



Artículo de revisión

Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas

Marcela Gómez Garzón MSc^a

Therapeutic uses of nanomaterials and nanoparticles

^aFundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bacterióloga, Universidad de los Andes, Microbiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

La síntesis de nanomateriales y nanopartículas para usos médicos ha llevado a la generación de la nanomedicina, rama de la nanotecnología que permite diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades y traumatismos, aliviar el dolor, preservar y mejorar la salud humana utilizando herramientas y conocimientos moleculares del cuerpo humano. Este artículo revisa las aplicaciones actuales y futuras de los nanomateriales en áreas biomédicas y presenta los riesgos de toxicidad que se podrían generar por su uso indiscriminado.

Palabras clave: nanomedicina, nanomateriales, nanopartículas.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

The synthesis of nanomaterials and nanoparticles for medical uses has given rise to nanomedicine, a branch of nanotechnology that allows for the diagnosis, treatment and prevention of diseases, easement of pain, and maintenance and improvement of human health, using molecular tools and knowledge of the human body. This article reviews the current and future applications of nanotechnology in the area of biomedicine and presents the risks of toxicity that could arise through its indiscriminate use.

Key words: nanomedicine, nanomaterials, nanoparticles.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 4 de 2018
Fecha aceptado: junio 15 de 2018

Autor para correspondencia:
Marcela Gómez Garzón
mgomez@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/ReperMedCir.v28.n1.2019.871

INTRODUCCIÓN

La ciencia de la nanotecnología incluye la síntesis, diseño, caracterización y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a una escala de 1-100 nanómetros. Se inició en los años 80 y se caracteriza por ser transdisciplinaria al involucrar cinco áreas fundamentales: minerales y agroindustria, dispositivos médicos y salud, energía y medio ambiente, materiales y fabricación, electrónica, e información y comunicaciones. Las ciencias que más han aprovechado sus avances son la informática, la medicina, la biología y la construcción.¹

Las nanopartículas (NPs) son estructuras con dimensiones similares en tamaño a muchas moléculas biológicas y su utilización llevó al desarrollo de la nanomedicina, rama de la nanotecnología que permite diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades y traumatismos, aliviar el dolor, preservar y mejorar la salud humana, utilizando herramientas y conocimientos moleculares del cuerpo humano.^{1,2} En 2003 se desarrolló la nanotaxonomía, clasificación que agrupa los avances de la nanomedicina y permite entrever sus múltiples aplicaciones (**figura 1**).³

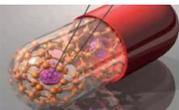
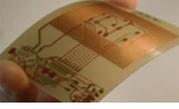
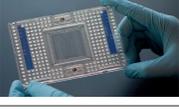
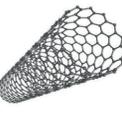
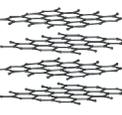
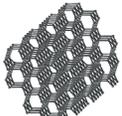
	BIOFARMACIA - Liberación de principios activos - Terapia génica - Descubrimiento de nuevos fármacos
	MATERIALES IMPLANTABLES - Reparación tisular y reemplazo - Materiales estructurales de implante
	DISPOSITIVOS IMPLANTABLES - De evaluación y tratamiento - Sensoriales
	HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS - Pruebas genéticas - Sistemas de imagen
	AYUDAS QUIRÚRGICAS - Robots quirúrgicos - Instrumentos inteligentes

Figura 1. Taxonomía de la nanomedicina.

Los nanomateriales presentan diferencias en su naturaleza física, química y biológica. Existen múltiples clasificaciones para los nanomateriales, siendo más utilizada la basada en el número de dimensiones, característica que generó cuatro grupos. Algunos representantes de los nanomateriales y sus aplicaciones actuales y futuras en nanomedicina se presentan en la **tabla 1**.³

Hoy en día, los nanomateriales se utilizan mundialmente para mejorar los tratamientos y la vida de los pacientes que sufren

Tabla 1. Clasificación de los nanomateriales de acuerdo con sus dimensiones (imágenes creadas por Michael Ströck. GNU Free Documentation License)

Estructura	Nanomateriales	Estimulación celular y diagnóstico celular	Investigación biológica
Cero dimensional (0D) 	Fullerenos	Manipulación y control ADN	Encapsulación de drogas
	Nanopartículas	Biosensores y biodetección	Encapsulación de drogas
	Puntos cuánticos (Qdots)	Imágenes. Laboratorio en un chip	Nanoterapéutica
Unidimensional (1D) 	Nanotubos	Robots endoscópico y microscopios	Manipulación y control de enzimas
	Nanocables y nanofibras	Imágenes biomoleculares	Farmacogenómica
	Fibras poliméricas	Microscopio de sonda de barrido	Biología sintética y primeros nanodispositivos
	Monocapas	Ensayos intracelulares (sensores/reporteros)	Células artificiales y liposomas
Bidimensional (2D) 	Nanorecubrimientos	Chips celulares	Nanobiología
	Películas poliméricas	BioMEMS implantados, chips y electrodos. Ayudas sensoriales (retina artificial)	Ingeniería de tejidos. Nanobiotecnología
	Policristales	Simuladores celulares	Nanociencia en ciencias de la vida
Tridimensional (3D) 	Nanobolas	Aplicaciones diagnósticas y defensa	Enzimas artificiales y control enzimático
	Nano códigos de barras	Sistemas de detección bacteriana	Medicina molecular
	Materiales nanoestructurados	Manipulación ADN, secuenciación, diagnóstico	Liberación de drogas

diferentes enfermedades incluyendo cáncer de ovario y de seno, afecciones renales, infecciones microbianas, colesterol elevado, síntomas menopáusicos, esclerosis múltiple, dolor crónico, asma y enfisema, entre otras. El éxito de los nanomedicamentos disponibles en la actualidad radica en la capacidad para superar algunas de las dificultades experimentadas por las moléculas de los fármacos. En algunos casos los medicamentos tienen poca solubilidad en agua y el cuerpo humano se esfuerza por absorber lo suficiente para tratar la afección. En otras ocasiones la molécula se absorbe bien pero el cuerpo la elimina antes de que haya tenido el tiempo suficiente para proporcionar un beneficio. Además los medicamentos pueden causar efectos secundarios debido a mala administración en el sitio real de la enfermedad. Las nanomedicinas juegan un papel importante al asegurar que el medicamento entre en el cuerpo permanezca en él por períodos largos y se dirija de manera específica a las áreas que necesitan tratamiento.

El objetivo de esta revisión es brindar un panorama de las diferentes aplicaciones biomédicas de los nanomateriales, incluidas las nanopartículas, y presentar los riesgos de toxicidad con el fin de complementar el proceso formativo que apoya la creación de la maestría en bioingeniería y nanotecnología de la Universidad Central y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud de Bogotá.

APLICACIONES GENERALES

Las aplicaciones médicas de los nanomateriales revolucionan el cuidado de la salud al generar herramientas para diagnosticar y tratar las enfermedades desde dentro del cuerpo, a nivel celular o molecular. Para realizar el diagnóstico temprano se implementaron nanodispositivos utilizados como agentes de contraste y tintes fluorescentes en la imagenología, gracias a sus características químicas y físicas que les confieren mejor dispersión óptica, buena biocompatibilidad y la capacidad de unirse a diferentes ligandos, lo cual los convierte en dispositivos con múltiples funciones pues se unen a las células blanco, generan la imagen para el diagnóstico y transportan medicamentos, permitiendo un tratamiento específico y eficiente. Aunque se ha logrado un notable progreso en el uso de nanopartículas para imágenes de superresolución y seguimiento de una sola molécula, todavía existen limitaciones importantes, como son el tamaño relativamente grande de las nanopartículas y su complejidad química de superficie, características que dan lugar a dificultades en la administración intracelular dirigida y en el marcaje específico de dianas subcelulares.⁴

APLICACIONES PRÁCTICAS FUTURAS

Son múltiples las nuevas aplicaciones de los nanomateriales en el campo médico, las investigaciones se han basado principalmente por su actividad antimicrobiana, ser moduladores de angiogénesis, su utilidad en la producción de vacunas, por la actividad antiinflamatoria, regeneración ósea y dental, uso en biosensores y para terapia tumoral (figura 2).

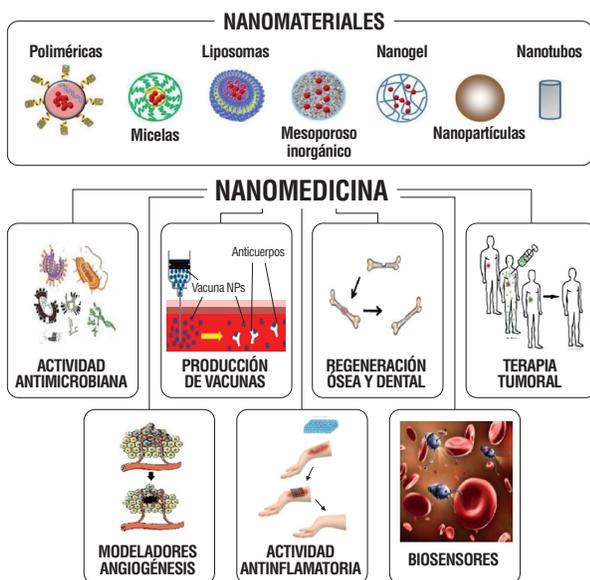


Figura 2. Aplicaciones de nanomateriales en nanomedicina.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Las nanopartículas (NPs) presentan mecanismos de acción microbicida totalmente diferentes a los antibióticos tradicionales, proporcionando así una nueva alternativa ante la creciente resistencia.⁵ Entre las NPs que han demostrado tener propiedades microbicidas las más importantes son las de plata, óxido de zinc, cobre y óxidos de hierro. Diferentes estudios han llevado a proponer que las NPs destruyen los microorganismos por tres mecanismos: el estrés oxidativo, la liberación de iones metálicos y los mecanismos no oxidativos.

Las NPs gracias a su tamaño pueden atravesar la membrana celular y llegar al medio intracelular bacteriano, donde generan un gran desbalance oxidativo elevando los niveles de especies reactivas al oxígeno (ROS) que degradan los componentes esenciales de las células bacterianas, responsables del mantenimiento de las funciones fisiológicas y morfológicas de las mismas, además generan daño a nivel de membrana y DNA produciendo así la muerte.⁶ En el segundo mecanismo los iones metálicos son liberados de las NPs y son absorbidos a través de la membrana, donde se altera el pH generando después la interacción con algunos de los grupos funcionales químicos, induciendo el daño en la actividad enzimática, cambios en la estructura celular y luego daños fisiológicos.⁷ Por último, los mecanismos no oxidativos se relacionan con la cantidad de ROS asociados con las proteínas, que no se ven aumentados pero que sí provocan una disminución en el metabolismo energético de aminoácidos, carbohidratos y nucleótidos (figura 3).⁸

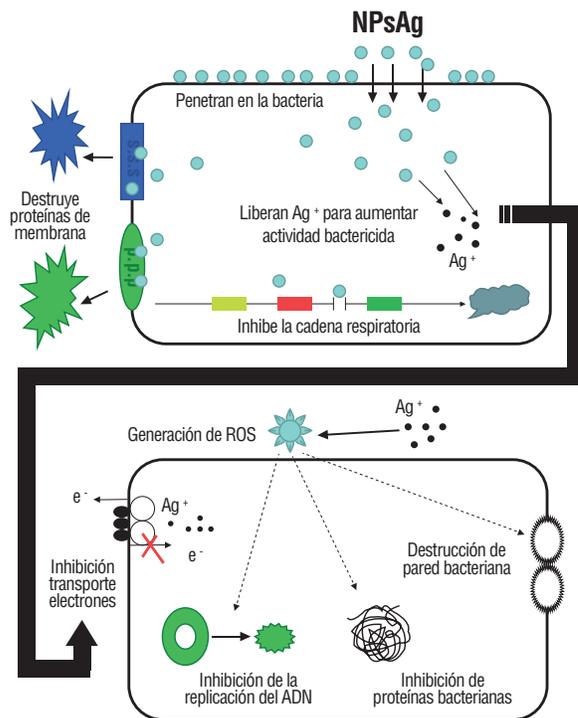


Figura 3. Mecanismos de acción de nanopartículas en bacterias.

Los biofilm son un problema médico importante, este tipo de ecosistema protege las bacterias patógenas contra los antibióticos y es una de las principales causas de desarrollo de infecciones crónicas. Además, las infecciones peri-implantes se caracterizan por la destrucción inflamatoria de los tejidos de soporte como resultado de la formación de biofilm en la superficie del implante. Se ha demostrado que al adicionar NPs a implantes se evita la formación del biofilm, gracias a que las NPs se transfieren, adhieren y penetran a través de la superficie del biofilm hacia los microorganismos, dañan la fisiología celular, desnaturalizan las proteínas, inhiben la actividad de las enzimas y evitan la replicación del ADN y la funcionalidad de los ribosomas.⁹

También se ha demostrado la acción de NPs contra hongos miceliales y levaduras, así como su sinergismo al ser adicionadas a nistatina y clorhexidina. También se ha observado la inhibición de la replicación en virus de hepatitis B, del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus influenza tipo 3 y herpesvirus tipos 1 y 2.^{10,11} El resultado de estas investigaciones será la generación de nuevos sistemas para los microorganismos más difíciles tratar.

MODULADORES DE ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, controlado por señales químicas pro y antiangiogénicas, cuyo desequilibrio provoca una angiogénesis anormal, que está asociada con múltiples enfermedades. La terapia génica se ha convertido en una alternativa mediante la introducción de ácidos nucleicos exógenos que expresan o silencian los agentes blancos, con lo que se genera neovascularización en ambas direcciones. Se han investigado numerosas NPs de liberación génica no viral para administrar genes de interés para los tejidos isquémicos en la angiogénesis terapéutica. Los genes codifican proteínas que estimulan la transducción de señales angiogénicas, pero su uso clínico se ha visto obstaculizado por problemas relacionados con la seguridad, la eficacia del suministro y el efecto terapéutico. Existen reportes de ensayos clínicos y preclínicos de NPs para la isquemia, la regeneración de tejidos, el cáncer y la degeneración macular húmeda relacionada con la edad.^{12,13}

PRODUCCIÓN DE VACUNAS

El propósito principal de la vacunación es introducir un antígeno a partir de un virus o una bacteria, que provoque una respuesta humoral en el cuerpo, con esto se logra estimular el sistema inmunológico y desarrollar inmunidad específica (anticuerpos) contra un patógeno dado, sin causar la enfermedad asociada con ese microorganismo. Las NPs juegan un papel importante como adyuvantes, reduciendo la toxicidad, potencializando la actividad inmunogénica y proporcionando estabilidad de la vacuna durante su almacenamiento. Además

tienen un gran futuro como portadores en el desarrollo de una gran diversidad de vacunas totalmente sintéticas.

En la actualidad se trabaja en el desarrollo de vacunas para VIH, encefalitis transmitida por garrapatas, hepatitis, parvovirus, virus sincitial respiratorio, virus influenza A, enterovirus y coronavirus¹¹; también para bacterias como *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pestis*, *Clostridium tetani*, *Burkholderia mallei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium tuberculosis*, y parásitos como *Plasmodium falciparum* y *Leishmania sp.*^{14,15}

Las vacunas contra el cáncer han mostrado una alta especificidad para las células tumorales y memoria inmunológica duradera que evite las recurrencias, y así lograr prevenir (profiláctica) o bien tratar el cáncer establecido (terapéutico). Las vacunas terapéuticas contra el cáncer, también llamadas inmunoterapia activa, trabajan para que el sistema inmunológico de un paciente pueda erradicar solo las células cancerosas.^{16,17}

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Los síntomas comunes de los trastornos artríticos incluyen dolor e inflamación. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo principal aliviar rápido los síntomas siendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) los más usados. Parekh y col. desarrollaron gránulos auto nanoemulsificantes (SNEGs) de meloxicam para mejorar la solubilidad del medicamento y posteriormente la velocidad de disolución, con lo que se busca un comienzo de acción más rápido.^{17,18}

La respuesta inflamatoria es una parte importante de la cicatrización de heridas. Los diversos mediadores inflamatorios se secretan para ajustar el proceso de cicatrización dentro de las heridas.¹⁹ Las NPs se han incorporado en los vendajes para crear materiales inteligentes que promueven la cicatrización de heridas a través de sus propiedades antimicrobianas, así como selectivas anti-inflamatorias y pro-angiogénicas. Además, las NPs afectan la cicatrización de heridas al influir en el depósito y el realineamiento del colágeno y permitir así la regeneración de la piel y la cicatrización de heridas.²⁰

REGENERACIÓN ÓSEA Y DENTAL

El cemento óseo se utiliza para fijar prótesis articulares en cirugía de reemplazo de rodilla o cadera, rellenando el espacio entre el implante y el hueso. Desafortunadamente se ha observado la presencia de infecciones relacionadas con el procedimiento, pero al adicionar NPs al 1% al cemento se logra inhibir por completo la proliferación de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Acinetobacter baumannii*.⁶ También se han usado NPs con polietileno de peso molecular ultra alto para la fabricación de componentes para reemplazo de articulación total, encontrando que las NPs reducen el desgaste del polímero.²¹

Las NPs también tienen aplicaciones en materiales dentales. Así, compuestos de resina que contienen NPs presentan un efecto antibactericida contra *Streptococcus milleri*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.²² Al trabajar resina para rellenos implantados que contienen NPs se genera liberación de los iones de plata con efectos antibacterianos sobre estreptococos orales. Las NPs en adhesivos dentales son también muy eficaces contra los estreptococos sin afectar el adhesivo, permitiendo su uso en tratamientos de ortodoncia.²¹ La presencia de bacterias en la boca genera la formación de biofilm sobre las prótesis maxilofaciales, aumentando la inflamación del tejido que las rodea. La adición de dióxido de nanotitanio unido a las prótesis dio como resultado efectos antibacterianos después de la exposición de un láser infrarrojo, ya que este tipo de NPs son fotoactivadas por la luz.^{23,24}

BIOSENSORES

Los nanosensores se definen como dispositivos para la detección cuantitativa o semicuantitativa de radiación, fuerzas, productos químicos o agentes biológicos, y una parte del dispositivo funciona a nivel de nanoescala. Esto puede venir en forma de una molécula, proteína, micro/nanopartícula, célula o microchip. Las células se pueden marcar usando nanosensores que emiten señales para identificar la ubicación de la célula, el estado y la función de una manera simple, rentable y no genética.^{25,26}

Los nanosensores son capaces de detectar y medir diferentes fenómenos a escala nanométrica y pueden utilizarse tanto para detectar enfermedades bien conocidas en su fase temprana, como para proporcionar nuevas informaciones sobre los procesos biológicos que no pueden ser observados a nivel macroscópico.²⁷

Se han diseñado implantes para detectar el daño cardíaco y sensores in vivo de la apoptosis de células cancerígenas, que han permitido el conocimiento de los múltiples estados de las enfermedades. El mayor potencial de la detección in vivo se generó con la aprobación clínica de monitores continuos de glucosa in vivo para pacientes con diabetes. Estos dispositivos han sido clínicamente validados para mejorar el control glucémico mediante la monitorización continua de la glucosa en el líquido intersticial de los pacientes.²⁵

Los nanomateriales de carbono con un tamaño de 10 nm (o menos) se llaman puntos cuánticos de carbono (CQD), presentan inercia química, buena biocompatibilidad, emisión multicolor dependiente de la excitación, alta fotoestabilidad, permeabilidad celular superior, buena solubilidad en agua y capacidad de modificación superficial. Los CQD son usados para el monitoreo de diversos materiales y parámetros, incluyendo el hierro celular, el cobre, el ácido nucleico y el pH. Al ser biosensores de ácidos nucleicos, los CQD se utilizan para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades clínicas, determinar el perfil genético, la inocuidad de los alimentos y en estudios forenses.²⁸

TERAPIA TUMORAL

El desarrollo de tumores ocurre a nivel molecular cuando múltiples subgrupos de genes sufren alteraciones genéticas. Se desactivan los genes supresores de tumores o se activan oncogenes, lo que conduce a la proliferación maligna de células tumorales, infiltración de tejidos y disfunción de órganos. El microambiente tumoral tiene características particulares que pueden usarse para implementar estrategias terapéuticas basadas en las diferencias entre tejidos normales y tumorales, como son el pH, grado de oxigenación, expresión enzimática, activación/inactivación de genes y vascularización. Las nanopartículas multifuncionales mantienen su estructura mientras circulan en el cuerpo y al llegar al sitio del tumor son alteradas por estímulos tumorales únicos, que conducen a la liberación eficiente de fármacos, genes, agentes de contraste y otras moléculas funcionales, bien sea para la obtención de imágenes o para la terapia del cáncer a través de la focalización específica y la activación selectiva en el nicho celular. Su liberación controlada, la focalización específica y la biocompatibilidad convertirán a las NPs en la terapia personalizada en un futuro próximo. Sin embargo, todavía existen algunas limitaciones y se necesitan más datos para traducir los resultados obtenidos en modelos animales en aplicaciones para los seres humanos.^{16,29}

TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS

En los últimos 10 años, los efectos toxicológicos, ecotoxicológicos y genotóxicos de los nanomateriales han sido reportados en muchos estudios. La comprensión de los mecanismos de toxicidad, los efectos de acumulación a largo plazo y la relación dosis-respuesta todavía no son claros.^{30,31}

La toxicidad de los nanomateriales depende de factores relacionados con la toxicidad intrínseca del mismo, la dosis y composición, así como propiedades físico-químicas, tales como tamaño, carga superficial, rugosidad, estructura cristalina y forma. Los factores relacionados con la exposición son las vías de entrada en el organismo, la duración y frecuencia de la exposición, y la concentración ambiental. Los factores relacionados con el trabajador expuesto son la susceptibilidad individual, la actividad física en el lugar de trabajo, el sitio de depósito y la ruta que siguen los nanomateriales una vez que penetran en el organismo.^{32,33}

Los trabajadores encargados de la producción de los nanomateriales son los más expuestos a su toxicidad. Pueden entrar al cuerpo por vía respiratoria al ser inhalados, las partículas menores de 100 nm se difunden a otros órganos, mientras que las NPs de más de 300 nm se depositarán en el pulmón. Por vía dérmica penetran las moléculas inferiores a 40 nm, siendo más eficientes las formas redondas que las cilíndricas para depositarse en el estrato córneo de piel intacta.^{34,35}

Se ha evaluado el efecto de las NPs en diferentes modelos animales, por ejemplo al alimentar el camarón *Penaeus monodon* con dosis bajas de NPsAg se observó mayor supervivencia al comparar con el grupo control. Además, se descubrió que NPsAg tiene efectos tóxicos, causando lesiones embrionarias y reduciendo la supervivencia del pez cebra. En lombrices se observó que al adicionar NPs a la tierra se inhibía su crecimiento y reproducción.³⁶

Estudios en seres humanos sugieren que la inhalación de NPs y su llegada a la sangre están relacionada con eventos coronarios y arritmias. Aunque se desconocen los efectos reales en el sistema inmune, es preocupante el incremento del estrés oxidativo, la inflamación, el daño mitocondrial, la alteración de la fagocitosis y la generación de neoantígenos que podrían llevar a respuestas autoinmunes. Además, se ha observado genotoxicidad con alteración del ciclo celular y daño del ADN que provocaría otras alteraciones (**figura 4**).³⁷ Es necesario profundizar en los riesgos que provocaría el uso sistemático de los nanomateriales tanto en el medio ambiente como en el hombre, para desarrollar planes de acción que minimicen los posibles los efectos nocivos.

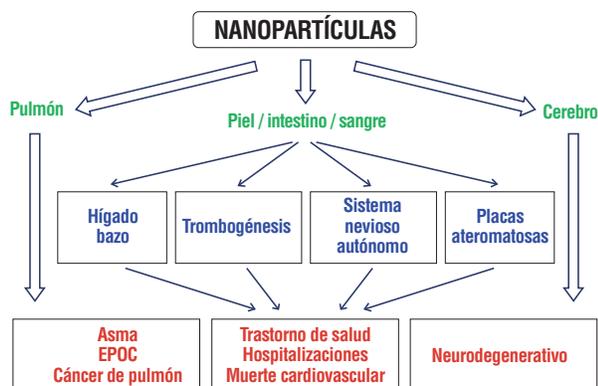


Figura 4. Efectos sistémicos sobre la salud de las nanopartículas en el cuerpo humano.

PRODUCCIÓN DE VACUNAS

Los avances de la nanotecnología en salud son enormes en las últimas décadas. La nanomedicina está dedicada al diseño de nuevos métodos de diagnóstico, sistemas de tratamientos y administración controlada de fármacos, sin olvidar su papel novedoso en regeneración de tejidos y órganos dañados. En pocos años todos estos avances serán implementados a la práctica clínica, generando muchos beneficios, pero es importante no olvidar los riesgos que traerá el uso sistemático de los nanomateriales en el hombre y en el medio ambiente.

En 1964, Isaac Asimov dijo “Lo que está por venir es maravilloso”, predicción apropiada para la nanomedicina. Nos espera un desarrollo vertiginoso en este campo y es deber de todos entrar a conocerlo. El nuevo reto de la comunidad médica es aprender del tema para poderlo aplicar.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Nanomedicine BSf. Nanoglossary. 2012; Available from: <http://www.britishsocietynanomedicine.org/n.html>
2. Stanley S. Biological nanoparticles and their influence on organisms. *Current opinion in biotechnology*. 2014;28:69-74. Epub 2014/05/17.
3. (Wolbring, G. The Triangle of Enhancement Medicine, Disabled People, and the Concept of Health: A New Challenge for Hta, Health Research, and Health Policy; Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Health Technology Assessment Unit: Edmonton, Alberta, Canada, 2006. pp. 93-95).
4. (Jin, D. Xi, P. Wang, B. Nanoparticles for super-resolution microscopy and single-molecule tracking. *Nature Methods*. 15, 415-423 (2018).
5. Kelkawi AHA, Abbasi Kajani A, Bordbar AK. Green synthesis of silver nanoparticles using *Mentha pulegium* and investigation of their antibacterial, antifungal and anticancer activity. *IET nanobiotechnology*. 2017;11(4):370-6. Epub 2017/05/23.
6. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*. 2017;12:1227-49. Epub 2017/03/01.
7. Xiu Z-m, Zhang Q-b, Puppala HL, Colvin VL, Alvarez PJJ. Negligible Particle-Specific Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles. *Nano Letters*. 2012;12(8):4271-5.
8. Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, Jimenez de Aberasturi D, de Larramendi IR, Rojo T, et al. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in biotechnology*. 2012;30(10):499-511. Epub 2012/08/14.
9. Sharvari S, Chitra P. EVALUATION OF DIFFERENT DETECTION METHODS OF BIOFILM FORMATION IN CLINICAL ISOLATES OF STAPHYLOCOCCI *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2012;3(4):724-33.
10. Singh P, Kim YJ, Zhang D, Yang DC. Biological Synthesis of Nanoparticles from Plants and Microorganisms. *Trends in biotechnology*. 2016;34(7):588-99. Epub 2016/03/06.
11. Yadavalli T, Shukla D. Role of metal and metal oxide nanoparticles as diagnostic and therapeutic tools for highly prevalent viral infections. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2017;13(1):219-30. Epub 2016/08/31.
12. Park HJ, Yang F, Cho SW. Nonviral delivery of genetic medicine for therapeutic angiogenesis. *Advanced drug delivery reviews*. 2012;64(1):40-52. Epub 2011/10/06.
13. Simon T, Gagliano T, Giamas G. Direct Effects of Anti-Angiogenic Therapies on Tumor Cells: VEGF Signaling. *Trends in molecular medicine*. 2017;23(3):282-92. Epub 2017/02/07.
14. Carabineiro SAC. Applications of Gold Nanoparticles in Nanomedicine: Recent Advances in Vaccines. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(5). Epub 2017/05/23.

15. Marques Neto LM, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. Role of Metallic Nanoparticles in Vaccinology: Implications for Infectious Disease Vaccine Development. *Frontiers in immunology*. 2017;8:239. Epub 2017/03/25.
16. Huang Y, Fan CQ, Dong H, Wang SM, Yang XC, Yang SM. Current applications and future prospects of nanomaterials in tumor therapy. *International journal of nanomedicine*. 2017;12:1815-25. Epub 2017/03/24.
17. Huo Y, Singh P, Kim YJ, Soshnikova V, Kang J, Markus J, et al. Biological synthesis of gold and silver chloride nanoparticles by *Glycyrrhiza uralensis* and in vitro applications. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2017:1-13. Epub 2017/04/05.
18. Parekh VJ, Desai ND, Shaikh MS, Shinde UA. Self nanoemulsifying granules (SNEGs) of meloxicam: preparation, characterization, molecular modeling and evaluation of in vivo anti-inflammatory activity. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017;43(4):600-10. Epub 2016/12/23.
19. Zia M, Gul S, Akhtar J, Haq IU, Abbasi BH, Hussain A, et al. Green synthesis of silver nanoparticles from grape and tomato juices and evaluation of biological activities. *IET nanobiotechnology*. 2017;11(2):193-9. Epub 2017/05/10.
20. Andreu V, Mendoza G, Arruebo M, Irusta S. Smart Dressings Based on Nanostructured Fibers Containing Natural Origin Antimicrobial, Anti-Inflammatory, and Regenerative Compounds. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2015;8(8):5154-93. Epub 2015/08/11.
21. Ge L, Li Q, Wang M, Ouyang J, Li X, Xing MM. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *International journal of nanomedicine*. 2014;9:2399-407. Epub 2014/05/31.
22. Magalhaes APR, Santos LB, Lopes LG, Estrela CRdA, Estrela C, Torres EM, et al. Nanosilver Application in Dental Cements. *ISRN Nanotechnology*. 2012;2012:6.
23. Aboelzahab A, Azad AM, Dolan S, Goel V. Mitigation of *Staphylococcus aureus*-mediated surgical site infections with ir photoactivated TiO₂ coatings on Ti implants. *Advanced healthcare materials*. 2012;1(3):285-91. Epub 2012/11/28.
24. Mazaheri M, Eslahi N, Ordikhani F, Tamjid E, Simchi A. Nanomedicine applications in orthopedic medicine: state of the art. *International journal of nanomedicine*. 2015;10:6039-53. Epub 2015/10/10.
25. Eckert MA, Vu PQ, Zhang K, Kang D, Ali MM, Xu C, et al. Novel molecular and nanosensors for in vivo sensing. *Theranostics*. 2013;3(8):583-94. Epub 2013/08/16.
26. Yeo DC, Wiraja C, Mantalaris A, Xu C. Nanosensors for regenerative medicine. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2014;10(10):2722-46. Epub 2015/05/21.
27. Guo H, Jornet JM, Gan Q, Sun Z. Cooperative Raman Spectroscopy for Real-Time In Vivo Nano-Biosensing. *IEEE transactions on nanobioscience*. 2017;16(7):571-84. Epub 2017/09/08.
28. Farshbaf M, Davaran S, Rahimi F, Annabi N, Salehi R, Akbarzadeh A. Carbon quantum dots: recent progresses on synthesis, surface modification and applications. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2017:1-18. Epub 2017/09/22.
29. Kang B, Kukreja A, Song D, Huh YM, Haam S. Strategies for using nanoprobe to perceive and treat cancer activity: a review. *Journal of biological engineering*. 2017;11:13. Epub 2017/03/28.
30. Calderon-Jimenez B, Johnson ME, Montoro Bustos AR, Murphy KE, Winchester MR, Vega Baudrit JR. Silver Nanoparticles: Technological Advances, Societal Impacts, and Metrological Challenges. *Frontiers in chemistry*. 2017;5:6. Epub 2017/03/09.
31. Laux P, Tentschert J, Riebeling C, Braeuning A, Creutzenberg O, Epp A, et al. Nanomaterials: certain aspects of application, risk assessment and risk communication. *Archives of toxicology*. 2018;92(1):121-41. Epub 2017/12/24.
32. (INSHT) INdSeHeeT. Seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales. España 2015. p. 62.
33. Ramos AP, Cruz MAE, Tovani CB, Ciancaglini P. Biomedical applications of nanotechnology. *Biophysical reviews*. 2017;9(2):79-89. Epub 2017/05/17.
34. Bakand S, Hayes A, Dechsakulthorn F. Nanoparticles: a review of particle toxicology following inhalation exposure. *Inhalation toxicology*. 2012;24(2):125-35. Epub 2012/01/21.
35. Gebel T, Foth H, Damm G, Freyberger A, Kramer PJ, Lilienblum W, et al. Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Archives of toxicology*. 2014;88(12):2191-211. Epub 2014/10/20.
36. Borase HP, Salunke BK, Salunke RB, Patil CD, Hallsworth JE, Kim BS, et al. Plant extract: a promising biomatrix for ecofriendly, controlled synthesis of silver nanoparticles. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2014;173(1):1-29. Epub 2014/03/14.
37. Viswanath B, Kim S. Influence of Nanotoxicity on Human Health and Environment: The Alternative Strategies. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2017;242:61-104. doi: 10.1007/398 2016 12.

