

Nanogelatina

Sistemas de transporte y liberación de fármacos y biomoléculas

Nanogelatin: Transport and delivery systems for drugs and biomolecules

Recursos Naturales y Sociedad, 2021. Vol. 7 (3): 105-113. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2021.07.07.03.0008>

Luis Hernández-Adame^{*1,2}, Norma Estrada^{1,2}, Erik Díaz-Cervantes³, Leonel A. García Pérez²

¹ Programa Cátedras CONACyT. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C. (CIBNOR). C.P. 23090, La Paz, B.C.S. México.

² Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C. (CIBNOR). C.P. 23090, La Paz, B.C.S. México.

³ Centro Interdisciplinario del Noreste de la Universidad de Guanajuato (CINUG). Departamento de Alimentos, 37975, Tierra Blanca, Guanajuato, México

*ladame@cibnor.mx



Resumen

La gelatina es un polímero no tóxico, biocompatible y biodegradable que se deriva de la hidrólisis del colágeno. Actualmente es posible manipularla químicamente para producir nanopartículas y utilizarlas como vehículos en la entrega de fármacos y biomoléculas. En este sentido, este trabajo presenta un panorama actual del uso de nanopartículas de gelatina y sus principales aplicaciones biomédicas y biotecnológicas, además de analizar importantes retos y describir futuras tendencias.

Palabras clave: sistemas de liberación, nano-fármacos, gelatina.

Abstract

Gelatin is a non-toxic, biocompatible, and biodegradable polymer derived from the hydrolysis of collagen. Currently, it is possible to induce chemical modifications to its structure to produce nanoparticles and use them as delivery systems for drugs and biomolecules. In this sense, this work presents an overview of the use of gelatin nanoparticles and their main biomedical and biotechnological applications. Furthermore, it analyzes important challenges and describes future tendencies.

Keywords: nano-drugs, delivery systems, gelatin.

¿Qué es la gelatina?

La gelatina es una proteína natural obtenida por la hidrólisis del colágeno. Su aplicación más usual es como agente aglutinante en alimentos, bebidas, fármacos y cosméticos. Químicamente es un polianfólito compuesto de un alto contenido de aminoácidos como glicina, prolina y alanina, que ocurren en repetidas secuencias y confieren a la gelatina una estructura de triple

hélice. Según su origen se clasifica en dos tipos: 1) Tipo A y 2) Tipo B. La primera, se obtiene del colágeno de la piel porcina, mientras que, la Tipo B, se obtiene de huesos y piel bovina (Yasmin et al., 2017). Una representación de su estructura química primaria se muestra en la Figura 1.

Debido a su origen natural, la gelatina es un polímero no tóxico, biocompatible y biodegradable. En los seres humanos, se ha demostrado que su uso no induce subproductos dañinos tras la degradación enzimática, por lo que, comercialmente, es un producto muy utilizado en el sector de los alimentos y farmacéutico en donde la formulación de nanopartículas ha tomado un creciente interés (Feng et al., 2019).

Nanopartículas de gelatina (GNPs)

Las nanopartículas a base de gelatina (GNPs) son partículas de tamaños muy pequeños que oscilan entre los 10 y 300

nanómetros (nm). Este tamaño depende del peso molecular de la gelatina y del método de síntesis utilizado.

Una de las rutas de síntesis más usadas es el método por desolvatación en dos etapas. Ésta consiste en: 1) solubilizar las cadenas de gelatina en una solución acuosa para hacer un tamizaje de las cadenas por peso molecular, y 2) crear un ambiente en solución de dos fases utilizando un disolvente apolar. Este juego entre la fase polar y no polar inducirá en la molécula de gelatina interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas que permitirán su agrupamiento y la formación de nanopartículas esféricas.

En la Figura 2, se presenta una micrografía obtenida por microscopía electrónica de transmisión de una muestra de GNPs, en donde es posible observar partículas de forma esférica y tamaños que varían entre los 80 y 150 nm.

En biomedicina, las GNPs son consideradas materiales muy prometedores. Clínicamente se han

utilizado como expansor y estabilizador del plasma en varias formulaciones que contienen proteínas para desarrollar vacunas e ingeniería de tejidos. En años recientes, se ha reportado también su uso como vehículos de transporte de fármacos y compuestos activos. Estudios de estabilidad fisicoquímica y biocompatibilidad han demostrado que las GNPs son inofensivas, biocompatibles, no tóxicas, no antigénicas y, que contienen un extraordinario número de grupos funcionales expuestos que permiten anclar diferentes moléculas diana (Hernández-Adame et al., 2019).

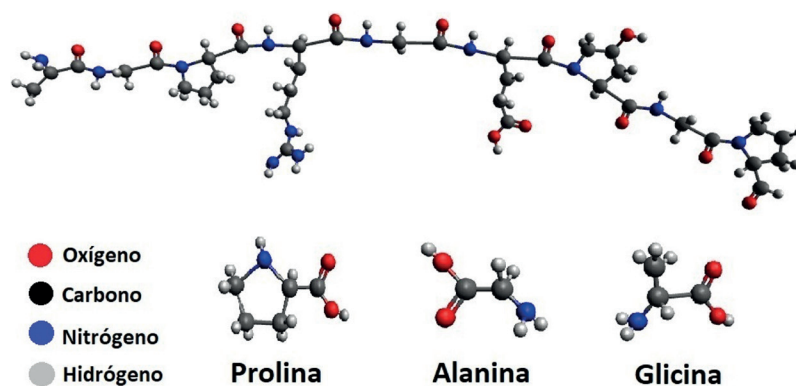


Figura 1. Representación de la estructura química primaria de la gelatina que describe su composición elemental y algunos de los aminoácidos que la componen.

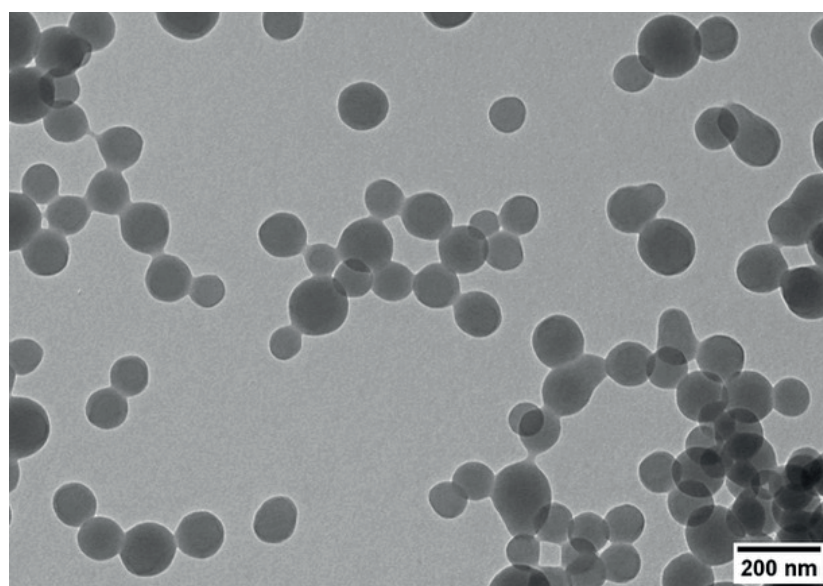


Figura 2. Micrografía electrónica de transmisión que muestra nanopartículas de gelatina de forma esférica producidas por el método de desolvatación en dos etapas



Diseño y aplicaciones de las GNPs

En el diseño de nanopartículas con aplicaciones biomédicas, una de las cualidades más deseadas en estos sistemas, además de su nula toxicidad, es que tengan una alta capacidad de carga del fármaco o compuesto activo (Ortega-Berlanga et al., 2019).

En el caso de las GNPs, este reto se ha abordado con dos diferentes aproximaciones: 1) incorporando el fármaco en la matriz de las nanopartículas, es decir, durante su preparación, y 2) adsorbiendo el fármaco sobre la superficie de las nanopartículas preformadas.

Un esquema representativo que muestra las GNPs cargando diferentes moléculas se presenta en la Figura 3.

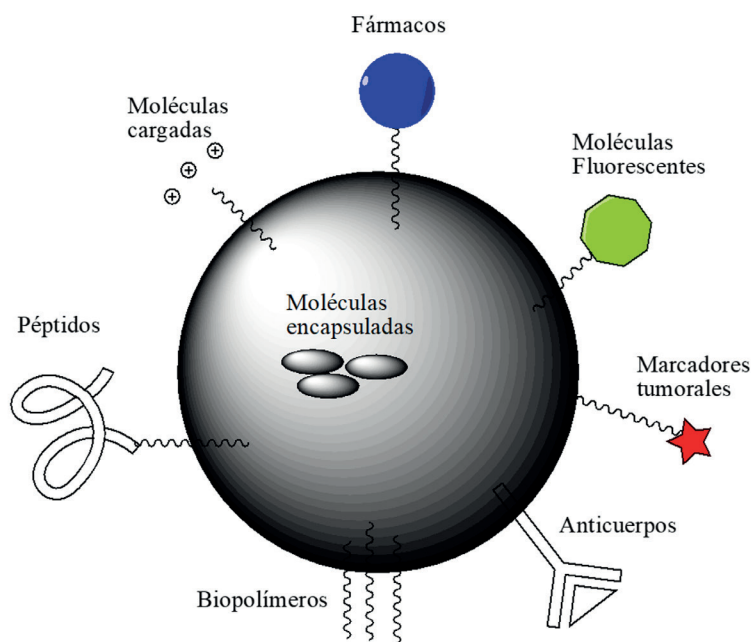


Figura 3. Esquema representativo que muestra la multifuncionalidad de las GNPs. Los compuestos activos pueden ser encapsulados en el interior de las GNPs, o bien, la superficie puede ser modificada químicamente para anclar diferentes moléculas. (Imagen adaptada con permiso de Mahmoudi Saber, 2019, Elsevier)

Usualmente, varios mecanismos pueden estar involucrados en la carga del fármaco usando GNPs. Estos incluyen el atrapamiento físico por atracción electrostática, hidrofílica, hidrofóbica, puentes

de hidrógeno o la unión química, que dependen de la naturaleza del fármaco. Como ejemplo, podemos analizar el caso de los fármacos hidrófobos que usualmente quedan encapsulados dentro de las GNPs. Aquí, el mecanismo puede explicarse sobre la base de la localización preferencial del fármaco dentro del núcleo de las GNPs que es menos hidrófilo que el entorno exterior acuoso (Takei et al., 2020).

La unión química es otra ruta muy utilizada para el anclaje de fármacos y compuestos activos. Por ejemplo, se reportó la modificación química de la superficie de las GNPs con grupos tiol (-SH) para anclar covalentemente la proteína comercial avidina NeutrAvidin®. Con esto se logró que algunos anticuerpos, como los llamados anti-CD3 biotinilados específicos para el antígeno CD3 en las células linfocíticas, se unan de manera eficaz a las GNPs para que el fármaco se dirija

específicamente a los linfocitos T (Balthasar et al., 2005).

Un esquema representativo que indica las modificaciones químicas necesarias para anclar estos fármacos se muestra en la Figura 4. Otro grupo, modificó la superficie de las GNPs con grupos siloxano para anclar y transportar pequeñas secuencias de aminoácidos como son los péptidos Syn B (Tian et al., 2012).

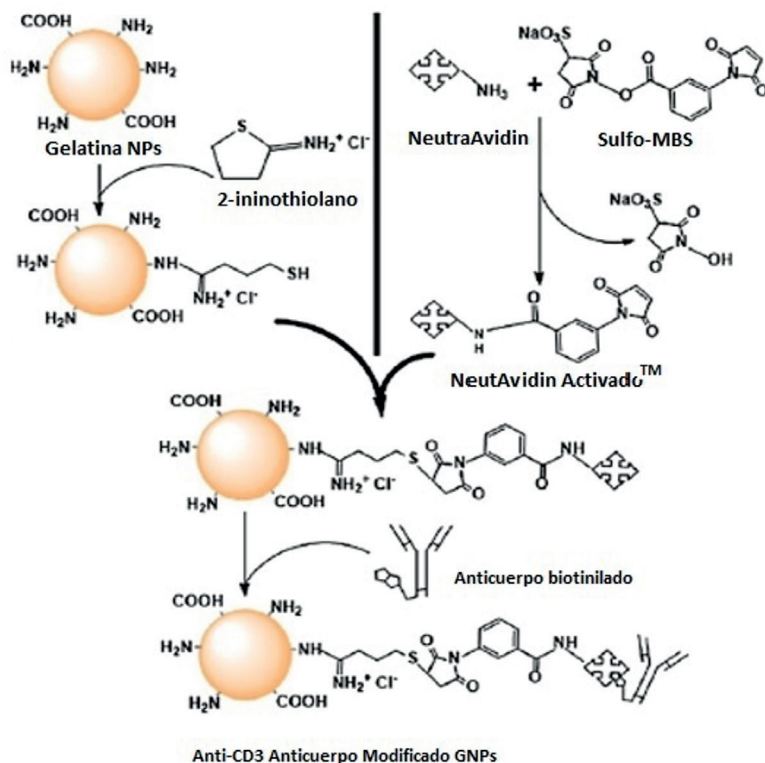


Figura 4. Representación esquemática de la modificación química de las nanopartículas de gelatina para anclar fármacos como el NeutraAvidin® y su selectividad a los linfocitos T a través de la unión de anticuerpos Anti-CD3 (Imagen reusada con permiso de Mahmoudi Saber, 2019, Elsevier)

Este sistema nanoestructurado se diseñó para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), y se observó sorpresivamente que el confinamiento de los péptidos en la superficie de las GNPs incrementa la penetración de estas nanoestructuras en la BHE. También se identificó como mecanismo principal la interacción iónica entre las cargas catiónicas de estos péptidos y las cargas aniónicas de las cabezas de fosfolípidos de las biomembranas. Asimismo, nanoesferas de gelatina se han utilizado como

adyuvante inmunológico para mejorar las respuestas tanto humores como celulares de antígenos (Du et al., 2017), o para anclar fármacos anticancerígenos como el paclitaxel® en el desarrollo de nuevos prototipos para combatir el cáncer de mama y ovario (Pal et al., 2018).

Referente a su biodistribución, se ha demostrado que las GNPs tienen una mejor acumulación, especialmente en los órganos ricos en macrófagos, por ejemplo; pulmones, hígado y bazo.

Futuras tendencias

Los antecedentes

relacionados a la versatilidad y biocompatibilidad de las GNPs abren la posibilidad de que puedan ser consideradas en otras áreas relevantes poco exploradas. Por ejemplo; en la acuicultura, donde es posible utilizar estos sistemas como vehículos de entrega de vacunas o fármacos en los sistemas acuícolas, en la



agricultura, donde es posible diseñar nanofertilizantes y nanopesticidas, o bien, en biomedicina con el desarrollo de nanosistemas farmacéuticos de origen marino.

En este sentido, el grupo de Agro y Bio-nanotecnología (GABN), en conjunto con el Grupo de Inmunología y Vacunología (GIV), el Módulo de Escalamiento Biotecnológico del CIBNOR y la Universidad de Guanajuato, están trabajando en el desarrollo de nuevos prototipos para combatir enfermedades en diversas áreas de estudio.

Esta unión multidisciplinaria ha permitido establecer proyectos de colaboración que tiene como propósito crear novedosos sistemas nanoestructurados. Por ejemplo, actualmente se está trabajando en el desarrollo de sistemas nanoestructurados de GNPs y toxinas paralizantes producidas por dinoflagelados marinos como *Gymnodinium* spp., *Alexandrium* spp. y *Pyrodinium* spp. (ver Figura 5A). Para esto, se han descrito

alrededor de 57 análogos de estas toxinas paralizantes donde se encontró que la saxitoxina (STX) es la de mayor potencia tóxica (ver Figura 5B). Estas toxinas son de interés biomédico y tecnológico debido a su alta especificidad para bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje en vertebrados a nivel de los axones, impidiendo la propagación del impulso neuromuscular produciendo parálisis. Esta propiedad les ha conferido el potencial de ser utilizadas como anestésicos locales, tratamiento contra las hemorroides, analgésicos (Lagos, 2014), y recientemente estamos trabajando en el tratamiento de neuropatías como epilepsia y Parkinson.

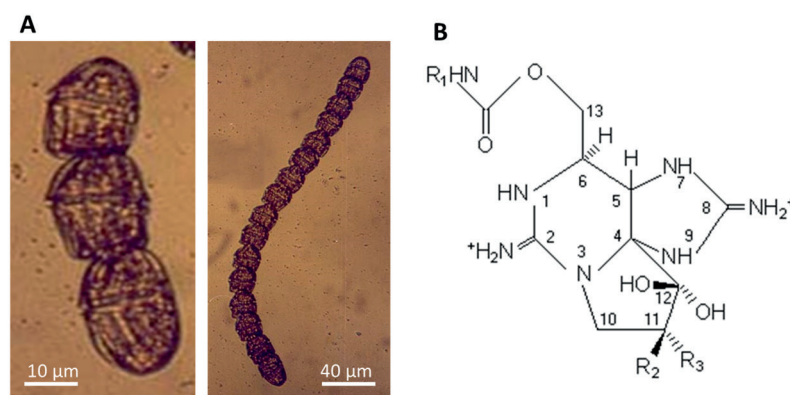


Figura 5. A) Dinoflagelado marino productor de toxinas paralizantes, *Gymnodinium catenatum*. B) Estructura química de la saxitoxina (STX), la toxina paralizante de mayor potencia tóxica.

Por otra parte, también es importante mencionar que estas toxinas presentan una elevada toxicidad por lo que se requiere controlar de manera efectiva la dosis terapéutica. Como alternativa, nuestro grupo está trabajando en un novedoso sistema a base de GNPs-SXT que permita controlar la dosis terapéutica, module el tiempo de acción de la SXT y disminuya su toxicidad. Para esto estamos evaluando la estabilidad térmica y estructural de las GNPs, con estudios dirigidos en función del pH y temperatura. Asimismo, hemos hecho simulaciones, también llamados estudios *in silico*, por métodos de *docking* y dinámica molecular para determinar con precisión interacciones

moleculares y niveles de energía que deriven en mecanismos de interacción, degradación, e inmunológicos de estos nanosistemas, los cuales son difíciles de determinar por vía experimental.

Esta área emergente y muy prometedora, que abarca el diseño de nanopartículas utilizando sistemas computacionales para poder simular las interacciones químicas que suceden en torno a este tipo de sistemas aplicando lo denominado “diseño racional” de moléculas, consiste en analizar cada fragmento de una molécula a partir de métodos basados en física moderna, específicamente enfocados en el análisis mecano cuántico de las partículas elementales (Parr y Yang 1984), como son los electrones. De esta manera es posible entender, a niveles antes inimaginados, cómo puede funcionar una nanopartícula.

Aunado a lo anterior, para poder conocer los mecanismos de interacción de una nanopartícula en un organismo, se utilizan también métodos de simulación basados en física clásica, entre los que destacan el docking molecular (Díaz-Cervantes et al., 2018), que consiste en tratar de ver las posibles interacciones de un sistema molecular en un denominado blanco terapéutico (comúnmente una proteína), para poder analizar a fines últimos cómo dicho sistema nanoestructurado puede actuar en el organismo y la posible biocompatibilidad y biodistribución del mismo (Díaz-Cervantes et al., 2017).

Conclusiones y perspectivas

Las GNPs se han utilizado con frecuencia como vehículos de entrega para fármacos y biomoléculas. Su destacada biocompatibilidad, nula toxicidad, biodisponibilidad, alta capacidad de carga, y liberación dirigida y controlada, las convierten en candidatos superiores para la formulación de compuestos con potencial biotecnológico.

Agradecimientos

Leonel García agradece a CONACYT por la beca No 1086773. Al DG. Gerardo Hernández García por el diseño editorial para este artículo.

Referencias

Balthasar, S., Michaelis, K., Dinauer, N., von Briesen, H., Kreuter, J., & Langer, K. 2005. *Preparation and characterisation of antibody modified gelatin nanoparticles as drug carrier system for uptake in*



- lymphocytes*. Biomaterials, 26(15), 2723-2732.
- Du, G., Hathout, R. M., Nasr, M., Nejadnik, M. R., Tu, J., Koning, R. I., Koster, A. J., Slütter, B., Kros, A., Jiskoot, W., Bouwstra, J. A., & Mönkäre, J. 2017. *Intradermal vaccination with hollow microneedles: A comparative study of various protein antigen and adjuvant encapsulated nanoparticles*. Journal of Controlled Release, 266, 109-118.
- Díaz-Cervantes E, García-Revilla MA, Robles J, Aguilera-Granja F (2017) Solubility of functionalized single-wall carbon nanotubes in water: a theoretical study. Theor Chem Acc 136:127. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.1212841109>
- Díaz-Cervantes E, Robles J, Aguilera-Granja F (2018) Understanding the structure, electronic properties, solubility in water, and protein interactions of three novel nano-devices against ovarian cancer: a computational study. J Nanopart Res 20:266
- Feng, X., Dai, H., Ma, L., Yu, Y., Tang, M., Li, Y., Hu, W., Liu, T., & Zhang, Y. 2019. *Food-Grade Gelatin Nanoparticles: Preparation, Characterization, and Preliminary Application for Stabilizing Pickering Emulsions*. Foods, 8(10), 479.
- Hernández-Adame L., Angulo C., García-Silva I., Palestino G., Rosales-Mendoza S. *An overview of nanogel-based vaccines*. Expert review of vaccines, 18(9), 951-968
- Lagos, N. 2014. Clinical applications of paralytic shellfish poisoning toxins. En: Rossini, G.P. (ed) *Toxins and biologically active compound from microalgae*, vol 2. CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, pp 309–329
- Mahmoudi Saber, M. 2019. *Strategies for surface modification of gelatin-based nanoparticles*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 183, 110407.
- Pal, A., Bajpai, J., & Bajpai, A. K. 2018. *Poly (acrylic acid) grafted gelatin nanocarriers as swelling controlled drug delivery system for optimized release of paclitaxel from modified gelatin*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 45, 323-333.
- Parr RG, Yang W (1984) *Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity*. J Am Chem Soc 106:4049–4050
- Ortega-Berlangua B., Hernández-Adame L, del Angel-Olarte C., Aguilar F., Rosales-Mendoza S., Palestino G. *Optical and biological evaluation of upconverting $Gd_2O_3: Tb^{3+}/Er^{3+}$ particles as microcarriers of a Zika virus antigenic peptide*. Chemical Engineering Journal, 385, 123414
- Takei, T., Yoshihara, R., Danjo, S., Fukuhara, Y., Evans, C., Tomimatsu, R., Ohzuno, Y., & Yoshida, M. 2020. *Hydrophobically-modified gelatin hydrogel as a carrier for charged hydrophilic drugs and*

hydrophobic drugs. International Journal of Biological Macromolecules, 149, 140-147.

Tian, X., Wei, F., Wang, T., Wang, P., Lin, X., Wang, J., Wang, D., & Ren, L. 2012. *In vitro and in vivo studies on gelatin-siloxane nanoparticles conjugated with SynB peptide to increase drug delivery to the brain*. International Journal of Nanomedicine, 7, 1031-1041.

Imágenes: pexels-kindel-media-8325713.jpg, cdc-3is-kZeXol_A-unsplash.jpg, DNA vector medical background.ai

Cita de artículo:

Hernández-Adame L., N. Estrada, E. Díaz-Cervantes y L. A. García Pérez. 2021. Nanogelatina: Sistemas de transporte y liberación de fármacos y biomoléculas. Recursos Naturales y Sociedad, 2021. Vol. 7 (3): 105-113. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2021.07.07.03.0008>

Sometido: 19 de abril de 2021

Revisado: 26 de mayo de 2021

Aceptado: 07 de julio de 2021

Editor asociado: Dra. Rosalía Servín Villegas

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández