



*Nanotecnología aplicada al tratamiento en Leucemia mieloide crónica*

Leidy Catalina Corredor Duque

Jessica Andrea Mojica Cristancho

Angie Alejandra Vargas Cañas

Asesora interna

Yalile Ibeth López López

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico

Bogotá, septiembre 2021



*Nanotecnología aplicada al tratamiento en Leucemia mieloide crónica*

Leidy Catalina Corredor Duque

Jessica Andrea Mojica Cristancho

Angie Alejandra Vargas Cañas

Asesora interna

Yalile Ibeth López López

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico

Trabajo de grado

Bogotá, septiembre 2021



*Nanotecnología aplicada al tratamiento en Leucemia mieloide crónica*

APROBADA: \_\_\_\_\_

JURADOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ASESOR: \_\_\_\_\_

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico

Trabajo de grado

Bogotá, septiembre 2021

## **Dedicatoria**

Para poder llegar al final del trabajo, se requirió de mucha entrega, acompañamiento y orientación para poder realizar cada texto en una investigación que trae nuevos conocimientos y que además cuenta con un campo muy amplio. Por eso dedicamos este trabajo a Dios por permitirnos llegar a este momento. A nuestra asesora Yalile Ibeth López López por su ayuda y dedicación. A nuestras familias por su apoyo y cariño.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a Dios por guiarnos en este camino y darnos las fuerzas para superar los obstáculos y las adversidades en todo este proceso. Principalmente a nuestras familias por su confianza y apoyo en cada momento de nuestras vidas.

A la profesora Yalile Ibeth López López por su apoyo, guía, entrega y por darnos a conocer todos sus conocimientos, siendo un gran pilar en nuestro trabajo de grado.

Al profesor Julian Esteban Muñoz Henao por la colaboración brindada en este proyecto, por sus aportes y su orientación.

Finalmente, agradecemos a todas las personas que ayudaron directa o indirectamente en este trabajo que nos ayude a dar el paso de culminar con éxito la carrera de Bacteriología y Laboratorio clínico.

## Tabla de Contenido

Resumen	8
Introducción	9
1. Antecedentes	11
2. Marco teórico	16
2.1 ¿Qué es la Leucemia mieloide crónica?	17
2.2 Factores de riesgo	18
2.3 Signos y síntomas	18
2.4 Diagnóstico	18
2.5 Tratamiento convencional para la Leucemia mieloide crónica	19
2.6 ¿Qué es la nanotecnología?	21
2.7 ¿Cuáles nanotecnologías han sido utilizadas para el cáncer?	22
2.7.1 Nanopartículas liposomales	24
2.7.2 Nanopartículas poliméricas	25
2.7.3 Nanotubos de carbono	25
2.7.4 Micela	25
2.7.5 Nanopartículas metálicas y magnéticas	25
2.7.6 Dendrímeros	26
2.8 Ventajas de la Nanotecnología en Cáncer	26
2.9 Desventajas de la Nanotecnología en Cáncer	28
2.10 Nanotecnología en Colombia	28
3. Diseño metodológico	30
4. Resultados	31
5. Discusión	37
6. Conclusiones	41
Referencias bibliográficas	42

## Tabla de figuras

Ilustración 1. Translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 <sup>2</sup>	17
Ilustración 2. Diagnóstico LCM	
Ilustración 3. CRISPR/Cas9 <sup>57</sup>	20
Ilustración 4. Aplicación de nanomateriales al sector salud <sup>58</sup>	22
Ilustración 5. Tipos de nanopartículas más utilizadas en la medicina. <sup>55</sup>	26
Ilustración 6. Tipos de nanopartículas más utilizadas en la medicina. <sup>55</sup>	27
Ilustración 7. Oncaspar® <sup>61</sup>	35

## **Índice de diagramas**

Diagrama 1. Artículos seleccionados	31
Diagrama 2. Publicaciones de artículos con porcentaje según cada año	32
Diagrama 3. Diagnóstico y tratamiento convencional de la Leucemia Mieloide Crónica	33
Diagrama 4. Tipos de nanotecnología para el tratamiento del cáncer desde el 2017 hasta la actualidad	34
Diagrama 5. Ventajas y desventajas de la nanotecnología para el tratamiento del cáncer	34

## **Índice de tablas**

Tabla 1. Fases LMC	
Tabla 2. Nuevos tratamientos para la LMC	36

## Resumen



Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Programa de Bacteriología y Laboratorio clínico

### Nanotecnología aplicada al tratamiento en Leucemia mieloide crónica

La leucemia se caracteriza por tener una proliferación de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre. Se puede clasificar en función de la rapidez en la que se produce la enfermedad como leucemia aguda y crónica o en función a las células afectadas como leucemia mieloide y linfocítica. La leucemia mieloide crónica tiene origen en ciertas células productoras de la médula ósea, siendo una neoplasia que afecta a la mayoría de pacientes adultos y se ve muy rara vez en infantes. Estas son células mieloides inmaduras que ocupan el lugar de los eritrocitos, glóbulos blancos o de los megacariocitos. Para buscar un tratamiento efectivo se ha buscado implementar el uso de nanomateriales que mejoran la eficacia terapéutica de los agentes anticancerígenos, mejorando la vectorización y la administración, ayudando a superar la resistencia a medicamentos y una restauración de factores para que la población celular sea normal. Es así como los tratamientos específicos previenen el daño de las células sanas. Por lo anterior, se



realizará una revisión de los diferentes artículos en los últimos seis años sobre las diferentes nanotecnologías utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

Leidy Catalina Corredor Duque, Jessica Andrea Mojica Cristancho, Angie Alejandra Vargas Cañas

Yalile Ibeth López López, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

03 de septiembre de 2021

## **Introducción**

La leucemia es un tipo de cáncer que se da en las células productoras de sangre en etapas tempranas. Este cáncer es de los glóbulos blancos, pero algunas leucemias comienzan en otros tipos de células sanguíneas, cuando se producen en la médula ósea células anormales o también llamadas células blásticas leucémicas. Se dividen para luego reproducirse entre ellas mismas logrando una proliferación de células leucémicas alteradas, que consiguen sobrevivir e inhibir mejor que las células normales. Con el tiempo logran disminuir las células sanas y por ende la consecuencia en el problema de transporte de oxígeno a tejidos, curación de infecciones o en control de hemorragias.

Hay varios tipos de leucemia, que se dividen en función como leucemia sea aguda o crónica y si comienza en las células mieloides o en las células linfoides.

-Leucemia linfocítica crónica que tiene un progreso lento con poca presencia de células blásticas.

-Leucemia linfoblástica aguda que afecta a los linfocitos en la forma más joven también llamada blastos.

-Leucemia mieloide o mielógena crónica se compone de pocos mieloblastos con una afectación que avanza de forma lenta.

-Leucemia mielógena aguda compuesto principalmente por mieloblastos con un progreso rápido sin tratamiento.

En los tratamientos de las diferentes leucemias se incluyen algunos como los son; la quimioterapia con el uso de medicamentos para matar las células leucémicas, en donde según el caso se puede tomar un solo medicamento o una combinación de estos; la radioterapia que usa una radiación alta actuando sobre el crecimiento de las células leucémicas; el trasplante de células madre reemplaza la médula ósea enferma por una sana que se deriva de un donante; y la terapia dirigida que usa medicamentos aprovechando lugares vulnerables de las células leucémicas. Estos tratamientos siempre van a tener efectos secundarios, en el caso de la radioterapia la caída del pelo o el vómito, o a largo plazo algunos como problemas de fertilidad, en los huesos y/o cardíacos. Además, la quimioterapia convencional para la leucemia implica dosis frecuentes, efectos secundarios graves y falta de especificidad de dichos fármacos contra el cáncer. Los medicamentos contra el cáncer no solo matan las células cancerosas, sino que también inhiben el crecimiento celular normal y, finalmente, conducen a la necrosis de las células normales. Por lo anterior, es necesario buscar una estrategia y nosotros como Bacteriólogos en la parte investigativa podemos encontrar una solución en la nanotecnología.

En el presente proyecto se espera lograr la obtención de un análisis de los artículos obtenidos desde el 2016 hasta la actualidad sobre la nanotecnología; ya que ha conseguido un avance desde la década de 1980 y por ende una aplicación del conocimiento en distintos ámbitos. Es así, como abordaremos la nanotecnología aplicada al sector salud, principalmente en la leucemia mieloide crónica ya que es la más documentada hasta el momento y es una opción de tratamiento que no ha sido estudiada en Colombia . Esta leucemia es de gran importancia porque fue la primera enfermedad humana asociada a una anomalía citogenética específica refiriéndonos al Cromosoma Filadelfia (Ph) presente en más del 95% de los casos y directamente relacionado con la iniciación, progresión, manifestaciones clínicas y terapéutica de la enfermedad. Es una de las patologías que afectan a más de la

mitad de los pacientes entre 65 años o más, y solo afecta a un pequeño porcentaje de niños y adolescentes, considerándose una enfermedad mortal y silenciosa, teniendo en cuenta que según estudios el 60% son pacientes asintomáticos, siendo más difícil su diagnóstico, además existen pocos factores de riesgo conocidos para esta patología, y en la mayoría de los casos no se encuentra la causa. Por otro lado, es de gran importancia porque no afecta principalmente a un tipo específico de células como lo es en las leucemias linfoides, sino que afectan los glóbulos rojos, glóbulos blancos (no linfocitos) o plaquetas.

En los estudios encontrados se han analizado distintos tratamientos con varios materiales o sustancias presentes que pueden dar un resultado positivo en la persona, sin contar que se debe tener en cuenta el estado del cáncer para aplicar el tratamiento correcto, esperando un resultado eficiente. Los diferentes estudios analizados demuestran a la nanotecnología como una alternativa de tratamiento a comparación de un tratamiento convencional en pacientes con leucemia mieloide crónica en la actualidad, debido a que la nanotecnología nos ayuda a una distribución más eficaz de los medicamentos y es más específica. Además, en el diagnóstico de enfermedades tiene mayor rapidez y seguridad para así lograr sus objetivos terapéuticos evitando los efectos indeseables que se producen con los tratamientos convencionales, siendo algo innovador para el tratamiento y el diagnóstico de la Leucemia Mieloide Crónica. Es importante examinar este tema para poder lograr un análisis con desarrollo biotecnológico en el área de la salud y su aplicación en el tratamiento para el cáncer, como una nueva vía terapéutica contra la leucemia mieloide crónica que en un futuro puede sustituir a los tratamientos convencionales, llamada nanotecnología. Este nuevo método se basa en la formulación de nanopartículas que, con la variación de sus propiedades fisicoquímicas pueden conseguir proteger y transportar los fármacos a los tejidos, teniendo una mayor eficiencia para lograr sus objetivos terapéuticos y evitar los efectos negativos que se producen en los tratamientos convencionales.

## **1. Antecedentes**

DeGennaro<sup>1</sup> nos da una explicación de todos los conceptos claros que se debe tener al momento de hablar de la leucemia mieloide crónica, desde las causas, signos y síntomas, hasta su diagnóstico, explicándonos como la LMC es un tipo de leucemia de progresión lenta que afecta a los glóbulos blancos mieloides de la médula ósea; donde la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la leucemia mieloide crónica como una “neoplasia mieloproliferativa”.

Además, para Moribag B<sup>2</sup> la LMC es una enfermedad mieloproliferativa crónica que surge de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 conocido como el cromosoma Ph, donde el gen de fusión resultante BCR/ABL1 desregula la actividad quinasa intracelular y permite el desarrollo de la enfermedad en 3 fases conocidas

como fase crónica, acelerada o crisis blástica; cada una de ellas con características clínicas, patológicas y pronósticas bien definidas.

Fernandez<sup>3</sup> nos dice que para el diagnóstico y tratamiento de los tumores por medio de distintas vías como la vectorización activa, pasiva o, la liberación mediada por estímulos externos como el calor se han implementado sistemas basados en nanotecnología. También el uso de nanopartículas, ya que ofrecen grandes posibilidades de mejora, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del cáncer de mama, disminuyendo así la mortalidad aumentando la calidad de vida de las pacientes.

Para Maksimović<sup>4</sup> la nanotecnología y el IoNT tienen un papel importante en medicina, aportando posibles soluciones y enfoques a nanoescala, resaltando los beneficios y analizando los riesgos y preocupaciones potenciales ya que existen algunos miedos relacionados con la nanotoxicidad y privacidad, por esto se espera que la nanotecnología y el IoNT muestren todo su potencial en el campo de la medicina y la salud en los próximos años.

Vinhas et al<sup>5</sup> nos habla acerca de los diferentes tipos de nano construcciones para el manejo de tumores líquidos que se describen desde estudios preclínicos hasta ensayos clínicos; además, las nano plataformas tienen algunas ventajas para la teranóstica y los NP juegan un papel central en esta estrategia combinada. McMahon et al<sup>6</sup> nombra a las nanopartículas de HDL sintéticas pobres en colesterol (HDL NP), conocidas por dirigirse a SR-B1, como terapia para la CLL, inducen de forma potente y selectiva la muerte celular apoptótica en las células primarias de CLL.

Kwiatkowska et al<sup>7</sup> diseña el nanosistema estabilizado (SNS) para aplicarlo de forma adicional en la terapia antitumoral local, administrando agentes activos a las células cancerosas, un producto de *Escherichia coli* genéticamente modificada. Rezvan et al<sup>8</sup> nos presentan los aptámeros involucrados en la focalización y el tratamiento de la leucemia. Además, se muestran algunos enfoques analíticos como los aptas

sensores electroquímicos y ópticos para la detección y el diagnóstico de leucemia. Finalmente, se discute sobre las direcciones y desafíos de la aplicación de aptámeros en este campo.

Golchin et al<sup>9</sup> hacen una revisión de las leucemias de linaje ambiguo con respecto a la expresión de microARN, inmunofenotipo y aspectos citogenéticos, lo que da como resultado un diagnóstico preciso y un tratamiento eficaz de cada uno de los pacientes. Mohanasrinivasan et al<sup>10</sup> muestra la aplicación de nanopartículas de óxido de magnesio en biomedicina y de nanotecnología, con la ausencia de efectos secundarios adversos de *Lactobacillus plantarum* no patógeno y *Lactobacillus sporogenes* para las nanopartículas.

Avelino et al<sup>11</sup> nos presenta los avances científicos de las últimas décadas en biosensores de ADN contruidos para la detección de genes de fusión BCR / ABL. También, el montaje de plataformas nanoestructuradas, estrategias de inmovilización molecular y rendimientos analíticos de los biodispositivos. Por otra parte, evalúa el potencial de las técnicas electroquímicas y ópticas para la detección de genes de fusión BCR / ABL. Por último, destacó las plataformas nanoestructuradas como una herramienta prometedora para el diagnóstico y el seguimiento del gen de fusión BCR / ABL en pacientes con leucemia.

Finn et al<sup>12</sup> enfocar tratamientos para el paciente mayor con AML que está evolucionando con una mejor comprensión de la epidemiología de la enfermedad única en esta población y el desarrollo de herramientas para evaluar el estado funcional del paciente individual, incluidos los sistemas de clasificación para comorbilidades, herramientas de evaluación geriátrica y mediciones de la fragilidad.

Lammers et al<sup>13</sup> generan estrategias de desarrollo en nanomedicina para situar al paciente y la enfermedad en la línea de visión desde el principio. Con la inversión y la colaboración adecuadas para generar una plataforma de evidencia que respalde la aplicación clínica final, donde se puede establecer un marco similar para mejorar la traducción y el rendimiento de la nanomedicina.

Azar et al<sup>14</sup> desarrollan una formulación quimioterapéutica hecha de nanopartículas de óxido de metal magnéticas multifuncionales estabilizadas poliméricamente (M<sup>3</sup>NP) de ferritas cargadas con el medicamento contra el cáncer Doxorubicina (Dox) como un portador prometedor para la LMA. Se evaluó la absorción de nanopartículas y la muerte celular en cuatro tipos diferentes de células diana de Leucemia mieloide aguda humana: ML-2, HL-60, Mono-Mac-1 y TF1-vRaf, así como en células normales y células SVG-p12 humanas. Se descubrió que la doxironida es más eficaz para matar las células de la leucemia mieloide aguda en comparación con las células humanas normales (~ 40 veces), lo que sugiere un enorme potencial como agentes anticancerosos selectivos de la leucemia mieloide aguda.

Chen et al<sup>15</sup> dan un enfoque de cómo el diagnóstico y la terapia se entrelazan para resolver problemas clínicos y mejorar los resultados del tratamiento. Además, describe la evolución y el estado del arte de los nanoteranósticos del cáncer, con énfasis en el impacto clínico y la traducción.

Shamsipur et al<sup>16</sup> desarrollan un método sensible basado en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) para la determinación del gen de fusión BCR / ABL, que se utiliza como biomarcador para confirmar el diagnóstico clínico tanto de leucemia mielógena crónica (LMC) como de leucemia linfocítica aguda (LLA). Para esto, se conjugaron puntos cuánticos (QD) de CdTe con oligonucleótido de 18 metros modificado con amino ((N) ADN) para formar el nanosensor de ADN QDs- (N).

Kwiatkowska A et al<sup>17</sup> diseñan el nanosistema estabilizado (SNS) para la administración de agentes activos a las células cancerosas para ser adicionado a la terapia antitumoral local; el cual consistía en un producto de *Escherichia coli* genéticamente modificada (listeriolisina O), que se inmovilizó dentro de una membrana de polielectrolito junto con un elemento estabilizador de origen natural. Esto fue evaluado en líneas celulares humanas in vitro de leucemia.

Serena P.<sup>18</sup> se caracteriza por darnos a conocer un de los objetivos de la nanotecnología siendo el desarrollo de sistemas de diagnóstico sencillos, rápidos y precisos mediante análisis in vitro. Además, mediante la utilización de biosensores desarrollados mediante técnicas de nanofabricación. Donde van a detectar fragmentos de cadenas de ácidos nucleicos, enzimas, anticuerpos, proteínas, virus, bacterias, por lo que se podrán utilizar en biología, medicina, ciencias medioambientales, agricultura, alimentación y seguridad.

Tomé C.<sup>22</sup> Nos explica como la hipertermia magnética es una terapia para el tratamiento localizado del cáncer basada en la exposición de nanopartículas magnéticas a un campo magnético externo, donde evalúan mecanismos involucrados en el daño celular causado por este tratamiento.

Chen K et al<sup>23</sup> describen los desafíos y obstáculos destacando los avances en el tratamiento de la LMA realizados en los últimos años, hacia un énfasis en las estrategias cómo es el tratamiento combinado, en donde se incluyen la utilidad de nuevos productos cómo nano formulación e inmunoterapia.

Pinho V et al<sup>24</sup> demuestran cómo está implicado el factor inhibidor de la leucemia (LIF) es una citocina pleiotrópica con varias funciones en la salud y la enfermedad que van desde la inflamación hasta el cáncer.

Khan I et al<sup>25</sup> dan una descripción detallada de la síntesis y las aplicaciones de las nanopartículas (NP) que existen en diferentes formas. Debido a diferentes características que ayudan a clasificar según sus propiedades, formas o tamaños. Además, como nos menciona el artículo: Nanotecnología: una pequeña solución a los grandes problemas<sup>26</sup> nos da una idea de los diferentes tipos de nanotecnología y su amplio enfoque en la sociedad, clasificándose según la naturaleza del medio en el que trabajan, como lo es en la nanotecnología seca que sirve para fabricar estructuras en carbón, silicio, materiales inorgánicos, metales y semiconductores que no funcionan con la humedad. En cambio, la húmeda se basa en sistemas biológicos presentes en un entorno acuoso incluyendo material genético, membranas, enzimas y otros componentes celulares.



Tabero A.<sup>27</sup> nos amplía la información de los tipos de nanopartículas que se encuentran en el mercado como lo son los puntos cuánticos, las nanopartículas magnéticas, las nanopartículas de oro o de sílice, los nanotubos de carbono, los liposomas o los dendrímeros. Tabero A y Acedo P.<sup>28</sup> nos da a conocer como la utilización de nanomateriales en el ámbito clínico aporta diferentes soluciones encaminadas a eliminar o disminuir muchas de las principales limitaciones que presentan los tratamientos con fármacos convencionales. Así mismo la vehiculización de fármacos en nanopartículas ha demostrado: reducir su toxicidad, incrementar su solubilidad y estabilidad, así como el tiempo que permanecen en el torrente sanguíneo, mejorar su selectividad por el tejido o zona a tratar y/o favorecer su liberación de manera controlada, reduciendo la quimioresistencia.

Ledet G.<sup>29</sup> da una descripción de cómo la fusión de la nanotecnología y la medicina ha dado lugar a nuevos enfoques para diseñar formulaciones farmacéuticas especializadas. Además, demuestra como la nanomedicina abarca una amplia gama de campos de investigación en aplicaciones terapéuticas, en la administración de fármacos. Diaz G.<sup>30</sup> y sus compañeros nos dan una idea de la caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide crónica en crisis blástica, donde evaluar la expresión de los antígenos específicos de linaje linfoide y mieloide de pacientes con leucemia mieloide crónica en crisis blástica.

En la revisión bibliográfica Nanomedicinas en el mercado y ensayos clínicos <sup>31</sup> se explica el concepto de la nanomedicina y sus aplicaciones en la práctica clínica, explicando las características que debe tener la nanotecnología en el mercado.

Salas D.<sup>32</sup> No da una idea de cómo la nanomedicina influye en los fármacos explicandonos como los nanotubos de carbono se destacan por su capacidad fisicoquímica para ser funcionado y cargados de fármacos para el tratamiento de cáncer.

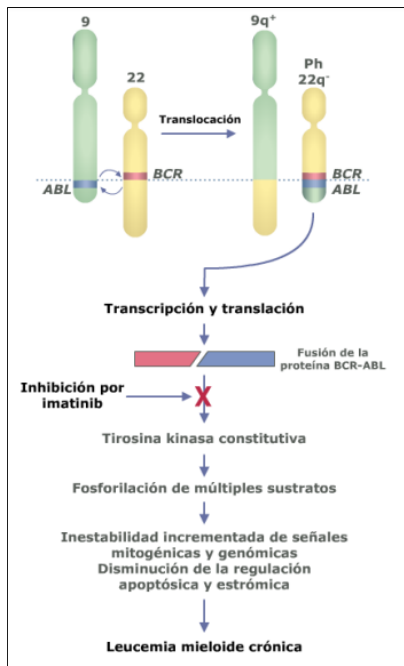
## **2. Marco teórico**

La leucemia se origina en las células productoras de sangre de la médula ósea, cuando estas células cambian o forman una célula inmadura, se convierte en una célula de leucemia, ya que no madura de la manera correcta. A menudo, se divide para formar nuevas células inmaduras, pero más rápido de lo normal. Además, las células leucémicas no mueren cuando deberían hacerlo, sino que se acumulan en la médula ósea y se desplazan a las células normales. Encontramos cuatro tipos principales de leucemias: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica crónica. <sup>1</sup> Al momento de hablar de la fase aguda o crónica, se refiere a que la primera es una enfermedad de progresión rápida causando que las células no estén completamente desarrolladas, llegando a causar que estas células inmaduras no puedan cumplir sus funciones normales. Por otro lado, al momento de hablar de la leucemia crónica, esta se caracteriza por tener una progresión más lenta y los pacientes tienen mayores cantidades de células maduras. En general, estas células más maduras pueden llevar a cabo algunas de sus funciones normales. Para entender mejor este término, la leucemia también se clasifica según el tipo de célula sanguínea que se vuelve cancerosa. Es decir, las células que produce la médula ósea son glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos; el glóbulo blanco se clasifica como mieloide o como linfoide. Esto quiere decir, que el nombre de cada uno de los cuatro tipos de leucemia describe qué tan rápida o lenta es la progresión de esta patología. Teniendo en cuenta lo anterior, nuestro enfoque principal es la leucemia mieloide crónica, la cual es un grupo de cáncer que no permite la producción normal de los glóbulos blancos, excepto de los linfocitos como se explicó anteriormente. <sup>1</sup>

### **2.1 ¿Qué es la Leucemia mieloide crónica?**

Es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, originada en la célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, los glóbulos blancos, rojos y las plaquetas. Esta patología representa el cromosoma Filadelfia (Ph) o también un reordenamiento del gen BCR-ABL, el cual refleja una translocación recíproca entre

los cromosomas 9 y 22. El gen de fusión BCR-ABL es el responsable de la patogénesis de la enfermedad y su actividad tirosina quinasa, constitutivamente aumentada, es esencial en la capacidad de la transformación hematopoyética leucémica.<sup>35</sup> Pues el cuerpo regula la cantidad de glóbulos blancos; en caso de un aumento vuelven a regularse. En el caso de la LMC, la enzima BCR-ABL que está anormal es como un interruptor que no funciona normalmente pero está posicionado como "encendido" a lo que sigue estimulando a los glóbulos blancos para que crezcan y se multipliquen sin control. Además del aumento de glóbulos blancos, a menudo aumenta la cantidad de plaquetas que ayudan a que la sangre coagule y la cantidad de glóbulos rojos, que transportan oxígeno, puede disminuir. Es así como se estima que entre un 95% y un 100% de los pacientes diagnosticados de LMC poseen la fusión del gen BCR-ABL.<sup>2</sup>



Translocación recíproca entre el cromosoma 9 y 22, lo que va a originar un brazo largo acortado de uno de los cromosomas del par 22 (Cromosoma Filadelfia). Conocida como t(9.22)(q34;q11), implicando la translocación de la región ABL del cromosoma 9 que se fusiona a la región BCR del 22.

El gen BCR-ABL El gen BCR-ABL contiene instrucciones que le dicen a la célula sanguínea anormal que produzca demasiada proteína llamada tirosina cinasa promoviendo que las células sanguíneas crezcan fuera de control.

**Figura 1.** Translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22<sup>2</sup>

La leucemia mieloide crónica puede ser desarrollada en diferentes fases:

	Fase Crónica	Fase acelerada	Fase Blástica
Sintomatología	Generalmente asintomáticos. Esplenomegalia. Cuando los síntomas están presentes incluyen: sensación de agotamiento, pérdida de peso, palidez y sudores nocturnos.	Anemia y trombocitopenia progresiva. Esplenomegalia y mielofibrosis. Trombocitosis.	Anemia y trombocitopenia. Esplenomegalia Hepatomegalia

<b>Duración</b>	2 a 6 años	3 a 6 meses	6 a 8 meses
<b>Sangre Periférica o Médula Ósea</b>	<10% blastos MO No blastos en Sangre periférica Leucocitosis Eritrocitos Normales	Blastos en sangre periférica >15% >30% promielocitos >20% basófilos Trombocitopenia	>20% blastos en MO >20% Basofilia Trombocitopenia Trombocitosis Leucocitosis
<b>Tratamiento</b>	Hay buena respuesta al tratamiento	No hay una respuesta favorable	Tiene que ser más especializado, incluye la combinación de medicamentos o trasplante de células madre

**Tabla 1.** Fases LMC (Autoría propia)

## 2.2 Factores de riesgo

Principalmente, se desconoce la causa que origina la translocación típica, la cual tiene muy pocos factores de riesgo conocidos que aumentan la posibilidad de aparición de la leucemia. Los factores de riesgo de la leucemia mieloide crónica son el sexo, ya que la enfermedad es un poco más común en hombres que mujeres; la edad, porque las personas con esta enfermedad son más probables cuando aumenta con la edad. Además, según estudios un pequeño número de pacientes produce la enfermedad por la exposición a dosis muy altas de radiación y otros estudios demuestran que se presenta un ligero aumento del riesgo en algunas personas que han recibido dosis altas de radioterapia para otros tipos de cáncer, como lo es con el linfoma. <sup>36</sup>

## 2.3 Signos y síntomas

Las personas con esta patología presentan síntomas y signos como: Debilidad, cansancio, sudores nocturnos, pérdida de peso, fiebre, dolor en los huesos debido a la propagación de las células leucémicas de la cavidad de la médula a la superficie de los huesos o a las articulaciones, esplenomegalia (el aumento del tamaño del bazo, resulta en molestias abdominales que se siente una masa debajo del lado izquierdo de la caja torácica), saciedad precoz (imposibilidad de tomar comidas

completas) y cambios en hábitos intestinales (debido a la obstrucción de los intestinos).<sup>36</sup>

## **2.4 Diagnóstico**

Generalmente el diagnóstico de la leucemia mieloide crónica se realiza en los exámenes de rutina. Ya que los pacientes no presentan síntomas cuando se hace un diagnóstico, el signo común es un recuento anormal de glóbulos blancos debido a una leucocitosis marcada acompañado de una disminución de glóbulos rojos, que a menudo se encuentra durante los análisis de sangre para un problema de salud no relacionado o durante un chequeo de rutina. Al sospechar de una LMC se debe realizar un estudio de médula ósea mediante biopsia, este examen debe incluir un estudio genético donde se demostrará la existencia del cromosoma Philadelphia una prueba para comprobar este cromosoma es la hibridación fluorescente in situ (FISH) implementa tintes especiales que se adhieren a genes específicos o partes de cromosomas buscando en este caso piezas específicas del gen BCR-ABL en los cromosomas. Además, se realiza la reacción citoquímica de la fosfatasa alcalina granulocitaria, permitiendo diferenciar si la leucocitosis es producida por la LMC o por otra causa. Otra de las pruebas es la citogenética convencional que consiste en observar los cromosomas con un microscopio para detectar cualquier cambio también es llamada determinación del cariotipo el cual nos va a permitir observar el cromosoma Filadelfia (Ph) que tiene la apariencia de una versión más corta del cromosoma 22. Otra prueba es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se puede usar para identificar el gen BCR-ABL en las células de la leucemia y medir cuánto hay del mismo, puede hacerse en muestras de sangre o de médula ósea y puede detectar cantidades muy pequeñas de BCR-ABL, aun cuando los médicos no puedan detectar el cromosoma Filadelfia.<sup>55</sup>

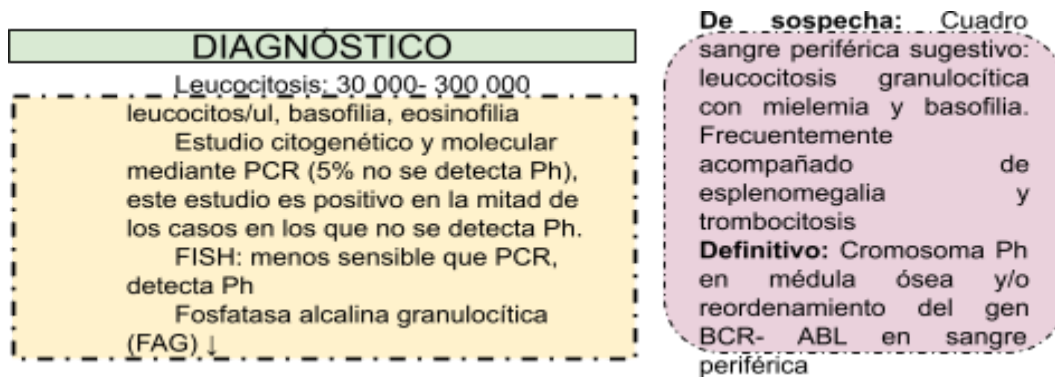


Figura 2. Diagnóstico LMC (Autoría propia)

## 2.5 Tratamiento convencional para la Leucemia mieloide crónica

El tratamiento para la LMC depende del estadio de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, edad, estado general y perfil genético. La mayoría de estos pacientes son tratados con quimioterapia y algunos son sometidos a radioterapia, trasplante de células madre o terapia dirigida. Últimamente, la LMC se ha beneficiado del avance de las metodologías citogenéticas y moleculares. Debido a que fue el primer cáncer en el que se identificó una anomalía cromosómica.<sup>12</sup> En la quimioterapia se usan medicamentos que interrumpen la formación de células cancerosas, mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. Se realiza por boca o al inyectarse en una vena o músculo, que ingresan al torrente sanguíneo y pueden llegar a células cancerosas de todo el cuerpo denominadas como quimioterapia sistémica. También la quimioterapia se puede aplicar directamente en el líquido cefalorraquídeo denominado quimioterapia intratecal, un órgano o una cavidad corporal como el abdomen, los medicamentos afectan sobre todo las células cancerosas en esas áreas lo que se llama quimioterapia regional. La quimioterapia combinada es un tratamiento para el que se utiliza más de un medicamento contra el cáncer.<sup>39</sup>

El tratamiento con interferones, los cuales son una familia de sustancias producidas de forma natural por el sistema inmunológico. El interferón alfa es el tipo comúnmente usado, siendo un medicamento artificial que tiene por acción reducir el crecimiento y la división de las células leucémicas, tal como lo haría de forma natural el sistema inmunitario. Actualmente, los inhibidores de la tirosina cinasa son

el tratamiento preferido, y el interferón se utiliza en pocas ocasiones.<sup>39</sup> En búsqueda de un tratamiento efectivo está la denominada Inmunoterapia que labora para incentivar el sistema inmunológico del cuerpo combatiendo las células cancerosas, como lo son: <sup>44</sup>

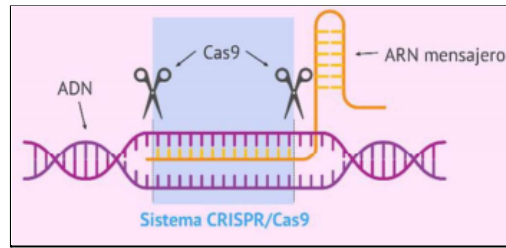
*Anticuerpos monoclonales:* Se desarrollan en el laboratorio uniéndose a un objetivo en específico de las células del cáncer. Donde algunos tienen químicos radioactivos o venenos celulares adheridos. Se inyectan en el paciente, marcando las células cancerosas para que el sistema inmunológico las vea y las destruya, llevando la radiactividad o el veneno a las células cancerosas, ocasionando la muerte.

*Inhibidores de punto de control inmunológico:* Son medicamentos que bloquean los puntos de control inmunitarios. Las células cancerosas usan estos puntos, para evitar ser atacadas por el sistema inmunológico. Al bloquearlos, hacen que las células inmunitarias respondan con más fuerza al cáncer. <sup>44</sup>

*Terapia de células T con CAR (receptores de antígenos quiméricos):* Con el fin de extraer de la sangre del paciente células T, estas se alteran en el laboratorio para que tengan sustancias específicas (receptores de antígenos quiméricos o CAR) que les ayudarán a adherirse a las células leucémicas. Luego, las células T se cultivan en el laboratorio y se vuelven a infundir en la sangre del paciente, donde ahora pueden buscar las células leucémicas y atacarlas.

*La tecnología CRISPR/Cas9:* Tiene la capacidad de editar el genoma de las células, corrigiendo o eliminando mutaciones genéticas responsables de diversas patologías, adquiriendo así un gran potencial como nueva herramienta terapéutica en pacientes de LMC. Esta tecnología aporta en la edición genómica CRISPR/Cas9 la ablación del gen de fusión BCR/ABL, provocando ausencia de expresión de la oncoproteína, y bloqueando sus efectos oncogénicos en un modelo “in vitro” y de xenotrasplante de LMC. La futura aplicación de esta aproximación en modelos “in vivo” de LMC nos permitirá valorar con mayor precisión la capacidad de la tecnología CRISPR/Cas9, ya que se considera una nueva herramienta terapéutica superando las posibles resistencias a los tratamientos habituales.<sup>27-28</sup>





**Figura 3.** CRISPR/Cas9 <sup>57</sup>

## 2.6 ¿Qué es la nanotecnología?

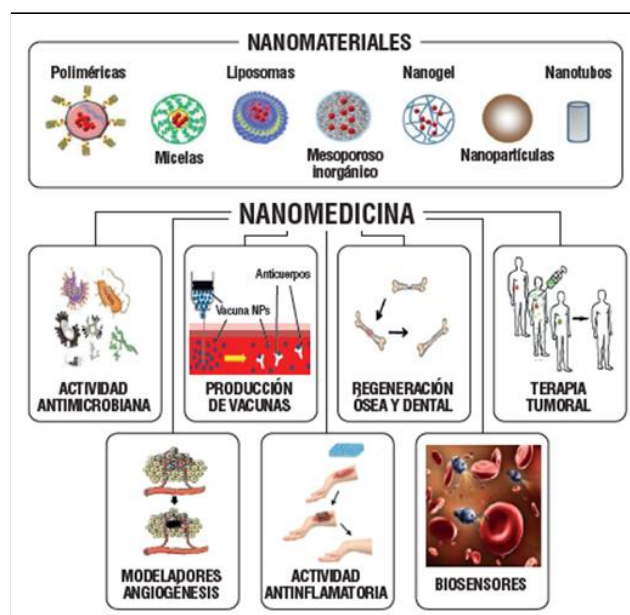
El físico precursor Richard Feynman durante una conferencia en California en 1959 dio a conocer un concepto en el campo de las ciencias, en donde describió un proceso en el cual se puede manipular y controlar de forma directa átomos o moléculas de forma individual. Pero desde esta época el área inexplorada ha sido una línea estratégica en el campo de investigación. <sup>18</sup> En la actualidad, principalmente las ciencias biomédicas buscan mejorar el diagnóstico y la terapia de varias enfermedades, cómo está reflejado en la Fig 4, pues por medio de novedosos dispositivos a escala nanométrica; que también podrían ser utilizados en numerosos sectores, como la agricultura y la alimentación, la protección del medio ambiente y la electrónica.<sup>4</sup>

La inclusión de la nanotecnología en los ámbitos de la salud a través de nanomateriales y nanodispositivos, se conoce como nanomedicina. Ha brindado numerosos beneficios a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades como la leucemia mieloide crónica. Hay un gran potencial para revolucionar el siglo XXI, logrando una detección y un diagnóstico temprano, seguidos por un tratamiento preciso y oportuno. Estos avances tecnológicos permiten que los nanodispositivos, compuestos por nanocomponentes, realicen tareas simples como la detección o la actuación y se conecten a Internet a través de comunicación y transmisión de información.<sup>3</sup> Siendo así, una rama tecnológica que manipula la estructura molecular de los materiales para cambiar sus propiedades intrínsecas y así obtener otros con aplicaciones revolucionarias.<sup>18</sup> Para lograr así un mejor proceso en el diagnóstico y tratamiento por medio de nanotecnología. La Iniciativa Nacional de Nanotecnología de EE. UU. (NNI) da una definición abarcando el gran campo que se toma; “*La nanotecnología, que abarca la ciencia, la ingeniería y la tecnología a*

*nanoescala, implica la obtención de imágenes, la medición, el modelado y la manipulación de la materia a esta escala de longitud.”<sup>19</sup>*

Para el cáncer, la nanotecnología se ha convertido en un gran enfoque para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. En particular con la utilización de nanopartículas; debido a que tienen características que permiten mejorar la sensibilidad y la selectividad logrando la detección más temprana de los biomarcadores de cáncer. Además de poder mejorar la eficacia terapéutica de agentes contra el cáncer en comparación con la quimioterapia convencional, ayudando a la vectorización y la administración, superando la resistencia a los medicamentos. Mejorando la posibilidad de administrar selectivamente una gran carga de agentes anticancerígenos a las células malignas sin dañar las células sanas o sin toxicidad sistémica, lo que les permite alcanzar compartimentos tisulares críticos, como los ganglios linfáticos y la médula ósea, que de otro modo serían inaccesibles para los medicamentos.<sup>20</sup>

Las nanopartículas pueden implementarse para lograr la optimización en la medición de biomarcadores o moléculas que presenten una concentración en el análisis de diferentes muestras biológicas, dando un enfoque específico, rápido y sensible, un apoyo para la detección, diagnóstico y monitoreo.<sup>20-21</sup>



**Figura 4.** Aplicación de nanomateriales al sector salud<sup>58</sup>

## 2.7 ¿Cuáles nanotecnologías han sido utilizadas para el cáncer?

La nanotecnología contribuye a herramientas y procedimientos médicos. Hay importantes aplicaciones de la nanotecnología que incluyen su uso en vacunas, agentes de contraste para imágenes por resonancia magnética (MRI), etiquetas biológicas fluorescentes, detección de patógenos, identificación de proteínas, sondeo de la estructura del ADN, ingeniería de tejidos, agentes de administración de fármacos y genes, y la separación entre moléculas y células.<sup>22</sup>

La implementación del uso de la nanotecnología como tratamiento, se debe principalmente al difícil traslado de principios activos de antibióticos al lugar afectado. Hay varios métodos de liberación de fármacos que cuentan con un principio activo y un sistema transportador que va a dirigir el antibiótico para que haya una liberación en el sitio con una cantidad apropiada, ofreciendo estrategias de imágenes más sensibles que ayudan a una detección más temprana, y agentes específicos de tumores dirigidos que brindan un tratamiento de forma más efectiva y no invasiva. De igual forma, los vehículos deben cumplir con características como son; baja toxicidad, propiedades óptimas para transporte y vida media larga.<sup>23</sup>

El efecto de permeación y retención mejoradas (EPR) logra la selección de tejidos de tumores sólidos, según el tamaño y otras características; este efecto se da en las áreas cercanas al tumor. Cuando aparece un tumor sólido se induce la rápida formación de vasos sanguíneos, conocido como angiogénesis que nutre el tumor. Esta vasculatura se caracteriza por un endotelio poco cohesionado y muy fenestrado, permite la extravasación de nanopartículas de varios cientos de nanómetros. Además, las áreas tumorales se caracterizan por no existir un drenaje linfático funcional, lo que limita la eliminación de las nanopartículas extravasadas, prolongando su tiempo de permanencia en el tejido neoplásico. Esta acumulación de nanopartículas en el área tumoral, debido al efecto EPR, se puede potenciar, conjugando las nanopartículas a anticuerpos que reconocen proteínas específicas que se encuentran sobreexpresadas en el área tumoral.<sup>24</sup> Por lo que el EPR se emplea para describir la entrega de nanopartículas y liposomas al tejido canceroso,

donde su función principal son las nanopartículas que están en el sitio del cáncer, llevando el fármaco específico.<sup>24</sup>

Hay varias barreras biológicas que impiden una administración eficaz de fármacos. Si hay un diseño óptimo de nanopartículas cargadas de fármacos se podrán superar y mejorar la acción del tratamiento, deben contar con al menos una estructura externa, interna o superficial en el rango de nanoescala. Actualmente, se está investigando una amplia variedad de plataformas como nanopartículas basadas en las que se incluyen lípidos, polímeros, inorgánicos, virales y conjugadas con fármacos.<sup>26</sup> Estos fármacos con tipo nanomedicinas de primera generación han recibido aprobación. En 1995 Doxil (inyección liposomal de doxorubicina HCl) y Abraxane (partículas unidas a proteínas de paclitaxel para suspensión inyectable) aprobadas por la FDA que han tenido éxito clínico.

Se han incluido cuatro generaciones de nanopartículas;<sup>27</sup> En el primero, están las partículas "desnudas" que tienen una opsonización rápida. En la segunda, los polímeros hidrófilos se ponen en las superficies de las nanopartículas que forman una barrera. Logran una adsorción de proteínas más lenta en nanopartículas. Se difunden a tumores sólidos por el efecto mejorado de permeabilidad y retención. Pero no parece funcionar en la terapéutica humana y no tiene implicaciones para la efectividad terapéutica en la AML, un cáncer tumoral no sólido. La tercera generación comprende nanopartículas con ligandos específicos en la superficie, diseñadas específicamente para apuntar a las células de interés y la cuarta generación corresponde a estrategias teranósticas (nano portadores multifuncionales que combinan un agente de diagnóstico con un agente terapéutico).<sup>26</sup> Pueden proporcionar funciones de imagen a nano plataformas, de modo que el cáncer pueda ser diagnosticado para terapia individualizada, y al ser monitorizado de manera no invasiva y en tiempo real. Este tipo de partículas se recubren con una capa de agente antiincrustante y, a veces, se combinan con un ligando para la focalización activa. Los componentes usados principalmente son las micelas, liposomas, dendrímeros, nanopartículas, nanotubos y conjugados poliméricos.

### **2.7.1 Nanopartículas liposomales**

Se caracterizan por ser fáciles de sintetizar, se autoensamblan, y tienen dominios anfipáticos que rodean a un núcleo acuoso el cual permite la integración de moléculas de diferentes propiedades fisicoquímicas, con capacidad estabilizante y una buena biodistribución en circulación, esta es una gran ventaja de la que se benefician los fármacos altamente tóxicos o de baja disponibilidad, ellos tienen la capacidad de dirigir el fármaco con la ayuda del receptor de la superficie celular a la superficie del liposoma y se ha demostrado que los fármacos encapsulados en liposomas mejoran la farmacocinética y la biodistribución; Además el primer fármaco lisosómico aprobado fue Doxil®, doxorubicina liposomal PEGilada, un medicamento empleado para tratar el sarcoma de Kaposi, un cáncer que produce parches de tejido anormal debajo de la piel.<sup>28</sup>

### **2.7.2 Nanopartículas poliméricas**

Son fáciles de sintetizar y de aplicar, ofreciendo grandes ventajas al momento de realizar una terapia y dar un diagnóstico. Se dividen en dos categorías; en primer lugar, conjugadas de polímero y fármaco y en segundo lugar polímeros degradables, los cuales pueden proceder de fuentes naturales, de obtención sintética o semisintética. La administración de estas ayuda a mejorar la farmacocinética, la biodistribución, el direccionamiento selectivo y la cinética de los mismos obteniendo así una eficacia y tolerabilidad mejoradas.<sup>28</sup>

### **2.7.3 Nanotubos de carbono**

Son nanoestructuras cilíndricas de láminas de átomos de carbono enrolladas que sirven para la administración de calor terapéutico, fármacos y sensores médicos en puntos precisos para atacar células cancerígenas. Por otro lado, la estructura de estos puede ser descrita como una lámina enrollada de grafeno. Finalmente, incrementa la biocompatibilidad que incrementa la dispensabilidad promoviendo la interacción con biomoléculas, haciéndolos aptos para acarrear fármacos y moléculas orgánicas como proteínas o ácidos nucleicos.<sup>29</sup>

#### **2.7.4 Micela**

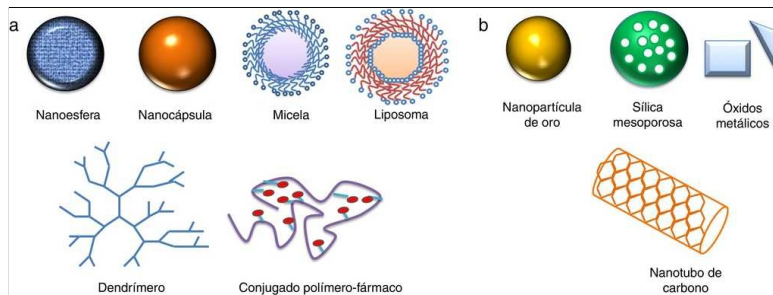
Estas nanopartículas se utilizan principalmente contra el cáncer de mama, el cáncer de ovario y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. También se usa con otro medicamento en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Además, el rutenio actúa como nanovector para encapsular fármacos usados en quimioterapia y un medicamento capaz de atacar a ciertas células cancerosas, mientras que deja intactas a las que están sanas. Como, los nanotransportadores, son como globos con relleno capaces de traspasar membranas celulares entrando por endocitosis y liberan su contenido directamente en su interior, evitando la resistencia que presentan algunas células cancerosas que desarrollan defensas en un tiempo determinado para evitar el pasaje de fármacos a su interior.<sup>30</sup>

#### **2.7.5 Nanopartículas metálicas y magnéticas**

Son utilizados para calentar selectivamente los tumores a temperaturas suficientemente altas matando las células cancerosas, pero sin afectar a las células sanas. Una de las desventajas, es la tendencia de las nanopartículas magnéticas a aglomerarse, problema que se agrava cuando las nanopartículas se encuentran en un cuerpo vivo. La aglomeración conlleva a una pérdida casi total de su capacidad para producir calor.<sup>31</sup>

#### **2.7.6 Dendrímeros**

Son estructuras globulares de polímeros con numerosas ramificaciones, donde se encuentra un núcleo y ramificaciones unidas que se repiten a lo largo de toda su estructura globular y se podrán cargar fármacos de naturaleza hidrofóbica. Además, los dendrímeros se conocen como el único tipo de nanopartículas con las características adecuadas para ser utilizados en una gran variedad de vías de administración, incluyendo la intravenosa, transdérmica, oral e intranasal. Estos, han demostrado actuar como nanodrogas con actividad como anti-bacterianos, anti-virales, anti-inflamatorios, inhibidores de enzimas, e inhibidores de la agregación de proteínas.<sup>32</sup>



**Figura 5.** Tipos de nanopartículas más utilizadas en la medicina. <sup>55</sup>

## 2.8 Ventajas de la Nanotecnología en Cáncer

La aplicación ha sido de interés en las últimas décadas. Esto se debe a que el uso en el entorno clínico ofrece soluciones con objetivo de eliminar o reducir muchas de las limitaciones que presentan los tratamientos farmacológicos convencionales. Así, se demuestra que el transporte de fármacos en nanopartículas: reduce su toxicidad, aumenta su solubilidad y estabilidad, así como el tiempo que permanecen en el torrente sanguíneo, mejora su selectividad por el tejido o zona a tratar, con el fin de reducir la quimiorresistencia. Permitiendo reducir la dosis del fármaco a utilizar para un efecto terapéutico eficaz y, reducir su acumulación en tejidos sanos. Lo anterior se ha logrado manteniendo e incluso potenciando la eficacia del tratamiento y a la vez reduciendo los efectos secundarios.<sup>33</sup>

Propiedades únicas como es el color que varía según el tamaño que tiene la partícula, causado por la disposición de los átomos que reflejan la luz de forma diferente, la superficie que estará aumentada siendo un material más fuerte, duradero y conductor. Es así como la influencia del tamaño de las nanopartículas debe ser suficientemente pequeña para evitar su captura por el sistema retículo-endotelial (<200 nm), pero suficientemente grande para evadir la filtración directa por los riñones (>5 nm). Por lo tanto, si oscilan entre los 10 y los 100 nm poseen el tamaño más adecuado para alcanzar una distribución óptima en los sistemas in vivo. Además, la mayoría tienen una forma esférica.<sup>33</sup> Hay gran variedad de nanopartículas en el mercado, tanto orgánicas como inorgánicas, con las que se han tenido buenos resultados y hay unas en espera de aprobación, siendo el potencial de acción en diagnóstico en diferentes procesos. Entre las nanopartículas más destacadas están los puntos cuánticos, las nanopartículas magnéticas, las

nanopartículas de oro o de sílice, los nanotubos de carbono, los liposomas o los dendrímeros. La relación con la aplicación de tratamientos combinados en el campo de la oncología, siendo una de las terapias que ataca más específicamente al cáncer.

Además, estas nanopartículas han estado involucradas en la detección de biomarcadores del cáncer muy importantes para poder desarrollar un modelo guía que tenga en cuenta las propiedades estructurales y funcionales que lograrían así un diagnóstico rápido e incluso un rango terapéutico mayor. Siendo una posibilidad al brindar un diagnóstico de forma selectiva que con el tiempo la investigación puede mejorar y dar así características novedosas. A esto se agrega, que lograría un avance molecular dando una determinación genética que ayuda a clasificar, determinar el riesgo y objetivo específico para el tratamiento que para el caso de la Leucemia mieloide crónica se caracteriza por la anomalía cromosómica.

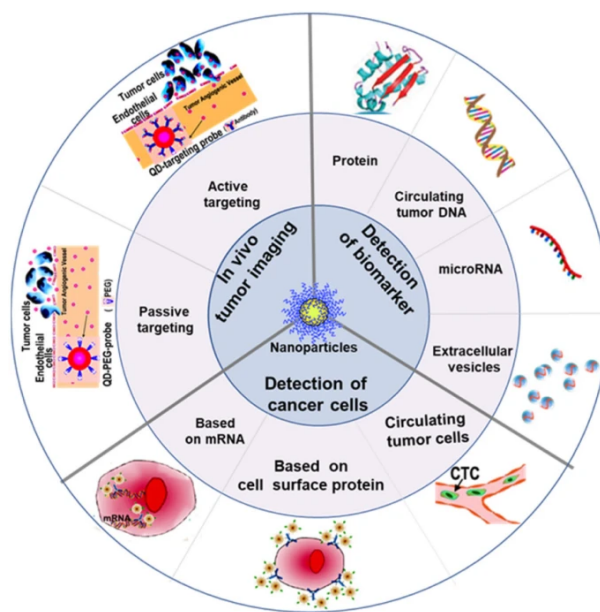


Figura 6. Tipos de nanopartículas más utilizadas en la medicina. <sup>55</sup>

## 2.9 Desventajas de la Nanotecnología en Cáncer

La comprensión de la biodistribución de los nanomateriales en el cuerpo es un paso muy importante. Además, requiere modalidades de imágenes para investigar la biodistribución de la nanomedicina a lo largo del tiempo incluyendo la determinación del transporte masivo de medicamentos a través de las barreras biológicas. La



biodistribución de la medicina es una función de su afinidad biológica, sin embargo, el problema de la degradación por parte de la enzima, la absorción por los agentes fagocíticos, la presión hidrostática en la célula objetivo, el flujo sanguíneo anormal y las bombas de eflujo molecular e iónico que tienden a expulsar los fármacos del sitio objetivo. Requiriendo establecer modelos bioinformáticos. Se están dirigiendo mucho menos esfuerzos de investigación para desarrollar nuevas herramientas o software matemáticos e informáticos. Es importante establecer materiales de referencia y métodos de prueba que puedan proporcionar criterios estándar para el desarrollo de nuevas clases de medicamentos, incluyendo a los diferentes profesionales y científicos que se especializan en nanomedicina que no tienen experiencia previa con los procedimientos regulatorios.<sup>34</sup>

## **2.10 Nanotecnología en Colombia**

En Colombia se ha trabajado la nanotecnología en diferentes áreas; no solamente en el área de la salud. Es así como los primeros inicios de la nanotecnología en Colombia fueron en el 2004 ya que el gobierno lo definió como una ciencia estratégica para el desarrollo nacional y gracias a Colciencias comenzó a tener importancia esta ciencia desde el año 2010.

Se creó el Consejo Nacional Asesor de Nanociencia y Nanotecnología adscrito a la Red Colombiana de Nanociencia y Nanotecnología, el cual tiene dentro de sus funciones la preparación de recomendaciones que sirvan de apoyo a las tareas de elaboración y adopción de definiciones, normatividad y demás aspectos relacionados con la nanociencia y nanotecnología en Colombia. Además, en el año 2014 fue creado el Comité Técnico de Normalización 243-Nanotecnología del ICONTEC <sup>42</sup>.

Actualmente existen diferentes grupos de investigación enfocados en la nanotecnología. Uno de ellos es un grupo de la Universidad de la Sabana llamado “Investigación con evidencia terapéutica” enfocado en la aplicación de nanobiosensores en la clínica como solución en pacientes con terapias antimicrobianas, con resultados en tiempo real y una alta especificidad.<sup>43</sup>

En procesos como purificación de agua y remoción de contaminantes, en diferentes universidades y centros de investigación de varias compañías generan grandes esfuerzos para lograr estos procesos. En temas de salud ocupacional y de seguridad en el trabajo son muy pocos discutidos y generan una alta preocupación en la comunidad científica de la salud debido a las diferentes propiedades en los compuestos. Por lo que un estudio realizado en Colombia ha encontrado que algunos tipos de nanopartículas captadas por vía respiratoria como lo son los nanotubos de carbono y compuestos de cerio generan desórdenes en los mecanismos biológicos del cuerpo.

Otro enfoque en Colombia es en el sector agropecuario ya que la nanociencia ayuda a la detección rápida de enfermedades, mejorando la capacidad de las plantas para absorber los nutrientes y con un crecimiento con mayor velocidad. Logra abrir una oportuna producción de productos como fertilizantes a nanoescala, también nano pesticidas, y manos sensores lo cual permite a los campesinos incrementar el rendimiento de alimentos de manera sustentable, reduciendo el impacto ambiental. De esta manera, permite aumentar la calidad de los productos agrícolas especialmente de los frutos carnosos y los tubérculos como los tomates y las papas; De igual forma ayudan a incrementar el tamaño de los frutos especialmente de los cítricos mejorando el período de almacenamiento o prevención de la acumulación de nitratos en hortalizas y cultivos de verano.<sup>44</sup>

Finalmente, Colombia deberá invertir más a profundidad en la Nanotecnología ya que actualmente no hay tantos estudios realizados, no solo enfocados en el área de la salud, sino en la eléctrica, ambiental, alimentación y en la textil, ya que los últimos estudios enfocados en la nanotecnología actualmente son muy pocos.

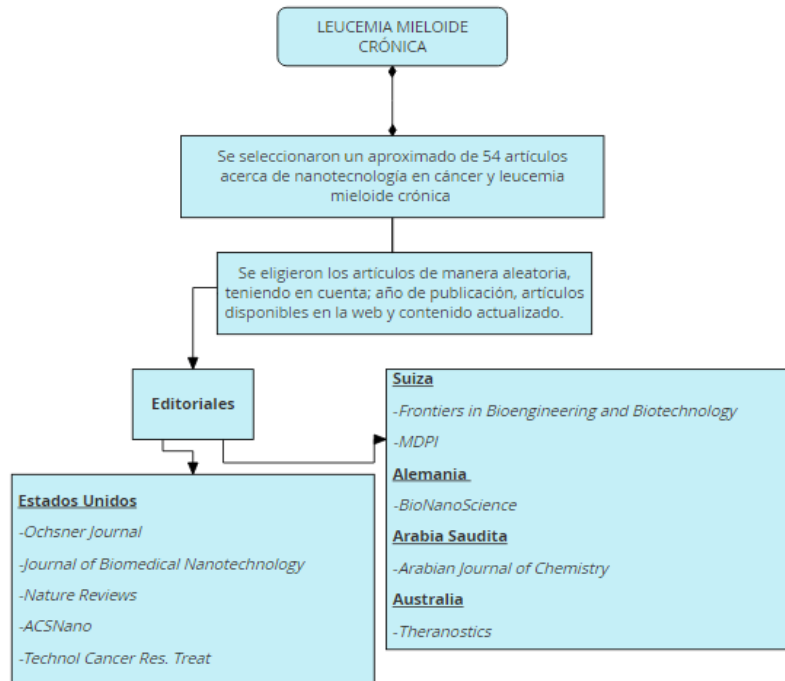
### **3. Diseño metodológico**

El trabajo expuesto es una investigación de tipo documental, puesto que se necesitaba un proceso sistemático de indagación, organización y análisis de información de diferentes tipos de textos. Una fuente de información implementada son publicaciones científicas encontradas en bases de datos en su mayoría de National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scientific Electronic Library Online (SciELO). La mayoría de los artículos mencionados anteriormente fueron de los años 2017 hasta el 2020, en su totalidad 48 artículos. aunque los más importantes que ayudaron al desarrollo del trabajo son los publicados por los últimos seis años desde el 2016 hasta el 2021. Además de los artículos encontrados el 45% corresponde al idioma inglés, mientras que el 55% son de idioma español. Así mismo, las palabras clave para la obtención de estos documentos fueron: Leucemia, Nanotecnología, Cáncer, Leucemia mieloide crónica, nanopartículas, tratamiento.

Además, es una investigación de tipo descriptiva por lo que se tuvieron en cuenta criterios para incluir en el desarrollo conceptual temas como lo son; la descripción de propiedades de nanomateriales, aplicación a la salud, tratamiento frente al cáncer, entre otros aspectos relacionados con el objeto de este trabajo, el cual es, la nanotecnología aplicada a la leucemia mieloide crónica.

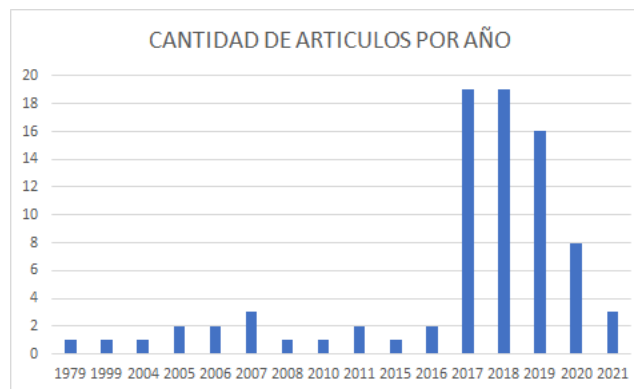
#### **4. Resultados**

Para empezar por el análisis se realizó una búsqueda de artículos científicos, para la selección se tuvo en cuenta aquellos que principalmente tuvieran a la nanotecnología como tratamiento para el cáncer enfocándose principalmente en la leucemia mieloide crónica. Los artículos seleccionados elegidos fueron mediante una metodología aleatoria, independiente del país, lugar o sitio de la investigación. Además, se puede encontrar el estudio que se realiza de esta ciencia por medio de registros en editoriales y publicaciones llevadas a cabo en distintos países. *(Diagrama 1)*



**Diagrama 1.** Artículos seleccionados (Autoría propia)

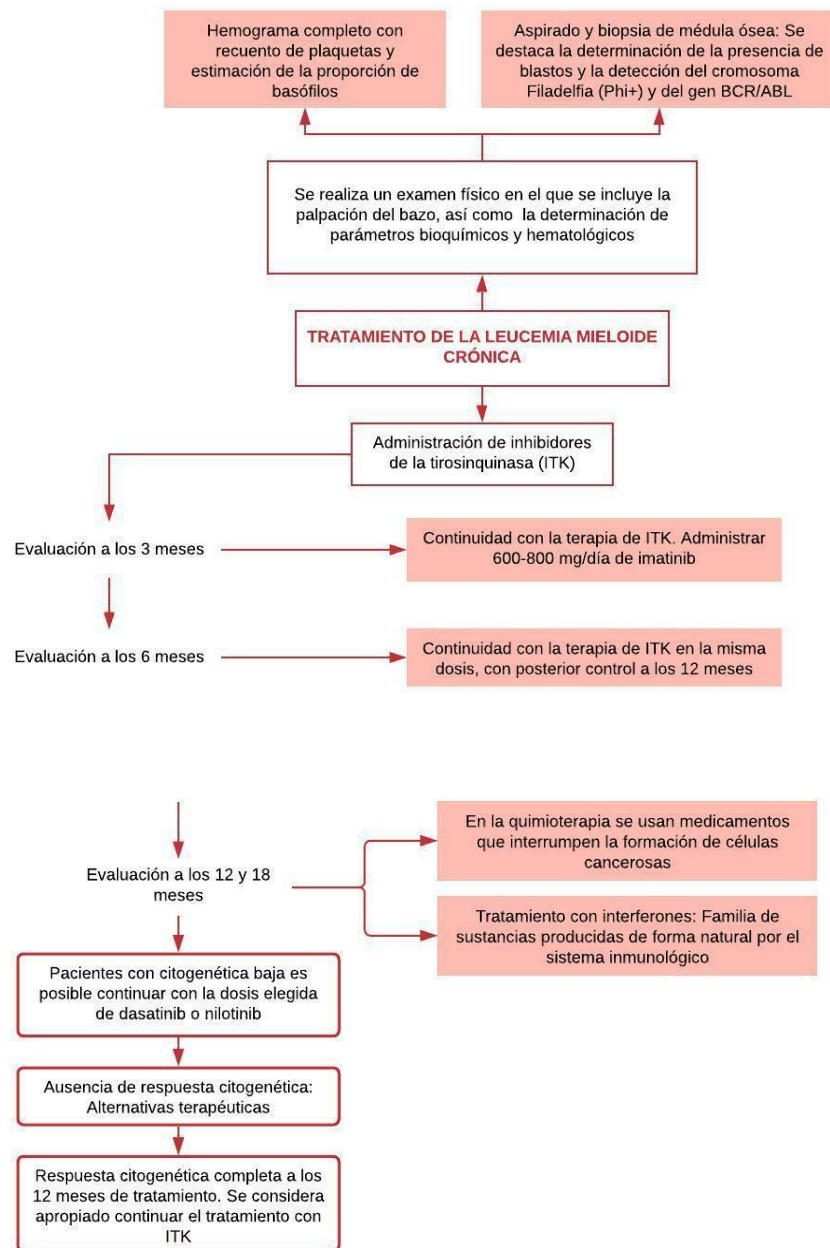
Se pudieron encontrar artículos de distintos años, cómo se puede detallar en el *Diagrama 2*, pero los más importantes que ayudaron al desarrollo del trabajo son los publicados por los últimos seis años desde el 2016 hasta el 2021.

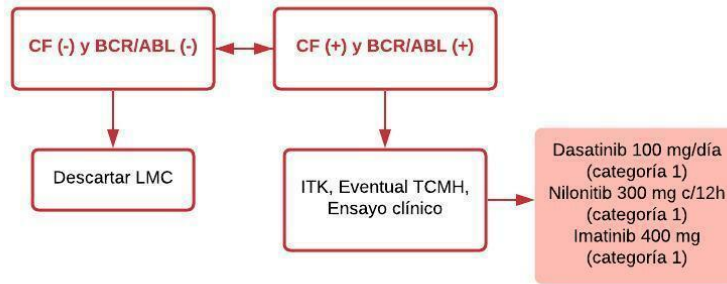


**Diagrama 2.** Publicaciones de artículos con porcentaje según cada año (Autoría propia)

Cómo se ha nombrado anteriormente, la leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica que se origina gracias a la translocación entre los cromosomas 9 y 22, con la producción del cromosoma Filadelfia, donde el gen (BCR-ABL) se asocia con la desregulación de la actividad de las quinasas

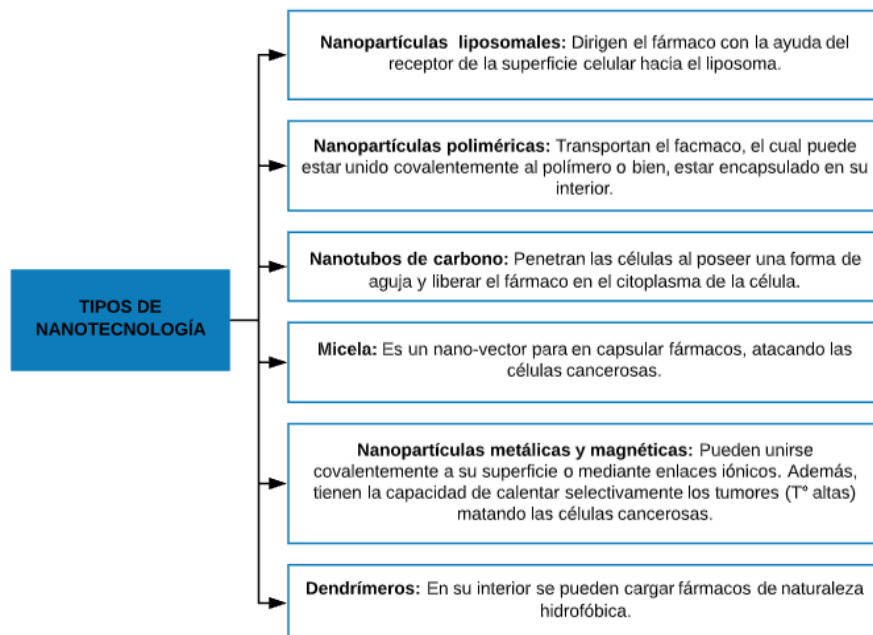
intracelulares, permitiendo la aparición de la LMC. Además, para poder establecer el tratamiento de esta enfermedad se involucran diferentes estudios como se muestra a continuación. (Diagrama 3).





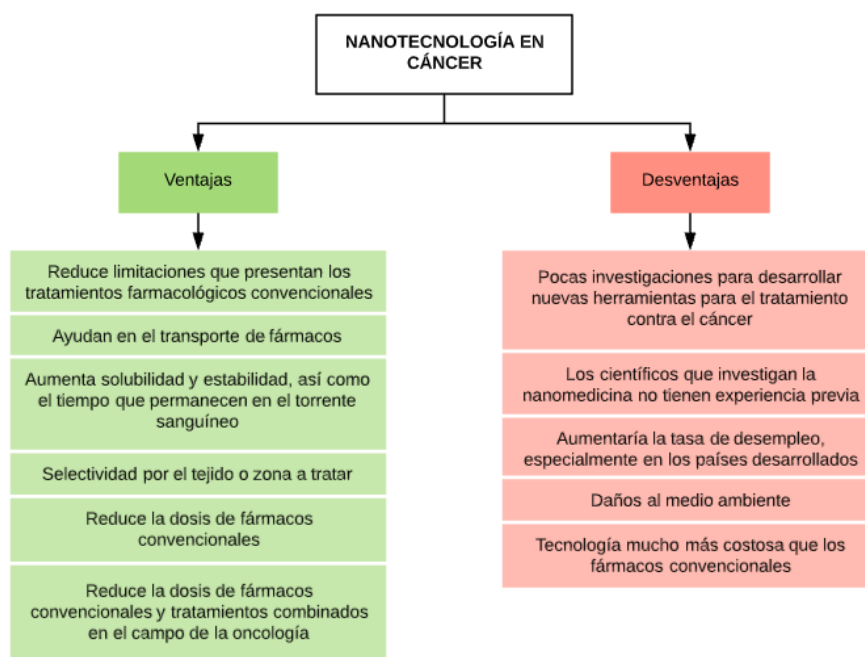
**Diagrama 3.** Diagnóstico y tratamiento convencional de la Leucemia Mieloide Crónica. (Autoría propia)

Por medio del estudio de la leucemia mieloide crónica se han desarrollado tratamientos y análisis, que se aplican según etapas o parámetros clasificados para aceptar el estado del paciente. Por medio de distintos estudios, se pudieron encontrar diferentes tratamientos asociados al cáncer mediante el uso de la nanotecnología. Desde hace 62 años aproximadamente se ha venido trabajando en este tema, según los artículos seleccionados. Dentro de este tratamiento encontramos nanopartículas liposomales, nanopartículas poliméricas, nanotubos de carbono, micelas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y magnéticas. (Diagrama 4).



**Diagrama 4.** Tipos de nanotecnología para el tratamiento del cáncer desde el 2017 hasta la actualidad. (Autoría propia)

Con lo anterior tenemos claro que los nanomateriales en el entorno clínico ofrecen soluciones contra el cáncer, reduciendo muchísimas limitaciones en el tratamiento con fármacos convencionales. Sin embargo, existen muchísimas desventajas al momento de utilizarlos como se muestra a continuación. (*Diagrama 5*)



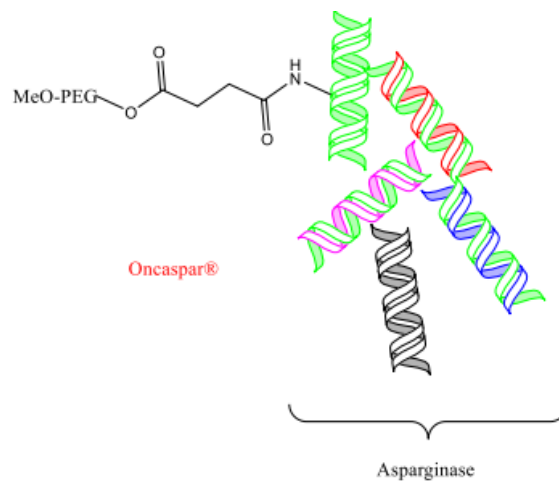
**Diagrama 5.** Ventajas y desventajas de la nanotecnología para el tratamiento del cáncer (Autoría Propia)

En el proceso de estudio se encontró que, por medio de esta ciencia de la nanotecnología con sus distintas nanopartículas, las cuales tienen propiedades distintivas en su construcción haciendo que beneficios en su mayoría sea una capacidad de integrarse o lograr la entrega de un medicamento a un sitio específico en la célula. Como está en la descripción de ventajas y desventajas de las nanopartículas más usuales en la nanomedicina.

Sin embargo, la nanotecnología en el tratamiento de la leucemia, no tiene casi investigaciones enfocadas a este tema. Se ha utilizado una nanopartícula conocida como Oncaspar®, siendo una nanopartícula polimérica (*Figura 5*) el cual consta de la unión 23 covalente de la enzima L-asparaginasa a una cadena de PEG, utilizándolo para el tratamiento de la leucemia. Se le conoce como Pegaspargase es una asparaginasa pegilada derivada de E.coli modificada mediante la unión covalente al PEG (monometoxipropileno-glicol). Unas 30 a 33 moléculas PEG se



unen covalentemente a cada tetrámero de asparaginasa, enfocado también en la biotecnología.



**Figura 7. Oncaspar®** <sup>61</sup>

Por otro lado, existen nuevos avances tecnológicos para el tratamiento de leucemia mieloide crónica como se observa en la (Tabla 2)

<p><b>Inmunoterapia</b></p>	<p>Permite la inducción de una respuesta antitumoral adaptativa más fuerte y el desarrollo temprano de la memoria inmune que puede proporcionar protección a largo plazo al paciente, el cual consiste en la modificación genética de elementos claves del organismo para la destrucción de las células cancerígenas. Aquí se incluye Inmunomoduladores como es el interferon alfa-2<sup>a</sup> (Roferin®-A) que es una citocina que se dirige a la vía IFNAR1/2 aprobada para pacientes con LMC y un cromosoma Filadelfia positivo.</p>
<p><b>Anticuerpos monoclonales</b></p>	<p>Desarrollados en el laboratorio, se unen a un objetivo en específico de las células cancerígenas. Algunos tienen químicos radioactivos o venenos celulares adheridos. Se inyectan en el paciente, marcando las células cancerosas para que el sistema inmunológico las vea y las destruya.</p>
<p><b>Inhibidores de punto de control inmunológico</b></p>	<p>Medicamentos que bloquean los puntos de control inmunitarios, dado que las células cancerosas usan estos puntos, para evitar ser atacadas por el sistema inmunológico. Algunos fármacos utilizados actualmente se dirigen a los receptores PD-1 y CTLA-4</p>

<p><b>Terapia de células T con CAR (receptores de antígenos quiméricos)</b></p>	<p>Se extraen células T de la sangre del paciente con el fin de alterarlas en el laboratorio para que tengan sustancias específicas (receptores de antígenos quiméricos o CAR) que les ayudarán a adherirse a las células leucémicas. Posteriormente, las células T se vuelven a infundir en la sangre del paciente, para buscar células leucémicas y atacarlas.</p>
<p><b>Tecnología CRISPR/Cas9</b></p>	<p>Esta tecnología aporta en la edición genómica CRISPR/Cas9 la ablación del gen de fusión BCR/ABL, provocando ausencia de expresión de la oncoproteína, y bloqueando sus efectos oncogénicos en un modelo "in vitro" y de xenotrasplante de LMC.</p>
<p><b>CRISPR</b></p>	<p>CRISPR el cual utiliza una proteína (Cas9) para dirigirse a zonas elegidas del ADN y cortar. A partir de ahí, se pueden pegar los extremos cortados e inactivar el gen, o introducir moldes de ADN, para la leucemia mieloide crónica, en los que han conseguido eliminar las células tumorales cortando los genes de fusión, inicio del tumor.</p>

**Tabla 2.** Nuevos tratamientos para la LMC (Autoría propia) Información tomada de Memorial Sloan

*Kettering Cancer Center*

## 5. Discusión

Uno de los primeros acercamientos que nosotros tenemos al referirnos de nanotecnología y bacteriología es que ambas ciencias logran enfocarse a un mundo que nuestros ojos a simple vista no pueden detectar, pero que son la base para la investigación y creación que están ayudando en la actualidad a combatir diferentes patologías como la LMC.

La nanotecnología es una herramienta importante en la ciencia porque puede desarrollar materiales con estructuras y propiedades útiles, haciendo parte de algo novedoso que va creciendo con el tiempo. Hay distintas entidades que hacen las evaluaciones de seguridad o eficacia de los productos en donde se evalúa las opciones o resultados hacia la salud pública, es por medio de la regulación y la investigación que se han encontrado conocimientos sobre los nanomateriales, mejorando la perspectiva en esta tecnología. Gracias a las distintas propiedades que tienen estos materiales permiten ser creados, explorados y manipulados por lo que ha logrado una mayor aprobación en el tratamiento de la leucemia a causa de lograr llegar al sitio específico de la célula afectada sin tener otro tipo de daño cómo lo harían los otros tratamientos utilizados. Sin embargo, se han realizado pocos estudios en el ser humano, pues a pesar de ser una tecnología tan prometedora son muy pocas las implementaciones al desconocer las ventajas y desventajas que traería en sí.

Para poder lograr una ampliación de distintos tipos de conocimientos se implementó la búsqueda de distintos materiales de apoyo, en lo que se abarcan documentos de distintos años donde se encontró de forma gradual diferentes investigaciones de esta área, incluyendo varias entidades principalmente de Estados Unidos, con enfoques iguales que dan resultados diferentes al aplicar diversas técnicas y materiales. Dentro de estos, un estudio refleja las buenas características de esta ciencia que tiene un gran potencial para la asistencia médica en el siglo XXI, creando un sistema que permitirá la detección y diagnóstico temprano de enfermedades con tratamientos precisos, oportunos y efectivos con costos significativamente menores. Así, crece el avance en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.<sup>4</sup> Un punto a mencionar son las nanopartículas que mejoran la eficacia terapéutica de los agentes contra el cáncer, comparándolo con la quimioterapia, siendo una nanociencia con mejora vectorizada y de administración, superando el campo de la resistencia a los medicamentos, logrando una permeabilidad y retención de los medicamentos. Esto se menciona en el trabajo de Vinhas et al<sup>5</sup> con nuevas perspectivas para superar las limitaciones con los medicamentos tradicionales, permitiendo la incorporación de funciones diagnósticas

y terapéuticas, transmitiendo estrategias para la medicina personalizada. Por eso, para que la detección de la leucemia mieloide crónica sea temprana y rápida es muy importante la aplicación de nanopartículas, como por ejemplo el uso de nanosondas de oro que se hibridan con la secuencia BCR-ABL1 presente en muestras clínicas (ex vivo) en salida colorimétrica; o nanobalizas de oro que tienen una codificación espectral basada en FRET para la discriminación de las dos transcripciones de fusión BCR-ABL más comunes en células leucémicas in vitro. Es así, como el análisis muestra que las investigaciones inician con un enfoque principal en las nanopartículas de oro logrando la detección colorimétrica de esta aberración molecular directamente en el ARN total purificado de la sangre, donde se utilizan estas nanopartículas para modular la emisión de fluorescencia de fluoróforos cercanos para detectar selectivamente isoformas BCR-ABL1. Las nanopartículas de oro fusionadas con oligonucleótidos de ssDNA específicos permiten identificar muestras positivas para BCR-ABL1, discriminando entre los transcritos de fusión e14a2 y e13a2.

También, hay que resaltar que los nanomateriales están hechos de una materia prima y cada partícula tiene un compuesto diferente generando una respuesta del cuerpo ya que este tiene también variadas formas de responder a agentes extraños que no son de su naturaleza. Por una parte, están las nanopartículas liposomales que son vesículas autoensamblables hechas por una bicapa lipídica que rodea un espacio y son las más usadas para transportar y entregar fármacos; también las nanopartículas poliméricas que por su estructura química puede determinarse el comportamiento en cuanto a la encapsulación, degradación y liberación de moléculas; están los nanotubos de carbono que abarcan dimensiones muy pequeñas en estructuras moleculares y átomos usados en varios ensayos por tener una dureza y resistencia, lo que se debe a la naturaleza química; las micelas son reconocidas por poder llevar en su interior sustancias, incluyendo a los dendrímeros que son de distinta naturaleza como péptidos, lípidos, polisacáridos, entre otros. Al tener grupos funcionales le dan potencial para poder interactuar de formas distintas y conseguir ser de utilidad terapéutica; los dendrímeros están elaborados a partir de

materiales poliméricos de diferente naturaleza que se mencionan en el artículo de revisión “Nanopartículas: propiedades, aplicaciones y toxicidades”.<sup>22</sup>

Hay que incluir que para que un tratamiento pueda ser utilizado debe ser seguro y ser varios los aspectos positivos, que a lo largo del proyecto se mencionan en especial al ámbito humano. Es que son distintos los artículos que nombran en común propiedades fisicoquímicas como el tener una gran superficie, ser mecánicamente fuertes, ópticamente activas y químicamente reactivas, su dimensión pequeña y los materiales usados, abordan el gran número de entradas que puede tener a sitios difíciles de ingresar. Además, el uso de estructuras que el cuerpo está acostumbrado a aceptar y de hecho a trabajar de forma cotidiana, con óptimas condiciones que pueden generar una terapia con eficiencia. Sin embargo, el estudio ilimitado de esta ciencia lleva a que no se conozcan los riesgos del impacto, causando un potencial que puede traer consigo una mala administración y un propósito erróneo al tener una competencia, sin mencionar que para poder aprobar estos tratamientos se debe evaluar cada nanoestructura y de forma individual cada componente presente en ella. Como ya sabemos, la nanotecnología puede ser usada como tratamiento en el cáncer, específicamente en la leucemia mieloide crónica, proporcionando mejores resultados que un tratamiento convencional aumentando así la esperanza y posibilidad de cura, dejando de ser una enfermedad incurable. Por lo tanto, en el tratamiento del cáncer encontramos los diversos nanomateriales anteriormente nombrados que pueden ser implementados. Las investigaciones enfocadas al tratamiento de la leucemia mieloide crónica son muy pocas, es por esto, que se deben incrementar las investigaciones en este tema, ya que las opciones de los diferentes sistemas de nanoescala se basan en los componentes, aplicaciones, ventajas y limitaciones de cada preparación. Pero uno de los tratamientos más efectivos encontrados en todos los artículos estudiados fue la inducción de la diferenciación de células de leucemia por ácido retinoico siendo una estrategia terapéutica, pero solo por su eficacia terapéutica ya que aproximadamente el 25% de los pacientes sufren recidiva con complicaciones, por esta razón se está investigando para evitar efectos secundarios. Además, las

células de leucemia resistentes residen en nichos que son difíciles de acceder mediante las intervenciones terapéuticas.

Con el fin de un tratamiento efectivo, se han generado diferentes opciones y recomendaciones que traen consigo diferentes determinantes o factores como el estadio de la enfermedad y los efectos secundarios, esto es algo importante para lograr un diagnóstico oportuno, sin dejar de lado el examen físico y la determinación de parámetros bioquímicos y/o hematológicos (hemograma completo, con recuento de plaquetas y estimación de la proporción de basófilos, acompañado de un aspirado de médula ósea). Los medicamentos que se administran a los pacientes, necesitan un monitoreo constante para evitar efectos adversos que pueda tener el paciente. Los inhibidores de tirosina quinasa son una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana. Estos son fármacos orales, casi siempre tolerados y que se toman de forma continua, si el paciente no presenta mucha toxicidad, hasta que la enfermedad se haga resistente a ellos. El crecimiento de las células tumorales depende de la actividad tirosina quinasa de la proteína bcr-abl, un fármaco usado es el Imatinib muy activo la enfermedad y aprobado cuando no es conveniente la realización de un trasplante de médula ósea o al fallar el tratamiento con interferón.

La terapia dirigida tiene como fin ir hacia los genes y proteínas específicas del cáncer, o condiciones del tejido que contribuyen al crecimiento y a la supervivencia del cáncer, bloqueando el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas y, a la vez, limitando el daño a las células sanas. Sin embargo, no todos los cánceres tienen los mismos blancos obteniendo diferentes resultados. Un tratamiento que ha tenido poca aplicación son los receptores antígenos quiméricos, o CARs, que localizan y eliminan las células cancerosas. Estos receptores son los que se adhieren a los linfocitos T en un proceso que, normalmente se realiza en el laboratorio durante los tratamientos de inmunoterapia celular. Pero estudios refieren que CARs y la combinación con nanopartículas pueden llegar a ser una herramienta que tenga una respuesta óptima con un resultado más confiable, debido a una transferencia de genes importante y un transporte seguro.

*Cómo hemos venido explicando anteriormente la nanotecnología es fundamental tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Nosotros como bacteriólogos podemos tener la capacidad de enfocarnos principalmente en la nanotecnología para crear nuevos métodos diagnósticos y de abarcar muchísimos temas, por ejemplo la creación de diferentes fármacos que ayuden a la terapia de esta patología, con ayuda de nanopartículas que tengan la capacidad de generar una mejor respuesta, disminuyendo el tiempo y optimizando los tratamientos. Por otro lado, es importante entender que la nanotecnología en el área de bacteriología es utilizada como nanocápsulas que nos permiten combatir a escala molecular la leucemia, detectando el cáncer con un simple análisis de orina. Estas nanocápsulas identifican y atacan de forma más específica las células cancerígenas, se puede definir como sistemas vesiculares en donde la sustancia activa está confinada en un núcleo lipídico o acuoso y rodeada por una membrana polimérica de una o múltiples capas. Como ya sabemos *la identificación y detección de esta patología (LMC) son difíciles de diagnosticar y los métodos actualmente disponibles son combinaciones entre citoquímicos de la médula ósea y sangre periférica los cuales incluyen cariotipificación o inmunofenotipificación y también PCR. Al momento de hablar por ejemplo de la inmunofenotipificación requiere múltiples sondas de anticuerpos para una detección celular precisa lo que va aumentar obviamente el costo del método, teniendo una mayor complejidad. Por lo anterior es necesario desarrollar nuevas tecnologías para facilitar el diagnóstico siendo más rápido, sencillo y económico.**

*Estos métodos precisos y sensibles para el diagnóstico de leucemia mieloide crónica facilitarían la selección de una terapia fiscal por parte de los médicos. Un diagnóstico que se está utilizando mediante la nanotecnología está basado en anisotropía de fluorescencia, esta técnica combina las ventajas de las nanopartículas fluorescentes del infrarrojo cercano con aptámeros específicos de la célula diana. El método de anisotropía de fluorescencia está ofreciendo una técnica de reconocimiento rápido y homogéneo para la detección de las células leucémicas en sangre completa sin la necesidad de complicados pasos de separación y se reconocía actualmente que los aptámeros son más fiables que los anticuerpos.*

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, ha implementado la nanotecnología como un tratamiento innovador para el cáncer, algo que debería implementarse e investigarse más a fondo en Colombia. En efecto, la nanotecnología puede llegar a ser el tratamiento más rápido y efectivo comparado con la quimioterapia e inmunoterapia. Sin embargo, aún se tendrán que superar varios obstáculos para hacer que esta tecnología sea segura y accesible para las personas.

## **6. Conclusiones**

Teniendo en cuenta los diversos elementos investigados sobre la nanotecnología, se determina que esta puede llegar a ser un método muy importante en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica al tener características químicas, físicas, biológicas y terapéuticas que darán así un gran resultado a distintas aplicaciones. Lo principal a destacar son los mecanismos que pueden modificar y mejorar, logrando llegar al sitio de interés para proporcionar resultados positivos y eficientes en los pacientes con esta enfermedad.

Se examinaron y compararon los diferentes tratamientos utilizados en la leucemia mieloide crónica, de estos el trasplante de células dirigidas es el principal tratamiento. El tratamiento utilizado depende del estadio de la enfermedad y de la condición en la cual se encuentra el paciente. Además, en la actualidad existen avances que complementan los tratamientos convencionales, estos consisten en rediseñar el sistema inmunológico para que ataque con nuevas células a las que están atacando o dañando el cuerpo, como en el caso de la leucemia mieloide crónica. Son denominados anticuerpos monoclonales que tienen la función de poner un gen en un anticuerpo para programarlo, logrando una estimulación en las



defensas que son naturales del cuerpo dando como resultado llegar a detectar la célula maligna para atacar y lograr la destrucción.

Se investigaron diversos tipos de nanotecnología que son utilizadas en el tratamiento para el cáncer. Encontramos nanopartículas liposomales, nanopartículas poliméricas, nanotubos de carbono, micelas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y magnéticas con diferentes funciones y características haciéndolas únicas y útiles. Es así como se puede evidenciar el uso de estas como una buena alternativa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Se estableció que el uso de nanomateriales ofrece soluciones frente a las principales limitaciones de los tratamientos convencionales: reduce su toxicidad, aumenta la solubilidad y estabilidad, mejora la selectividad de la zona o tejido a tratar, permitiendo reducir la dosis del fármaco obteniendo un efecto terapéutico eficaz. Sin embargo, se requiere estudiar mucho más este campo debido a que la comprensión de la biodistribución de los nanomateriales no es muy clara, impidiendo así el uso de esta tecnología en el tratamiento de la LMC.

A largo plazo, es posible que la nanotecnología pueda recorrer nuestro cuerpo limpiando las arterias, regulando los niveles de azúcar, colesterol u hormonas o apoyando al sistema inmunológico. Incluso con mayores investigaciones podrían crearse nanodispositivos que puedan modificar la estructura genética y celular del ser humano, siendo esencial la participación de bacteriólogo con la realización e interpretación de los diferentes bioanálisis orientando el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades.

## **Referencias bibliográficas**

1. DeGennaro. Leucemia mieloide crónica [Internet]. Lls.org. 2017 [cited 11 January 2021]. Available from:

[https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/PS31S\\_CML%20Booklet\\_Spanish\\_FINAL\\_December2017\\_Insert.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/PS31S_CML%20Booklet_Spanish_FINAL_December2017_Insert.pdf)

2. Moribag B Leucemia mieloide crónica [Internet]. Sah.org.ar. 2017 [cited 11 January 2021]. Available from: <http://sah.org.ar/docs/2017/008-Leucemia%20Mieloide%20Cr%C3%B3nica.pdf>

3. Fernández A. Aplicaciones de la nanomedicina para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. 2017. [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/56186/1/ALMUDENA%20FERNANDEZ%20SANCHIDRIAN.pdf>.

4. Maksimović M. The roles of nanotechnology and the internet of nano things in healthcare transformation. *Tecnológicas*, 20, (40),139-153, 2017. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-77992017000300011](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-77992017000300011)

5. Vinhas R, Mendes R, Fernandes AR, Baptista PV. Nanoparticles-Emerging Potential for Managing Leukemia and Lymphoma. *Front Bioeng Biotechnol*. 2017 [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741836/>

6. McMahon, C. S., & Ghia, P.2017. Synthetic high-density lipoproteins as targeted monotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 8(7), 11219–11227. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14494>

7. Kwiatkowska A, Granicka LH, Grzeczko A, Stachowiak R, Kamiński M, Grubek Z, et al. 2017. Nanosistema estabilizado de nanoportadores con factor biológico inmovilizado para terapia antitumoral. *PLoS ONE* 12 (2): e0170925. [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170925>

8. Yazdian-Robati R, Árabe A, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. Aplicación de aptámeros en el tratamiento y diagnóstico de leucemias. *Int J Pharm*. 2017 30 de

agosto; 529 (1-2): 44-54. [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-5173\(17\)30566-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378-5173(17)30566-5)

9. Golchin N, Khodadi E, Yaghooti, SH. Inmunofenotipo, expresión de microARN y caracterización citogenética de leucemias agudas de linaje ambiguo. *Comp Clin Pathol* 26, 261–267. 2017. [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00580-015-2134-8>

10. Mohanasrinivasan V, Subathra Devin C, Mehra A, et al. Biosíntesis de nanopartículas de MgO usando *Lactobacillus Sp.* y su actividad contra las líneas celulares de leucemia humana HL-60. *Bio NanoSci.* 8, 249-253. **2017**. [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12668-017-0480-5>

11. Avelino, Karen & Silva, Rafael & Junior, Alberto & Oliveira, Maria & Andrade, Cesar. **2017**. Smart Applications Of Bionanosensors For Bcr/Abl Fusion Gene Detection In Leukemia. *Journal of King Saud University - Science.* 29. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364717305141>

12. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J.* 2017 Winter;17(4):398-404. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718453/>

13. Lammers T, Ashford MB, Puri S, Storm G, Barry ST. Desafíos y estrategias en el desarrollo de la nanomedicina contra el cáncer: una perspectiva de la industria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 1 de enero; [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-409X\(16\)30135-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169-409X(16)30135-1)

14. Azar, Daniel F. & Bekdash, Amira & Abi-Habib, Ralph. 2017. Doxironide Magnetic Nanoparticles for Selective Drug Delivery to human Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Biomedical Nanotechnology.* 13. 500-512. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in:

[https://www.researchgate.net/publication/317255741\\_Doxironide\\_Magnetic\\_Nanoparticles\\_for\\_Selective\\_Drug\\_Delivery\\_to\\_Human\\_Acute\\_Myeloid\\_Leukemia](https://www.researchgate.net/publication/317255741_Doxironide_Magnetic_Nanoparticles_for_Selective_Drug_Delivery_to_Human_Acute_Myeloid_Leukemia)

15. Chen H, Zhang W, Zhu G, Xie J, Chen X. Rethinking cancer nanotheranostics. *Nat Rev Mater.* 2017;2:17024. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://www.nature.com/articles/natrevmats201724>

16. Shamsipur M, Nasirian V, Barati A, Mansouri K, Vaisi-Raygani A, Kashanian S. Determinación del ADNc que codifica el gen de fusión BCR / ABL en pacientes con leucemia mielógena crónica utilizando un nuevo nanosensor de ADN de puntos cuánticos basado en FRET. *Anal Chim Acta.* 2017 8 de mayo; 966: 62-70. doi: 10.1016 / j.aca.2017.02.015. P [Internet]. [Citado 16 oct 2020]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-2670\(17\)30230-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003-2670(17)30230-1)

17. Kwiatkowska A, Granicka LH, Grzeczkwicz A, Stachowiak R, Kamiński M, Grubek Z, et al. 2017. Nanosistema estabilizado de nanoportadores con factor biológico inmovilizado para terapia antitumoral. *PloS uno* , 12 (2), e0170925. [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170925>

18. Serena P. GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE "NANOTECNOLOGÍA Y SALUD" [Internet]. 2017 [citado oct 2020]. Disponible en: <https://www.programainvestiga.org/pdf/guias2017-18/Guiaintroductorialaltemananotecnologiaysalud.pdf>

19. Maksimović M. Los roles de la nanotecnología e internet de nano elementos en la transformación de la salud [Internet]. Repositorio.itm.edu.co. 2017 [citado oct 2020]. Disponible en: <http://repositorio.itm.edu.co/bitstream/handle/20.500.12622/1031/720-Manuscrito-1017-1-10-20180416.pdf;jsessionid=6A9E6761516F8A4F39AF06C8D3D5991B?sequence=1>

20. Cortese B, D'Amone S, Palamà IE. Nanopartículas poliméricas huecas similares a la lana para la terapia quimio-combinatoria de CML. *Farmacia.* 18 de abril de

2018; 10 (2): 52. doi: 10.3390 / pharmaceuticals10020052. PMID: 29670043; PMCID: PMC6027521.

21. Saylan Y, Denizli A. Huellas moleculares de hemoglobina en un chip de nanofilm. *Sensores (Basilea)*. 2018 9 de septiembre; 18 (9): 3016. doi: 10.3390 / s18093016. PMID: 30205614; PMCID: PMC6165033.

22. Tomé C. Nanopartículas recubiertas para el tratamiento localizado del cáncer por hipertermia magnética [Internet]. *Culturacientifica.com*. 2020 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://culturacientifica.com/2020/09/25/nanoparticulas-recubiertas-para-el-Se>

23. Chen KTJ, Gilabert-Oriol R, Bally MB, Leung AWY. Recent Treatment Advances and the Role of Nanotechnology, Combination Products, and Immunotherapy in Changing the Therapeutic Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Pharm Res*. 2019 Jun 24;36(9):125. doi: 10.1007/s11095-019-2654-z. PMID: 31236772; PMCID: PMC6591181.

24. Pinho V, Fernandes M, da Costa A, Machado R, Gomes AC. Leukemia inhibitory factor: Recent advances and implications in biotechnology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019 Apr;52:25-33. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.11.005. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31870618.

25. Khan. Nanoparticles: properties, applications and toxicities [Internet]. 2019 [Citado 8 abr 2021]. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535217300990>

26. Nanotecnología: una pequeña solución a los grandes problemas [Internet]. *Iberdrola*. 2020 [citado oct 2020]. Disponible en: <https://www.iberdrola.com/innovacion/aplicaciones-nanotecnologia>

27. Tabero A. Nanoterapias en el campo de la Biomedicina | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM [Internet]. *Sebbm.es*. 2020 [citado oct 2020]. Disponible en:

<https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=370&url=nanoterapias-en-el-campo-de-la-biomedicina>

28. Tabero A, Acedo P. Nanoterapias en el campo de la Biomedicina [Internet]. Sebbm.es. 2020 [citado el 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=370&url=nanoterapias-en-el-campo-de-la-biomedicina>

29. Ledet G. Nanomedicine: Emerging Therapeutics for the 21st Century [Internet]. Uspharmacist.com. 2020 [cited oct 2020]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/nanomedicine-emerging-therapeutics-for-the-21st-century>

30. Díaz G, Marsán V, Hernández C, Lam R, Quintero Y, Olivera O. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide crónica en crisis blástica [Internet]. Scielo.sld.cu. 2020 [citado oct 2020]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892017000400006&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892017000400006&script=sci_arttext&lng=pt)

31. Nanomedicinas en el mercado y ensayos clínicos. [Internet]. 147.96.70.122. 2020 [citado oct 2020]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAQUEL%20SANCHEZ%20LOPEZ.pdf>

32. Salas D. Análisis de un nanovector grafeno modificado con hialuronato para la entrega de carboplatino y su efecto en un modelo murino de cáncer. [Internet]. Uanl.mx. 2020 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/19940/1/1080314459.pdf>

33. Ingartua. Dendrímeros como nanotransportadores de drogas y como drogas per se. [Internet]. 2020 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7882860>

34. N.A .Micelas [Internet]. 2020 Canceres.info. [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://canceres.info/?farmaco=micelas>

35. Richards D. Maruani A, Chudasama V. Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction 2020 [Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/sc/c6sc02403c#!divAbstrac>
36. Signos y síntomas de la leucemia mieloide crónica [Internet]. Cancer.org. 2020 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/senales-sintomas.html>
37. Romero A. Leucemia mieloide crónica, paradigma de tratamiento en Oncohematología. [Internet] Scielo.sld.cu. 2020 [citado el 16 de Abril de 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892020000300001&script=sci\\_arttext&tIng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892020000300001&script=sci_arttext&tIng=en)
38. Botto C. Prolonged intracellular accumulation of light-inducible nanoparticles in leukemia cells allows their remote activation [Internet]. 2020. [Citado 17 oct 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms15204>
39. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos (PDQ®) – Versión para pacientes. [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020. [Citado 26 nov 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>
40. La nanotecnología llegó para revolucionar la ciencia y el mundo que conocemos hoy [Internet]. Universidad de la Sabana. 2020. [Citado 15 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.unisabana.edu.co/portaldenoticias/al-dia/la-nanotecnologia-una-solucion-para-a-salud/>
41. Colombia busca ser pionero en nanotecnología agrícola [Internet]. AgronetMinAgricultura 2020. [Citado 15 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.scidev.net/america-latina/features/nanotecnolog-a-para-la-salud-hechos-y-cifras/>

42. Garcia D. Investigadores de la UC3M trabajan en músculos artificiales y nanorobots inyectables. [Internet].SEIZ 2019. [Citado 15 Ene 2021]. Disponible en: [https://cadenaser.com/emisora/2021/05/11/ser\\_madrid\\_sur/1620736029\\_908639.html](https://cadenaser.com/emisora/2021/05/11/ser_madrid_sur/1620736029_908639.html)
43. Mascarillas nanotecnológicas para desactivar el COVID-19. [Internet].SEIZ 2019. [Citado 15 Ene 2021]. Disponible en: [https://cadenaser.com/emisora/2021/03/05/radio\\_zaragoza/1614935783\\_985514.html](https://cadenaser.com/emisora/2021/03/05/radio_zaragoza/1614935783_985514.html)
44. Terapia con interferón para la leucemia mieloide crónica. [Internet]. American Cancer Society 2020.[Citado 27 nov 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/terapia-con-interferon.html>
45. Echevarría Castillo F. Retos de este siglo: nanotecnología y salud.. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 [citado 20 Jul 2021];, 29(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/18>
46. Palacios A. Científicos del CNIO descubren los factores genéticos que contribuyen a desarrollar el síndrome mano-pie durante la quimioterapia con capecitabina. Revista Oficial de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica. Enferm Oncol. Vol. 23, número 1, 2021. [citado el 09 de abril de 2021] <https://revista.proeditio.com/enfermeriaoncolologica/article/download/2830/3462>
47. Zhongmin Tang, Xingcai Zhang, Yiqing Shu, Ming Guo, Han Zhang, Wei Tao, Insights from nanotechnology in COVID-19 treatment, [Internet]. Nano Today. Volumen 36, 2021. [citado el 09 de abril de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101019>.
48. N Zhu, D Zhang, W Wang, X Li, B Yang, J Song, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China.[Internet]N. Engl. J. Med, 382 (2021) [citado el 09 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>



49. Kim J, Yeom M, Lee T, et al. Nanopartículas de oro porosas para atenuar la infectividad del virus de la influenza A. [Internet] *J Nanobiotechnol* 18, 54 (2020). [citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00611-8>
50. Vahedifard F, Chakravarthy K. Nanomedicine for COVID-19: the role of nanotechnology in the treatment and diagnosis of COVID-19. *Emergent mater.* 4, 75–99 [Internet] (2021) [citado el 13 de abril de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42247-021-00168-8>
51. F. Dormont, et al., Squalene-based multidrug nanoparticles for improved mitigation of uncontrolled inflammation. [Internet] *Sci. Adv.* 6, eaaz5466 (2020) [citado el 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://advances.sciencemag.org/content/6/23/eaaz5466>
52. Sampaio, et al (2021). Leucemia mieloide crónica: desde el cromosoma Filadelfia hasta fármacos diana específicos: una revisión de la literatura. *Revista mundial de oncología clínica* , 12 (2), 69–94. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i2.69>
53. Tharayil, et al (2021). Una breve reseña sobre las intervenciones de nanotecnología contra COVID-19. *Materiales emergentes* , 1–11. Publicación anticipada en línea. <https://doi.org/10.1007/s42247-021-00163-z>
54. Rashidzadeh, et al (2021). Nanotechnology against the novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2): diagnosis, treatment, therapy and future perspectives. *Nanomedicine (London, England)*, 16(6), 497–516. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0441>
55. Leucemia mieloide crónica (LMC): síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. Cun.es [citado el 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/leucemia-mieloide-cronica>

56. Fig 1. Marcos A. Leucemia Mieloide Crónica. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla Servicio de Farmacia Hospitalaria. Sección de Onco-Hematología. 2017 [citado el 09 de abril de 2021] Disponible en: [http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo\\_03.pdf](http://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo_03.pdf)

57. Fig 2. Palacios A. Científicos del CNIO descubren los factores genéticos que contribuyen a desarrollar el síndrome mano-pie durante la quimioterapia con capecitabina. Revista Oficial de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica. Enferm Oncol. Vol. 23, número 1, 2021. [citado el 09 de abril de 2021] Disponible en: <https://revista.proeditio.com/enfermeriaoncolologica/article/download/2830/3462>

58. Fig 3. Gomez M. Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas. Repertorio de Medicina y Cirugía. Mon, 25 Feb 2019. [citado el 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/871>

59. Fig 4. Rojas Y. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la evolución de la terapia contra el cáncer? Educ. quím vol.27 no.4 Ciudad de México oct. 2016. [citado el 11 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/img/revistas/eq/v27n4//0187-893X-eq-27-04-00286-gf1.jpg>

60. Fig 5. Zhang Y, Li M, Gao X, Chen Y, Liu T. Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities. Journal of Hematology & Oncology. Volume 12, Article number: 137. December 2019.[Internet]. [Cited 17 oct 2020]. Available in: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0833-3>

61. Fig 6. Rodriguez S.Fuente: MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE LA NANOTECNOLOGÍA. 2019 [citado el 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/91903>