de longitud que equivale a una milmillonésima parte de un metro. Por lo tanto, con este término estamos refiriéndonos a cosas extraordinariamente pequeñas (cinco átomos vienen a constituir un nanómetro), lo que nos sitúa en otro nivel; hace décadas se aludía a las dimensiones moleculares, pero ahora hemos logrado reducir aún más el tamaño, alcanzando un nivel atómico, y esto ha representado un avance relevante.

El desarrollo histórico de la nanotecnología en las últimas décadas resulta fascinante. En 1959, el gran físico y Premio Nobel Richard Feynman propuso por primera vez fabricar productos en base a un reordenamiento de átomos y moléculas, lo que confería a los nuevos materiales propiedades de mayor dureza, resistencia y conductividad: así nacieron la nanociencia y la nanotecnología. Sin embargo, se tuvo que esperar hasta un gran avance de introspección física, logrado en los años ochenta con la generalización de la microscopía de túnel de barrido en un espacio confinado, para que fuese posible observar los materiales a escala atómica y manipular sus átomos. A partir de ese momento se pudo empezar ya a trabajar activamente en el estudio y la aplicación de estas nuevas tecnologías.

Hace una década comenzó el despegue definitivo y hoy existen miles de productos generados por la nanotecnología, aplicados a campos tan diversos como la medicina, la agricultura, la industria aeroespacial o las telecomunicaciones. Ahora disponemos de nanotecnología a escala molecular y de nuevos materiales, sobre todo aplicados al ámbito espacial y de diagnóstico de enfermedades. Su impacto en la vida aún parece una historia de ciencia ficción para muchos: fármacos que funcionan a nivel atómico, *microchips* que diagnostican enfermedades, generación de fuentes de energía inagotables o exterminio de plagas son sólo algunas de las áreas con un potencial revolucionario.

Una de las aportaciones más fascinantes que depara la nanotecnología es la posibilidad de ofrecer diagnósticos personalizados, permitiendo también grandes avances en la

capacidad de seguimiento de los pacientes (por medio de los diminutos *microchips*). Así, a tecnologías tan avanzadas como la tomografía por emisión de positrones o la resonancia magnética, se suman ahora estos innovadores recursos, que van a ayudar a mejorar la exploración física del ser humano. Asumiendo que “no hay enfermedades, sino enfermos”, es importante que dispongamos de recursos técnicos que nos permitan actuar en consecuencia con esta filosofía. Desde el punto de vista del tratamiento, la nanotecnología también está haciendo posible grandes avances, permitiendo un abordaje terapéutico más personalizado y adaptado a las características de cada enfermo.

Igualmente, la nanotecnología está impulsando grandes progresos en tecnología de la información. Sobre todo, se ha conseguido acabar con la limitación de los espacios, puesto que antes estábamos circunscritos a un espacio geográfico o territorial: nuestro pensamiento y capacidad de ponernos en contacto con los demás abarcaba un determinado espacio. La nueva tecnología de la información ha abierto grandes fronteras, sobre todo en el ámbito de la comunicación y de la capacidad de relacionarse de las personas. Sus consecuencias pueden ser especialmente relevantes desde el punto de vista de la participación no presencial en actos de diverso tipo: hasta ahora, para tomar parte en cualquier actividad, los ciudadanos debíamos estar presentes, lo que conllevaba importantes limitaciones; a partir de ahora, en aproximadamente una década, la participación no presencial va a estar facilitada enormemente por las innovaciones en nanotecnología, modificando algo tan importante como la participación ciudadana y, por lo tanto, las bases mismas de la democracia.

Por todo ello, es preciso insistir en el acierto que ha tenido Nature Publishing Group Iberoamérica al haber escogido este tema de debate. Este grupo editorial, además, es una muestra de vanguardia en la difusión científica, ya que cuenta incluso con una publicación específica sobre nanotecnología (*Nature Nanotechnology*).

Como en otras muchas ocasiones, el conocimiento ha llegado antes que la identificación de las posibles aplicaciones prácticas. En cualquier caso, es preciso recordar que lo importante de la ciencia es que puede contribuir a evitar o a paliar el sufrimiento humano. En este sentido, la nanotecnología es una de las ciencias que nos permitirá ofrecer mayor calidad de vida, objetivo supremo de la comunidad científica. ■

Federico Mayor Zaragoza

Presidente del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces

La Fundación Ramón Areces tiene como legado fundacional y como vocación fomentar la investigación y la difusión del conocimiento y la formación en las ciencias de la vida, las ciencias de la materia y las ciencias sociales. En esta ocasión se hace una exhaustiva revisión de los progresos alcanzados en el ámbito de las ciencias de la vida y de la materia en colaboración con Nature Publishing Group Iberoamérica. Bajo el título “Revolución nanotecnológica”, esta reunión cuenta con todas las características básicas que se exigen a cualquier actividad en la que está involucrada la Fundación Ramón Areces, como es la excelencia, la calidad, la actualidad y el carácter científico y de vanguardia. ■

Raimundo Pérez-Hernández y Torra

Director de la Fundación Ramón Areces

Gracias a la filantropía de instituciones como la Fundación Ramón Areces es posible que, desde nuestro grupo editorial, podamos trasladar a grandes públicos temas científicos que son a la vez innovadores y de gran interés para la sociedad en general.

En Nature Publishing Group, desde el nacimiento de nuestra primera publicación, la revista *Nature*, en 1869, la vocación de nuestra actividad se ha mantenido siempre en su doble objetivo y ambición: por un lado, ofrecer a la comunidad científica y a los investigadores de las distintas áreas una plataforma de comunicación, un vehículo que les permita difundir sus conocimientos, intercambiar datos, ideas y proyectos, actividad imprescindible para el avance de la ciencia, y, por otro lado, divulgar y transmitir a la sociedad estos avances científicos, interpretándolos, traduciéndolos por así decir, desde la perspectiva de los beneficios y las ventajas que pueden suponer para el bienestar y la calidad de vida de la sociedad, así como también de sus posibles riesgos o inconvenientes, y con ello destacar y hacer comprender a la sociedad la importancia de la investigación en su progreso.

Con la Fundación Ramón Areces nos une este mismo afán y objetivo de colaborar y prestar servicio a la comunidad científica y de divulgar la ciencia. Es por ello un honor poder organizar conjuntamente este ciclo de conferencias debates.

Bajo el título de *Revolución Nanotecnológica*, la segunda de este ciclo de conferencias conjuntas, buscamos debatir e informar sobre los más recientes avances de la nanociencia, y de sus aplicaciones prácticas en la nanotecnología en sus distintos campos, nanomedicina, nanoenergía y lo nano en la tecnología de la información. Nanotecnología que ya está entre nosotros, que mejorará nuestra calidad de vida como sociedad e individuos pero que a la vez requerirá nuevos controles para garantizar su seguridad.

Confiamos que la conferencia y posterior debate sea del interés de todos. ■

Lucía Ferreirós Sampedro

Directora General de Nature Publishing Group Iberoamérica

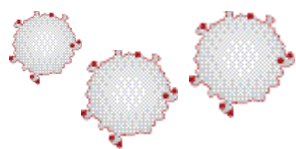
introducción



Peter Rodgers

Editor de *Nature Nanotechnology*

Licenciado en física por el Imperial College London y doctorado en física cuántica por la Queen's University de Belfast, Peter Rodgers es el editor de *Nature Nanotechnology* desde 2006. Con anterioridad fue director del Institute of Physics Publishing y editor de *Physics World* durante 10 años. Sus intereses de investigación se centran en la óptica cuántica y la creación de láseres.



Introducción

El origen de la nanotecnología se puede establecer hace aproximadamente dos décadas, cuando los investigadores de IBM empezaron a trabajar y a desarrollar su trabajo en torno a este innovador concepto. Pero ya unos diez años antes, la invención del microscopio de túnel de barrido en Suiza supuso un hito en este campo.

La primera formulación del concepto de nanociencia y nanotecnología se debe al físico alemán Richard Feynman, que en 1959 propuso la idea de fabricar productos a partir de un reordenamiento de los átomos y las moléculas, haciendo posibles nuevos materiales más duros, resistentes y rápidos. Yendo incluso más allá en la historia, penetrando más en las raíces del pasado, por ejemplo se ha descubierto recientemente que algunas espadas utilizadas en Damasco durante el siglo XVII incorporaban en sus filos partículas nanotubulares, o que en la Edad Media algunas vidrieras de catedrales estaban teñidas con potentes colores azules que incorporaban diminutas partículas de oro. Y aún más allá en el tiempo, cabe destacar que hace unos 4.000 años se utilizaban nanopartículas para trabajar el plomo.

Así que ¿qué es exactamente la nanotecnología? El término nano alude a algo de muy pequeño tamaño. Un nanómetro es una milésima de una millonésima de metro, es decir, una milmillonésima de metro. En un nanómetro caben entre tres y cinco átomos. Aunque en el universo hay cosas más pequeñas que los átomos, se trata ya de partículas que no se pueden manipular con los instrumentos actualmente disponibles. Muchos de los organismos y procesos del cuerpo humano funcionan a una escala nano, siendo vitales para la vida.

En esta reducción mínima del tamaño que se alcanza con la nanotecnología, la principal consecuencia es que se eleva el número de átomos que están en la superficie del material, aumentando la reactividad química de éste; además, desde el punto de vista de la mecánica cuántica, se sabe que estas partículas tan pequeñas pasan a comportarse como ondas (dando lugar, por ejemplo, a túneles).

“Las principales aplicaciones de la nanotecnología se centran en cinco campos: el desarrollo de nuevos materiales, el tecnología de información/comunicación, la medicina, la energía y la alimentación.”

No hay una única nanotecnología, sino muchas, lo que refleja la amplitud científica y tecnológica de este concepto. La nanociencia alude también a una realidad tan amplia como la nanotecnología, incluyendo áreas tales como la biología, la química, la física, la medicina, la ingeniería, las ciencias sociales... En estos momentos, y dado el vertiginoso avance tecnológico, estamos en un mundo cada vez más nanotecnológico, siendo cada vez mayor la identificación entre la tecnología y la nanotecnología.

Básicamente existen cinco campos en los que se centran las principales aplicaciones de la nanotecnología: el desarrollo de nuevos materiales, más fuertes, resistentes

y ligeros; la tecnología de información/comunicación, especialmente en el ámbito del procesamiento de datos, la medicina, sobre todo en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades; la energía, con aplicaciones centradas fundamentalmente en el ahorro; y el campo de la alimentación, con una atención importante sobre los riesgos que puede acarrear para la salud este tipo de tecnología.

“El campo de la salud y bienestar es el que acumula, con diferencia, el mayor número de nanoproductos.”

El incremento de los nanoproductos en los últimos años ha sido exponencial. En Estados Unidos se cuenta incluso con una organización dedicada específicamente a estudiar y analizar la evolución de estas tecnologías (el Proyecto de Nanotecnologías Emergentes), que tenía registrados en el año 2009 más de un millar de productos, mientras que en 2005 suponían tan sólo 54. El campo de la salud y bienestar es el que acumula, con mucha diferencia, el mayor número de nanoproductos, aunque la diversidad de ámbitos de actuación es enorme: hogar y jardinería, electrónica y ordenadores, alimentación y bebidas... Dentro de la subcategoría de “salud y bienestar”, los productos para el cuidado personal, el vestido, la cosmética o el deporte son los más numerosos.

Respecto al origen de estos nanoproductos, se pone de manifiesto un auge de los procedentes de Estados Unidos y el este asiático; así, en datos del año 2009, hasta 540 de estos artículos se habían desarrollado en Estados Unidos, 240 en los países del este asiático, únicamente 154 en Europa y 66 en otras regiones del mundo.

La mayor parte de los nanoproductos disponibles en este momento tienen plata como principal material en su composición (en 2009, un total de 259); como otros materiales fre-

cuentemente utilizados, se encuentran, por orden decreciente en importancia, el carbón, el titanio, la silicona, el zinc y el oro. El hecho de que la nanopartícula más común sea la plata tiene una explicación lógica, puesto que se trata de un material antibacteriano y ayuda en los procesos de cicatrización de las heridas; por eso, muchos de los productos comercializados dirigidos al cuidado de la piel incorporan este material, valiéndose de sus particulares propiedades.

Una especial atención requiere el uso de la nanotecnología en la industria de la alimentación y el embalaje. Recientemente, un informe de la Cámara de los Lores del Reino Unido (*Nanotechnologies and Food*, redactado por el Science and Technology Committee) ha evaluado detalladamente los beneficios y posibles riesgos de la nanotecnología en la alimentación. Como principales beneficios se destaca la posibilidad de fabricar comida más sana (con menos sal, azúcar y grasas) y que no pierde su sabor; también se resalta la posibilidad de disponer de envoltorios “inteligentes” (eliminando el oxígeno del emvasado, permitiendo la conservación de alimentos a temperatura ambiente...); de la misma manera, se apuntan las ventajas de alimentos que suministran nutrientes gracias al uso de determinadas nanopartículas; finalmente, se subraya el potencial de esta tecnología de vanguardia en la agricultura (optimización de los fertilizantes, reduciendo significativamente la cantidad de abono para lograr mejores resultados). Y sin embargo, a pesar de las promesas, en estos momentos tan sólo hay disponibles en el Reino Unido dos nanoalimentos y uno de ellos se está cuestionado por motivos de seguridad (incluso se prevé su próxima retirada del mercado). A pesar de ello, hay más de 400 empresas que están investigando el uso de nanomateriales en la alimentación y el emvasado.

Dentro de la nanotecnología, la seguridad es la principal cuestión todavía pendiente por resolver, sobre todo en relación con el uso de nanomateriales en alimentación. En estos momentos no podemos aportar

una respuesta definitiva sobre si los nanoproductos alimenticios son totalmente seguros o no; la situación es realmente complicada, dado que la toxicidad depende de muchos factores, como los materiales empleados (oro, óxido de zinc...), el tamaño, la forma y la superficie de las partículas, el método utilizado para fabricarlas, la solubilidad y la biopersistencia. Aunque todos estos problemas se conocían desde hace muchos años, poco se ha hecho en este tiempo para tratar de aportar soluciones. Además, tampoco ayuda la falta de transparencia de la industria alimentaria, como han criticado en alguno de sus informes los lores británicos.

La respuesta de la sociedad a la nanotecnología también ha sido objeto de un análisis intenso y extenso en los últimos años. Se han llevado a cabo numerosas encuestas que, entre otros aspectos, han puesto de relieve que la mayoría de los ciudadanos conocen poco o nada sobre este tema. En general, las personas con algún conocimiento en nanotecnología se muestran dispuestas a aceptar los posibles riesgos si, como contrapartida, se logran los beneficios prometidos, curiosamente una corriente de opinión distinta a la que genera, por ejemplo, la energía nuclear. La respuesta pública depende, en cualquier caso, de diversos factores: por un lado, la edad, el sexo, el nivel de educación y las creencias políticas, culturales y religiosas; y, por otro, también depende del tipo de aplicación. Así, la nanoenergía se acepta bastante bien, pero no tanto las aplicaciones nanotecnológicas en la salud humana.

En este contexto destacan las iniciativas que han llevado a término gobiernos de algunos países, como Francia o Reino Unido (con resultados contrapuestos), iniciando campañas de concienciación y divulgación de los beneficios que aportan estos nuevos recursos; en estos casos, dada la disparidad de resultados alcanzados, no siempre una mayor información es la solución para mejorar la respuesta popular. Como ejemplo, en una encuesta realizada en Estados Unidos se preguntó a los

“La seguridad es la principal cuestión pendiente de resolver, sobre todo en relación con el uso de nanomateriales en alimentación.”

ciudadanos sobre los riesgos/beneficios de la nanotecnología, partiendo de un colectivo de encuestados en los que más de la mitad (51%) no estaban seguros de las ventajas/desventajas que ésta podría aportar. A estas personas se les informó mejor sobre lo que suponía la nanotecnología y, a diferencia de lo que cabía esperar, lejos de mejorar la tasa de aceptación, se elevó sustancialmente el número de encuestados que terminaron considerando que los riesgos eran mayores que los beneficios.

Como otro ejemplo, en un artículo publicado en *Nature Nanotechnology* (2006; 1: 153-5) se llevó a cabo un estudio de percepción pública de los riesgos y beneficios de la nanotecnología en comparación con otros recursos o hábitos. Los autores situaron un hipotético eje central de riesgo/beneficio y observaron cómo, por ejemplo, la energía solar o las vacunas se valoran como altamente beneficiosas y de bajo riesgo, mientras que, por el contrario, la energía nuclear se considera ligeramente útil pero muy peligrosa, la biotecnología resulta beneficiosa pero segura y el tabaquismo se sitúa como altamente peligroso y nada beneficioso. ■

conferencias



LA NANOTECNOLOGÍA ES UN FACTOR NECESARIO PARA LA
MEDICINA INDIVIDUALIZADA

Mauro Ferrari

Catedrático y Director del Departamento de Nanotecnología e Ingeniería Biomédica de la Universidad de Texas



ESTRATEGIAS BIDIRECCIONALES PARA APLICACIONES NANOTECNO-
LÓGICAS EN LA TECNOLOGÍA DE LA INFORMACIÓN ACTUAL

Andreas Berger

Director de investigación del CIC nanoGUNE Consolider de San Sebastián



NANOCIENCIA MOLECULAR: LA FUENTE DE LA NUEVA QUÍMICA,
NUEVA FÍSICA Y NUEVOS MATERIALES

Eugenio Coronado

Director del Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia

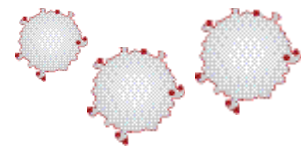


ENFOQUES PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN NANOTECNOLOGÍA

Teresa Fernandes

Centro de Nanoseguridad de la Universidad Napier de Edimburgo





La nanotecnología es un factor necesario para la medicina individualizada

Mauro Ferrari

Catedrático y Director del Departamento de Nanotecnología e Ingeniería Biomédica de la Universidad de Texas (Estados Unidos)

El profesor Mauro Ferrari, director del Departamento de Nanotecnología e Ingeniería Biomédica de la Universidad de Texas, fue el responsable de iniciar esta conferencia, centrándose en las aplicaciones de la nanotecnología en medicina.

Como apertura a su ponencia, presentó algunos trabajos que está desarrollando su equipo orientados hacia la comercialización de chips que permitan validar la utilidad de los fármacos que se utilizan contra el cáncer. El objetivo es que estos “chips” puedan informar sobre la eficacia de un medicamento específico en una determinada persona que está siendo tratada de un tumor, hecho que supondría un importante progreso en el intento de “personalizar la medicina”.

La posibilidad de disponer de una medicina más predictiva, preventiva y específica y, en definitiva, de ofrecer a cada paciente el tratamiento más adecuado en la dosis justa y el momento oportuno ha pasado de ser una hipótesis de trabajo en investigación básica para convertirse en una realidad clínica, según Ferrari. La secuenciación del genoma humano y la identificación de algunos de los genes implicados en el desarrollo de las enfermedades ha permitido el surgimiento de una nueva manera de entender la medicina y los cuidados de salud: la medicina individualizada.

Para Mauro Ferrari, “todos los pacientes quieren recibir un fármaco adecuado, que actúe en el lugar idóneo y en el momento preciso, y también quieren saber lo antes posible si funciona o no. Esto es, en definitiva, lo que nos ofrece la medicina individualizada, medicina

que no es antagónica con la medicina molecular, sino que se trata de dos concepciones sinérgicas”.

La nanotecnología ha permitido que este nuevo concepto médico pase de la ciencia ficción a la práctica clínica. Sin embargo, como matizó Ferrari, “por sí sola la nanotecnología no va resolver problemas médicos, aunque sí va a ayudar sobremanera a alcanzar este fin”.

A nivel mundial, Estados Unidos es el país que ha apostado más decididamente por la nanotecnología,

Reseña biográfica

Licenciado en matemáticas y medicina, y doctorado en ingeniería mecánica, el Dr. Mauro Ferrari es experto en el desarrollo, mejora y aplicaciones de la nanotecnología biomédica. En la actualidad es profesor de Terapéutica, director de la

División de Nanomedicina y del Departamento de Ingeniería Biomédica del Centro de Ciencias de la salud de la Universidad de Texas, y presidente de la Alliance for NanoHealth.

Ha publicado unos 200 artículos en revistas especializadas y ha recibido numerosos premios nacionales e internacionales, entre los que se encuentran el James A. Shannon Director's Award del National Institute of Health, el Department of Defense Breast Cancer Research Program Innovator Award en 2008 y el Wallace H. Coulter Award for Innovation and Entrepreneurship en 1999.

Sus áreas de investigación son la detección temprana de enfermedades en la sangre mediante detectores proteómicos, nanovectores inyectables en terapias personalizadas, implantes inteligentes en tratamientos controlados y nanoestructuras en la osteorregeneración, áreas en las que tiene más de 30 patentes.



Mauro Ferrari

elevándose en los últimos años no sólo el número de artículos científicos e investigaciones que se llevan a cabo en este campo, sino también el número de patentes relacionadas con nanofármacos. Según Ferrari, la mejor muestra de esta tendencia es el creciente protagonismo

“La oncología es una de las principales áreas de investigación y aplicación de la medicina individualizada.”

e inversión económica que las autoridades norteamericanas han efectuado en el ámbito de la nanotecnología en el marco del National Cancer Institute. Además, se ha creado la Alliance for NanoHealth, que preside el propio Ferrari. Se trata de una iniciativa pionera que surge en el seno del Texas Medical Center y que trata de usar la nanotecnología para establecer lazos entre la medicina, la biología, la ciencia de los materiales, la tecnología informática y las políticas públicas. En definitiva, como aclaró Mauro Ferrari, “a través de grupos multidisciplinares de expertos y de colaboraciones multiinstitucionales, queremos acercar la nanotecnología a la práctica clínica, todo ello para dar soluciones, desde el punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico, a problemas médicos aún no resueltos”. Actualmente, ocho reconocidas instituciones norteamericanas forman parte de esta Alianza (abierta también a otros países) y más de un centenar de investigadores colaboran en ella.

Según comentó Ferrari, en el Laboratorio de Nanotecnología e Ingeniería Biomédica de la Universidad de Texas hay abiertas en estos momentos varias líneas fundamentales de investigación. Por un lado, pretenden fomentar y mejorar el uso de nanochips diagnósticos (especialmente dirigidos a las enfermedades oncológicas). Por otro, apuestan por la estrategia de fomentar la autocuración del organismo humano, aportando herramientas y los recur-

sos necesarios para que el propio organismo consiga este objetivo. En este sentido, el principal proyecto que dirige Ferrari consiste en el diseño de nanomateriales capaces de mejorar la cicatrización de heridas y optimizar la regeneración tisular en lesiones traumatológicas, ayudando a las células madre a reparar lesiones óseas que el propio organismo no puede resolver. Además, están intentando desarrollar nanoglándulas para solucionar el mal funcionamiento de los sistemas endocrino e inmunológico, sistemas que en situaciones normales liberan moléculas en el momento justo para luchar contra una determinada enfermedad. “Las glándulas de un organismo liberan mensajeros, como la insulina, en el momento oportuno y en las cantidades adecuadas; partiendo del estudio de la fisiología humana, se están desarrollando tecnologías, como los nanocanales de silicón, capaces de imitar estos procesos y, por lo tanto, de controlar temporalmente la liberación de fármacos”, señaló Ferrari.

De los principales programas de investigación que se están implementando en este centro de vanguardia, el conferenciante se centró específicamente en describir los avances logrados en el desarrollo de nanochips que se utilizan para analizar las proteínas, los péptidos y el contenido molecular de la sangre, con el fin último de identificar marcadores de cáncer y monitorizar el resultado de los tratamientos farmacológicos.

La oncología es una de las principales áreas de investigación y aplicación de la medicina individualizada. Al margen de la creciente prevalencia de las enfermedades tumorales, el hecho de que cada tumor presente unas características propias y diferenciales, así como que sufra importantes modificaciones a lo largo de su evolución,

“La detección precoz del cáncer, a nivel molecular, es uno de los objetivos de la nanotecnología en medicina.”

hace más necesaria y útil una aproximación individualizada en estos casos. “El cáncer es un modelo excelente para utilizar la nanotecnología”, afirmó Ferrari.

“Un único marcador sanguíneo no puede informar por sí solo sobre la existencia de un cáncer en un individuo concreto, sino que se requieren muchos de ellos para poder ofrecer un diagnóstico exacto y certero”, indicó Ferrari, añadiendo que el cáncer es una enfermedad en la que se sobreexpresan y/o infraexpresan determinadas moléculas, de manera que es preciso evaluar cientos de miles de proteínas en el cuerpo humano para determinar, con fiabilidad, la presencia o no de un tumor. “La detección precoz del cáncer, a nivel molecular, es uno de los objetivos de la nanotecnología en medicina”, destacó Ferrari.

Aplicaciones en medicina

Según explicó Mauro Ferrari, la biología de la vida se basa en nanoestructuras (ácidos nucleicos, ADN, proteínas...). Partiendo de esta realidad, los científicos y técnicos están tratando de reproducir a nanoescala algunas funciones de estas estructuras esenciales para la vida. La utilidad de todo ello se multiplica cuando, además, se combinan e integran en estructuras mayores que potencian sus funcionalidades. Poniendo el ejemplo del organismo humano, Ferrari recordó que “disponemos en nuestro cuerpo de células de gran tamaño (un glóbulo rojo mide 8.000 nm) que, además, se integran entre sí y, en conjunto, terminan desarrollando unidades funcionales cada vez mayores”.

En oncología, la nanotecnología ya es el presente, afirmó Ferrari, y añadió que los oncólogos llevan más de 15 años utilizando nanofármacos en la práctica clínica. “Los primeros nanofármacos en comercializarse fueron formulaciones de liposomas, como Caelix[®]/Doxil[®], una formulación pegilada liposomal de clorhidrato de doxorubicina que se utiliza en cáncer de mama y de ovario. Esta formulación permite al fármaco esquivar al sistema inmune, incrementando el tiempo que

permanece en el organismo y haciendo que alcance más fácilmente el tumor, al tiempo que reduce su toxicidad cardíaca”, apuntó Ferrari. Tratando de explicar estos beneficiosos efectos, el conferenciante puntualizó que “los vasos sanguíneos nuevos que facilitan la vida y el desarrollo del tumor (angiogénesis) crecen de una forma desorganizada y tienen ‘agujeros’ (ventanas o fenestraciones). Si la nanopartícula posee un tamaño suficientemente pequeño, puede entrar por esas ventanas”.

La primera generación de nanofármacos y medios de contraste nanotecnológicos ya se está usando con éxito en la clínica; se estima que este mercado supone, en estos momentos, más de 5 billones de dólares. Sin embargo, como señaló Mauro Ferrari, está surgiendo con fuerza una segunda generación que incluye ya dia-

“La primera generación de nanofármacos ya se está usando con éxito en la medicina clínica.”

nas biomoleculares. De hecho, hay miles de nanopartículas “inteligentes” (con capacidad de reconocimiento molecular de células cancerígenas) que están en distintas fases de investigación y desarrollo, y que se irán incorporando en gran medida a la práctica clínica en los próximos años. “Además, en pocos años se espera incluso disponer de una tercera generación de nanofármacos”, adelantó Ferrari y continuó indicando que “se tratará de múltiples partículas (y no de una sola) que trabajarán y actuarán en equipo, por lo que sus capacidades funcionales serán enormes”.

Para Ferrari, las nuevas generaciones de nanofármacos permitirán resolver con eficacia problemas de primer orden que se plantean actualmente en el tratamiento de los tumores. Así, por ejemplo, se sabe que los anticuerpos pueden identificar los antígenos de las célu-

“Las nuevas generaciones de nanofármacos permitirán resolver con eficacia problemas de primer orden en el tratamiento de los tumores.”

las cancerígenas, pero la nanopartícula con el anticuerpo incorporado casi nunca es capaz de atravesar las distintas barreras biológicas que opone el organismo y, por lo tanto, no puede alcanzar a la célula cancerígena (los vasos sanguíneos resultan prácticamente impermeables). Según señaló el Dr. Ferrari, entre las biobarreras a superar se encuentran la barrera endotelial y epitelial, el sistema retículo-endotelial, la degradación enzimática, la hemorreología, las presiones del fluido intersticial y osmótico asociadas al tumor, las membranas celular y nuclear o las bombas moleculares e iónicas.

Tras un exhaustivo análisis y estudio pormenorizado de estas barreras biológicas, desde su departamento en la Universidad de Texas se están investigando diversas opciones para poder superarlas con éxito y llegar así al tumor de una forma más rápida y eficiente. Comentó Ferrari que el planteamiento seguido ha tratado de imitar algunos de los progresos alcanzados en la ciencia espacial, partiendo de una premisa básica: “si para llegar a la Luna se precisó una nave espacial que debía superar con éxito múltiples fases, para llegar al tumor también se debe planificar una fase de aterrizaje en el vaso sanguíneo, la penetración en la barrera biológica y la introducción en la célula tumoral para causar su muerte”.

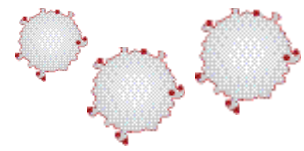
En relación a este punto, Ferrari destacó que se está tratando de aportar soluciones en tres ámbitos cruciales: 1) la *margination dynamics*, que alude a la posibilidad de conseguir amontonar nanovectores dirigidos hacia las paredes de los vasos sanguíneos; 2) la *firm adhesion*, que indica la capacidad del nanovector para reconocer

una diana biológica vascular y sujetarse a ella con fuerza; 3) y, finalmente, la *internalization*, que se refiere a la capacidad que puede tener un nanovector adherente de controlar la captación celular.

Partiendo de estos planteamientos y como indicó Ferrari, se están diseñando nuevas nanopartículas que, a diferencia de las clásicas, adoptan una forma ovalada, superando así algunas de las limitaciones que se derivan del uso de nanopartículas redondas. Si la partícula logra llegar a la pared del vaso sanguíneo (a través de una serie de procesos de adhesión y de penetración), se pueden limitar significativamente los problemas de toxicidad. Y añadió que la forma esférica es la menos idónea para facilitar esta necesaria adhesión.

Como anunció Ferrari, “hemos integrado todos estos conocimientos para poder desarrollar partículas nanoporosas de silicona, que han demostrado sus beneficios en distintos modelos animales”. Citó a continuación los resultados positivos obtenidos tras la inyección de estas nanopartículas (partículas pSI), que son atrapadas por el hígado y transportadas hacia los focos metastásicos del cáncer. La posibilidad de disponer de métodos de imagen como la microscopía electrónica permite, además, la visualización de estos efectos.

Por último, Ferrari comentó que su grupo de trabajo también cuenta ya con una experiencia positiva en la administración de una única inyección de ARN de silenciamiento en el cáncer de ovario. Indicó que el cáncer se caracteriza por presentar siete aberraciones esenciales: la autosuficiencia en el crecimiento de señales, la capacidad para eludir la apoptosis, la insensibilidad ante las señales anticrecimiento, la angiogénesis sostenida, la invasión tisular, las metástasis y el ilimitado potencial replicativo. “Ahora –afirmó Ferrari como conclusión a su intervención– la propia naturaleza del cáncer puede analizarse con herramientas específicas, que nos ayudarán en un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado en beneficio del paciente.” ■



Estrategias bidireccionales para aplicaciones nanotecnológicas en la tecnología de la información actual

Andreas Berger

Director de investigación del CIC nanoGUNE Consolider de San Sebastián

El siguiente ponente, el profesor Andreas Berger, director de investigación del CIC nanoGUNE Consolider de San Sebastián, centró su intervención en uno de los ámbitos de aplicación más fructíferos y prometedores de la nanotecnología: la tecnología de la información. Según Berger, la incorporación de estos nuevos recursos a las tecnologías de la información, sobre todo en el procesamiento de datos (con la tecnología de silicio) y en el almacenamiento de datos (tecnología de disco duro), puede marcar un antes y un después en el campo de la transmisión y almacenamiento de la información. Berger no sólo describió las características y utilidades de estas nuevas tecnologías de la información, sino que también repasó los principales enfoques que se están empleando en este ámbito, tanto desde las estrategias de *bottom-up* como de *top-down*; además, presentó algunas innovaciones que están desarrollando en este centro utilizando estructuras moleculares.

Berger comenzó por referirse al centro en el que trabaja y desarrolla sus investigaciones en la actualidad, el CIC nanoGUNE Consolider, inaugurado a principios del año 2009. Esta institución nació gracias a la colaboración entre los gobiernos central y autonómico y la participación europea, con una inversión de más de 15 millones de euros tan sólo en instrumental, según señaló Andreas Berger. Dicho centro se estructura en cinco

grandes grupos de trabajo en cinco campos de investigación nanológica: nanomagnetismo, nanomontaje, nanoóptica, nanobiotecnología y nanodispositivos.

Entre los temas que son objeto de investigación en nanoGUNE, destacó:

- El estudio de las propiedades estructurales y electrónicas de superficies nanoestructuradas.
- La formación de monocapas autoensambladas de moléculas sobre diferentes sustratos.
- La manipulación de la luz en dimensiones inferiores a su longitud de onda.

Reseña biográfica

Especialista en nanomagnetismo y nanoelectrónica, el Dr. Andreas Berger trabajó en la multinacional Hitachi en San José (California) y en la actualidad es director de investigación del CIC nanoGUNE Consolider de San Sebastián, centro que promueve la colaboración entre investigadores líderes mundiales y la industria.



Andreas Berger

Es experto en la tecnología de vacío, recubrimiento de las estructuras orgánicas de película delgada, caracterización de las técnicas de la ciencia de superficies, materiales nanoestructurados magnéticos, ópticos y eléctricos, caracterización de películas delgadas y nanoestructuras, así como en óptica y microscopía electrónica de sonda.

- La descripción detallada del transporte molecular en sistemas de potencial desarrollo tecnológico en nanoelectrónica.
- La comprensión y el ajuste del papel que desempeñan las interfaces entre fases estructural y químicamente diferentes.
- La producción a gran escala de nanomateriales y nanodispositivos.
- La manipulación de biomoléculas sin desnaturalizarlas.
- La formación de nanobioestructuras para la liberación controlada de fármacos.

Aplicaciones informáticas

La unidad de procesamiento central, la memoria y la configuración de los ordenadores, según informó Berger, no ha variado sustancialmente desde su creación; sin embargo, sí que se han introducido espectaculares y frecuentes cambios en la nanotecnología, especialmente la aplicada al almacenamiento de datos. “Desde principios de la década de los noventa hasta el momento actual se han rebajado sustancialmente las dimensiones de las estructuras tecnológicas informáticas de procesamiento de datos, pasándose de tamaños próximos a la micra a dimensiones inferiores a los 45 nanómetros. Sin embargo, aún queda por aclarar si estas diminutas tecnologías pueden distribuirse y comercializarse de forma masiva”, apuntó Berger.

Desde el primer disco duro construido por IBM en el año 1956 hasta la actualidad, la evolución ha sido extraordinaria, sobre todo en lo que respecta al número de megabytes por pulgada cuadrada. “La capacidad de grabación de un dispositivo depende de la densidad de información que podemos grabar en él. La densidad del área, que se calcula tomando el número de bits por pulgada que pueden escribirse para ser leídos, desde cada pista, multiplicado por el número de pistas por pulgada que contiene el disco, ha variado significativamente en

“En poco más de medio siglo se ha logrado incrementar en más de 200 millones de veces la capacidad de los discos duros.”

muy poco tiempo. En poco más de medio siglo se ha logrado incrementar en más de 200 millones de veces la densidad del área (desde valores de 10^{-3} a cifras de 10^6), señaló Berger, añadiendo que, “en los discos duros que se pueden adquirir ya en cualquier tienda, las dimensiones de los dispositivos de almacenamiento son inferiores a 100 nanómetros”.

Según explicó Berger, para conseguir esta rápida evolución en la capacidad de los sistemas se optó por distintos tipos de estrategias. Por un lado, se ha potenciado la creación de dispositivos de tamaño inferior a 100 nm; esta concepción de la nanotecnología se conoce como aproximación *top-down* o descendente; por su parte, la estrategia de tipo *bottom-up* se asocia con la construcción de nanoestructuras mediante autoensamblaje.

Dentro de las denominadas estrategias *top-down*, destacó el desarrollo de nanolitografías. La litografía a escala nanométrica alude a la fabricación de microestructuras con un tamaño que ronda los nanómetros, lo que implica la existencia de patrones litografiados en los que al menos una de sus dimensiones longitudinales es del tamaño de átomos individuales y aproximadamente del orden de 10 nm. La nanolitografía se usa en la fabricación de circuitos integrados de semiconductores o sistemas nanoelectromecánicos. La litografía óptica, que ha sido la técnica predominante en el uso de patrones desde el comienzo de la era de los semiconductores y para la fabricación de circuitos integrados, según apuntó Berger, es capaz de producir patrones por debajo de los 100 nm, usando longitudes de onda muy

cortas; este tipo de litografía requiere el uso de inmersión líquida y una multitud de mejoras en la tecnología de fotomáscara, además de corrección óptica por proximidad para llegar a detalles del orden de 32 nm. En este caso, tanto la generación de estructura óptica como los pasos de procesamiento posteriores siguen caminos paralelos. Según explicó Berger, “para crear microestructuras en litografía óptica se utiliza un sistema de fotoprocésado similar al empleado clásicamente con las cámaras analógicas”; como desventaja, añadió, “debemos asumir que cuanto más pequeñas se quieren hacer estas microestructuras, más grandes y potentes son las máquinas que se deben utilizar para fabricarlas; además, también es preciso llevar a cabo estos procesos en entornos muy limpios y exentos de partículas ajenas que puedan alterar el mecanismo de fabricación”.

Otra estrategia *top-down* que se sigue, según explicó Berger, es la basada en la litografía por haz de electrones. Gracias a ésta se consiguen crear nuevas estructuras para procesos de grabado y escritura mediante haces electrónicos. “La litografía por haz de electrones se ha consolidado como una de las técnicas más eficaces que permite definir motivos en el rango nanométrico”, indicó Berger, añadiendo que su implantación ha permitido la nanofabricación de estructuras y dispositivos para su uso en nanotecnología y nanociencia. Esta técnica se basa en la definición de motivos submicrónicos mediante el rastreo de un haz energético de electrones sobre una resina. La naturaleza de los electrones, el desarrollo de haces extremadamente finos y su control preciso hacen posible una plataforma adecuada en función de los requerimientos de la nanofabricación.

Para Berger, el uso de la litografía por haz de electrones para el desarrollo de un gran número de nanoestructuras, nanodispositivos y nanosistemas ha sido, y continúa siendo, crucial para la producción de máscaras, prototipos o dispositivos para la investigación básica. Su éxito radica en la alta resolución, la flexibilidad

“Cuanto más pequeña se quiere hacer una microestructura, más grandes y potentes son las máquinas que se deben utilizar para fabricarla.”

y la compatibilidad con otros procesos de fabricación convencionales, pero “se trata de un recurso lento (sólo traza punto por punto) que por ahora no resulta útil para una aplicación industrial”, afirmó Berger.

Explicó igualmente que la litografía de nanoimpresión se fundamenta en un mecanismo algo más sofisticado que la imprenta. Básicamente, consiste en grabar superficies poliméricas con diseños que alcanzan detalles más pequeños de 10 nanómetros, a través de la impresión de una moldura dura dentro de una materia blanda. Se trata de un proceso de nanolitografías simples con bajo coste, alto rendimiento y alta resolución. Según Andreas Berger, este proceso ha tenido un rápido desarrollo durante la última década; sin embargo, todavía no se ha desarrollado suficientemente en aspectos tales como la metrología a nanoescala y la estandarización. “La nanoimpresión ofrece un método económicamente ventajoso para la fabricación de nanotecnología y también contribuye a las etapas iniciales de la construcción de materiales artificiales autoorganizados o para inducir autoorganización por medio de modulaciones químicas o topológicas de superficies”, apuntó Berger. Como aplicaciones prácticas de esta técnica, destacó su capacidad para producir sistemas ópticos plásticos impresos sobre un polímero multicapa y para sustituir la técnica de los haces electrónicos por otros sistemas de litografía más económicos y rápidos.

“Ahora –indicó Berger– el reto está en combinar distintos tipos de tecnologías que permitan la fabricación

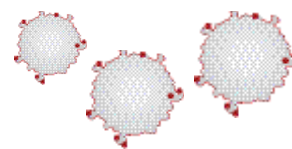
“El límite de tamaño al que se quiere llegar en un nanodispositivo es un solo átomo.”

industrial de litografías a pequeña escala y bajo precio. Desde el punto de vista experimental, en el laboratorio se ha probado con éxito este abordaje, pero aún se desconoce si pueden alcanzarse los mismos resultados exitosos en la producción industrial.”

Además de la estrategia *top-down*, basada fundamentalmente en reducir los tamaños, Berger indicó que en los últimos años se han extendido igualmente los enfoques de *bottom-up* o ascendentes, que complementan o amplían el abordaje descendente. Como ejemplo práctico destacó las técnicas guiadas de autoensamblaje de los copolímeros de bloque. “Los polímeros nanoestructurados multifuncionales son un área clave para el desarrollo de nuevos dispositivos y estructuras que, en un futuro cercano, pueden ofrecer nuevas funciones en aplicaciones avanzadas; así, se está progresando en la nanoestructuración de matrices poliméricas de tipo termoplástico o termoestable basándose en la capacidad de autoensamblaje de los copolímeros de bloque que se introducen en estas matrices, y también se está investigando sobre la funcionalización tanto de nanopartículas magnéticas como de nanotubos de carbono utilizando diversas vías que incluyen la introducción reactiva de cadenas poliméricas por técnicas de polimerización avanzadas en las superficies de dichas nanoentidades”, explicó Berger.

Para Berger, las estrategias de *bottom-up* pueden ser autónomas, válidas por sí mismas, no siendo únicamente un complemento del enfoque *top-down* (ya se cuenta con algunos ejemplos que han alcanzado resultados satisfactorios).

Como cierre de su conferencia, Andreas Berger recordó algunas de las frases pronunciadas por el Premio Nobel de Física Richard Feynman, el primero en hacer referencia a las posibilidades de la nanociencia y la nanotecnología en el célebre discurso que ofreció en Caltech (Instituto Tecnológico de California) el 29 de diciembre de 1959 titulado *There's plenty of room at the bottom*. Berger corroboró que “hay todavía mucho sitio en lo pequeño y, posiblemente, el límite de tamaño al que podemos llegar en un dispositivo que quiera utilizarse en la vida real sea el de un solo átomo; en estos momentos, con la tecnología actual, conseguimos dispositivos en los que tan sólo hay un millón de átomos por bit (cuando Richard Feynman pronunció dicha conferencia magistral, había más de 10 billones de átomos en cada bit)”. Por lo tanto, concluyó, “hay suficiente espacio para conseguir que los futuros dispositivos nanotecnológicos funcionen aún de forma más rápida y óptima”, y añadió que “otro reto pendiente es hacer las cosas más pequeñas pero en tres dimensiones, y no en un solo plano”.



Nanociencia molecular: la fuente de la nueva química, nueva física y nuevos materiales

Eugenio Coronado

Director del Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia

El profesor Eugenio Coronado, director del Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia, centró su ponencia en explicar las posibilidades de la nanociencia desde una perspectiva más teórica, y en especial del estado actual de la nanociencia.

Coronado comenzó afirmando que en la actualidad, la nanociencia y la nanotecnología ofrecen un amplio abanico de aplicaciones teóricas, convirtiéndose en un motor que está permitiendo un cambio drástico en la química y la física, así como la creación de nuevos materiales, pero también plantean algunas dudas a nivel de ciencias básicas y teóricas, que precisan ser resueltas urgentemente para asegurar el progreso y la utilidad práctica de esta ciencia.

A continuación, Coronado dio a conocer a los asistentes un trabajo de su grupo de investigación en el que se ha conseguido introducir en un mismo material dos propiedades incompatibles: la superconductividad, capacidad para conducir la corriente eléctrica sin resistencia en determinadas condiciones, y el ferromagnetismo, ordenamiento magnético o imantación. “En física se dice que un material ferromagnético y superconductor no pueden existir si la conductividad y el ferromagnetismo están en la misma región del espacio, pero en química podemos diseñar ese tipo de estructuras poniéndolas en distintas regiones del espacio y con bloques muchos más pequeños de lo investigado hasta ahora”, aseguró.

En la nanociencia molecular hay implicadas varias disciplinas científicas, como la química supramolecular, el magnetismo molecular, la electrónica molecular y la ciencia de superficies. Químicos, físicos, biólogos e ingenieros comparten, por lo tanto, trabajo en nanociencia. Las moléculas funcionales como, por ejemplo,

Reseña biográfica

Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad de Valencia y doctor en Ciencias Físicas por la Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo, Eugenio Coronado es catedrático de Química Inorgánica en la Universidad de Valencia y direc-



Eugenio Coronado

tor del Instituto de Ciencia Molecular de esta universidad, un centro de investigación interdisciplinar formado por unos 80 investigadores que desarrollan su investigación en el estudio de las moléculas y los materiales moleculares con propiedades funcionales, así como en sus aplicaciones en áreas de interés científico y tecnológico (magnetismo molecular, electrónica molecular, nanociencia molecular y nanotecnología...).

En los últimos años, las investigaciones del profesor Coronado se han centrado en el uso de una aproximación molecular para diseñar materiales multifuncionales y nanoimanes moleculares. Los resultados de esta investigación se han plasmado en unos 300 trabajos en revistas científicas internacionales de química y ciencia de materiales. Ha recibido numerosas distinciones científicas como el Premio Rey Jaime I de Investigación en Nuevas Tecnologías, el Premio Nacional de Investigación Científico-Técnica Rey Juan Carlos I y la Cátedra Van Arkel de la Universidad de Leiden.

“Químicos, físicos, biólogos e ingenieros comparten su trabajo en nanociencia.”

el fullereno, las nanopartículas, sobre todo aquellas que pueden funcionalizarse o las que se obtienen a partir de biomoléculas, como la ferritina, y los materiales, como el grafeno, son los principales sistemas químicos de interés para la nanociencia molecular.

“La aproximación molecular de la nanociencia se inicia con el estudio de bloques moleculares sencillos, que se agrupan y terminan construyendo nanoestructuras”, explicó Coronado. La nanociencia molecular parte de la investigación y el diseño de moléculas funcionales y nanoobjetos moleculares, para posteriormente proceder a la organización molecular e intermolecular (utilizando procesos como el autoensamblaje o la autoorganización molecular) y, finalmente, medir propiedades físicas/químicas de una única molécula y determinar aplicaciones prácticas (en electrónica molecular, espintrónica molecular, sensores moleculares, medicina, catálisis...).

Ejemplos paradigmáticos

De cada una de estas etapas o fases de aproximación molecular de la nanociencia existen en estos momentos ejemplos característicos, según explicó el profesor Coronado.

De la fase de diseño de nanomoléculas, el conferenciante tomó como ejemplo ilustrativo las nanopartículas magnéticas. Una forma de diseñar este tipo de nanopartículas es utilizando una biomolécula natural, como la ferritina. Ésta es la proteína encargada de almacenar hierro en los animales y en las plantas; mide unos 12 nm de diámetro y en su interior contiene una nanopartícula formada por átomos de hierro. Un tratamiento químico en disolución permite extraer la nanopartícula de

oxohidróxido de hierro de su interior. Se obtiene así la apoferritina, una proteína porosa que se puede emplear como nanorreactor biomolecular para hacer química. Se dispone, por lo tanto, de nanopartículas de tamaño controlado que, además, son solubles en agua y que, a diferencia de las nanopartículas metálicas desnudas, no forman agregados. De esta forma, como mostró Coronado, “se puede incluir en su núcleo un ión metálico, que penetra gracias a la superficie porosa de esta proteína, junto con un agente químico reductor, lo que permite producir partículas metálicas de distintos tipos (nanopartículas de níquel, cobalto...) e, incluso, nanopartículas magnéticas”. Lo importante, a su juicio, “es que con este tipo de abordaje podemos hacer cualquier tipo de reacción química dentro de una molécula de este tipo, lo que abre innumerables posibilidades”.

“Podemos llevar a cabo reacciones químicas dentro de una molécula, lo que abre innumerables posibilidades.”

¿Y para qué se pueden utilizar estas nanopartículas surgidas de un nanorreactor molecular? Para Coronado el siguiente reto es organizar estos nanoobjetos sobre superficies de forma controlada y con precisión nanométrica. A corto plazo, esto permitiría diseñar nanoestructuras magnéticas; a más largo plazo, dichas nanoestructuras podrían ser de interés en nanoelectrónica y nanomagnetismo para desarrollar memorias magnéticas de muy alta densidad basadas en nanopartículas magnéticas.

“Utilizando la técnica de la nanolitografía de oxidación (con microscopía de fuerza atómica), se puede acercar una punta a una superficie de silicio, lo que



favorece su oxidación, creándose puntos o rayas de óxido de silicio que se generan con una precisión y tamaño nanométrico (10 nm)”, indicó Coronado y añadió que, “en esos puntos o rayas podemos depositar selectivamente la ferritina”. Esto es posible porque el óxido de silicio atrapa electrones (negativos), mientras que la ferritina tiene una carga positiva; así, por atracción electrostática, la ferritina se adhiere únicamente donde están las rayas o puntos de silicio. Dado que esta proteína ha sido previamente cargada con una nanopartícula magnética, se pueden situar de forma sencilla este tipo de partículas (que pueden servir como bits de memoria magnéticos) en aquellas posiciones seleccionadas específicamente por los investigadores, explicó Coronado.

Las nanopartículas *spin-crossover*, que tienen la propiedad de ser bistables (pueden pasar de ser magnéticas a no serlo, y viceversa), son una muestra más de las posibilidades que ofrece la nanociencia en el diseño de nanopartículas.

Es más, según refirió Coronado, se han diseñado también moléculas magnéticas sencillas, que miden únicamente un nanómetro y que pueden incluso evolucionar hacia especies mononucleares (capaces de almacenar memoria con un único átomo). Una virtud de algunas de estas moléculas magnéticas bistables es que, gracias a su forma, son capaces de adherirse a determinadas superficies diana y, por lo tanto, pueden autoensamblarse y autoorganizarse, “por lo que es posible disponer en este caso de muchas nanomoléculas aglomeradas y organizadas que miden alrededor de un nanómetro cada una de ellas y que tienen un estado magnético que podemos manipular”, señaló Coronado.

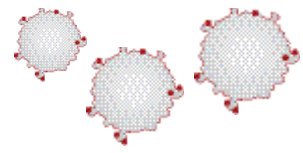
Para el conferenciante, una de las aplicaciones prácticas que se podrían derivar de este proceso de diseño y desarrollo de nuevas nanopartículas es la creación de nuevas memorias magnéticas de muy alta

“El principal desafío es conseguir aplicaciones nanoelectrónicas/nanoespintrónicas de una sola molécula.”

densidad. Pero al tratarse de objetos nanométricos en los que empieza a tener una cierta relevancia la mecánica cuántica, surgen efectos cuánticos; de manera que, en opinión de Coronado, “estos sistemas no sólo pueden tener aplicaciones como bits de memoria, sino también como bits cuánticos (qubits), que aportan algunas ventajas potenciales añadidas”. Con todo, en este ámbito, el principal desafío es conseguir aplicaciones nanoelectrónicas/nanoespintrónicas de una sola molécula.

Además de moléculas y de nanopartículas, ya hay materiales surgidos de la nanociencia molecular que poseen importantes aplicaciones electrónicas, como el grafeno distorsionado periódicamente, los superconductores o los materiales con células solares orgánicas, mucho más fáciles de procesar y flexibles que los sistemas basados en el silicio.

Por último y como cierre a su intervención, Coronado quiso mencionar especial aunque brevemente los diodos orgánicos de emisión de luz (OLED), diodos que se basan en una capa electroluminiscente formada por una película de componentes orgánicos que reaccionan a una determinada estimulación eléctrica generando y emitiendo luz por sí mismos. “Existen muchas tecnologías OLED diferentes, tantas como la gran diversidad de estructuras (y materiales) que se han podido idear (e implementar) para contener y mantener la capa electroluminiscente, así como según el tipo de componentes orgánicos utilizados. Ésta es otra importante área de investigación nanotecnológica en el futuro”, concluyó Coronado. ■



Enfoques para la evaluación de riesgos en nanotecnología

Teresa Fernandes

Centro de Nanoseguridad de la Universidad Napier de Edimburgo

La profesora Teresa Fernandes, experta en Nanoseguridad del Centro de Nanoseguridad de la Universidad Napier de Edimburgo, cerró este ciclo de conferencias queriendo mencionar una posible sombra o cautela entre tantos usos y avances positivos en la nanotecnología. Teresa Fernandes abrió su intervención con una clara afirmación: “Es cierto que la nanotecnología aporta al conjunto de la sociedad múltiples beneficios en sus aplicaciones, pero también plantea retos y desafíos en ámbitos como la seguridad, especialmente cuando esta tecnología se aplica en agricultura y alimentación”.

Teresa Fernandes ofreció a continuación su definición de nanotecnología como todo aquello relacionado con el diseño controlado, la caracterización, producción y exploración de materiales que tienen un tamaño nano, es decir, que poseen unas dimensiones estructurales inferiores a 100 nm. “La manipulación de materiales con este diminuto tamaño ofrece ventajas potenciales, con posibles aplicaciones prácticas de gran interés por la mejora que supone en la catálisis, las propiedades mecánicas, las propiedades ópticas, la conductividad eléctrica, etc., pero también deberían hacernos pensar en algunas medidas de seguridad y precaución”, comentó Fernandes.

Según Fernandes, debido a la diversidad y elevada proliferación de nanomateriales en los últimos años, se han incrementado igualmente las dificultades para evaluar correctamente su perfil de seguridad. Las autoridades competentes son conscientes de esta realidad,

existiendo un reconocimiento generalizado de que la seguridad de los nanomateriales debe estar perfectamente estudiada y demostrada para que éstos puedan utilizarse en la vida diaria. Para Fernandes, el Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) es una de las instituciones más activas en este campo, con la redacción y publicación periódica de informes que ofrecen un análisis detallado de los riesgos que pueden acarrear algunos de estos nanomateriales.

La tendencia actual en nanotoxicología es evaluar el riesgo partiendo de dos variables fundamentales: el peligro y la exposición. Como explicó Fernandes, “un nanomaterial puede ser muy peligroso, pero si no hay

Reseña biográfica

Involucrada en el estudio y la evaluación de los efectos de la contaminación y los nanomateriales en un amplio rango de especies, la Dra. Teresa Fernandes es la investigadora principal sobre ecotoxicología del Centro de Nanoseguridad de la Universidad de Napier, así como experta del Comité Científico de la Comisión Europea sobre Riesgos para la Salud Emergentes y Recientemente Identificados y asesora científica tanto de la Comisión Europea (evaluación de riesgos) como del Grupo ISO TC 229 sobre Nanotecnologías y Sostenibilidad.

Asimismo, es profesora de Ciencias Medioambientales en la Universidad Napier de Edimburgo y consultora de grupos gubernamentales e industriales en el campo de los impactos medioambientales, monitorización y recuperación.



Teresa Fernandes

“El objetivo que nos hemos propuesto es maximizar el potencial de la nanotecnología minimizando el riesgo.”

una exposición a éste, no planteará demasiados problemas para la sociedad, y viceversa. “El objetivo que nos hemos propuesto es maximizar el potencial de la nanotecnología minimizando el riesgo”, indicó Fernandes.

De ahí, según Fernandes, que los expertos en nanotoxicidad hagan especial hincapié en investigar todas las posibles rutas de producción y liberación de estos nanomateriales, puesto que son los focos principales de exposición a éstos. Se analizan desde las fases de producción, transporte y almacenamiento hasta los procesos de incorporación de estos productos a una formulación, su interacción con sistemas biológicos, la posible mezcla de estos materiales con productos de deshecho, su relación con elementos químicos presentes en el medio ambiente y el potencial de exposición en humanos por medio de la cadena alimentaria.

De especial importancia, como destacó Fernandes, es el estudio exhaustivo del posible destino de los nanomateriales en el cuerpo humano. Entre las principa-

“Las nanopartículas pueden penetrar profundamente en los bronquios, alcanzar los alvéolos pulmonares, donde, por su tamaño, no son fácilmente eliminadas, y provocar así un proceso inflamatorio.”

les rutas por las que el cuerpo puede quedar expuesto a estos productos destaca la dérmica, pero también la exposición puede producirse por medio de inyección, inhalación o ingestión. En última instancia, la sangre será el principal destino de la ruta dérmica, así como de la exposición por inyección (principalmente de fármacos), la inhalación de aire (que pasará previamente por los pulmones) y la ingestión (tras pasar por el tracto gastrointestinal). Una vez en la sangre, estos materiales pueden ser distribuidos por los principales órganos del cuerpo humano, provocando distintos tipos de efectos.

El estudio de la contaminación aérea es una de las principales áreas de investigación del Centro para Nanoseguridad de la Universidad Napier de Edimburgo, según informó Fernandes, dedicando muchos de sus trabajos al análisis de las partículas mayores de 10 micrómetros (PM_{10}). “Se ha demostrado, por ejemplo, que el incremento de los niveles de PM_{10} se asocia con una acusada reducción de la función pulmonar, una elevación de los ataques asmáticos, un aumento de los ingresos hospitalarios, una mayor tasa de muertes y un mayor porcentaje de casos de cáncer”, apuntó Fernandes, añadiendo que antes de generalizarse el estudio de la nanotoxicidad, ya se asumía la existencia de partículas ultrafinas (con un diámetro inferior a 100 nm), que inducían una mayor toxicidad e inflamación en comparación con otras partículas respirables de mayor tamaño.

“Las PM_{10} , al ser inhaladas y penetrar con facilidad en el sistema respiratorio humano, causan efectos adversos a la salud de las personas. Esto se debe, fundamentalmente, a su capacidad para entrar más profundamente en los pulmones y por estar compuestas de elementos que son más tóxicos (como metales pesados y compuestos orgánicos)”, comentó. Y es que, según explicó Fernandes, los bronquios están diseñados para expulsar de los mismos materiales que pueden resultar tóxicos, pero si las partículas son de un tamaño muy reducido esta tarea se complica y no siempre resulta



posible para el organismo desprenderse y arrojar estos productos. “Estas partículas de pequeño tamaño pueden, por lo tanto, penetrar en los alvéolos pulmonares, desde donde no suelen ser fácilmente eliminadas por el organismo (aunque el sistema linfático y/o el sistema mucociliar pueden ayudar en este intento), situación que puede convertirse en el foco de un proceso inflamatorio, ya que el epitelio puede generar especies reactivas de oxígeno proinflamatorias”, indicó.

Según Fernandes, ya desde la década de los noventa se sabe que el riesgo de inflamación pulmonar se eleva significativamente cuanto más pequeñas son las partículas. Diversos trabajos del Centro para Nanoseguridad han confirmado estas ideas, subrayando la relación inversamente proporcional que se establece en general entre el tamaño de las partículas y el riesgo de inflamación. Igualmente, han mostrado que el tipo de partícula también es un factor esencial para determinar el riesgo de inflamación, ya que no todas las nanopartículas tienen la misma capacidad para inducir este efecto pernicioso.

Y es que, según indicó Teresa Fernandes, “aparte del tamaño, hay otras muchas propiedades físico-químicas de las nanopartículas que, junto con su reactividad biológica, influyen en su capacidad para provocar reacciones indeseadas en el organismo humano”. Entre estas características resaltan el tamaño, la forma, la composición, la carga (que influye en las interacciones moleculares), la estructura cristalina, la solubilidad (que tiene un impacto directo en el proceso de aclarado, la liberación de componentes tóxicos y la biopersistencia), la resistencia (que determina también el aclaramiento, la biopersistencia y la durabilidad) o la conductancia eléctrica (fundamental para el potencial de membrana y los gradientes electroquímicos); cada una de ellas determinará, en mayor o menor medida, las propiedades más significativas y el perfil de seguridad de las nanopartículas y, por lo tanto, su aplicabilidad.

“Aparte del tamaño, hay otras muchas propiedades físico-químicas de las nanopartículas que, junto con su reactividad biológica, influyen en su capacidad para provocar reacciones indeseadas en el organismo humano.”

Para Fernandes, una de las características más significativas de las nanopartículas que hay que tener en cuenta es la forma. “Los nanotubos, por ejemplo, presentan una forma peculiar, ya que tienen una elevada relación longitud/radio (el radio suele ser inferior a un par de nanómetros y, sin embargo, la longitud puede llegar a ser incluso de 105 nm). Los nanotubos son estructuras tubulares cuyo diámetro es del orden del nanómetro, pudiendo ser de muchos materiales (tales como el silicio); generalmente el término se aplica a los nanotubos de carbono, que son una forma alotrópica del carbono, como el diamante, el grafito o los fullerenos. Poseen una resistencia excepcional, así como cualidades de conductividad eléctricas y térmicas sobresalientes”, explicó.

El mercado potencial de los nanotubos puede superar el billón de dólares para el año 2012. “Se presupone de salida que no deberían ser nanomateriales más peligrosos que el grafito”, señaló Fernandes.

Un material que merece una consideración especial desde el punto de vista de la seguridad para Teresa Fernandes es el denominado asbesto (más conocido con el nombre de amianto). “Bajo este término se alude a un grupo de minerales metamórficos fibrosos compuestos de silicatos de cadena doble. Los minerales de asbesto tienen fibras largas y resistentes que se pueden separar y son suficientemente flexibles como para ser entrela-

“Los nanotubos de carbono pueden causar muerte celular y daño tisular al no poder ser eliminados por los macrófagos.”

zadas y también resisten altas temperaturas. Debido a estas especiales características, el asbesto se ha usado para una gran variedad de productos manufacturados, principalmente en materiales de construcción, productos de fricción, materias textiles termorresistentes, envases, paquetería y revestimientos, equipos de protección individual o pinturas e, incluso, también está presente en algunos alimentos. Se ha determinado por los organismos médicos internacionales que los productos relacionados con el asbesto/amianto provocan cáncer con una elevada mortalidad y por ello, desde hace décadas, se ha prohibido su uso en todos los países desarrollados, aunque se continúa utilizando en algunos países en vías de desarrollo”, explicó Fernandes, añadiendo que la inhalación prolongada de estos materiales puede llevar al desarrollo de patologías tales como la asbestosis (disminución de la capacidad pulmonar), el mesotelioma (un tipo de cáncer raro que se desarrolla en la cavidad torácica o abdominal) o el cáncer pulmonar.

Según indicó, en la actualidad su equipo está tratando de investigar la posible analogía o paralelismo entre las propiedades del amianto y otros materiales fibrosos. Comentó igualmente que la durabilidad, el ratio largo/delgado y la presencia de hierro son tres propiedades del amianto que tienen importantes consecuencias (biopersistencia, daño debido a la generación de especies de oxígeno reactivo), con un claro impacto biológico negativo (provocación de inflamación, que eleva la proliferación celular y el daño genético, dando lugar a procesos de fibrosis y/o cáncer).

En la Universidad Napier de Edimburgo, Brown *et al.* han efectuado un pormenorizado análisis de la seguridad de los nanotubos de carbono y su efecto sobre el organismo, evidenciándose los distintos tipos de tamaño que tienen estos productos y confirmándose que “aquellas partículas más largas son las que crean más problemas biológicos, ya que los macrófagos son incapaces de eliminarlas”, aseguró Fernandes.

Fernandes citó igualmente otro estudio llevado a cabo en este centro, firmado por Poland *et al.* y publicado en *Nature Nanotechnology*, en el que se compararon los efectos de algunos nanotubos y otras partículas similares al amianto en la cavidad peritoneal de ratones, comprobándose la patogenicidad de los nanotubos de carbono que son más fibrosos y largos. Según Fernandes, se observó que aunque la fagocitosis es capaz de reconocer, envolver e

“En contacto con el medio ambiente, las partículas pueden experimentar transformaciones significativas que modifiquen su toxicidad.”

internalizar los materiales extraños que llegan al cuerpo, se produce un fenómeno de fagocitosis frustrada cuando las sustancias son demasiado largas y biopersistentes para que puedan ser eliminadas por los macrófagos; esto, además, se asocia con una excesiva liberación de especies reactivas de oxígeno y mediadores celulares (como proteasas o citoquinas), lo que puede causar muerte celular y daño tisular. “Según concluyen los autores de este estudio, existe una preocupante semejanza entre los efectos que inducen los nanotubos más largos y el amianto” y es que, como explicó Fernandes, “los nanotubos que tienen una mayor longitud producen una mayor respuesta inflamatoria que los más cortos, por lo que existe una estrecha vinculación entre su longitud y su toxicidad”.



En opinión de Fernandes, muchos de estos estudios toxicológicos y la información generada por los mismos se puede utilizar para las investigaciones en ecotoxicología (toxicología medioambiental), corroborándose que la forma y el tipo de material son dos factores esenciales para determinar el posible mecanismo toxicológico de los nanomateriales. Sin embargo, señaló Fernandes, “cuando hablamos del medio ambiente, no se deben hacer generalizaciones o traslaciones de hallazgos de un medio a otro”. En contacto con el medio ambiente, las partículas pueden experimentar transformaciones significativas, que pueden variar sustancialmente dependiendo del medio concreto en el que acaben acumulándose y, por lo tanto, su toxicidad puede modificarse.

Un reciente estudio de Gaiser *et al.*, citado por Fernandes, ha puesto de relieve, por ejemplo, que determinados nanomateriales se acumulan en el interior de algunas especies acuáticas (como la gamba) y producen una afectación física inmediata; es más, se ha evidenciado cómo algunas nanopartículas no sólo se acumulan en la piel y el interior de estas especies, sino que también se aglomeraban en la grasa orgánica. Otro estudio igualmente citado de Navarro *et al.* también ha demostrado que algunos componentes presentes en el medio ambiente (las materias orgánicas) pueden elevar la estabilidad de las nanopartículas, así como su biodisponibilidad, mientras que otros (como los iones de sal) pueden fomentar la agregación de las nanopartículas, reducir su biodisponibilidad o, incluso, restringir sus interacciones con el organismo.

En relación con el riesgo y la toxicidad, Fernandes se refirió igualmente al estudio de Ford *et al.*, en el que se señala que la exposición a una determinada nanopartícula no es el único factor que determina el riesgo de toxicidad. En concreto, muestra cómo dependiendo del tamaño de las nanopartículas se registra un impacto distinto en la mortalidad de ciertas especies marinas, en su reproducción y en la posible aparición de tras-

tornos en su descendencia, siendo mayores los efectos deletéreos (mayor mortalidad y problemas reproductivos) cuando más pequeñas son las partículas de carbón negro. “La exposición, pero también el tamaño, son los dos conceptos cruciales para estimar la toxicidad de las nanopartículas”, subrayó la experta de la Universidad Napier de Edimburgo.

En cualquier caso, como aclaró, “no todas las nanopartículas son igual de tóxicas”. Para aclarar este punto se refirió al estudio de Gaiser *et al.*, en el que se compararon los efectos de distintos tipos de nanopartículas en varias especies animales y en células humanas, certificando que la toxicidad de estas partículas en la *Daphnia magna* depende tanto del tipo de material (mayor toxicidad de la plata –Ag– que del óxido de cerio –CeO₂–,

“Necesitamos más tiempo y, sobre todo, nuevas técnicas de evaluación para poder llevar a cabo un análisis exhaustivo de la toxicidad de estos nanomateriales.”

por ejemplo), del tamaño (las nanopartículas de plata son más tóxicas que las de tamaño micro) y del estado de agregación (las dispersas más tóxicas que las aglomeradas).

Para Fernandes, en estos momentos no hay dudas sobre la existencia de un amplio rango de características psicoquímicas que influyen en la toxicidad de las nanopartículas. En cuanto a sus efectos sistémicos, destacó que se sabe que el tamaño y la superficie química de las nanopartículas impactan decididamente en su captación celular, que los macrófagos no pueden eliminar aquellos componentes que tienen un tamaño excesivamente pequeño y que el estrés oxidativo y la inflama-

ción que inducen estas partículas guarda también una estrecha relación con su tamaño; por otro lado, se ha comprobado que la forma lisa y la mayor longitud de las fibras facilita la aparición de patogenicidad. “También se asume ya que no todos los nanomateriales son igual de tóxicos, aunque es frecuente que la toxicidad de un modelo o especie pueda replicarse en otro”, apuntó.

Como conclusión a su intervención, Fernandes resumió que “aunque aún no entendemos suficientemente los peligros que pueden depararnos las nanopartículas en la salud humana y es deficitario el número de estudios disponibles en este ámbito, ya disponemos de algunas informaciones relevantes que nos pueden ayudar a tomar decisiones prácticas. Necesitamos más tiempo y, sobre todo, nuevas técnicas de evaluación para poder llevar a cabo un análisis exhaustivo de la toxicidad de estos nanomateriales”.

Para avanzar satisfactoriamente en este campo, los expertos en seguridad de nanomateriales exigen una estrecha y mayor colaboración de los productores y usuarios. “Precisamos conocer qué partículas se están utilizando y en qué productos, qué propiedades se conocen de estas nanopartículas (tamaño, composición...) o cuáles son las rutas de exposición más habituales (inhalación, ingestión, por vía dérmica...)”, requirió la conferenciante. A su juicio, “toda esta información disponible puede permitir un asesoramiento adecuado sobre el control de la exposición y el riesgo, el diseño de abordajes experimentales para evaluar la exposición y los peligrosos asociados. Se pueden generar modelos predictivos que ayuden a estimar el riesgo de un determinado material, y se pueden escoger los tipos celulares, las especies, los objetivos y las dosis de partículas más adecuadas para cada caso”.

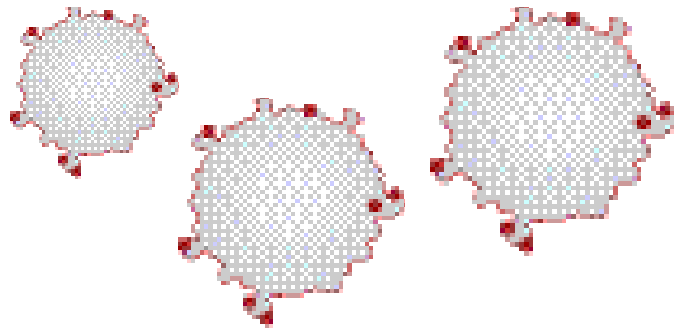
El camino que se debe seguir en los próximos años, según Fernandes, debe tener unas premisas claras: “priorizar las categorías/grupos de nanomateriales, utilizar los materiales de referencia, acordar metodologías

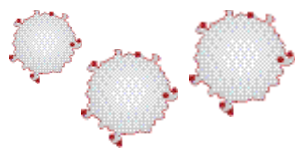
estándar para analizar la exposición, establecer la relación entre causa-efecto de los distintos nanomateriales, evaluar el destino medioambiental de estos productos y su transferencia a través del sistema ambiental, analizar el ciclo de la vida de estas partículas y, sobre todo, centrarnos en el estudio de la exposición. Todo ello permitirá conocer con mayor precisión qué nanopartículas pueden utilizarse en aplicaciones prácticas de forma segura”, concluyó Fernandes. ■

debate

Moderador:
Peter Rodgers

Mesa redonda:
*Mauro Ferrari, Andreas Berger, Eugenio Coronado y
Teresa Fernandes*





Debate

Pregunta: Mencionó en su presentación que la aceptación de la nanotecnología en la sociedad dependía o se veía influida por las creencias religiosas o el sexo del entrevistado, ¿en qué sentido?

Peter Rodgers: Distintos estudios han puesto de manifiesto que hombres y mujeres aceptan de forma diferente la nanotecnología. También las creencias religiosas y políticas son un factor que influye en la opinión que se tiene sobre esta ciencia. En concreto, se ha comprobado en diferentes encuestas sociales que en los países más religiosos la nanotecnología es peor aceptada que en aquellos más laicos o en los que es más frecuente el ateísmo; en estas encuestas, los países que documentan una mayor religiosidad son, por orden, Estados Unidos, Irlanda, Italia o España, mientras que entre los menos religiosos se sitúan Alemania, Dinamarca o Francia.

Pregunta: En cuanto a las aplicaciones que pueden tener las nanopartículas en la generación de células de combustible, ¿cuáles cree que son las principales limitaciones en este ámbito? ¿Dependen fundamental-



Los doctores Berger, Ferrari y Coronado durante el debate.

mente de los problemas que plantea el procesamiento de hidrógeno?

Eugenio Coronado: Las células de combustible son, sin duda, una de las principales aplicaciones de los nanomateriales. El problema radica, fundamentalmente, en la especificidad de la conexión del hidrógeno con el material; desde este punto de vista, no es necesario utilizar un material poroso, sino que también podemos disponer de otro material más compacto. Uno de los retos que subsisten es encontrar un material capaz de almacenar hidrógeno. En nuestro centro estamos probando distintos tipos de materiales e, incluso, hemos podido demostrar que hay algunos capaces de atraer el hidrógeno, por lo que es posible aumentar significativamente la eficiencia del almacenamiento; otros,

en cambio, están investigando las posibilidades que ofrecen algunos materiales porosos en estos casos.

Pregunta: No se ha hablado en este foro sobre las nanomáquinas. ¿Qué cabe esperar en este campo en especial en sus aplicaciones médicas?

Mauro Ferrari: En medicina es fundamental profundizar en el estudio de los posibles usos de las nanoherramientas en la investigación de laboratorio, pero en estos momentos no hay unas aplicaciones reales ni tampoco se espera que las haya en las próximas décadas.

Pregunta: ¿Cuál es el papel de la teoría de la simulación en sus experimentos?

Mauro Ferrari: En mi caso, es fundamental. No sólo se trata de una teoría esencial, sino que es necesari-



El editor de *Nature Nanotechnology*, Peter Rodgers, moderador del debate.

ria para avanzar en nuestros trabajos. Recientemente publiqué un editorial en el que debatía sobre la trascendencia de las matemáticas en la nanotecnología. Con tantos parámetros que se manejan y que hay que evaluar, es imprescindible contar con el respaldo de las matemáticas. Esta teoría nos ayuda a escoger un camino, puesto que manejamos muchas opciones y no podemos permitirnos el lujo de hacer millones de experimentos para encontrar un resultado; tenemos la obligación de escoger las mejores alternativas posibles, y para ello es importantísimo contar con la ayuda de las matemáticas y de la teoría de la simulación. Muchas de las estructuras que se están utilizando actualmente se han probado en modelos teóricos, y sólo cuando funcionan las ideas es cuando empezamos a avanzar en la producción de los materiales.

Pregunta: ¿Qué opina sobre la utilización de nanotubos en medicina?

Mauro Ferrari: Es altamente improbable el uso de nanotubos en medicina, por lo que resulta absurdo alarmar a la población informando sobre los posibles efectos negativos que se pueden derivar del empleo de estos recursos en medicina. Por el contrario, sí que veo factible el manejo de nanotubos en aplicaciones industriales y es en esos casos en los que sí resulta lógico preocuparnos sobre el impacto que pueden tener sobre el ambiente y en las personas.

Teresa Fernandes: Algunos de estos materiales, como los nanotubos, se están utilizando ya a nivel industrial. Aunque inyectar en un ratón nanotubos no parece representar una exposición real en un contexto médico, si alcanzan el torrente sanguíneo pueden suponer un problema. Además, también considero importante insistir en estudiar los efectos mecanísticos. Creo que está suficientemente justificado el estudio de la seguridad y de los posibles efectos adversos de los nanotubos en medicina.

Pregunta: ¿Cuál es el papel actual y futuro de la nanometrología para poder obtener resultados repetibles y facilitar la estandarización?

Teresa Fernandes: La nanometrología es la ciencia de las mediciones

realizadas en la escala de 10^{-9} unidades de medición. Tradicionalmente esta disciplina se ha visto y se ha enfocado como tecnología de manufactura de precisión; sin embargo, actualmente su papel ha cambiado a un rol clave en el desarrollo de tecnologías emergentes aplicadas a la medicina, la electrónica, la energía o la investigación espacial. Éste es un campo que ha avanzado muy rápidamente en los últimos años, progresando sobremanera en los procesos de estandarización.

Andreas Berger: Sin metrología, no habría nanotecnología. En el caso concreto de la nanotecnología aplicada a la información, está claro que muchos de los productos utilizados en este campo no podrían haberse desarrollado con éxito sin la participación de la nanometrología. Cuanto más tarde detectamos la presencia de algún defecto, más caro será el producto final; por eso intentamos utilizar la escala más pequeña para estudiar y tratar de comprobar en esas dimensiones si las cosas funcionan como creemos que lo deben hacer.

Pregunta: ¿Está abriendo la nanotecnología algún camino para el estudio del almacenamiento de electricidad?

Eugenio Coronado: Sí, se está trabajando profusamente en el descubrimiento de nuevos dispositivos de almacenamiento de electricidad,

especialmente en lo que respecta al diseño y creación de nuevas baterías. Si somos capaces de controlar la producción a nanoescala de nuestro material, tendríamos mucho avanzado. En nuestro centro consideramos que la nanotecnología podría ayudar a crear baterías en las que todos los componentes fueran electroactivos, multiplicándose las posibilidades de almacenamiento de energía. También estamos trabajando en la creación de supercondensadores. Pero, además, la nanotecnología también nos puede ayudar a optimizar el ahorro energético en distintas aplicaciones.

Pregunta: ¿Es posible que los sistemas de ingeniería genética puedan utilizarse como una especie de fábrica para los nanomateriales?

Eugenio Coronado: Los sistemas biológicos han producido tradicionalmente productos útiles para los hombres, como el diésel. Pero la naturaleza también es capaz de producir nanoimanes e, incluso, en nuestro cuerpo disponemos de imanes que nos permiten controlar muchos procesos. Los nanomateriales que proceden de la naturaleza tienen destacados beneficios, sobre todo si se tiene en cuenta que la propia naturaleza es capaz de producir nanomateriales con una forma y/o complejidad imposible de igualar o imitar de forma artificial



Teresa Fernandes, Andreas Berger y Mauro Ferrari en un momento del debate.

a través de la química. Si se utilizan sustancias naturales o animales que producen nanomateriales, estaremos obteniendo grandes ventajas, pudiendo disponer de nanopartículas con formas más útiles.

Pregunta: ¿En sus centros de trabajo tienen implantado algún sistema preventivo para evitar posibles riesgos potenciales derivados de la manipulación de estos nanomateriales?

Mauro Ferrari: Sí, por supuesto. Éste es un aspecto muy importante y hay que pensar en ello. En aplicaciones médicas no cabe duda que trabajamos en un entorno muy controlado y que se siguen unos controles estrictos desde el inicio hasta el final del proceso de investigación. Apostamos por la implantación de medidas de trabajo preventivas para garantizar la seguridad de las personas que trabajan en el desarrollo de nanotecnología

aplicada a la medicina. Estas medidas son similares a las que ya están implementadas en laboratorios biológicos o farmacéuticos, o por ejemplo, en la elaboración de microchips.

Teresa Fernandes: Los países tendrán que implantar y generalizar todos estos sistemas de protección y prevención, sobre todo en industrias tales como la farmacéutica. En Reino Unido se han implantado, por ejemplo, medidas y normas sobre cómo utilizar las nanopartículas en un laboratorio de experimentación, minimizando la exposición de los trabajadores y garantizando la seguridad en el proceso de eliminación de desechos. Toda nueva situación requiere nuevas medidas preventivas, de control y de seguridad, que nos garanticen disfrutar de las ventajas del progreso, minimizando su posible impacto negativo o riesgo. ■

presentation

Federico Mayor Zaragoza

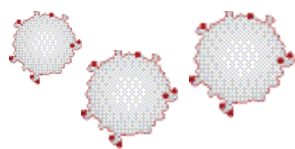
Chairman of the Scientific Council of
the Fundación Ramón Areces

Raimundo Pérez-Hernández y Torra

Director of the Fundación Ramón Areces

Lucía Ferreirós Sampedro

Managing Director of
Nature Publishing Group Iberoamérica



Presentation

The collaboration of the Fundación Ramón Areces with Nature Publishing Group Iberoamérica is undoubtedly a great idea. This is the second conference we have held jointly, and mention should be made of the success of the first conference-debate on “Genetic tests in the era of personal genomes”. This is why we wish to pursue this fruitful association.

Nanotechnology is fundamentally defined by a concept of measure, the nanometre, a unit of length representing a billionth part of a metre. Therefore, this term refers to extraordinarily small things (five atoms constitute a nanometre), which takes us to a different level; a few decades ago, one used to talk about- molecular dimensions, but the size was reduced even further, to the atomic level, and this heralded a relevant breakthrough.

The history of the development of nanotechnology in recent decades is fascinating. In 1959, the great physicist and Nobel laureate Richard Feynman proposed, for the first time, the manufacture of products on the basis of a reordering of atoms and molecules that could confer properties of greater hardness, strength and conductivity on the new materials; this is how nanoscience and nanotechnology were born. However, it was not until a major breakthrough in physical introspection, made in the eighties through the widespread use of scanning tunnel microscopy in a confined space, that it became possible to observe materials at atomic scale and to manipulate their atoms. As of that moment, active work began on the study and application of these new technologies.

One decade ago, the definitive step was taken, and there are now thousands of products generated by nanotechnology currently in use or undergoing development for use in fields as widely different as medicine, agriculture, the aerospace industry and telecommunications. We now have molecular-level and new material nanotechnologies with particular applications in space and the diagnosis of diseases. The impact of nanotechnology on human life still seems like a science fiction story to many people; drugs that work at the atomic level, microchips that diagnose diseases, the generation of inexhaustible energy sources and plague extermination are but a few of the areas in which nanotechnology offers revolutionary potential.

One of the most fascinating contributions of nanotechnology is the possibility of offering personalised diagnoses, thus permitting major advances in the ability to

monitor patients by means of tiny microchips. Highly advanced technologies such as positron emission tomography and magnetic resonance have been joined by these innovative resources, which will help to improve the physical examination of the human being. Assuming that “there are no diseases, only patients”, it is important that we have technical resources that allow us to act in accordance with this philosophy. From the treatment standpoint, nanotechnology is also driving major advances, permitting more personalised therapeutic approaches that are adapted to the characteristics of individual patients.

Similarly, nanotechnology is spearheading major progress in information technology. Particularly, because we are no longer limited to a given geographic or territorial space, space constraints have been eliminated. This contrasts with the previously existing situation in which our thought and ability to contact others covered only a given space. The new information technologies have opened up new frontiers, particularly in the sphere of communication and the ability of people to interact with one another. The consequences may be particularly relevant from the standpoint of non-attendance-based participation at different types of events. Hitherto, to take part in any activity, citizens had to be present, which entailed major limitations; from now on, or within approximately a decade, non-attendance-based participation will be facilitated enormously by innovations in nanotechnology. This will modify the important concept of citizens’ participation and therefore the very foundations of democracy.

For all these reasons, attention should be drawn once again to the excellent decision taken by Nature Publishing Group Iberoamérica in choosing nanotechnology as a discussion topic. Moreover, this publishing group is an example of pioneering scientific dissemination, because it even features a specific publication on nanotechnology (*Nature Nanotechnology*).

As with many other scientific breakthroughs, the know-how associated with nanotechnology arrived before the identification of its possible practical applications. In any case, it should be remembered that the most important goal of science is that it contribute to avoiding or palliating human suffering. In this regard, nanotechnology is one of the sciences that will allow us to offer greater quality of life, which is the scientific community’s ultimate goal. ■

Federico Mayor Zaragoza

Chairman of the Scientific Council of the Fundación Ramón Areces

The founding legacy and core vocation of the Fundación Ramón Areces are to promote the research and dissemination of knowledge and training in life sciences, the materials science and the social sciences. On this occasion, we present an extensive review of the progress made in the sphere of the life sciences and the sciences of matter in collaboration with Nature Publishing Group Iberoamérica. Under the title “Nanotechnological Revolution”, this meeting features all the basic characteristics required of any activity in which the Fundación Ramón Areces is involved, namely, excellence, quality, novelty and a scientific and state-of-the-art nature. ■

Raimundo Pérez-Hernández y Torra

Director of the Fundación Ramón Areces

The philanthropy of institutions such as the Fundación Ramón Areces allows our publishing group to present to the general public scientific topics that are innovative and of major interest to society in general.

Ever since Nature Publishing Group’s first publication, the *Nature* journal, saw the light in 1869, its activity has always been driven by a twofold objective and aspiration: on the one hand, to offer the scientific community and investigators from different areas a communication platform, a vehicle that enables them to transmit their knowledge and to exchange data, ideas and projects in ways that are indispensable to the progress of science; on the other hand, to disseminate and inform society of these scientific advances and to interpret and translate them, so to speak, so that their benefits and progress for the welfare and quality of life of society, as well as any possible risks or drawbacks they may carry, are understood and, by so doing, to emphasise and help society to understand the importance of scientific investigation.

We are united with the Fundación Ramón Areces by this selfsame desire and goal of collaborating with the scientific community in the dissemination of science. For this reason, it is an honour to organise jointly this cycle of conferences and debates.

Under the title of *Nanotechnological Revolution*, the second in this cycle of joint conferences, we aim to debate and report the most recent advances in nanoscience and their practical applications in various fields of nanotechnology, i.e., nanomedicine, nanoenergy and things nano in information technology. Nanotechnology that is already among us will improve our quality of life as a society and as individuals but will at the same time require new controls to guarantee its safety.

We trust that the conference and subsequent debate will be of great interest to everyone. ■

Lucía Ferreirós Sampedro

Managing Director of Nature Publishing Group Iberoamérica

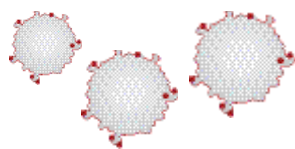
introduction



Peter Rodgers

Editor of *Nature Nanotechnology*

Peter Rodgers has a bachelor's degree in physics from Imperial College London and a doctorate in quantum optics from the Queen's University of Belfast, where his research interests were in lasers and quantum optics. He has been editor of *Nature Nanotechnology* since it was launched in 2006. Previously, he was director of the Institute of Physics Publishing and editor of *Physics World* magazine for ten years.



Introduction

The origin of nanotechnology can be established as having occurred approximately two decades ago, when IBM investigators began to work on and develop their activity around this innovative concept. But ten years before that, the invention of the scanning tunnel microscope in Switzerland was already a milestone in this field.

We owe the first formulation of the concept of nanoscience and nanotechnology to the German physicist Richard Feynman, who in 1959 proposed the idea of manufacturing products based on the reordering of atoms and molecules, giving rise to harder, tougher and faster new materials. And going even further back in history, deep into the roots of the past, it was discovered that the blades of some swords used in Damascus in the 17th century bore nanotubular particles and that, in the Middle Ages, glass windows of some cathedrals were stained with potent blue colours that contained tiny gold particles. It should also be mentioned that even further back in time, some 4,000 years ago, nanoparticles were used to work lead.

So, what exactly is nanotechnology? The term 'nano' refers to something very small. One nanometre is one thousandth of one millionth of a metre, i.e., one billionth, of a metre. A nanometre can hold up to three to five atoms. Although there are smaller things than atoms in the universe, they are particles that cannot be manipulated with the instruments currently available. Many of the organisms and processes of the human body that are vital to life function at the nanoscale.

The main consequence of the minimum size reduction that is achieved with nanotechnology is that the number of atoms on the surface of the material rises, thus increasing the material's chemical reactivity; moreover, from the standpoint of quantum mechanics, these very small particles are known to behave like waves (giving rise, for example, to tunnels).

There is no single nanotechnology, but many, which reflects the scientific and technological magnitude of this concept. Nanoscience also pertains to a very broad reality, namely nanotechnology, including areas such as biology, chemistry, physics, medicine, engineering, and the social sciences. At the moment, and in view of the breakneck technological progress, we live in an increasingly more nanotechnological world, and there is an ever greater identification between technology and nanotechnology.

Basically, there are five fields on which the main applications of nanotechnology focus: the development of stronger, tougher and lighter new materials; information and communication technology, particularly in the sphere of data processing; medicine, above all in the diagnosis and treatment of diseases; energy, with applications focused mainly on saving; and food, with great attention to the health risks that this type of technology may involve.

The main applications of nanotechnology focus on five fields: the development of new materials, information/communication technology, medicine, energy and food.

“By far, the field of health and wellness has accumulated the greatest number of nanoproducts.”

The increase in nanoproducts in recent years has been exponential. In the United States, there is even an organisation dedicated specifically to studying and analysing the evolution of these technologies, the Emerging Nanotechnologies Project, which had over one thousand products registered in 2009, as opposed to a mere 54 in 2005. By far, the field of health and wellness has accumulated the greatest number of nanoproducts, although the diversity of areas of action is huge: home and gardening, electronics and computers, food and drink, and others. In the subcategory of “health and wellness”, products for personal care, clothing, cosmetics or sport are the most numerous.

With regard to the source of these nanoproducts, there has been a boom in those coming from United States and East Asia. In terms of data for 2009, up to 540 of these articles had been developed in the United States, 240 in East Asian countries, only 154 in Europe and 66 in other regions of the world.

Most of the nanoproducts available at the moment (a total of 259 in 2009) carry silver as the main material in their composition. Other materials frequently used include, in descending order of importance, coal, titanium, silicone, zinc and gold. There is a logical explanation for the fact that the most common nanoparticle is silver, since it is an antibacterial agent and helps in wound healing processes; for this reason, many marketed products targeting skin care include this material, leveraging its specific properties.

The use of nanotechnology in the food and packing industry requires special attention. Recently, a report by the Chamber of Lords of the United Kingdom (*Nanote-*

chnologies and Food, written by the Science and Technology Committee) made a detailed evaluation of the benefits and possible risks of the use of nanotechnology in the food industry. The main benefits include the possibility of making healthier foods (with less salt, sugar and fats) which do not lose their flavour; another major possibility is “intelligent” wrappers that eliminate oxygen from the packaging, permitting the storage of food at ambient temperature. There are also the advantages of foods that supply nutrients thanks to the use of determined nanoparticles. Finally, mention must be made of the potential of this cutting-edge technology in agriculture; optimisation of fertilisers significantly reduces the amount of manure used while achieving better results. Despite all these promises, there are currently only two nanofoods available in the UK, and one of them is being questioned for safety reasons and may even be recalled from the market in the future. Still, more than 400 companies are investigating the use of nanomaterials in food and packaging.

In nanotechnology, safety is still the main unresolved question, particularly with regard to the use of nanomaterials in food. At the moment, we cannot give a definite answer as to whether food nanoproducts are totally safe or not; the situation is very complicated, since toxicity depends on many factors, such as the materials used (e.g., gold, zinc oxide), particle size and form, particle surface, the method used to prepare the particles, and their solubility and biopersistence. Although all these problems have been known for some time, little has been done to provide solutions. Moreover, the lack of transparency in the food industry does not help, as some of the reports of the British Lords have pointed out.

Society’s response to nanotechnology has also been intensely and extensively analysed in recent years. Numerous surveys have been performed which, among other aspects, have shown that most citizens know next

“Safety is still the main unresolved issue, particularly with regard to the use of nanomaterials in food.”

to nothing about this topic. In general, people with some knowledge of nanotechnology are willing to accept the possible risks if, in compensation, the promised benefits are delivered, which curiously enough is a different current of opinion to that which is generated, for example, by nuclear energy. Public response depends, in any event, on a variety of factors: on the one hand, age, gender, level of education and political, and cultural and religious beliefs and on the other, the type of application. Thus, nanoenergy is quite well accepted, although nanotechnological applications in human health are not so well accepted.

In this context, many important initiatives have been implemented by the governments of some countries, such as France and the United Kingdom (with opposing results), initiating awareness-raising and dissemination campaigns on the benefits of these new resources. In view of the disparity of the results, these cases demonstrate that greater information is not always the solution for improving popular response. By way of example, in a survey performed in the United States, citizens were asked about the risks/benefits of nanotechnology. More than half (51%) were not sure about the advantages/disadvantages that this technology might provide. These people were subsequently provided with better information on what nanotechnology was, and, contrary to expectations, far from improving the rate of acceptance, the number of interviewees who eventually considered that the risks outweighed the benefits rose.

As a further example, an article published in *Nature Nanotechnology* (2006; 1: 153-5) reported the results of a study of public perception of the risks and benefits

of nanotechnology in comparison with other resources and habits. The authors established a hypothetical main risk/benefit axis and observed that solar energy and vaccines, for example, are rated as highly beneficial and presenting a low risk, while, on the other hand, nuclear energy is regarded as slightly useful but very dangerous, biotechnology as beneficial but safe, and smoking as highly dangerous and not at all beneficial. ■

Lectures



NANOTECHNOLOGY IS A NECESSARY ENABLER FOR INDIVIDUALISED MEDICINE

Mauro Ferrari

Professor and Head of the Department of Nanotechnology and Biomedical Engineering of the University of Texas (United States)



TOP-DOWN AND BOTTOM-UP STRATEGIES FOR NANOTECHNOLOGY DEVICES IN TODAY'S INFORMATION TECHNOLOGY

Andreas Berger

Research Director of the CIC nanoGUNE Consolider of San Sebastián



MOLECULAR NANOSCIENCE: A SOURCE OF NEW CHEMISTRY, NEW PHYSICS AND NEW MATERIALS

Eugenio Coronado

Director of the Institute of Molecular Science of the University of Valencia

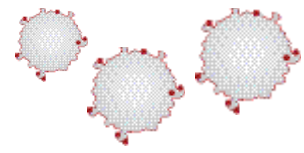


APPROACHES FOR THE RISK ASSESSMENT OF NANOTECHNOLOGY

Teresa Fernandes

Centre for Nano Safety of the University Napier of Edinburgh





Nanotechnology is a necessary enabler for individualised medicine

Mauro Ferrari

Professor and Head of the Department of Nanotechnology and Biomedical Engineering of the University of Texas (United States)

Professor Mauro Ferrari, director of the Department of Nanotechnology and Biomedical Engineering of the University of Texas, opened the conference, focusing on nanotechnology applications in medicine.

At the start of his presentation, he presented some work being developed by his team targeting the marketing of chips that make it possible to validate the usefulness of drugs used against cancer. The objective of the work is to produce “chips” that can report on the efficacy of a specific medicine in a given person treated for a tumour, which would herald a major advance in the attempt at personalising medicine.

According to Ferrari, the possibility of having a more predictive, preventive and specific means of tailoring the drug treatment regimen of each patient and thus of offering each patient the most suitable treatment at the right dose and at the right time has gone from being a working hypothesis in basic research to becoming a clinical reality. The sequencing of the human genome and the identification of some of the genes involved in the development of diseases has led to new ways of understanding medicine and health care that can be called ‘personalised medicine’.

In Mauro Ferrari’s opinion, “all patients want to receive a suitable drug that acts in the right place at the right time, and they also want to know whether or not it is going to work as soon as possible. And this, in conclusion, is what personalised medicine offers us, a medi-

ne that is not at odds with molecular medicine, as they are both synergistic conceptions”.

Nanotechnology has allowed this new medical concept to move from the realm of science fiction to clinical practice. However, as Ferrari noted, “nanotechnology in itself will not solve medical problems, although it will go a long way to helping to reach this end”.

Biography outline

Mauro Ferrari has bachelor degrees in mathematics and medicine and a doctorate in mechanical engineering. He is an expert in the development, refinement, and application of biomedical nanotechnology. He is currently a professor of experimental therapeutics, chairman of the Department of Nanomedicine and Biomedical Engineering of the University of Texas Health Science Center, and president of the Alliance for NanoHealth.

Dr. Ferrari has published approximately 200 peer-reviewed articles and has received many national and international awards, including the James A. Shannon Director’s Award from the National Institutes of Health, the Department of Defense Breast Cancer Research Program Innovator Award in 2008, and the Wallace H. Coulter Award for Innovation and Entrepreneurship in 1999.

His research interests include the early detection of blood disease using proteomic detectors, the use of injectable nanovectors in personalised therapies, development of intelligent implants for controlled treatments, and the effects of biostructures on post-traumatic osteoregeneration. He has more than 30 patents in these fields.



Mauro Ferrari

“Oncology is one of the main areas of research and application of personalised medicine.”

At the worldwide level, the United States is the country that has most decidedly committed to nanotechnology, with an increase, in recent years, not just in the output of scientific articles and investigation in this field but also in the number of patents related to nanodrugs. According to Ferrari, the best illustration of this tendency is the growing economic investment made by the North American authorities in the sphere of nanotechnology within the framework of the National Cancer Institute. Moreover, the *Alliance for NanoHealth*, over which Ferrari presides, has been created. The *Alliance*, a pioneering initiative that emerged from the Texas Medical Center, seeks to use nanotechnology to establish links between medicine, biology, materials science, IT technology and public policy. In conclusion, as Mauro Ferrari clarified, “through multidisciplinary expert groups and multi-institutional collaborations, we wish to bring nanotechnology closer to clinical practice, all in order to deliver solutions, from the preventive, diagnostic and therapeutic standpoint, for as-yet unresolved medical problems”. Currently, eight well-known North American institutions are part of this alliance, which is also open to other countries, and more than one hundred investigators collaborate in it.

As Ferrari commented, the Laboratory of Nanotechnology and Biomedical Engineering of the University of Texas currently has several core lines open in fundamental areas of research. On the one hand, they seek to promote and improve the use of diagnostic nanochips, particularly for the targeting of oncological diseases. Moreover, they are committed to the strategy of promo-

ting the self-healing of the human body by providing it with nanotechnological tools and resources that aid and enhance the physiological processes involved in healing and self-repair. In this regard, the main project led by Ferrari consists of the design of nanomaterials capable of improving wound healing and optimising tissue regeneration in traumatic lesions and helping stem cells to repair bone defects or lesions that the body itself has not been able to resolve. Moreover, the laboratory has several ongoing nanogland development programmes that are aimed at developing devices that will help pa-

“The early detection of cancer, at the molecular level, is one of the objectives of nanotechnology in medicine”, said Ferrari.

tients with malfunctioning endocrine and immune systems, which in normal situations release molecules at the right time to fight a given disease. “The body’s glands release messengers, such as insulin, at the right time and in suitable amounts; based on the study of human physiology, technologies are being developed, such as the silicone nanochannels, capable of imitating these processes and therefore of temporarily controlling the segregation or release of drugs”, states Ferrari.

Of the main research programmes being implemented in this cutting-edge centre, the speaker focused on describing the breakthroughs made in the development of nanochips used to analyse proteins, peptides and the molecular contents of blood, with a view to identifying cancer markers and monitoring drug treatment outcomes.

Oncology is one of the main areas of research and application of personalised medicine. Besides the

“The first generation of nanodrugs and nanotechnological contrast media are already being used successfully in clinical medicine.”

growing prevalence of tumour diseases, the fact that each tumour presents its own distinguishing characteristics and also undergoes major modifications in the course of clinical evolution renders an individualised approach necessary and useful in these cases. “Cancer is an excellent model for using nanotechnology”, stated Ferrari.

“A single blood marker alone cannot inform of the existence of cancer in a given individual; rather, many of them are required to be able to deliver an exact and correct diagnosis”, said Ferrari, adding that cancer is a disease in which certain molecules are over- and/or under-expressed; hence, hundreds of thousands of proteins must be evaluated in the human body to reliably determine the presence or absence of a tumour. “The early detection of cancer, at the molecular level, is one of the objectives of nanotechnology in medicine”, said Ferrari.

Applications in medicine

As Mauro Ferrari explained, biology is based on nanostructures (nucleic acids, DNA, proteins, etc.). On the basis of this reality, scientists and technicians are trying to reproduce, at nanoscale, some of the functions of the structures that are essential to life. The usefulness of all this is multiplied when, moreover, structures are combined and integrated into larger and more complex structures that enhance their functionalities. Giving the example of the human body, Ferrari recalls “we have large cells in our body (a red blood cell measures 8,000

nm) which, moreover, are integrated with each other and, overall, eventually develop increasingly greater functional units”.

In oncology, nanotechnology is already the present, stated Ferrari, and he added that oncologists have been using nanodrugs in clinical practice for over 15 years. “The first nanodrugs on the market were liposome formulations, such as Caelix[®]/Doxil[®], a pegylated formulation of doxorubicin hydrochloride used in breast and ovarian cancer. This formulation allows the drug to dodge the immune system, increasing the time it remains in the body, making it easier to reach the tumour, while also reducing cardiac toxicity”, explained Ferrari. Trying to explain these beneficial effects, the speaker stated “the new blood vessels that facilitate tumour life and development (angiogenesis) grow in disarray and have “holes” (windows or fenestrations). If the nanoparticle is small enough, it can enter through these windows”.

“The new generations of nanodrugs will render it possible to efficaciously solve first-order problems that arise in the treatment of tumours.”

The first generation of nanodrugs and nanotechnological contrast media is already being used successfully in clinical practice; it is estimated that this market currently accounts for more than five billion dollars. However, as Mauro Ferrari stated, a second generation is pushing through, which already includes bimolecular targets. In fact, there are thousands of “intelligent” nanoparticles with the capacity to molecularly recognise carcinogenic cells in different phases of research and development that will largely be added to clinical

practice in the coming years. “Moreover, even a third generation of nanodrugs is expected within a few years”, said Ferrari, who went on to explain that “they will be multiple particles (not a single one) that will work and act as a team, hence their functional capacity will be enormous”.

For Ferrari, the new generations of nanodrugs will render it possible to efficaciously solve first-order problems that arise in the treatment of tumours. Thus, for example, it is known that antibodies can identify specific antigens present on carcinogenic cells, but a nanoparticle with an attached antibody is hardly ever capable of crossing the body’s various biological barriers (for example, the blood vessels are practically impermeable) and therefore cannot reach the carcinogenic cell. As Dr. Ferrari pointed out, the biobarriers to be overcome are the endothelial and epithelial barriers, the reticuloendothelial system, enzyme degradation, haemorrhage, the pressures of interstitial and osmotic liquid associated with the tumour, cell and nuclear membranes, and molecular and ion pumps.

Following an exhaustive analysis and detailed study of these biological barriers, the Department of Nanotechnology and Biomedical Engineering of the University of Texas is investigating different options to successfully overcome these barriers and provide the means to render drugs able to reach tumours more quickly and efficiently. Ferrari stated that the approach consisted of imitating some of the progress made in space science, using a basic premise: “if a space ship that had to overcome multiple phases was required to reach the Moon, then the landing in the blood vessel also has to be planned to reach a tumour, as must penetration in the biological barrier and insertion in the tumour cell to cause its death”.

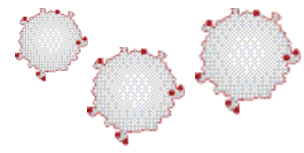
On this point, Ferrari highlighted that solutions in three crucial areas are being sought: 1) so-called *mar-*

gination dynamics, which refers to the possibility of being able to stack nanovectors targeting the blood vessel walls; 2) the concept of *firm adhesion*, which indicates the nanovector’s capacity to recognise a vascular biological target and bind firmly to it; 3) finally, *internalization*, which refers to the capacity of an adherent nanovector to control cell uptake.

Taking these approaches as a basis, Ferrari stated, new nanoparticles are being designed that, unlike the classical ones, adopt an oval shape, thus overcoming some of the limitations that result from the use of round nanoparticles. If the particle manages to cross the blood vessel wall through a series of processes of adhesion and penetration, the problems of toxicity can be significantly reduced. He added that the spherical shape is the least ideal shape to facilitate this adhesion.

As Ferrari announced, “we have integrated all this knowledge to develop nanoporous silicone particles, resembling a half coconut, whose benefits have been demonstrated in different animal models”. He went on to cite the positive results obtained following the injection of these nanoparticles (pSI particles), which are trapped by the liver and are carried towards the metastatic foci of the cancer. The possibility of using imaging methods such as electronic microscopy makes it possible to verify these effects.

Finally, Ferrari said, the work group has also had a positive experience in the administration of a single silencing RNA injection in ovarian cancer. He indicated that cancer is characterised by seven essential aberrations: self-sufficiency in signal growth, the capacity to elude apoptosis, insensitivity to anti-growth signals, sustained angiogenesis, tissue invasion, metastasis and unlimited replication potential. “Now”, Ferrari concluded, “the very nature of cancer can be analysed with specific tools that will help us to make an early diagnosis and an individualised treatment, all to the patient’s benefit.” ■



Top-down and bottom-up strategies for nanotechnology devices in today's information technology

Andreas Berger

Research Director of the CIC nanoGUNE Consolider of San Sebastián

The next speaker, Professor Andreas Berger, Director of Research of the CIC nanoGUNE Consolider in San Sebastián, focused his presentation on one of the most fruitful and promising spheres of application of nanotechnology: information technology. According to Berger, the inclusion of these new resources in information technologies, particularly in data processing (with silicon technology) and in data storage (hard drive technology) may herald a watershed in the field of information transmission and storage. Berger not only described the characteristics and utility of these new information technologies, but also listed the main approaches being used in this area, both *bottom-up* and *top-down*; moreover, he presented some innovations being developed in this centre using molecular structures.

Berger began by describing the centre where he works and carries on his research, the CIC nanoGUNE Consolider, which was officially opened at the beginning of 2009. The founding of this institution is based on collaboration between the central and autonomous government and European participation, with an investment of more than 15 million Euros in instruments alone. This centre includes five major work groups in five fields of nanological research: nanomagnetism, nanoassembly, nanooptics, nanobiotechnology and nanodevices.

The topics being researched at nanoGUNE feature:

- Study of the structural and electronic properties of nanostructured surfaces.

- The formation of self-assembled monolayers of molecules on different substrates.
- The manipulation of light at dimensions below its wavelength; the detailed description of molecular transport in systems with potential technological development in nanoelectronics.
- The understanding and the adjustment of the role played by interfaces between structurally and chemically distinct phases.
- The large-scale production of nanomaterials and nanodevices.
- The manipulation of biomolecules without denaturalising them.
- The formation of nanobiostructures for controlled drug release.

Biography outline

Specialist in nanomagnetism and nanoelectronics, Dr. Andreas Berger worked on Hitachi transnational company based in San Jose (California) and currently he is the Research director of CIC nanoGUNE Consolider of San Sebastián, a centre that promotes collaboration among worldwide leader researches and industry.



Andreas Berger

He is an expert in vacuum technology, thin-layer organic structure coatings; techniques for surface science characterisation; magnetic, optical, and electrical nanostructured materials; and electronic probe microscopy and optics.

Computing applications

As Berger reported, central processing units, computer memory and configuration have not been substantially altered since they were created; however, spectacular and frequent changes have been made in the ways in which nanotechnology is used in data storage. “Since the beginning of the nineties until now, the size of IT data processing structures have been substantially reduced, ranging from sizes close to the micron to below 45 nanometres. However, it remains to be clarified whether these tiny technologies can be mass-distributed and marketed”, said Berger.

Since the first hard drive was built by IBM in 1956 until the present, the evolution of information storage technology has been extraordinary, particularly with

“In just over half a century, hard drive capacity has been increased more than 200 million-fold.”

regard to the number of megabytes per square inch. “A device’s recording capacity depends on the density of information that we can record on it. The density of the area, which is calculated by multiplying the number of bits per inch that can be written and read from every track by the number of tracks per inch contained on the disc, has varied significantly in a very short time. In just over half a century, area density has increased more than 200 million-fold (from values of 10^{-3} to a figure of 10^6),” stated Berger, who added, “In hard drives that can be bought in any shop, storage device sizes are less than 100 nanometres”.

As Berger explained, various strategies were used to achieve this rapid evolution in system capacity. On the one hand, the creation of devices smaller than 100 nm has been promoted; this conception of nanotechnology

“The smaller we try to make a microstructure, the greater and more powerful the machines used to manufacture them must be.”

is known as the *top-down* approach. On the other hand, the *bottom-up* type strategy is associated with the building of nanostructures by means of self-assembly.

Among the so-called *top-down* strategies, Berger drew attention to the development of nanolithographies. Nanometric-scale lithography refers to the manufacture of microstructures with sizes verging on nanometres; it entails the preparation of lithographed standards of which at least one of the longitudinal dimensions is of the size of individual atoms and approximately on the order of 10 nm. Nanolithography is used in the manufacture of integrated circuits of semiconductors and of nanoelectromechanical systems. Optical lithography, the technique that has predominated in the production of such patterns for the manufacture of integrated circuits from the beginning of the era of semiconductors, is capable of producing patterns below 100 nm using very short wavelengths. This type of lithography requires the use of liquid immersion and a multitude of improvements in photomasking technology, as well as optical correction by proximity to produce details on the order of 32 nm in size. In this case, the generation of the optical structure and the subsequent processing steps follow parallel paths. As Berger explained, “A system of photoprocessing is used to create microstructures in optical lithography, similar to the ones classically used with analogue cameras”. As a disadvantage, he added, “we must assume that the smaller we try to make these microstructures, the greater and more powerful the machines used to manufacture them must be; moreover, these processes must be performed in very clean environments, devoid

of foreign particles that might alter the manufacturing mechanism”.

Another *top-down* strategy that is often applied, according to Berger, is based on electron beam lithography. Electron beam lithography makes it possible to create new structures for writing and reading processes by means of electronic beams. “Electron beam lithography has been consolidated as one of the most efficacious techniques that allows us to define motifs in the nanometric range”, said Berger; he added that its implementation has permitted the nanomanufacture of structures and devices for use in nanotechnology and nanoscience. This technique is based on the definition of submicronic motifs created by tracking an electron energy beam on a resin. The nature of electrons, the development of extremely small beams and the precise control thereof together comprise a suitable platform for a broad range of nanomanufacturing requirements.

In Berger's opinion, the use of electron beam lithography for the development of a great number of nanostructures, nanodevices and nanosystems has been, and continues to be, crucial to the production of masks, prototypes and devices for basic research. Its success lies in its high resolution, flexibility and compatibility with other conventional manufacturing processes, although “it is a slow resource (it only plots point by point), which is why, for the moment, it is not useful for industrial application”, stated Berger.

Berger also explained that nanoprinting lithography is based on a somewhat more sophisticated mechanism than the printing press. Basically, it consists of writing to polymeric surfaces designs that reach details of less than 10 nanometres through the printing of a hard mould inside a soft material. It is a simple, low-cost, high-performance and high-resolution nanolithography process. According to Berger, this process has undergone a rapid development over the last decade; however, it is as yet under-developed in aspects such as nanosca-

le metrology and standardisation. “Nanoprinting delivers an economically beneficial method for the manufacture of nanotechnology and also contributes to the initial stages of the building of self-organised artificial materials or to induce self-organisation by means of chemical or topological surface modulations”, said Berger. As a practical application of this technique, he highlighted its capacity to produce printed plastic optical systems on a multilayer polymer, thus replacing electronic beam technology with a more economical and faster lithography system.

“Now”, said Berger, “the challenge is to combine different types of technologies that permit the industrial manufacture of small-scale, low-price lithographies. From the experimental standpoint, this approach has been successfully tested in the laboratory, but as yet we do not know if the same successful results can be obtained industrially.”

Besides the *top-down* strategy, which is based fundamentally on reducing size, Berger stated that in recent years *bottom-up* approaches have also become more widespread, complementing or extending top-down approaches. As a practical example, he highlighted guided techniques of self-assembly of block copolymers. “Multifunctional nanostructured polymers are a key area for the development of new devices and structures which, in the near future, can deliver new functions in advanced applications; thus, progress is being made in the nanostructuring of thermoplastic or thermostable polymeric matrices based on the self-assembly capacity of the block copolymers that are placed in these matrices, and research is ongoing on the functionalisation of magnetic nanoparticles and carbon nanotubes using different routes that include the reactive introduction of polymeric chains by advanced polymerisation techniques on the surfaces of these nanoentities”, he explained.

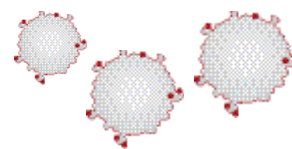
For Berger, *bottom-up* strategies are autonomous and valid in themselves and should not be regarded as simply representing a complement of the *top-down*



“The target size limit in nano-devices is a single atom.”

approach; in this regard, there are already some such strategies that have achieved satisfactory results.

To close his session, Andreas Berger recalled the words of Richard Feynman, a Nobel Prize winner in physics and the first person to refer to the possibilities of nanoscience and nanotechnology. Referring to Feynman’s famous speech, “There’s Plenty of Room at the Bottom,” given at the California Institute of Technology on December 29, 1959, Berger corroborated that “there is still plenty of room at the bottom, and, possibly, the size limit we may reach in a device to be used in real life may be that of a single atom; at the moment, with current technology, we can make devices in which there are only one million atoms per bit —when Richard Feynman gave that lecture, there were more than 10 billion atoms in each bit”. Therefore, he concluded “there is enough room to ensure that future nanotechnological devices work faster and more optimally”, adding that “another outstanding challenge is to make things smaller, but in three dimensions, not just on one plane”. ■



Molecular nanoscience: a source of new chemistry, new physics and new materials

Eugenio Coronado

Director of the Institute of Molecular Science of the University of Valencia

Professor Eugenio Coronado, director of the Institute of Molecular Science of the University of Valencia, focused his presentation on explaining the possibilities of nanoscience from a more theoretical standpoint, and particularly the state of the art in nanochemistry.

Coronado began by asserting that, at the moment, nanoscience and nanotechnology offer a broad range of theoretical applications and are becoming a driving force toward dramatic changes in chemistry and physics as well as the creation of new materials; however, there are certain doubts at the level of the basic and theoretical sciences that urgently need to be solved to guarantee the progress and practical utility of this science.

Coronado went on to present some work by his research group in which two incompatible properties—superconductivity and ferromagnetism—had been successfully introduced into the same material. Superconductivity is the capacity to conduct electric current without resistance under certain conditions; ferromagnetism is equivalent to magnetic ordering or magnetisation. “In physics, it is said that a ferromagnetic and superconductive material cannot exist if the conductivity and ferromagnetism are in the same region of space, but in chemistry, we can design structures that are both superconductive and ferromagnetic by placing assemblies with these properties in different regions of space using much smaller blocks than those that have been investigated hitherto”, he asserted.

Molecular nanoscience involves several scientific disciplines including supramolecular chemistry, molecular magnetism, molecular electronics and surface science. Chemists, physicists, biologists and engineers therefore work together in nanoscience. Functional molecules such as fullerene nanoparticles, as well as those

Biography outline

Eugenio Coronado has a doctorate in chemistry from Valencia University and a doctorate in physics from Louis Pasteur University of Strasbourg. He is a professor of inorganic chemistry at Valencia University.



Eugenio Coronado

He is also the director of the university's Molecular Science Institute, an interdisciplinary centre where approximately 80 researchers are involved in the study of molecules and molecular assemblies exhibiting functional properties as well as of their potential applications in molecular magnetism, molecular electronics, nanotechnology, biotechnology, and other areas of scientific and technological interest.

In recent years, Dr. Coronado's investigations have centred on the use of a molecular approach to designing multifunctional materials and molecular nanomagnets. His results have been cited in some 300 articles in international journals in chemistry and materials science. He has received several scientific awards, including the Rey Jaime I Award of Investigation in New Technologies, the National Juan Carlos I King Award of Scientific-Technical Investigation, and the Van Arkel Chair of Leiden University.

that can be functionalised or that are obtained from biomolecules, such as ferritin, and materials such as graphene are the main chemical systems of interest for molecular nanoscience.

Chemists, physicists, biologists and engineers work together in nanoscience.

“The molecular approach of nanoscience begins with the study of simple molecular blocks, which cluster and eventually build nanostructures”, explained Coronado. Molecular nanoscience is based on the discovery and design of functional molecules and molecular nano-objects, followed by the use of processes such as molecular self-assembly and self-organisation to achieve the desired molecular and intermolecular organisations of such molecules and, finally, by the measurement of the physical and chemical properties of a single molecule and the determination of its practical applications (e.g., in molecular electronics, molecular spintronics, molecular sensors, medicine, and catalysis).

Paradigmatic examples

Professor Coronado explained that, at this moment in time, there exist characteristic examples of each of these stages or phases of the molecular approach to nanoscience.

For the nanoparticle design phase, the speaker used the example of magnetic nanoparticles. One way of designing this type of nanoparticle is by using a natural biomolecule such as ferritin. Ferritin is the protein that stores iron in animals and plants; it measures 12 nm in diameter and its interior space contains a nanoparticle composed of iron atoms. The iron oxohydroxide nanoparticle inside ferritin can be extracted by means of chemical treatment in solution. Apoferritin, a porous protein that can be used as a biomolecular nanoreactor, is thus obtained. This provides us with controlled-size nanoparticles which, moreover, are water-soluble and which, unlike bare metallic nanoparticles, do not form

aggregates. In this way, as Coronado demonstrated, “a metal ion can be included in its core, which penetrates thanks to the porous surface of this protein, together with a chemical reducing agent, which makes it possible to produce different types of metal particles (e.g., nickel and cobalt) and even magnetic nanoparticles”. What matters, in his opinion, “is that with this type of approach we can make any type of chemical reaction inside a molecule of this type, which opens up innumerable possibilities”.

“We can carry out chemical reactions inside a molecule, which opens up innumerable possibilities.”

What can nanoparticles that emerge from a molecular nanoreactor be used for? For Coronado, the next challenge is to organise these nano-objects on surfaces in a controlled fashion and with nanometric precision. In the short term, this would render it possible to design magnetic nanostructures; in the long term, such nanostructures could be of interest in nanoelectronics and nanomagnetism because they might make it possible to develop very high-density magnetic memories based on magnetic nanoparticles.

“Using the oxidation nanolithography technique with atomic force microscopy, a spot can be placed close to a silicon surface, which favours oxidation, creating points or lines of silicon oxide that can be generated with nanometric precision and size (10 nm)”, said Coronado, adding that, “we can selectively deposit the ferritin at these points”. This is possible because the silicon oxide traps (negative) electrons, while ferritin has a positive charge; thus, by electrostatic attraction, the ferritin only binds to areas containing the lines or silicon spots. Because this protein has already been charged



with a magnetic nanoparticle, this type of particle can easily be placed to serve as a magnetic memory bit in positions selected specifically by the investigators, explained Coronado.

The *spin-crossover* nanoparticles, which are bistable (they can go from being magnetic to non-magnetic, and vice versa), are but another example of the possibilities of nanoscience in nanoparticle design.

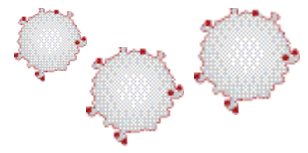
What is more, said Coronado, simple magnetic molecules measuring only one nanometre have also been designed; these could be developed into mononuclear species capable of storing memory with a single atom. One virtue of some of these bistable magnetic molecules is that, thanks to their form, they are capable of binding to certain target surfaces and can therefore self-assemble and self-organise; “hence, in this case, it is possible to have many aggregate and organised nanomolecules, each one measuring about one nanometre and with a magnetic state that we can manipulate”, said Coronado.

For Coronado, one of the practical applications that might be derived from this process of design and development of new nanoparticles is the creation of new very high-density magnetic memories. Because they are nanometric objects in which quantum mechanics begins to have a certain relevance, quantum effects arise; so that, in Coronado’s opinion, “these systems not only have applications as bits of memory, but also as quantum bits (qubits), which provide certain added potential advantages”. Nevertheless, in this sphere, the main challenge is to achieve single-molecule nanoelectronic/nanospintronic applications.

Besides molecules and nanoparticles, materials have already emerged from molecular nanoscience that have important electronic applications, such as periodically rippled graphene, superconductors and materials with solar organic cells, all of which are much easier to process and more flexible than silicon-based systems.

“The main challenge is to achieve single-molecule nanoelectronic/nanospintronic applications.”

Finally, in his summary, Coronado made a special, albeit brief, mention of organic light emitting diodes (OLED), diodes based on an electroluminescent layer composed of a film of organic components that react to a given electrical stimulation by generating and emitting light. “There are many different OLED technologies, as many as the great diversity of structures (and materials) conceived (and implemented) to contain and maintain the electroluminescent layer, and their applications vary according to the type of organic components used. This will be another important area of nanotechnological research in the future”, concluded. ■



Approaches for the risk assessment of nanotechnology

Teresa Fernandes

Centre for Nano Safety of the University Napier of Edinburgh

Professor Teresa Fernandes, expert in Nano Safety of the Centre for Nano Safety of the Napier University in Edinburgh, closed this cycle of conferences on a possible note of concern or caution amid so many breakthroughs and positive advances in nanotechnology.

Teresa Fernandes opened her presentation with a clear assertion: “it is true that nanotechnology provides society with multiple benefits through its applications, but there are also challenges in areas such as safety, particularly when this technology is applied to agriculture and food”.

Teresa Fernandes went on to offer her definition of nanotechnology as everything related to controlled design, characterisation, production and exploration of materials that have a nano size, i.e., structural dimensions below 100 nm. “The manipulation of materials with this minute size affords potential advantages, with possible practical applications of great interest due to the improvement in terms of catalysis, mechanical properties, optical properties, electrical conductivity, etc., but they should also lead us to consider some safety and precautionary measures”, said Fernandes.

According to Fernandes, owing to the great proliferation and diversity of nanomaterials in recent years, the difficulties associated with proper evaluation of their safety profiles have also increased. Competent authorities are aware of this reality, there being a widespread recognition that the safety of nanomaterials must be thoroughly studied and convincingly demonstrated

so they can be used in daily life. Fernandes noted that the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) is one of the most active institutions in this field; it drafts and periodically publishes reports that offer a detailed analysis of the risks that some of these nanomaterials may entail.

The current trend in nanotoxicology is to evaluate the risk based on two main variables, danger and exposure. As Fernandes explained, “a nanomaterial may be very dangerous, but if there is no exposure it will not lead to too many problems for society, and vice versa”. “Our objective is to maximise the potential of nanotechnology while minimising risk”, she added.

Biography outline

Teresa Fernandes is involved in studying and assessing the effects of pollution and nanomaterials on a wide variety of species. She is the principal investigator in ecotoxicology at the Centre for Nano Safety at Edinburgh Napier University as well as an independent scientific expert for the European Commission's Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. In addition, she serves as a scientific advisor for both the European Commission (risk assessment) and the ISO TC 229 Task Group on Nanotechnologies and Sustainability.

Dr. Fernandes is also a professor of environmental sciences at Edinburgh Napier University and a consultant for government groups and industry in the area of environmental impacts, monitoring, and recovery.



Teresa Fernandes

Thus, according to Fernandes, experts in nanotoxicity lay special emphasis on investigating all the possible routes of production and release of nanomaterials, because production and release are the main foci of exposure to the nanomaterials. Analyses are made of the phases of production, transport and storage and are carried through to the processes of inclusion of these products in a formulation, while the interaction of these materials with biological systems, their possible mixing with waste products, their relationship to chemical elements present in the environment and their exposure potential in human beings through the food chain are investigated.

“Our objective is to maximise the potential of nanotechnology while minimising risk.”

As Fernandes highlighted, the exhaustive study of the possible destination of nanomaterials in the human body is of particular importance. One of the main routes of body exposure to these products is the skin; however, exposure can also take place through injection, inhalation or ingestion. Ultimately, blood will be the main destination of the dermal route, as well as of exposure by injection, while the lungs will receive most exposure from the inhalation of air and the gastrointestinal tract most exposure from ingestion. Once in blood, these materials may be distributed to the main organs of the human body, giving rise to different effects.

The study of air contamination is one of the main areas of research of the Centre for Nano Safety, Fernandes said, as a great deal of its work targets the analysis of particles larger than 10 micrometres (PM_{10}). “It has been demonstrated, for example, that the increase in the levels of PM_{10} is associated with a marked reduction in pulmonary function, increased asthma attacks, more hospitalisations,

a higher death rate and a higher percentage of cases of cancer”, said Fernandes, who added that before the study of nanotoxicity became widespread, ultrafine particles (those with a diameter of less than 100 nm) were already assumed to induce greater toxicity and inflammation than other, larger breathable particles.

“ PM_{10} s, which are inhaled and penetrate easily in the human respiratory system, causes adverse effects on people’s health. This is due fundamentally to their capacity to penetrate deeper into the lungs and because they are composed of elements that are more toxic (such as heavy metals and organic compounds)”, she said. According to Fernandes, the bronchi are designed to expel materials that might be toxic, but, if the particles are very small, this task is more complicated and the body cannot always release and eject these products. “These small particles can therefore penetrate the pulmonary alveoli, from where they cannot usually be easily eliminated by the body (although the lymphatic system and/or mucociliary system can help in this), a situation that may become the focal point of an inflammatory process, since the epithelium can generate proinflammatory reactive species of oxygen”, she said.

“The nanoparticles can penetrate deep into the bronchi and reach the pulmonary alveoli where, due to their size, they cannot be easily expelled and thus give rise to an inflammatory process.”

According to Fernandes, the risk of pulmonary inflammation has been known since the nineties to rise significantly the smaller the particles. Different studies by the Centre for Nano Safety have confirmed these ideas, underlining the inversely proportional relation-

ship established in general between particle size and risk of inflammation. They have also shown that particle type is an essential factor in determining the risk of inflammation, because not all nanoparticles have the same capacity to induce this harmful effect.

According to Teresa Fernandes, “apart from size, there are many other physicochemical properties of nanoparticles which, together with their biological reactivity, impact the capacity to cause undesirable reactions in the human body”. These characteristics highlight size, shape, composition, load (which has an influence on molecular interactions), crystalline structure, solubility (which has a direct impact on the clearance process, the release of toxic parts and biopersistence), resistance (which also determines clearance, biopersistence and durability) and electrical conductance (fundamental for membrane potential and electrochemical gradients). Each of these characteristics will determine, to varying degrees, the most significant properties and the safety profile of the nanoparticles and therefore their applicability.

For Fernandes, one of the most significant characteristics of nanoparticles to be taken into account is their form or shape. “Nanotubes, for example, have a peculiar shape, since they present a high length/radius ratio (the radius is usually less than a couple of nanometres, although the length may be as much as 105 nm). Nanotubes are tubular structures whose diameter is on the order of a nanometre; they can be made of many materials (such as silicon), although generally the term applies to carbon nanotubes, which are an allotropic form of carbon such as diamonds, graphite or fullerenes. They have exceptional resistance, as well as excellent electrical and thermal conductivity qualities”, she explained.

The potential market for nanotubes may surpass one billion dollars by 2012. “It is assumed that they should not be more dangerous than graphite”, says Fernandes.

One material that deserves special consideration from the safety standpoint, according to Teresa

“Apart from size, there are many other physicochemical properties of nanoparticles which, together with their biological reactivity, impact the capacity to cause undesirable reactions in the human body.”

Fernandes, is asbestos. “This term refers to a group of fibrous metamorphic minerals comprised of double-chain silicates. Asbestos minerals have long and tough fibres that can be separated and are flexible enough to be cross-linked; they also resist high temperatures. Due to these special characteristics, asbestos has also been used for a wide variety of manufactured products, mainly in building materials, friction products, heat-resistant textile materials, packaging, packets and linings, individual protection equipment and paints; it is also even present in some foods. International medical agencies have determined that products related to asbestos cause cancer with high mortality and therefore, for some decades, its use has been forbidden in all the developed countries, although it is still used in some developing countries”, explained Fernandes. She added that the prolonged inhalation of these materials can lead to conditions such as asbestosis (reduced lung capacity), mesothelioma (a type of rare cancer of the thoracic or abdominal cavity) or lung cancer.

At the moment Dr. Fernandes’ team is investigating the possible analogy or parallelism between the properties of asbestos and other fibrous materials. She also mentioned that durability, the long/fine ratio and the presence of iron are three asbestos properties that have major consequences (biopersistence and damage cau-

“The carbon nanotubes can cause cell death and tissue damage because they cannot be eliminated by the macrophages.”

sed by the generation of reactive oxygen species) with clear negative biological impact (pro-inflammatory, elevated cell proliferation and genetic damage, giving rise to fibrosis and/or cancer processes).

At the Napier University of Edinburgh, Brown *et al.* conducted a detailed analysis of the safety of carbon nanotubes and their effects on the body, comparing the different types and sizes of these products; they confirmed that “longer particles create more biological problems, since the macrophages are incapable of eliminating them”, asserted Fernandes.

Fernandes also cited another study performed at this centre by Poland *et al.* and published in *Nature Nanotechnology* that compared the effects of nanotubes and other particles similar to asbestos when placed in the peritoneal cavity of mice; the results demonstrated greater pathogenicity of carbon nanotubes that are more fibrous and longer. According to Fernandes, this study showed that although phagocytosis can recognise, envelope and internalise the foreign materials that reach the body, a phenomenon of frustrated phagocytosis takes place when the substances are too long and too biopersistent to be eliminated by macrophages; this, moreover, is associated with an excessive release of reactive oxygen species and cell mediators such as proteases and cytokines, which may cause cell death and tissue damage. “The authors conclude that there is a worrying similarity between the effects induced by the longer nanotubes and asbestos” and it is true that, as Fernandes explains, “the longer nanotubes produce a greater inflammatory res-

ponse than the shorter ones, hence there is a close link between their length and their toxicity”.

In the opinion of Fernandes, many of these toxicological studies and the information generated by them can be used for investigation in ecotoxicology (environmental toxicology), showing that the form and the type of material are two essential factors in determining the possible toxicological mechanisms of nanomaterials. However, as Fernandes also says, “when we talk about the environment, we cannot generalise or translate findings from one medium to another”. In contact with the environment, the particles may undergo significant transformations, which may vary substantially depending on the medium in which they eventually accumulate, and therefore their toxicity may be modified.

A recent study by Gaiser *et al.*, cited by Fernandes, has shown, for example, that certain nanomaterials accumu-

“In contact with the environment, the particles may undergo significant transformations, which modify their toxicity.”

late inside water species such as the shrimp and cause an immediate physical effect; moreover, some nanoparticles are known not to simply accumulate inside these species, but rather to also become bound in organic fat. Another study by Navarro *et al.* demonstrated that some organic materials present in the environment can raise the stability of nanoparticles as well as their bioavailability, whereas others, such as salt ions, can promote nanoparticle aggregation, reduce their bioavailability or even restrict their interactions with the body.

With regard to risk and toxicity, Fernandes also referred to a study by Ford *et al.* showing that exposure

to certain nanoparticles is not the only factor that determines the risk of toxicity. Specifically, this study shows how, depending on the size of the nanoparticles, there is differential impact on the mortality of certain marine species, on their reproduction and on the possible appearance of disorders in their descendants and that the harmful effects (greater mortality and reproductive problems) are greater the smaller the particles of carbon black. “Exposure, but also size, are both crucial concepts for estimating the toxicity of nanoparticles”, emphasised the expert from the Napier University of Edinburgh.

In any case, as Fernandes clarified, “not all nanoparticles are equally toxic”. To clarify this point, she referred to a study by Gaiser *et al.* comparing the effects of different types of nanoparticles in several animal species and in human cells; this study showed that the toxicity of these particles in *Daphnia magna* depends on the type of material (greater toxicity of silver –Ag– than of cerium oxide –CeO₂–, for example), the size (silver nanoparticles are more toxic than micro-sized ones) and the aggregation status (disperse particles are more toxic than bound particles).

For Fernandes, at the moment there is no doubt as to the existence of a broad range of physicochemical characteristics that impact the toxicity of nanoparticles. Regarding systemic effects, she stated that the size and chemical surface of the nanoparticles are known to have a marked impact on cell uptake, that macrophages cannot eliminate components of extremely small size, and that the oxidative stress and inflammation that these particles induce are also closely related to their size; on the other hand, it has been verified that smooth form and greater length of fibres facilitates the appearance of pathogenicity. “It also now assumed that not all nanomaterials are equally toxic, although it is frequent that the toxicity of a model or species is replicated in another”, she said.

By way of conclusion, Fernandes summarised that “while we are far from understanding the dangers that nanoparticles may have for human health, and while we

“We need more time and, above all, new evaluation techniques to carry out an exhaustive analysis of the toxicity of these nanomaterials.”

also lack studies in this area, we do have some relevant information that can help us to take practical decisions. We need more time and, above all, new evaluation techniques to carry out an exhaustive analysis of the toxicity of these nanomaterials”.

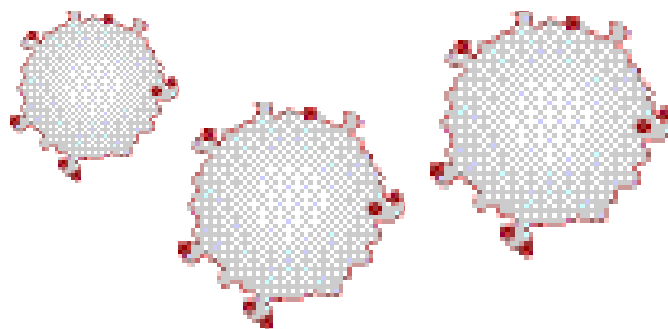
To make satisfactory progress in this field, experts in nanomaterial safety call for closer and greater collaboration between manufacturers and users. “We need to know what particles are being used and in what products, what properties are known of these nanoparticles (size, composition, etc.) and the most common routes of exposure (inhalation, intake, the dermal route, etc.)”, asserted the speaker. In her opinion, “all this available information may permit a suitable assessment of the control of exposure and risk and the design of experimental approaches to evaluating exposure and the associated dangers. Predictive models may be generated to help to estimate the risk of a given material, and the cell types, species, objectives and the most suitable doses of particles for every case may be chosen”.

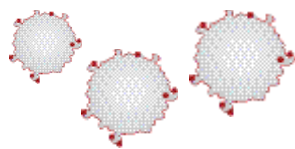
The path to be followed in the coming years, according to Fernandes, should be driven by clear premises: “prioritise categories/groups of nanomaterials, use reference materials, agree to standard methodologies to analyse exposure, establish the cause-effect relationship of different nanomaterials, evaluate the environmental destination of these products and their transfer through the environmental system, analyse the life cycle of these particles and, particularly, focus on the study of exposure. This will render it possible to know with greater precision what nanoparticles can be used safely in practical applications”, concluded Fernandes. ■

discussion

Moderator:
Peter Rodgers

Round table:
*Mauro Ferrari, Andreas Berger, Eugenio Coronado and
Teresa Fernandes*





Discussion

Question: In your presentation, you said that the acceptance of nanotechnology in society depended on or was influenced by religious beliefs or the gender of the interviewee; in what specific sense did you find this to be true?

Peter Rodgers: Different studies have shown that men and women accept nanotechnology differently. Religious and political beliefs are a factor that impact opinions on this science. More specifically, different social surveys have shown that nanotechnology is more poorly accepted in more religious countries than in more secular countries or those in which atheism is more frequent; in these surveys, the most religious countries are, in this order, the United States, Ireland, Italy and Spain, whereas Germany, Denmark and France are among the least religious ones.

Question: What are the main limitations in applications of nanoparticles in the generation of fuel cells? Do they depend mainly on the problems posed by hydrogen processing?

Eugenio Coronado: Fuel cells are undoubtedly one of the main applications of nanomaterials. The problem lies fundamentally in the



Dr. Berger, Dr. Ferrari y Dr. Coronado during the discussion.

specificity of the connection of the hydrogen with the material; from this standpoint, it is not necessary to use a porous material, as we can also have another more compact material. One of the challenges we still face is finding a material capable of storing hydrogen. Our centre is testing different types of materials and we have even been able to demonstrate that some of them can attract hydrogen, whereby it is possible to significantly increase storage efficiency; others, on the other hand, are investigating the possibilities offered by some porous materials in these cases.

Question: There has been no mention of nanomachines at this forum. What may we expect in this field, particularly in terms of medical applications?

Mauro Ferrari: In medicine, it is fundamental to conduct further studies on the possible uses of nanotools in laboratory research, but for the moment there are no real applications nor are any expected in the coming decades.

Question: What is the role of the theory of simulation in your experiments?

Mauro Ferrari: In my case, it is fundamental. Not only is it an essential theory, but also it is necessary to progress in our work. I recently published a leading article which addressed the transcendence of mathematics in nanotechnology. With so many parameters to handle and evaluate, the support of a mathematician is indispensable. This theory allows us to choose a path, since we have many options and



Peter Rodgers, editor of *Nature Nanotechnology*, moderating the debate.

cannot afford to conduct millions of experiments to find a result; we are obliged to choose the best possible alternatives, and for this purpose it is very important that we have the help of mathematics and the theory of simulation. Many of the ideas behind the structures currently being used have been tested in theoretical models, and only when they work is when we begin to make progress in the production of the materials.

Question: What is your opinion on the use of nanotubes in medicine?

Mauro Ferrari: The use of nanotubes in medicine is highly unlikely; hence it is absurd to alarm the population by informing them about the possible negative effects that may be caused by the use of these resources in medicine. On the other hand, I believe that the use of nanotubes in industrial applications is feasible, and in these cases, it is

logical to worry about their possible impact on the environment and on people.

Teresa Fernandes: Some of these materials, such as the nanotubes, are already being used at the industrial level. Although injecting nanotubes into a mouse might not appear to constitute a real exposure in a medical context, if they reach the bloodstream they may cause problems. Moreover, I think it is also important that we insist on studying the mechanistic effects.

I think that the study of the safety and possible side effects of nanotubes in medicine is well justified.

Question: What is the current and future role of nanometrology in obtaining repeatable results and facilitating standardisation?

Teresa Fernandes: Nanometrology is the science of measurements made on the scale of 10^{-9} units of measurement. Traditionally, this discipline has been regarded as and focused on as a precision manufacturing technology; however, its role has currently changed to a key role in the development of emerging technologies applied to medicine, electronics, energy and space investigation. This field has made rapid progress in recent years, particularly in standardisation processes.

Andreas Berger: Without metrology, there would be no nanotech-

nology. In the specific case of nanotechnology applied to information, it is clear that many of the products used in this field could not have been developed successfully without the participation of nanometrology. The later we detect the presence of a defect, the more expensive the finished product will be; that is why we try to use the smallest scale to study and check, using these dimensions, if things work the way we think they should.

Question: Is nanotechnology opening up any path for the study of electricity storage?

Eugenio Coronado: Yes, a lot of work is being done on the discovery of new electricity storage devices, particularly in the design and creation of new batteries. If we can control the production of our material at nanoscale, we will have made a lot of headway. At our centre, we consider that nanotechnology could help to create batteries in which all the components are electroactive, thus multiplying energy storage possibilities. We are also working on the creation of super-condensers. However, moreover, nanotechnology can also help us to optimise energy saving in different applications.

Question: Could genetic engineering systems be used as a kind of factory for nanomaterials?

Eugenio Coronado: Biological systems have traditionally manufactured useful products for men, such as diesel. But nature is also capable of producing nanomagnets and we even have magnets in our body that allow us to control many processes. Nanomaterials that come from nature have outstanding benefits, particularly if we take into account the fact that nature itself is capable of producing nanomaterials with a form and/or complexity that is impossible to equal or imitate artificially through chemistry. If natural substances or animals that produce nanomaterials were used, we would obtain great advantages and would have nanoparticles with more useful forms.

Question: At your centres, do you have any preventive system in place to avoid possible potential risks derived from the handling of these nanomaterials?

Mauro Ferrari: Yes, of course. It is a very important aspect and we have to address it. In medical applications, there is no doubt that we work in a very controlled environment and that strict controls are applied from the beginning to the end of the research process. We are committed to the implementation of preventive working measures to guarantee the safety of people who work on



Teresa Fernandes, Andreas Berger and Mauro Ferrari during the discussion.

the development of nanotechnology applied to medicine. These measures are similar to those already in place in biological and pharmaceutical laboratories, and, for example, in the manufacture of microchips.

Teresa Fernandes: Countries must implement and generalise all these protection and prevention systems, particularly in industries such as pharmaceuticals. In the United Kingdom, they have implemented, for example, measures and standards on how to use nanoparticles in an experimentation laboratory, minimising worker exposure and guaranteeing safety in the waste disposal process. Any new situation requires new preventive control and safety measures that allow us to enjoy the advantages of progress, minimising its possible negative impact or risk. ■

En 1959 el gran físico y Premio Nobel Richard Feynman propuso por primera vez fabricar productos en base a un reordenamiento de átomos y moléculas, lo que conferiría a los nuevos materiales propiedades de mayor dureza, resistencia y velocidad. Nació la Nanociencia y se empezó a hablar de Nanotecnología. Hubo que esperar varios años para que el avance en la técnica, logrado en los años ochenta, hiciera posible observar los materiales a escala atómica y manipular sus átomos. Hace una década comenzó el despegue de este nuevo campo y hoy existen miles de productos generados por la nanotecnología, aplicados a campos tan diversos como la medicina, la agricultura, la industria aeroespacial o las telecomunicaciones. Su impacto en la vida aún parece una historia de ciencia ficción para muchos: fármacos que funcionan a nivel atómico, microchips que diagnostican enfermedades, generación de fuentes de energía inagotable o combate de plagas son sólo algunos de los campos con un potencial revolucionario.

¿En qué punto se encuentran sus aplicaciones prácticas? ¿Cuánto hay de realidad y cuánto de ciencia ficción? ¿Está ya incorporada la nanotecnología como un nuevo campo multidisciplinario estrechamente vinculado a la sociedad? ¿Se está aplicando ya o se aplicará en breve para resolver problemas más urgentes como el acceso a los recursos energéticos, agua o alimentos? E, igualmente, ¿qué riesgos plantean los nanomateriales para el medio ambiente y la salud humana? ¿Cuáles los riesgos de las aplicaciones en nanotecnología militar?

In 1959 the great physicist and Nobel laureate Richard Feynman proposed for the first time to manufacture products based on an atom and molecule rearrangement, conferring to the new material properties such as higher hardness, strength and speed. Nanoscience was born and everybody started talking about Nanotechnology. We had to wait several years for a step forward in technology, achieved in the eighties, to observe atomic-scale materials and to manipulate their atoms. A decade ago this new field began to take off and now there are thousands of products generated by nanotechnology and applied to fields as diverse as medicine, agriculture, aerospace and telecommunications. Its impact on daily life still seems a science fiction story: drugs that work at the atomic level, microchips to diagnose diseases, generation of inexhaustible energy sources or pest control are just some of the fields with a revolutionary potential.

At what stage are its practical applications? Is it closer to reality or science fiction? Has nanotechnology been incorporated as a new multidisciplinary field closely related to society? Is it being already implemented to the most urgent problems such as the access to energy resources, water or food? And equally, what nanomaterials can be a hazard for the environment and human health? What are the risks of applications in military nanotechnology?

