

Presentación

Avances en el estudio toxicológico de los nanomateriales

Parte I

Durante los últimos años, el estudio fino de las propiedades de los nanomateriales (NMs) ha transformado la forma de abordar la ciencia de los materiales. Esto ha impactado en todas las áreas del conocimiento, con aplicaciones importantes en biomedicina, energía y medio ambiente. Sin embargo, además de los beneficios conferidos por estos NMs, la comprensión de sus efectos adversos y sus mecanismos de acción en diversos organismos y ecosistemas ha llevado al surgimiento de un concepto emergente: la nanotoxicología. Esta disciplina busca descifrar las interacciones moleculares, celulares, tisulares y orgánicas entre un NM y las estructuras biológicas de los organismos. También estudia cómo estos afectan la fisiología de los organismos y el medio ambiente. Todo esto se aborda integrando estrategias experimentales y metodológicas de validación biológica y fisicoquímica. Además, se incluyen análisis *in silico*, predictivos y el uso actual de herramientas como la inteligencia artificial (IA). En conjunto, estos enfoques favorecen nuevas maneras de visualizar y afrontar los desafíos globales de seguridad asociados con las nanotecnologías, para promover su uso responsable y sostenible.

El surgimiento de una disciplina necesaria y emergente

La llegada de la nanotecnología a los laboratorios de investigación ha permitido manipular la materia a escala nanométrica. Esto significa trabajar con materiales en los cuales, al menos una de sus dimensiones está entre 1 y 100 nanómetros, confiriéndoles propiedades únicas y distintas a los materiales en la escala micrométrica. Así, la nanotecnología ha revolucionado tanto la investigación científica en todas las áreas del conocimiento, como el desarrollo económico global. Estas aplicaciones abarcan desde el diseño y la síntesis de NMs con propiedades ópticas, hasta la generación de sistemas de liberación controlada de fármacos, producción de vacunas, y desarrollos nanotecnológicos para el tratamiento de aguas residuales, purificación del aire, generación de celdas solares, y nanosensores para la detección de pesticidas. Además, están presentes en la elaboración de cosméticos, alimentos, y aditivos, entre otros sectores.

En otras palabras, las nanotecnologías se han integrado rápidamente en todos los sectores productivos. Sin embargo, tras esta aceleración industrial, que ha facilitado la vida cotidiana, también surge una preocupación en torno a los riesgos y los efectos colaterales derivados del uso, aplicación y desecho de estos desarrollos y sus componentes, en la salud y el medio ambiente (Chávez-Hernández *et al.*, 2024).



En este punto de inflexión, entre la innovación y la incertidumbre acompañando las nanotecnologías, es donde surge la nanotoxicología como disciplina necesaria, cuya función radica en interpretar los efectos de dichos materiales y guiar su desarrollo responsable. Esta disciplina combina conceptos y aproximaciones de la toxicología clásica, sumando nuevos retos derivados de los efectos y propiedades únicas promovidas por los NMs (Singh *et al.*, 2019).

La nanotoxicología se fundamenta en el estudio de las interacciones de los NMs, a través de sus propiedades como el tamaño, forma, carga, recubrimientos, solubilidad y composición química. Estos aspectos pueden influir de manera selectiva e inespecífica en el comportamiento de los organismos en diferentes niveles de organización (molecular, celular, tisular y orgánico) y en modificaciones medioambientales (Ahmad, Imran y Sharma, 2022).

Las primeras etapas del desarrollo de la nanotoxicología se centran en estudios meramente descriptivos y generales, basados en la determinación de dosis letales, o en el grado de viabilidad y citotoxicidad, dependiendo del modelo biológico analizado. Sin embargo, la magnitud de los efectos observados y las importantes modificaciones en las estructuras biológicas estudiadas promovieron el avance de esta disciplina hacia el estudio preciso de los mecanismos finos subyacentes a los efectos inducidos por los NMs. Además, cada tipo de NM o conjugado puede tener efectos diferentes en función del blanco de estudio y su condición biológica, ya sea en una situación normal o alterada (Ramírez-Lee *et al.*, 2017 y 2018; Singh *et al.*, 2019).

Este tipo de investigaciones nanotoxicológicas, ya sea en un contexto descriptivo, exploratorio o fisicoquímico (Oberdörster *et al.*, 2005), ha evolucionado con el tiempo, brindando información valiosa sobre la biocompatibilidad de los NMs y sobre los márgenes de seguridad. Además, han contribuido a crear directrices regulatorias, las cuales siguen siendo grandes retos y desafíos. Por ejemplo, factores como las propiedades fisicoquímicas de un NM, como su tamaño, forma, química superficial y recubrimiento, así como la concentración del NM y la vía de exposición, influyen en su capacidad de desencadenar diferentes respuestas biológicas. Estas pueden incluir la muerte celular, la generación de especies reactivas de oxígeno, alteraciones en la señalización endógena, e incluso efectos conductuales (Singh *et al.*, 2019; Ahmad, Imran y Sharma, 2022).

En este sentido, y a pesar de los avances e impacto de la nanotoxicología, persiste una notable disparidad en los protocolos establecidos para el estudio, evaluación y disposición de los NMs y de productos basados en nanotecnología, pues no existe un orden de evaluación o seguimiento sistematizado que abarque todas las etapas de su análisis en los diferentes modelos de estudio, desde la síntesis y caracterización hasta la evaluación toxicológica. Esta última debería considerar aspectos como los efectos dosis/concentración-dependientes, la captación celular, la biodistribución, la bioacumulación, la inflamación y la genotoxicidad a lo largo del tiempo, así como la incorporación

de modelos *in silico*, permitiendo así comprender de manera integral el comportamiento de los NMs. Todo ello contribuiría a esclarecer los mecanismos subyacentes a sus efectos biológicos y a generar marcos regulatorios que, en consecuencia, promuevan la seguridad de la salud humana y ambiental.

El propósito del presente número 36 de *Mundo Nano* es visibilizar cómo la nanotoxicología ha logrado traspasar esa delgada línea entre ser un campo emergente y consolidarse como una ciencia estructurada. Hoy, su impacto crece y repercute en otras áreas del saber y en los sectores sociales, enmarcándola dentro del desarrollo de nanotecnologías seguras, éticas y sostenibles.

Nanomateriales y la complejidad biológica: rumbo a la comprensión mecanística

A diferencia de otros compuestos químicos, el comportamiento de los NMs depende no solo de su composición, sino también de su tamaño, morfología, química y área superficial, y carga eléctrica. Estas características pueden influir en las respuestas de los sistemas biológicos en donde interactúan, ya sea induciendo efectos benéficos, adversos o tóxicos, o bien en algunos casos, ausencia de efectos.

El tamaño nano de un material determina de forma diferencial el tipo de interacción que posee con las biomoléculas de los sistemas biológicos, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. También influye en las interacciones con las membranas celulares y su relación con el microambiente biológico, en comparación con materiales en escala micrométrica.

Entre los mecanismos de nanotoxicidad clásicos estudiados se encuentran:

- a) El **estrés oxidativo** y las modificaciones del estado óxido-reducción; su desequilibrio puede dar lugar a la generación de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica, daño al ADN, activación de vías apoptóticas, y alteración de la actividad antioxidante (Sims *et al.*, 2017; Patel *et al.*, 2024).
- b) **Daño mitocondrial y disfunción energética**; afectan el potencial de la membrana mitocondrial, activando procesos apoptóticos, disminuyendo la producción de ATP y comprometiendo la viabilidad de las células (Patel *et al.*, 2024).
- c) **Generación de respuestas inflamatorias**, mediadas por la activación de células inmunes en microambientes localizados en donde pueden interactuar los NMs, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1 β , IL-6, IL-8, y TNF- α), así como biomarcadores de daño e inflamación, ocasionando la alteración de la integridad tisular (López-Cano *et al.*, 2022).
- d) **Muerte celular y autofagia**. Dependiendo del tipo de NM y del estrés que puedan generar en las células, es posible la activación de una variedad de vías relacionadas con la muerte celular programada, como la apoptosis. Este mecanismo controlado de muerte activa diversas

caspasas y la fragmentación del núcleo de las células. Por ejemplo, las nanopartículas de plata inducen apoptosis en células astrocíticas con un perfil diferente al que ocurre en las células de glioma (Salazar-García *et al.*, 2015).

Además de la apoptosis, se han identificado otras formas reguladas de muerte celular, como la necroptosis, piroptosis y ferroptosis.

La necroptosis es un tipo de muerte celular programada y regulada, con características tanto de la apoptosis como de la necrosis. Se ha visto que nanopartículas de óxido de zinc promueven la muerte de células de cáncer de mama por esta vía (Farasat, Niazvand y Khor-sandi, 2020).

La piroptosis es una forma de muerte celular inflamatoria que inducen algunas NPs, como aquellas diseñadas para sinergizar la acción enzimática de la glucosa oxidasa con las propiedades catalíticas del manganeso. Por otro lado, la ferroptosis, representa una vía que se activa como resultado de un desbalance del metabolismo del hierro, acompañado de peroxidación lipídica. Esta última se ha asociado con la toxicidad de nanopartículas de naturaleza metálica, dendrímeros, micelas poliméricas y liposomas en inmunoterapia contra el cáncer, y además se la ha relacionado con procesos de autofagia y actividad antitumoral (Deng *et al.*, 2024).

- e) Daño genético y epigenético, incluye mutaciones puntuales, alteraciones en la metilación y la ruptura de la doble cadena de ADN, modificación de histonas y ARN no codificante. Siendo las nanopartículas de óxido de cobre y las nanopartículas de plata en estudios *in vivo* algunos de los ejemplos más sobresalientes (Wong, Hu y Baeg, 2017).
- f) Otros mecanismos finos de estudios en nanotoxicología incluyen la comunicación celular, a través de alteraciones en exosomas o vesículas extracelulares, en donde se plantea una comunicación secundaria mediada a través de estos (Zou *et al.*, 2023). También se han abordado estudios directos sobre canales iónicos y receptores transmembranales, los cuales pueden alterar procesos de permeabilidad iónica, excitabilidad celular y comunicación celular (Ramírez-Lee *et al.*, 2014; Yin *et al.*, 2019); así como las interacciones con el citoesqueleto, en donde las NPs pueden modificar procesos asociados con el funcionamiento de este andamiaje celular (ej. interacciones con actina y microtúbulos) como la división celular, transporte vesicular y migración (Lahir, 2016).

Estas respuestas biológicas inducidas por los NMs y sus estudios mecanísticos, como se ha mencionado, dependen del tipo de material, su complejidad, tamaño, así como del tipo celular, tejido, órgano o especie estudiada; así como de la vía de exposición y la dosis utilizada, lo cual representa un grado de complejidad en los estudios nanotoxicológicos (Tinajero-Díaz *et al.*, 2021). De este

modo, es importante conocer el material a estudiar, cuál será su aplicación, vía y tiempo de exposición, para que, con esa información, aunado al diseño experimental, se pueda generar una ruta de estudio e impacto a través de la investigación básica con proyección traslacional; pues los efectos biológicos pueden ubicarse en las fronteras casi imperceptibles entre un proceso preventivo o protector, o un daño que conlleva, por un lado a procesos adaptativos o a la muerte, los cuales tienen que ser finamente estudiados y detectados adecuadamente.

Esto permitirá generar protocolos coadyuvantes con el establecimiento de márgenes de seguridad y, en consecuencia, la propuesta de directrices para la elaboración de protocolos y marcos regulatorios.

Avances e innovaciones metodológicas en la evaluación nanotoxicológica con un enfoque integrador

En concordancia con lo expuesto anteriormente, la diversidad estructural y funcional de los NMs se traduce en una amplia gama de respuestas biológicas que dependen de propiedades como tamaño, forma, carga superficial, recubrimiento y entorno de exposición. Estas variaciones han impulsado la adopción de estrategias experimentales haciendo uso de diferentes modelos de evaluación que van desde exploratorios hasta confirmatorios (Tinajero-Díaz *et al.*, 2021).

Los modelos de evaluación exploratorios incluyen abordajes *in vitro* en donde se utilizan líneas celulares específicas, modelos tisulares avanzados, como explantes y modelos fisiológicos, mientras que otros modelos de evaluación más complejos incluyen abordajes experimentales *in vivo*, que permiten evaluar efectos sistémicos y biodistribución orgánica.

Dentro de los abordajes *in vitro*, se encuentran los modelos 2D, los cuales utilizan diferentes tipos de líneas celulares como, por ejemplo, células epiteliales pulmonares, hepatocitos, células endoteliales, neuronas, musculares, sanguíneas, entre otras; en donde se evalúan respuestas celulares en microambientes particulares.

También se encuentran los modelos 3D, mismos que, a través del uso de esferoides y organoides, evalúan interacciones célula-célula y con la matriz extracelular (Tinajero-Díaz *et al.*, 2021) y, últimamente, el uso de plataformas *organ-on-chip* representan una innovación para el estudio nanotoxicológico de los materiales, al reproducir con mayor fidelidad la microarquitectura y la fisiología de los tejidos humanos con respuestas coordinadas y específicas; facilitando el estudio de fenómenos de transporte, entrega de fármacos, acumulación y modificaciones al metabolismo, dinámicas de flujo y comunicación celular, constituyendo sistemas celulares más complejos, que ayuden a establecer los mecanismos de acción inducidos por los NMs o sus conjugaciones, y determinar si son éticamente sustentables (Kou *et al.*, 2018; Werengowska-Ciećwierz *et al.*, 2015).

Ex vivo. A través de biomodelos de experimentación, se pueden realizar bajo condiciones éticas, explantes de tejidos para estudiar procesos bioló-

gicos, preservando la estructura tisular con una arquitectura 3D permitiendo estudiar la señalización del tejido explantado de interés. Asimismo, el uso de modelos fisiológicos, en donde se lleva a cabo la resección de tejidos y órganos para evaluar su función mayoritariamente evidenciada en tiempo real, ha permitido asociar la función con mecanismos de acción (Tinajero-Díaz *et al.*, 2021; González, Navarro Tovar y Ramírez Lee *et al.*, 2018).

In vivo, considera los estudios en diversas especies con características específicas (ej. modelos murinos, pez zebra, *Drosophila melanogaster*, entre otros), y representa un paso confirmatorio importante entre los estudios *in vitro* o preclínicos y los estudios *in vivo* o ensayos clínicos. Así, se evidencia la necesidad de un multienfoque integrador en el estudio nanotoxicológico de los materiales, relacionado con las interacciones biológicas, la biodistribución, la bioacumulación, y su correspondiente eliminación, a las funciones integrativas del organismo, como las conductuales, reproductivas, genéticas, entre otras (Tinajero-Díaz *et al.*, 2021).

De manera paralela a los anteriores modelos de evaluación, se han sumado alternativas computacionales que han dado un giro importante en este tipo de estudios, como el uso de modelos *in silico*, los cuales funcionan como una herramienta fundamental, integrativa y esencial en la predicción de la toxicidad de los NMs sin recurrir única y exclusivamente a los ensayos biológicos (Verma *et al.*, 2023).

Dentro de los enfoques que incluyen los abordajes *in silico*, se encuentran los modelos QSAR (por sus siglas en inglés: *quantitative structure activity relationships*), que relacionan las propiedades fisicoquímicas de los NMs (tamaño, carga superficial, energía de banda o funcionalización, etc.) con efectos biológicos; siendo posible anticipar comportamientos tóxicos antes de llevar a cabo la síntesis experimental, permitiendo la optimización de recursos, así como la reducción en el uso de biomodelos experimentales (Verma *et al.*, 2023).

Asimismo, se encuentran los modelos farmacocinéticos y toxicocinéticos, conocidos como modelos PBPK (*physiologically based pharmacokinetic*), los cuales permiten describir los procesos de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los NMs en organismos completos, y contextualizan al organismo como una serie de compartimentos representando los órganos y tejidos en donde se definen parámetros de evaluación tales como flujo sanguíneo, volumen, permeabilidad, entre otros. Estos estudios permiten integrar datos tanto *in vitro* como *in vivo* para realizar estimaciones relacionadas con la biodistribución, bioacumulación y biopersistencia (Bachler, von Goetz y Hungerbühler, 2013; Verma *et al.*, 2023).

Más aún, recientemente, el uso de la inteligencia artificial ha revolucionado impresionantemente la predicción de la toxicidad de los NMs, mediante el modelado de interacciones nanopartícula-célula y, sobre todo, la capacidad de análisis de grandes volúmenes de datos, generación de relaciones estructura-actividad, así como el reconocimiento de patrones complejos (Singh *et al.*, 2023).

Por lo tanto, los modelos *in silico*, representan importantes ventajas en la evaluación predictiva de la toxicidad de los NMs, además de ser éticamente responsables y estar alineados con los principios de las 3Rs (reemplazo, reducción y refinamiento) (Burden *et al.*, 2017). Actualmente, se perfilan como una de las alternativas más prometedoras en el diseño, evaluación y seguridad de los NMs, impulsando y favoreciendo el estudio de la nanotoxicología como un área del conocimiento más precisa, reproducible, predictiva e integradora, con aplicaciones tangibles, enfocadas en evidenciar y contextualizar aspectos importantes y de gran impacto social, relacionados con márgenes de seguridad, biocompatibilidad, toxicidad e inocuidad en la escala nanométrica.

Por otro lado, los avances en la microscopía y el desarrollo de técnicas como microscopía confocal de barrido láser basada en fluorescencia, microscopía de fluorescencia de superresolución, holotomografía, microscopía fotothermal, electrónica (de barrido o de transmisión), así como el acoplamiento de nuevas tecnologías de IA o la espectroscopía Raman o, incluso, la espectroscopía Raman acoplada a SERS o dispersión Raman mejorada por superficie, son herramientas tecnológicas útiles en la comprensión de la naturaleza de los NMs y su relación con los efectos toxicológicos que pueden ocasionar en diferentes sistemas biológicos (Botifoll, Pinto-Huguet y Arbiol, 2022; Gupta *et al.*, 2024).

Retos y desafíos de la nanotoxicología

A través del uso de modelos experimentales cada vez más especializados se ha logrado avanzar en la comprensión de la interacción diferencial de los NMs en diversos organismos; sin embargo, la nanotoxicología sigue enfrentando desafíos y retos complejos, pero también, áreas de oportunidad, debido precisamente, a que la escala nanométrica confiere propiedades únicas con aplicaciones sorprendentes. La otra cara de la moneda de los NMs, muestra aspectos especiales conferidos a su tamaño en términos conceptuales, metodológicos y regulatorios. A continuación, se mencionan brevemente algunos de ellos:

- a) La gran diversidad y heterogeneidad de NMs existentes, sus combinaciones y su incorporación a diferentes productos, generan un gran desafío desde la complejidad de sus propiedades fisicoquímicas (ej. tamaño, forma, carga superficial, recubrimiento, solubilidad), hasta su evaluación biológica. Aunado a ello, la falta de metodologías y protocolos estandarizados que permitan validar y reproducir los efectos de los NMs en cada uno de los sistemas experimentales en el corto, mediano y largo plazo, ha marcado un punto de inflexión muy importante que dificulta la colección ordenada y sistematizada de datos experimentales, su comparación, análisis, así como la construcción de bases de datos que sirvan como un marco de referencia funcional (OECD, 2022).
- b) La falta de “estándares de oro” de NMs de referencia certificados, cuyo progreso ha sido lento debido a las complejidades antes mencionadas (OECD, 2022).

- c) Comprender cómo los diferentes NMs promueven una comunicación celular con efectos específicos en los diferentes niveles de organización biológica resulta en una gran cantidad de preguntas, pero también de hallazgos controversiales en la comprensión de procesos como la biotransformación de los NMs en entornos biológicos y ambientales, la capacidad de atravesar selectivamente o no barreras fisiológicas, su acumulación órgano-específica, tipos de interacción con componentes celulares y la capacidad de modificar su entorno generando respuestas y efectos muy variados (Chávez-Hernández *et al.*, 2024).
- d) El uso de herramientas *in silico* y de inteligencia artificial representa hoy en día un área de oportunidad para integrar el conocimiento realizado antes de su llegada. A través de estudios predictivos que permitan analizar un gran volumen de datos, podremos avanzar sustantivamente en el entendimiento del comportamiento versátil de los NMs (Singh *et al.*, 2023; Verma *et al.*, 2023).

Superar estos y otros desafíos de la nanotoxicología requiere un esfuerzo inter y multidisciplinario con especialistas en las diferentes áreas del conocimiento, para posibilitar el progreso en el desarrollo e innovación tecnológica de los NMs, garantizando siempre la seguridad desde su síntesis, uso y disposición.

Tendencias globales de la nanotoxicología y su relación con la regulación global de los NMs

Sin duda, la generación de nuevos materiales en la escala nanométrica con propiedades únicas, así como la industrialización de productos elaborados con base nanotecnológica, han revolucionado notablemente el estilo de vida de las sociedades y, en consecuencia, han acelerado la economía a nivel global; tanto, que el hecho de importar o exportar productos a los diferentes mercados globales, ya exige regulaciones en la escala nanométrica en cuanto a riesgos a la salud y al medio ambiente.

Es aquí donde surge la nanotoxicología, como un eje prioritario en la regulación de los NMs y los productos con base nanotecnológica. Uno de sus grandes retos a nivel global es, precisamente, garantizar que los beneficios de la nanotecnología se desarrollen de manera segura, responsable y sostenible, con normas claras y bien definidas, que permitan avanzar en la innovación científica y tecnológica, pero anticipando y minimizando los potenciales riesgos y maximizando sus beneficios.

Por lo cual, proponemos que las regulaciones nanotecnológicas deben orientarse en: a) cómo deben caracterizarse, producirse, manejarse y desecharse los NMs; b) qué información toxicológica del impacto en salud y medio ambiente debe ser considerada antes de que un producto se comercialice para su uso, y, c) cómo evaluar sus riesgos potenciales.

Por lo anterior, debe ser posible minimizar los riesgos para proteger al consumidor, generar confianza pública sobre los productos nanotecnológicos, evidenciar a través del etiquetado, sus ingredientes para promover su uso responsable, transparencia sobre los riesgos y beneficios, y, por lo tanto, asegurar que las nanotecnologías beneficien a la sociedad sin comprometer la salud y el medio ambiente.

Es así que la regulación de los NMs y sus productos abordan dos campos convergentes entre sí: el área científica y la social-ambiental; en la primera, se tienen que estandarizar métodos para el diseño de los NMs, protocolos experimentales de síntesis y caracterización fisicoquímica, hasta su evaluación toxicológica; mientras que en el segundo campo, se tiene el compromiso de vigilar y salvaguardar la salud y el medio ambiente, y, entre ambos, facilitar el desarrollo tecnológico para la generación de entornos sostenibles.

En este sentido, y a nivel global, Europa y Estados Unidos lideran estrategias regulatorias sobre el uso adecuado de los NMs, al incluir dentro de sus agencias gubernamentales, normas complementarias dentro de marcos regulatorios ya existentes. Por ejemplo, en Estados Unidos, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) incorporan guías complementarias en sus marcos regulatorios existentes para pesticidas, cosméticos y fármacos con componentes nanoestructurados. Mientras que en la Unión Europea, REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) busca garantizar el uso seguro de los NMs mediante su registro, evaluación y control, considerando que sus propiedades fisicoquímicas y biológicas cambian a escala nanométrica y, por otro lado, la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) exige la caracterización específica de los NMs y la demostración de su inocuidad antes de ser comercializados.

Asimismo, países como Japón, Corea y China han desarrollado registros nacionales y programas de seguridad basados en la colaboración entre gobierno, industria y academia. Y, paralelamente, organismos internacionales como la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Internacional de Normalización (ISO) impulsan lineamientos comunes para la caracterización, etiquetado y evaluación toxicológica, promoviendo así la estandarización de criterios y la cooperación científica global (Chávez-Hernández *et al.*, 2024; Ortiz-Gálvez y Suárez-Merino, 2025).

Enfrentar estos retos y desafíos para armonizar aspectos regulatorios a nivel global necesita de un gran esfuerzo y voluntad en la generación de alianzas políticas que incluyan consensos con todos los sectores que conforman a la sociedad: ciencia y tecnología; economía y producción; educación y cultura; salud y medio ambiente; política y gobernanza, y, sociedad civil, los cuales permitan tomar decisiones conjuntas para garantizar el desarrollo seguro y sostenible de las nanotecnologías.

Futuro de la nanotoxicología

Los avances y el contexto actual de la nanotoxicología, presentado en este número de la revista *Mundo Nano*, evidencian cómo ha sido visibilizada y aplicada como una disciplina esencial en la evaluación de los NMs, y su proyección en todas las fases del desarrollo y vida de estos: desde su síntesis, caracterización, evaluación, aplicación y disposición, con la finalidad inmediata de salvaguardar la salud y el medio ambiente de manera responsable.

Esta disciplina ha permitido la integración de todas las áreas del conocimiento, desde la física, química, biología y matemáticas, combinándose para generar desarrollos tecnológicos de punta para su uso óptimo como herramientas experimentales, microscópicas y computacionales. También ha propiciado la creación y crecimiento de redes colaborativas a nivel nacional e internacional, cuyos retos y desafíos han sido lograr comprender los mecanismos e interacciones entre los materiales nanométricos y las estructuras biológicas, para diseñar materiales amigables con el medio ambiente, que respondan a las diferentes necesidades sociales y coadyuven con su desarrollo económico.

Cabe mencionar que la parte 2 (número 37) de este especial de *Mundo Nano*, abordará la situación de la nanotoxicología en México y el desarrollo de iniciativas como el Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Materiales (SINANOTOX).

Agradecimientos

Es importante mencionar que este número conmemorativo representa por sí mismo un esfuerzo colaborativo y colectivo de la comunidad científica dentro y fuera de México, refrendando su interés por avanzar en el desarrollo científico del estudio de los nanomateriales. Asimismo, pone de manifiesto que los avances en la evaluación nanotoxicológica también dependen de la cooperación, el interés y la visión compartida de investigadores, mostrando que a través de la generación de conocimiento se pueden proyectar, sin duda, propuestas, iniciativas y acciones como motor de desarrollo sostenible y de bienestar social.

Agradecemos profundamente a las y los autores y revisores que participaron en la elaboración de este número; con cada una de sus contribuciones enmarcaron y comunicaron áreas emergentes del campo de la nanotoxicología. Del mismo modo, un especial reconocimiento al Comité Editorial de *Mundo Nano* por su apoyo y voto de confianza externado para la consolidación de este volumen especial dedicado a SINANOTOX, en donde celebramos diez años de trabajo conjunto, aprendizaje continuo, crecimiento, y evolución, reafirmando nuestra convicción de que la nanotoxicología en México continuará fortaleciendo su papel en el escenario científico global.

María del Carmen González Castillo, Karla Oyuky Juárez Moreno
Editoras invitadas

Referencias

- Ahmad, Anas, Mohammad Imran y Nisha Sharma. (2022). Precision nanotoxicology in drug development: current trends and challenges in safety and toxicity implications of customized multifunctional nanocarriers for drug-delivery applications. *Pharmaceutics*, 14(11): 2463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112463>.
- Bachler, Gerald, Natalie von Goetz y Konrad Hungerbühler. (2013). A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, septiembre: 3365. <https://doi.org/10.2147/IJN.S46624>.
- Botifoll, Marc, Ivan Pinto-Huguet y Jordi Arbiol. (2022). Machine learning in electron microscopy for advanced nanocharacterization: current developments, available tools and future outlook. *Nanoscale Horizons*, 7(12): 1427-77. <https://doi.org/10.1039/d2nh00377e>.
- Burden, Natalie, Karin Aschberger, Qasim Chaudhry, Martin J. D. Clift, Paul Fowler, Helinor Johnston, Robert Landsiedel, Joanna Rowland, Vicki Stone y Shareen H. Doak. (2017). Aligning nanotoxicology with the 3Rs: what is needed to realise the short, medium and long-term opportunities? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 91(diciembre): 257-66. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.10.021>.
- Chávez-Hernández, Jorge Antonio, Aída Jimena Velarde-Salcedo, Gabriela Navarro-Tovar y Carmen González. (2024). Safe nanomaterials: from their use, application, and disposal to regulations. *Nanoscale Advances*, 6(6): 1583-1610. <https://doi.org/10.1039/D3NA01097J>.
- Deng, Wen, Haojie Shang, Yonghua Tong, Xiao Liu, Qiu Huang, Yu He, Jian Wu *et al.* (2024). The application of nanoparticles-based ferroptosis, pyroptosis and autophagy in cancer immunotherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02297-8>.
- Farasat, Maryam, Firoozeh Niazvand y Layasadat Khorsandi. (2020). Zinc oxide nanoparticles induce necroptosis and inhibit autophagy in MCF-7 human breast cancer cells. *Biologia*, 75(1): 161-74. <https://doi.org/10.2478/s11756-019-00325-9>.
- González, Carmen, Gabriela Navarro Tovar y Manuel Alejandro Ramírez Lee. (2018). Perfil fisiológico de los nanomateriales. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*, 11(20): 27. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.63062>.
- Gupta, Priyamvada, Nilesh Rai, Ashish Verma y Vibhav Gautam. (2024). Microscopy based methods for characterization, drug delivery, and understanding the dynamics of nanoparticles. *Medicinal Research Reviews*, 44(1): 138-68. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.21981>.
- Kou, Longfa, Yangzom D. Bhutia, Qing Yao, Zhonggui He, Jin Sun y Vadivel Ganapathy. (2018). Transporter-guided delivery of nanoparticles to improve drug permeation across cellular barriers and drug exposure to selective cell types. *Frontiers in Pharmacology*, 9(enero): 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00027>.
- Lahir, Y. K. (2016). Some aspects of interactions between nanomaterials and the cy-

- toskeleton of eukaryotic cells. *Advances in Clinical Toxicology*, 1(2). <https://doi.org/10.23880/act-16000111>.
- López-Cano, Adrià, Alex Bach, Sergi López-Serrano, Virginia Aragon, Marta Blanch, Jose J. Pastor, Gemma Tedó, Sofia Morais, Elena Garcia-Fruitós y Anna Arís. (2022). Potential of oral nanoparticles containing cytokines as intestinal mucosal immunostimulants in pigs: a pilot study. *Animals*, 12(9): 1075. <https://doi.org/10.3390/ani12091075>.
- Oberdörster, Günter, Andrew Maynard, Ken Donaldson, Vincent Castranova, Julie Fitzpatrick, Kevin Ausman, Janet Carter *et al.* (2005). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology*, 2(1): 8. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>.
- OECD. (2022). Important issues on risk assessment of manufactured nanomaterials. *OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials*. ENV/CBM/MONO(2022)/3.
- Ortiz-Gálvez, Luis Mauricio y Blanca Suárez-Merino. (2025). Engineered nanomaterials in the global regulatory arena and Mexico's regulatory path. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 19(36): e69886. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2026.36.69886>.
- Patel, Kapil D., Zaliqe Keskin-Erdogan, Prasad Sawadkar, Nik Syahirah Aliaa Nik Sharifulden, Mark Robert Shannon, Madhumita Patel, Lady Barrios Silva *et al.* (2024). Oxidative stress modulating nanomaterials and their biochemical roles in nanomedicine. *Nanoscale Horizons*, 9(10): 1630-82. <https://doi.org/10.1039/D4NH00171K>.
- Ramírez-Lee, Manuel A., Héctor Rosas-Hernández, Samuel Salazar-García, José Manuel Gutiérrez-Hernández, Ricardo Espinosa-Tanguma, Francisco J. González, Syed F. Ali y Carmen González. (2014). Silver nanoparticles induce anti-proliferative effects on airway smooth muscle cells. Role of nitric oxide and muscarinic receptor signaling pathway. *Toxicology Letters*, 224(2): 246-56. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.027>.
- Ramírez-Lee, Manuel Alejandro, Patricia Aguirre-Bañuelos, Pedro Pablo Martínez-Cuevas, Ricardo Espinosa-Tanguma, Erika Chi-Ahumada, Gabriel Alejandro Martínez-Castañón y Carmen González. (2018). Evaluation of cardiovascular responses to silver nanoparticles (AgNPs) in spontaneously hypertensive rats. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(2): 385-95. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.11.013>.
- Ramírez-Lee Manuel, Alejandro, Pedro Pablo Martínez-Cuevas, Héctor Rosas-Hernández, Cuauhtémoc Oros-Ovalle, Mariela Bravo-Sánchez, Gabriel Alejandro Martínez-Castañón y Carmen González. (2017). Evaluation of vascular tone and cardiac contractility in response to silver nanoparticles, using Langendorff rat heart preparation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(4): 1507-18. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.01.017>.
- Salazar-García, Samuel, Ana Sonia Silva-Ramírez, Manuel A. Ramírez-Lee, Héctor Rosas-Hernández, Edgar Rangel-López, Claudia G. Castillo, Abel Santamaría,

- Gabriel A. Martínez-Castañón y Carmen González. (2015). Comparative effects on rat primary astrocytes and C6 rat glioma cells cultures after 24-h exposure to silver nanoparticles (AgNPs). *Journal of Nanoparticle Research*, 17(11): 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11051-015-3257-1>.
- Sims, Christopher M., Shannon K. Hanna, Daniel A. Heller, Christopher P. Horoszko, Monique E. Johnson, Antonio R. Montoro Bustos, Vytas Reipa, Kathryn R. Riley y Bryant C. Nelson. (2017). Redox-active nanomaterials for nanomedicine applications. *Nanoscale*, 9(40): 15226-51. <https://doi.org/10.1039/C7NR05429G>.
- Singh, Ajay Vikram, Peter Laux, Andreas Luch, Chaitanya Sudrik, Stefan Wiehr, Anna Maria Wild, Giulia Santomauro, Joachim Bill y Metin Sitti. (2019). Review of emerging concepts in nanotoxicology: opportunities and challenges for safer nanomaterial design. *Toxicology Mechanisms and Methods*. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1566425>.
- Singh, Ajay Vikram, Mansi Varma, Peter Laux, Sunil Choudhary, Ashok Kumar Datusalia, Neha Gupta, Andreas Luch, Anusha Gandhi, Pranav Kulkarni y Banashree Nath. (2023). Artificial intelligence and machine learning disciplines with the potential to improve the nanotoxicology and nanomedicine fields: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 97(4): 963-79. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03471-x>.
- Tinajero-Díaz, Ernesto, Daniela Salado-Leza, Carmen González, Moisés Martínez Velázquez, Zaira López, Jorge Bravo-Madrigal, Peter Knauth *et al.* (2021). Green metallic nanoparticles for cancer therapy: evaluation models and cancer applications. *Pharmaceutics*, 13(10): 1719. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101719>.
- Verma, Suresh K., Aditya Nandi, Faizan Zarreen, Dibyangshee Singh, Adrija Sinha, Shaikh Sheeran, Jyotirmayee Sahoo y Sudakshya S. Lenka. (2023). Materials & design in silico nanotoxicology: the computational biology state of art for nanomaterial safety assessments. *Materials & Design*, 235(noviembre): 112452. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.112452>.
- Werengowska-Ciećwierz, Karolina, Marek Wiśniewski, Artur P. Terzyk y Sylwester Furmaniak. (2015). The chemistry of bioconjugation in nanoparticles-based drug delivery system. *Advances in Condensed Matter Physics*, 2015: 1-27. <https://doi.org/10.1155/2015/198175>.
- Wong, Belinda Shu Ee, Qidong Hu y Gyeong Hun Baeg. (2017). Epigenetic modulations in nanoparticle-mediated toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 109: 746-52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.006>.
- Yin, Suhan, Jia Liu, Yiyuan Kang, Yuqing Lin, Dongjian Li y Longquan Shao. (2019). Interactions of nanomaterials with ion channels and related mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 176 (19): 3754-74. <https://doi.org/10.1111/bph.14792>.
- Zou, Zaijun, Han Li, Gang Xu, Yunxiang Hu, Weiguo Zhang y Kang Tian. (2023). Current knowledge and future perspectives of exosomes as nanocarriers in diagnosis and treatment of diseases. *International Journal of Nanomedicine*, agosto: 4751-78. <https://doi.org/10.214/IJN.S417422>.