


Recibido: 01.06.2018 | Aceptado: 24.09.2018

Palabras clave: Biomedicina, liposomas y nanociencia.

Liposomas: nanoburbujas de lípidos con aplicaciones en biomedicina

GABRIELA NAVARRO TOVAR
gnavarro@conacyt.mx
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP
LUIS ALBERTO MALDONADO
ESTUDIANTE DE LA FACULTAD DE CIENCIAS, UASLP
MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ CASTILLO
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP



Si colocamos agua en un frasco de vidrio transparente y agregamos un poco de aceite de cocina, veremos que éste permanece en la superficie del agua sin mezclarse. Pero, ¿qué pasa si lo cerramos y lo agitamos? El contenido se vuelve turbio y pequeñas gotas de aceite se dispersan en el agua, aunque con el paso del tiempo volverán a separarse en dos capas. Los investigadores dedicados a las nanociencias y a la nanotecnología, pueden hacer que esas gotas de aceite sean burbujas de unos cuantos nanómetros, tan pequeñas como la diezmilésima parte de una célula roja (eritrocito) y que en su interior atrapen agua. Con esos tamaños nanométricos, la separación en dos capas se dificulta. Ahora imagina que ingieres esas burbujas de agua y aceite. Tomando en cuenta que sus componentes no son tóxicos para el cuerpo, la ciencia ha desarrollado sistemas de nanoburbujas de lípidos (como aquellos contenidos en aceites) o liposomas para utilizarlos como vehículos de sustancias bioactivas que las protejan y no sean solubles en agua, pero sí en aceite, o bien, que se degraden fácilmente. Los liposomas son uno de los ejemplos más exitosos de nanomateriales con aplicaciones en diversas áreas, como la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica.

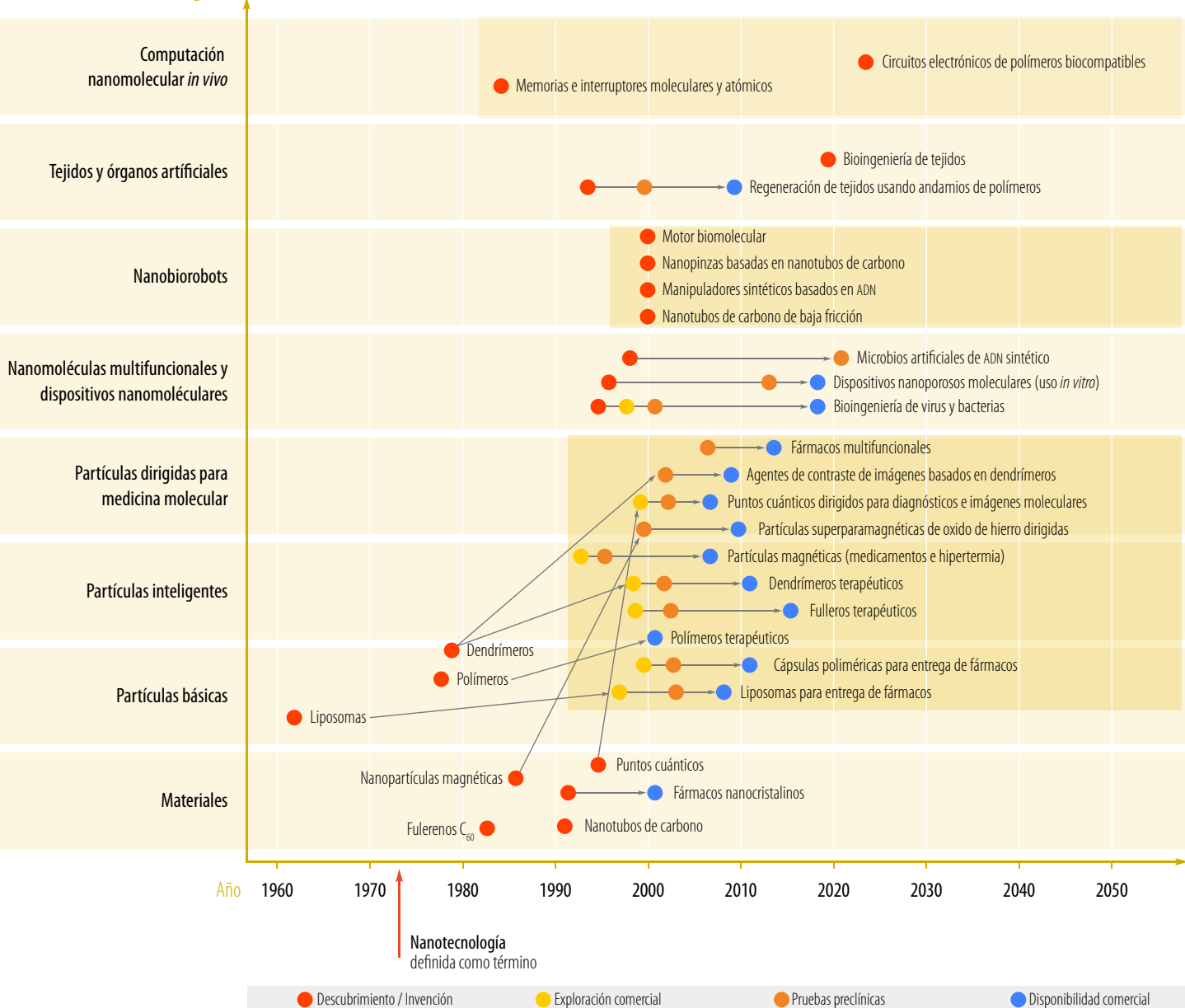
Para ponernos en contexto con los nanomateriales y los liposomas, recordemos que el desarrollo de estos materiales en escala nanométrica y sus potenciales aplicaciones inició entre 1960 y 1970. Investigadores como Richard Feynman, Norio Taniguchi y Erick Drexler pusieron en perspectiva el objetivo de las nanociencias y la nanotecnología. El conocimiento generado por dichas áreas de estudio, ha definido que las características físicas y químicas de las nanoestructuras les confieren importantes aplicaciones en el diseño de tecnologías de la comunicación y en la generación de energía. Es a partir de la década de 1990, que se planteó el uso de nanomateriales en

biomedicina para crear nuevos medicamentos y herramientas de diagnóstico. A la fecha, las mejoras en los métodos de síntesis y evaluación biológica de los nanomateriales ha permitido la obtención de novedosos y más complejos sistemas, desde nanopartículas hasta nanorobots, con lo que han surgido prototipos y productos nanotecnológicos comerciales (figura 1). Se espera que en las próximas décadas, estas investigaciones incrementen el número de tecnologías innovadoras disponibles al público para la detección temprana y seguimiento preciso de enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas, así como su tratamiento (Hulla, Sahu y Hayes, 2015).

Desarrollo de los nanomateriales y estructuras nanométricas desde 1960 hasta su proyección en el 2050

Este gráfico muestra la complejidad de la aplicación nanotecnológica desde materiales básicos como fullerenos, hasta computación nanomolecular *in vivo*. En la línea de tiempo se ubica la fecha de descubrimiento del material, así como los periodos en donde inician o continúan las pruebas clínicas, disponibilidad y explotación comercial.

Complejidad de la aplicación nanotecnológica



La biomedicina se apoya de la nanomedicina y en diversas referencias que se agrupan en un solo término: nanobiomedicina, considerada parte del grupo de las nanociencias para el estudio de nanomateriales en cuatro áreas: a) el nanodiagnóstico, para la

identificación de enfermedades desde sus etapas iniciales a nivel celular o molecular; b) la nanoterapia, en el diseño de nanovehículos de liberación controlada y biodirigida de fármacos; c) diseño de nanodispositivos terapéuticos, los cuales iden-

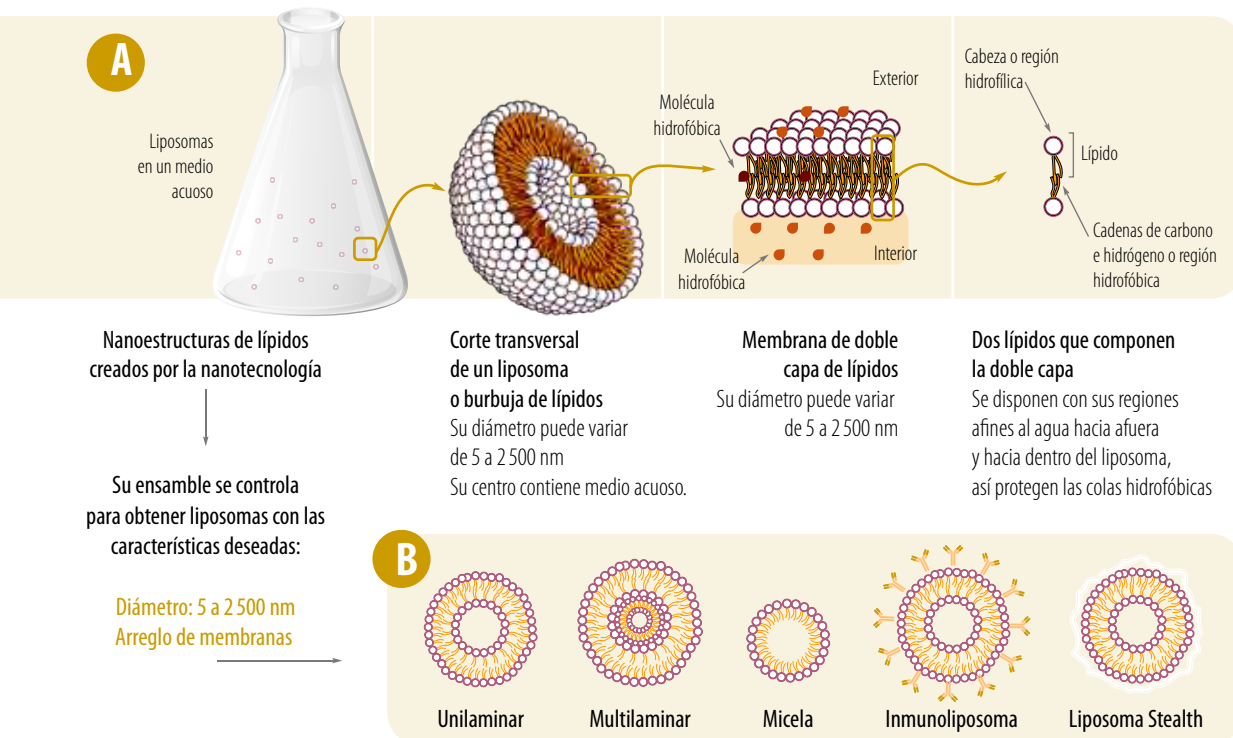
tifican una enfermedad y liberan de manera controlada el fármaco adecuado; y d) la ingeniería de tejidos o medicina regenerativa, para el cultivo de tejidos humanos aplicados a la reconstrucción o reemplazo de tejidos dañados.

El área con mayor número de investigaciones es la nanoterapia, en donde los nuevos sistemas de liberación dirigida de fármacos o sustancias bioactivas consisten en nanoestructuras que transportan el fármaco hasta la zona afectada y, solamente cuando reconocen esa zona, lo liberan como respuesta a un cierto estímulo. Para ello, es necesaria la previa encapsulación de los fármacos para que no actúen durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, de forma que mantengan intactas sus propiedades físicoquímicas y que se minimicen posibles efectos adversos en otras zonas del cuerpo. Una vez que el fármaco ha llegado a su destino, debe liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo, lo cual puede hacerse mediante una variación pH o un control preciso de la velocidad de degradación del nanomaterial. La nanotecnología y la nanomedicina han propuesto una

gran variedad de nanoestructuras, como nanopartículas metálicas, nanocápsulas de sílice, dendrímeros, liposomas, micelas, nanotubos de carbono, conjugados poliméricos y nanogeles. De esta diversidad de materiales, los liposomas son las nanoestructuras de mayor éxito comercial en biomedicina (Lechuga, 2011).

¿Qué son los liposomas?

Son análogos sintéticos de las membranas celulares. Su composición química puede ser controlada en el laboratorio y acorde a su potencial aplicación. Fueron descubiertos en 1961 por Alec Douglas Bangham y Robert Horne, quienes observaron que algunos lípidos forman estructuras membranosas cuando están en contacto con el agua (Bangham y Horne, 1964). En 1995, los liposomas se convirtieron en el primer nanovehículo para uso clínico aprobado



Nanoestructuras de lípidos creados por la nanotecnología

Su ensamble se controla para obtener liposomas con las características deseadas:

Diámetro: 5 a 2.500 nm
Arreglo de membranas

Corte transversal de un liposoma o burbuja de lípidos
Su diámetro puede variar de 5 a 2.500 nm
Su centro contiene medio acuoso.

Membrana de doble capa de lípidos
Su diámetro puede variar de 5 a 2.500 nm

Dos lípidos que componen la doble capa
Se disponen con sus regiones afines al agua hacia afuera y hacia dentro del liposoma, así protegen las colas hidrofóbicas

La figura B muestra cinco clases de liposomas.

Figura 2.

Estructura de los liposomas

La figura A muestra un corte transversal de un liposoma o burbuja de lípidos en donde se observa la membrana formada por dos capas de lípidos orientados con su cabeza región hidrofílica hacia el exterior y al interior del liposoma, mientras que las colas hidrofóbicas quedan atrapadas entre las regiones hidrofílicas. Además se observan los sitios de unión de otras moléculas hidrofílicas o hidrofóbicas en el liposoma.

por la Food and Drug Administration (FDA), en Estados Unidos de América, medicamento de nombre comercial Doxil, utilizado en la terapia contra el cáncer y cuyo principio activo es la doxorubicina.

Un liposoma es una estructura esférica con un centro acuoso delimitado por la membrana, que, a su vez, se constituye por una doble capa de lípidos. En la mayoría de los casos, los lípidos son cadenas continuas de átomos de carbono e hidrógeno con un grupo fosfato en el extremo (fosfolípidos). Los grupos fosfato son hidrofílicos, es decir, con alta afinidad al agua, por lo que se acomodan en la superficie exterior e interior de las membranas, mientras que las cadenas de carbono e hidrógeno son hidrofóbicas, es decir, repelen el agua y quedan acomodadas entre las dos líneas de fosfatos (figura 2A). Un ejemplo de fosfolípido es la fosfatidilcolina, una molécula que forma parte de membranas celulares y es ampliamente utilizada para ensamblar liposomas.

Los liposomas se diseñan con un tamaño definido en la escala micro-métrica y nanométrica, que es 100 a 1000 veces menor al diámetro de un cabello, respectivamente. Existen varias técnicas para obtenerlos, son conocidas como ensamblaje de liposomas, entre las que se encuentran: *a*) electroformación, que utiliza un campo eléctrico dirigido a una capa de lípidos para inducir su agrupamiento en estructuras denominadas liposomas gigantes, cuyo tamaño es de aproximadamente 20 micras (figura 3A), y *B*) rehidratación de membrana lipídica, que consiste en la adición de agua



En la biomedicina, los liposomas son las nanoestructuras de mayor éxito comercial

a una capa lipídica depositada en un recipiente y a la cual se le ha eliminado el solvente orgánico, por ejemplo, hexano. Posteriormente, se realiza una dispersión con ultrasonido para formar los liposomas (figura 3B).

Con esta técnica pueden obtenerse estructuras de una capa única de lípidos, conocidas como micelas, liposomas con una membrana llamadas unilaminares, mientras que los que contienen varias se denominan multilaminares. (figura 2B). Para definir el diámetro y número de membranas se puede variar la temperatura y concentración de lípidos. Tratamientos posteriores pueden integrar moléculas que modifiquen las propiedades de los liposomas. Por ejemplo, en la superficie pueden incorporarse anticuerpos, que son proteínas que reconocen moléculas específicas para la selección de células (por ejemplo, células tumorales). Estos liposomas se conocen como inmunoliposomas. Otra modificación es el recubrimiento con polímeros no tóxicos y afines al organismo, dando lugar a liposomas conocidos como *stealth*. Tanto los inmunoliposomas como los liposomas *stealth* (figura 2B), son estructuras con mayor biocompatibilidad y selectividad para los sitios a los que va dirigida la nanoterapia.

Los liposomas en biomedicina

¿Y por qué los liposomas son excelentes vehículos para sustancias bioactivas? Esto se debe a su naturaleza anfipática, es decir, poseen dos regiones: una hidrofílica, compuesta por todos los grupos fosfato u otros grupos polares compatibles con el agua, que se acomodan al exterior y al interior de la estructura liposomal;

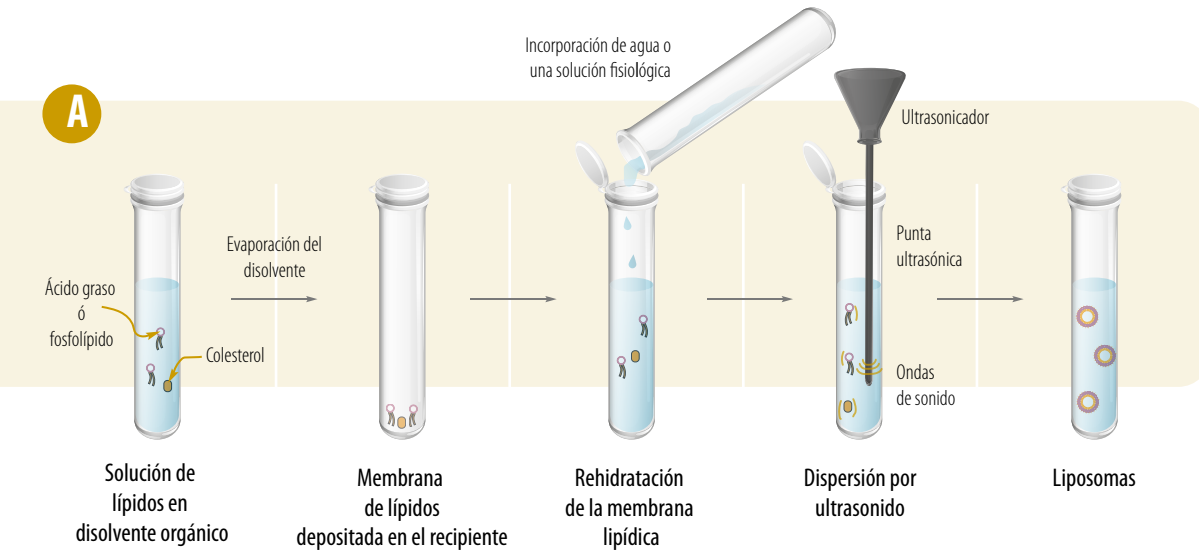
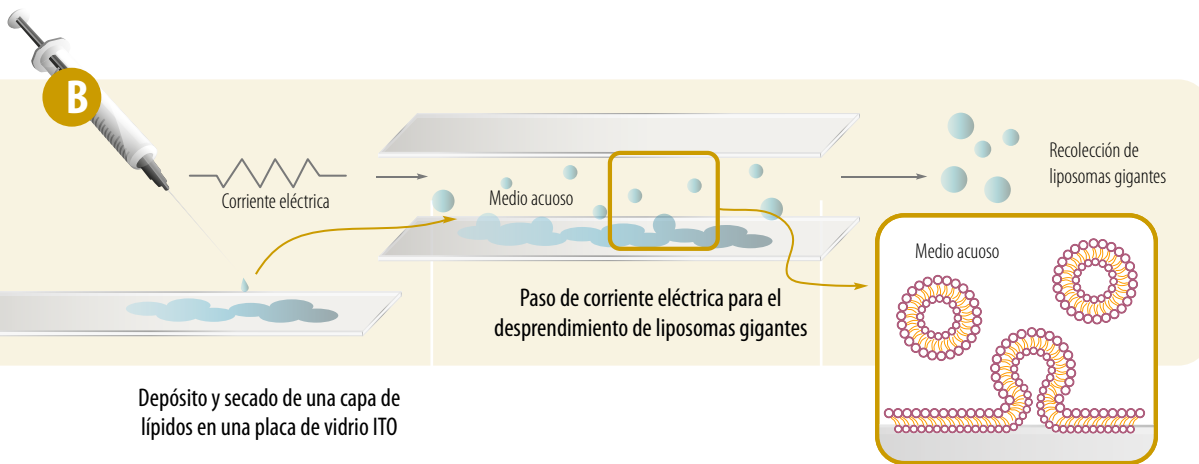


Figura 3.

Técnicas de ensamble de liposomas

Figura A, rehidratación de membrana lipídica, por la que pueden obtenerse liposomas unilaminares, multilaminares y micelas. La figura B muestra la electroformación que se utiliza para obtener liposomas gigantes (figura original de los autores).



Los liposomas gigantes se generan al paso de la corriente eléctrica, atrayendo medio acuoso en su interior.

y la otra hidrofóbica, compuesta por el conjunto de cadenas de carbono e hidrógeno y que no tiene contacto con el medio acuoso. Esta característica física les confiere la posibilidad de transportar fármacos hidrofóbicos en la membrana lipídica, así como fármacos hidrofílicos en el centro acuoso o en la superficie de la estructura liposomal. Además, los lípidos que constituyen a los liposomas son componentes naturales del organismo, por lo que no tienen ningún efecto tóxico o de incompatibilidad con los tejidos. Es así como la versatilidad de los liposomas ha producido formulaciones liposomales que ya están a la venta al público. Es el caso de la anfotericina B (AmBisome®), un antimicótico muy potente;

la vincristina (Marqibo®), que es un fármaco antitumoral; y la morfina (DepoDur), un potente sedante. Estas tres formulaciones comerciales reducen los efectos adversos en el paciente al controlar de manera más efectiva la dosis y la liberación del principio activo (Liu, Yang, Xiong y Gu, 2016).

Las investigaciones con liposomas continúan en campos como la nanomedicina y la tecnología farmacéutica, debido a su afinidad con el organismo (biocompatibilidad) y su degradación en algún momento posterior a la administración (biodegradabilidad). Ade-

más, los liposomas mejoran la dosis terapéutica de fármaco que llega al sitio de acción en el organismo y, por lo tanto, incrementan su efectividad. Asimismo, estas nanoestructuras lipídicas son un vehículo para la sustancia bioactiva que le brinda protección contra la oxidación, lo cual resulta de vital importancia para fármacos o sustancias bioactivas altamente sensibles a la degradación.

Además, su síntesis es relativamente rápida y de bajo costo, permite tener un control preciso del tamaño de partícula, el cual varía entre 5 a 2 500 nanó-



**GABRIELA
NAVARRO TOVAR**

Doctora en Ingeniería Química. Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica, The University of Western Ontario, Canadá. Es Investigadora cátedra Conacyt adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas, y colaboradora del Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la UASLP y miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel C.



metros, de acuerdo con la aplicación en la que se deseen utilizar, o incluso modificar su estructura, como se mencionó anteriormente.

Otra ventaja de los liposomas es que pueden utilizarse lípidos que le confieran mayor afinidad a células específicas, o bien, decorar su superficie con anticuerpos para mejorar aún más su selectividad. Asimismo, la adición de polímeros ha demostrado un incremento en la biocompatibilidad y control en los perfiles de degradación de la nanoestructura. Todas estas modificaciones buscan alcanzar las concentraciones de fármaco requeridas para una eficacia terapéutica en el sitio del organismo que lo requiere y, al mismo tiempo, minimizan los efectos adversos sobre células y tejidos sanos (Zylberberg y Matosevic, 2016).

Todo lo anterior explica la relevancia de los liposomas en la nanoterapia. Sin embargo, pueden presentar algunos inconvenientes, como una baja solubilidad en el excipiente del medicamento, la susceptibilidad de sus componentes a la degradación si no se almacenan en condiciones adecuadas, una rápida degradación en el organismo y elevado costo de producción si se incorporan otras biomoléculas, como anticuerpos. Por lo que las futuras investigaciones deberán enfocarse en profundizar en los estudios físicos y químicos que proporcionen conocimiento en lo referente a la interacción entre el fármaco de interés y su vehículo liposomal, mejorar la solubilidad y la estabilidad de las formulaciones, incorporar componentes, tales como polímeros para controlar la degradación en sistemas biológicos; además

de garantizar que los procesos de producción de liposomas a gran escala sean seguros y de bajo costo.

El estudio de liposomas en la UASLP

En el Laboratorio de Fisiología Celular de la Facultad de Ciencias Químicas y en el Laboratorio de Nanobiología del Centro de Investigación de Ciencias de la Salud y Biomedicina de la UASLP, se realizan investigaciones con nanomateriales que incluyen de liposomas ensamblados con lípidos dirigidos selectivamente a células tumorales sin dañar a las células sanas.

Nuestros estudios indican que dichos liposomas tienen las características fisicoquímicas adecuadas para ser un potencial vehículo de transporte de fármacos hidrofóbicos al sistema nervioso central, con lo que podría pensarse en una terapia para tumores cerebrales. Estos trabajos se suman a otras investigaciones en curso en la UASLP, con las cuales investigadores de esta institución hacen aportaciones de alta calidad al área de nanociencias y nanotecnología. **LP**

Referencias bibliográficas:

- Bangham, A. D. y Horne, R. W. (1964). Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *Journal of Molecular Biology*, 8(5), IN2-IN10. [http://doi.org/10.1016/S0022-2836\(64\)80115-7](http://doi.org/10.1016/S0022-2836(64)80115-7).
- Hulla, J. E., Sahu, S. C. y Hayes, A. W. (2015). Nanotechnology: History and future. *Human and Experimental Toxicology*, 34(12), pp. 1318-1321. <http://doi.org/10.1177/0960327115603588>
- Lechuga, L. M. (2011). *Curso de biotecnología aplicada a la salud humana* (9ª Ed.). Madrid: EdikaMed., pp. 98-122. Recuperado de: <http://digital.csic.es/handle/10261/44635>
- Liu, D., Yang, F., Xiong, F. y Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, 6(9), pp.1306-1323. <http://doi.org/10.7150/thno.14858>
- Zylberberg, C. y Matosevic, S. (2016). Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Delivery*, 23(9), pp. 3319-3329. <http://doi.org/10.1080/10717544.2016.1177136>