

IMPACTO EN EL DESARROLLO DE LA ODONTOLOGÍA

NANOTECNOLOGÍA: ¿REVOLUCIÓN CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA DE PEQUEÑOS RIESGOS?

Por

Dr. Daniel G. Olmedo [1]

Dra. Deborah R. Tasat [2]

Dr. Rómulo L. Cabrini [3]

Prof. Dr. Ing. Fernando Audebert [4]

Prof. Dra. María B. Guglielmotti [5]

[1] Odontólogo. Doctor en Odontología, Especialista en Anatomía Patológica Bucal, Universidad de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Odontología, UBA.

Investigador Asistente, CONICET.

[2] Bióloga. Doctora en Biología. Universidad de Buenos Aires. Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad de San Martín.

Profesora Adjunta. Cátedra de Histología, Facultad de Odontología, UBA.

[3] Médico. Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Profesor Emérito, Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Odontología, UBA.

Ex Gerente de Investigaciones, Comisión Nacional de Energía Atómica.

[4] Ingeniero Mecánico. Doctor en Ingeniería. Universidad de Buenos Aires. Director del Departamento de Ingeniería Mecánica. Director del Centro de Investigación, Desarrollo, Innovación y Diseño en Ingeniería (CIDIDI)

Profesor Adjunto de Metalurgia Física. Facultad de Ingeniería, UBA. Investigador Independiente, CONICET.

Académico Visitante de la Universidad de Oxford (Reino Unido).

[5] Odontóloga. Doctora en Odontología. Especialista en Anatomía Patológica Bucal, Universidad de Buenos Aires.

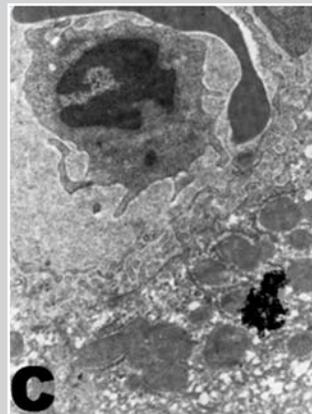
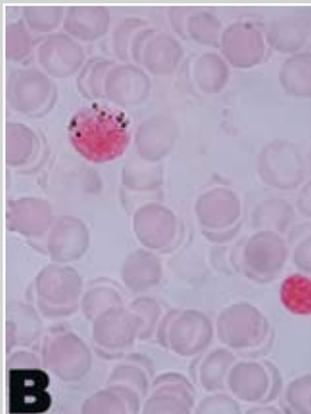
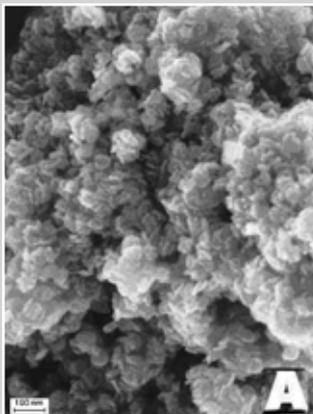
Profesora Titular, Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología, UBA. Investigador Independiente, CONICET.

La nanotecnología es un campo de las ciencias aplicadas dedicado al control y manipulación de la materia a nivel de átomos y moléculas, en un rango comprendido entre uno y cien nanómetros. Permite la creación de materiales, dispositivos y sistemas mediante el control de la materia a esa escala. En el campo de la Odontología se han desarrollado bio-sensores altamente especializados, que permitirían la identificación de enfermedades en la saliva. En un futuro cercano será clave su uso en el diagnóstico de enfermedades de alto impacto como el cáncer de mama, ovario y páncreas, enfermedad de Alzheimer, SIDA, diabetes y osteoporosis.

K. Eric Drexler (1) en 1986 acuñó el término “Nanotecnología” en su obra “Engines of Creation: The coming Era of Nanotechnology”. La nanotecnología es un campo de las ciencias aplicadas dedicado al control y manipulación de la materia a nivel de átomos y moléculas, en un rango comprendido entre uno y cien nanómetros. La nanotecnología permite la creación de materiales, dispositivos y sistemas mediante el control de la materia en la escala del nanómetro, mediante el aprovechamiento de nuevos fenómenos y propiedades (físicas, químicas y biológicas) a esa escala de longitudes (1,2).

En la actualidad, algunas de las “nanoaplicaciones” están focalizadas en el área energética, ambiental, metalúrgica, electrónica, farmacéutica, cosmética, entre otras. En el área médica se pretende fabricar nanodispositivos y nanopartículas para diversas aplicaciones como detener enfermedades, realizar tratamientos, o seguir el tratamiento de pacientes, entre otras aplicaciones.

Actualmente se utilizan nanopartículas magnéticas como agentes de contraste y para suministros locales de fármacos. En el área odontológica, en particular, se han desarrollado bio-sensores altamente especializados, basados en la nanotecnología, que permitirían la identificación de enfermedades en fluidos orgánicos como la saliva. De esta manera, en un futuro cercano, se espera diagnosticar enfermedades de alto impacto como cáncer de mama, ovario y páncreas, enfermedad de Alzheimer, SIDA, diabetes y osteoporosis (3). Otro de los avances en nanotecnología, ligado a la utilización de muestras de



A) Nanopartículas de dióxido de titanio (10 nanómetros) observadas con microscopio electrónico de barrido. X200.000. B) Extendido sanguíneo de rata en donde se observa una célula (monocito) con nanopartículas de titanio en el interior, X 1000 C) Microscopía electrónica de transmisión de hígado donde se aprecia un aglomerado de partículas nanométricas de dióxido de titanio (5 nanómetros) en un hepatocito. X10.000.

saliva, es la creación de dispositivos capaces de detectar drogas en ese fluido (marihuana, cocaína u otras similares), y que sería de utilidad para evaluar su ingestión en los conductores.

Los alcances de la nanotecnología se han extendido a la medicina regenerativa y a la ingeniería de tejidos.

EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA, EN PARTICULAR, SE HAN DESARROLLADO BIO-SENSORES ALTAMENTE ESPECIALIZADOS, BASADOS EN LA NANOTECNOLOGÍA, QUE PERMITIRÍAN LA IDENTIFICACIÓN DE ENFERMEDADES EN FLUIDOS ORGÁNICOS COMO LA SALIVA.

Es de particular interés, además, la aplicación de los principios de la nanotecnología a los biomateriales. Es decir, aquellos materiales diseñados para ser implantados o incorporados dentro del sistema vivo con el fin de sustituir o regenerar tejidos y sus funciones.

Específicamente para el área ortopédica y odontológica se pretende crear materiales de aplicación directa en el tejido óseo que mimeticen la nanoestructura natural de nuestros tejidos (4), mediante la modificación de la superficie de los implantes a escala nanométrica. Esto permitiría una mejor interacción de la superficie de un implante con iones, biomoléculas y células, favoreciendo la biocompatibilidad del bioimplante (2). Así se están desarrollando, por ejemplo, implantes de titanio con nanorecubrimientos, nanopelículas y superficies nanoestructuradas que favorecerían la unión del tejido óseo a la superficie del implante (oseointegración).

En este sentido, en el Laboratorio de Biomateriales de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la UBA junto con el Departamento de Ingeniería Mecánica de la Facultad de Ingeniería de la

UBA, estamos avocados al estudio de la aplicación de técnicas para variar de manera controlada las características de la superficie del titanio, como el tratamiento superficial por ataque químico y el texturado por ablación láser.

Si bien la nanotecnología, con sus valiosos aportes, pretende brindar respuestas a las crecientes demandas en las diferentes áreas, es necesario comprender que estos avances pueden no sólo generar grandes beneficios sino también problemas y riesgos que deben ser estudiados y prevenidos.

De esta manera, las nanopartículas podrían acarrear efectos negativos en el ser humano o en el medio ambiente, aspectos de cuyo tratamiento se encargan la nanotoxicología (5) y la nanoecotoxicología (6).

Las nanopartículas pueden ingresar al organismo por inhalación, ingestión, inyección, y/o a través de la piel (5). Podrían, además, generarse dentro del organismo a partir de la superficie de implantes metálicos de dispositivos biomédicos como prótesis coxofemorales, rejillas, placas, tornillos y distractores utilizados en cirugía (7).

En el Laboratorio de Biomateriales estudiamos, entre otras líneas de investigación, la problemática de la corrosión de implantes de uso biomédico, considerando que la superficie de un implante podría ser fuente potencial de liberación de micro y nanopartículas al bioentorno.

En tal sentido, evaluamos la biodistribución, el destino y riesgo potencial en el organismo de partículas de titanio a escalas micro (8) y nanométrica en modelos experimentales en animales de laboratorio. El estudio de los efectos biológicos de las nanopartículas representa un nuevo desafío en nanotoxicología y en estudios de biocompatibilidad.

Referencias

[*-*] consultar en www.uba.ar/encrucijadas

ALCANCES DEL ESTUDIO DE LAS PROTEÍNAS SALIVALES

APUESTA AL POTENCIAL DE LAS HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS MODERNAS

Por

[1] **Teresita Ferrary**

[2] **Liliana Noemí Nicolosi**

[3] **Mirtha Biscoglio**

[1] Odontóloga. Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Odontopediatría, Facultad de Odontología, UBA.

Profesora Adjunta. Cátedra de Patología y Clínica Bucodental. Facultad de Odontología, UBA.

Jefa del Servicio de Odontología del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), GCBA

[2] Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Cardiología. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación Argentina.

Profesora Titular. Cátedra de Patología y Clínica Bucodental. Facultad de Odontología, UBA.

Jefa de División Cardiología y Unidad Coronaria del Hospital Español de Buenos Aires, Asociado a la Facultad de Medicina, UBA.

[3] Bioquímica. Doctora en Bioquímica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Profesora Titular Consulta. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Directora del LANAIS-PRO UBA-CONICET.

Investigador Principal del CONICET.

La importancia de las posibilidades diagnósticas de la saliva han sido reconocidas desde largo tiempo atrás. Existen evidencias que ya la señalan como la herramienta diagnóstica con ventajas sobre el suero y la orina en algunas enfermedades como el SIDA, varios tipos de cáncer, diabetes, artritis del adulto y patologías cardíacas. Herramientas analíticas modernas que utilizan una escasa cantidad de muestra permiten analizar elementos que se encuentran en la saliva en muy baja concentración con respecto al suero.

Las enfermedades sistémicas, incluyendo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas, constituyen un reto en el diagnóstico debido a la falta de una precisa evaluación clínica y pruebas de laboratorio específicas. Existen obstáculos que dificultan el logro del diagnóstico definitivo como, por ejemplo, la falta de marcadores biológicos (proteínas y/o genes) asociados con la enfermedad y la ausencia de métodos de muestreo no invasivos, de fácil uso y bajo costo.

La importancia del valor funcional de la saliva y sus posibilidades diagnósticas han sido reconocidas desde largo tiempo atrás. Existen evidencias que ya la señalan como herramienta diagnóstica con ventajas sobre el suero y la orina en algunas enfermedades como el SIDA, varios tipos de cáncer, diabetes, artritis del adulto y patologías cardíacas.

Numerosos grupos de investigación básica y de la industria privada de países desarrollados han apoyado y recomiendan maximizar su potencial para aplicaciones clínicas, a fin de extender las investigaciones en saliva para facilitar el diagnóstico y monitorear el estado de salud general y bucodental de la población.

Herramientas analíticas modernas como las técnicas proteómicas que utilizan una escasa cantidad de muestra, permiten analizar elementos que se encuentran en la saliva en muy baja concentración con respecto al suero. Su obtención sencilla a través de métodos no invasivos es una de las principales razones que fundamentan su uso.

Para utilizar el potencial diagnóstico de la saliva se deben separar y catalogar

sus componentes. La comparación de tal catálogo -que constituye el proteoma salival- proveniente de pacientes sanos con el de pacientes afectados por una determinada patología podrá mostrar diferencias para discriminar entre el estado de salud y el de enfermedad.

Esas diferencias pueden traducirse en la aparición de nuevas proteínas, o en un diferente nivel de expresión de una o más de ellas. Tales especies moleculares se transformarían en los biomarcadores para poder diagnosticar en etapas tempranas distintas patologías así como seguir su evolución y la efectividad del tratamiento.

Las técnicas proteómicas permiten (Fig. 1):

* Separar y dilucidar la estructura del conjunto de proteínas (proteómica estructural) incluyendo su estructura tridimensional. Precisamente, dicha estructura es el talón de Aquiles para definir la región molecular en que la unión de una droga puede activar o desactivar a una proteína.

* Estudiar la función proteica y las relaciones entre su estructura y su función así como dilucidar el rol de las proteínas en el proceso patológico (proteómica funcional).

* Definir el perfil proteico y aplicar el conocimiento obtenido en la identificación de blancos de drogas (farmacoproteómica).

* Detectar marcadores proteicos que puedan ser usados para la detección temprana de la enfermedad, pronóstico y seguimiento del tratamiento (proteómica clínica).

Sin embargo, estos objetivos son difíciles de alcanzar. Una muestra clínica o biológica es, típicamente, una muestra muy compleja; miles de proteínas pueden estar presentes y sus propiedades fisicoquímicas y biológicas pueden diferir mucho.

Por otra parte, los resultados pueden ser afectados por la técnica de recolección de la muestra y los procedimientos de manipuleo y conservación.

De este modo, representa un verdadero desafío analítico comparar resultados de análisis realizados en diferentes

laboratorios, y los datos generados pueden no ser siempre el fiel reflejo del estado funcional local o sistémico.

En los centros especializados a nivel internacional se están realizando notables esfuerzos tendientes a la estandarización de los procesos de recolección, manipuleo y conservación de la muestra, así como de las etapas analíticas clave. Sin ir más lejos, la solubilización de las proteínas es también un punto estratégico. Las proteínas más solubles pueden enmascarar a las menos solubles, las proteínas ácidas podrían enmascarar a las básicas, y las mayoritarias a las minoritarias.

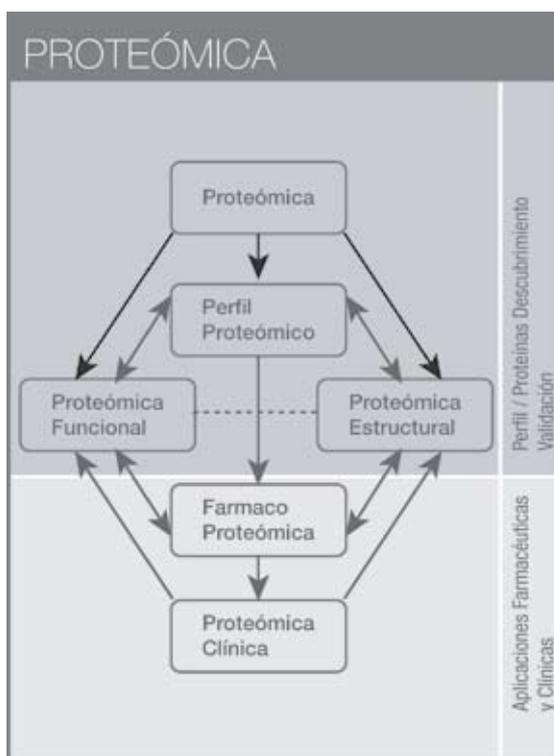
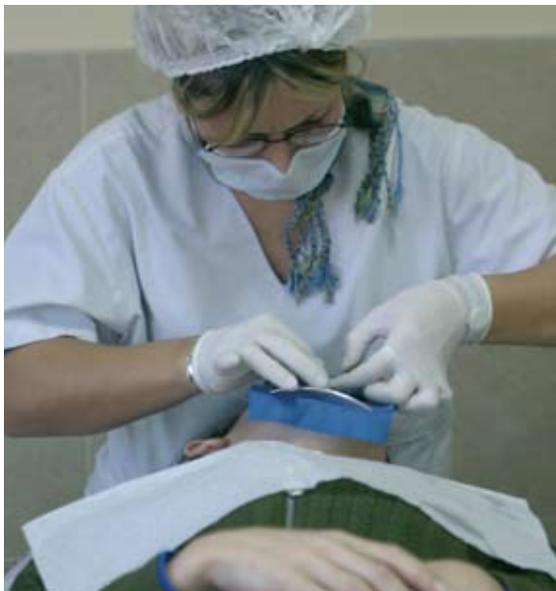


Fig. 1: Alcances de la proteómica



En muchos casos, el prefractionamiento de la mezcla de las proteínas salivales es esencial para reducir la complejidad de la muestra y concentrar selectivamente las de más baja abundancia.

El grupo de trabajo dirigido por el doctor Wong (UCLA, School of Dentistry and Dental Research Institute, 2006) ha reportado la identificación de cientos de proteínas en el proteoma salival de adultos, y validado biomarcadores para la detección de cáncer oral y de mama, así como

HAY EVIDENCIAS QUE SEÑALAN A LA SALIVA COMO UNA HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA CON VENTAJAS SOBRE EL SUERO Y LA ORINA EN ALGUNAS ENFERMEDADES COMO EL SIDA, VARIOS TIPOS DE CÁNCER, DIABETES, ARTRITIS DEL ADULTO Y PATOLOGÍAS CARDÍACAS

también enfermedades metabólicas.

Estudios recientes (González-Begne y col., 2009) describieron el proteoma de los exosomas provenientes de la glándula parótida humana, y catalogaron más de 400

proteínas que participan en diferentes funciones biológicas y están vinculadas a enfermedades neurodegenerativas, priónicas, oncológicas, entre otras.

Otros trabajos caracterizaron el proteoma salival en pacientes con diabetes tipo 2 en los cuales identificaron un gran número de proteínas únicas. Aproximadamente un 33% no habían sido previamente reportadas en la saliva humana, y 65 mostraron diferencias en cuanto a su abundancia, con respecto a los controles.

La mayoría de las proteínas diferencialmente abundantes pertenecen a las vías que regulan el metabolismo y la respuesta inmune. Este análisis proteómico de la saliva en la diabetes tipo 2 ofrece la primera visión global de los posibles mecanismos de la diabetes, y permite su utilización en la detección y el control de la enfermedad (Rao y col., 2009).

El grupo que lidera John Yates (The Scripps Research Institute, La Jolla, California, 2009) está realizando una compilación del catálogo de proteínas salivales, implementando métodos novedosos de fraccionamiento



de proteínas junto con tecnologías de espectrometría de masa de vanguardia.

En un trabajo realizado en colaboración entre la Cátedra de Patología y Clínica Buco dental de la Facultad de Odontología de la UBA, el Laboratorio Nacional de Investigación y Servicios en Péptidos y Proteínas (LANAIS-PRO, UBA-CONICET), se encaró el estudio del proteoma salival de la glándula parótida. Se realizó con fines diagnósticos en pacientes que presentan una enfermedad autoinmune (Artritis Rematoidea Juvenil), caracterizada por una presentación clínica variada y floridas manifestaciones en la cavidad bucal. Sin embargo, no existen exámenes paraclínicos que confirmen o descarten esta enfermedad, lo cual dificulta el diagnóstico en etapas tempranas de la misma (Ferrary y col., 2007).

El LANAIS-PRO cuenta con la infraestructura necesaria para realizar estudios de aspectos estructurales de proteínas como su secuencia de aminoácidos y su masa molecular. En algunos puntos de la investigación, se contó también con la participación del Centro de Investigación Príncipe Felipe

(Valencia, España), miembro de la PROTEO-RED.

Otro dato significativo es el fuerte impacto que la proteómica salival está ocasionando en la investigación clínica, y se espera que esta experiencia se transfiera rápidamente en la práctica clínica de rutina. Cientos de muestras clínicas pueden ser analizadas rápidamente usando las modernas técnicas proteómicas.

El desarrollo de marcadores moleculares con sensibilidad y especificidad mejores que los existentes sigue siendo la prioridad. No caben dudas de que la información más útil y confiable debe provenir de múltiples marcadores y no de uno solo. Sin embargo, encontrar la combinación correcta es también un desafío, dado que una proteína puede estar vinculada a múltiples vías metabólicas, y la búsqueda de un abanico de marcadores resulta caro y consume tiempo.

Por otra parte, la informática está jugando un rol crucial en la investigación proteómica y hay áreas que necesitan mejorar. Esto incluye el desarrollo de algoritmos proteómico-específicos, capaces de trabajar con la alta dimensionalidad de los datos de proteómica, sistemas integrados, bases de datos, interfases de usuarios, validación

EL DESARROLLO DE MARCADORES MOLECULARES CON SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD MEJORES QUE LOS EXISTENTES SIGUE SIENDO LA PRIORIDAD. NO CABEN DUDAS DE QUE LA INFORMACIÓN MÁS ÚTIL Y CONFIABLE DEBE PROVENIR DE MÚLTIPLES MARCADORES Y NO DE UNO SOLO

de los biomarcadores. Sólo aquellos marcadores validados independientemente, que muestren reproducibilidad entre distintos laboratorios, obtendrán un gran potencial uso en clínica.

Referencias

[*-*] consultar en www.uba.ar/encrucijadas