

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**PROYECCIÓN DE  
LOS NANOMATERIALES  
EN LA MEDICINA DEL FUTURO**

DISCURSO DEL  
EXCMO. SR. D. ANTONIO JESÚS SALINAS SÁNCHEZ

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 7 DE MARZO DE 2024  
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA  
EXCMA. SRA. DÑA. MARÍA VALLET REGÍ



**Madrid, 2024**

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**PROYECCIÓN DE  
LOS NANOMATERIALES  
EN LA MEDICINA DEL FUTURO**

DISCURSO DEL  
EXCMO. SR. D. ANTONIO JESÚS SALINAS SÁNCHEZ

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 7 DE MARZO DE 2024  
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA  
EXCMA. SRA. DÑA. MARÍA VALLET REGÍ



Madrid, 2024

© De los textos, sus autores  
**Edita:** Real Academia Nacional de Farmacia  
**ISBN:** 978-84-126164-7-7  
**Depósito Legal:** M-5695-2024

# ÍNDICE

1. La medicina del futuro .....	9
2. Medicina regenerativa.....	11
2.1 Terapia génica.....	12
2.1.1 Orígenes y renacer de la terapia génica .....	12
2.1.2 Terapia CRISPR-Cas9 .....	13
2.1.3 Terapias génicas aprobadas .....	14
2.2 Terapia celular.....	15
2.2.1 Orígenes y estado actual .....	15
2.2.2 Terapias celulares basadas en células CAR-T .....	16
2.2.3 Células madre de pluripotencia inducida, o células iPS .....	19
2.3 Ingeniería de tejidos .....	21
2.3.1 Algunos logros de la ingeniería de tejidos .....	22
2.3.2 Quimeras: órganos humanos fabricados dentro de animales. ....	23
2.3.3 Organoides humanos para crear fármacos .....	25
2.4 Perspectivas de futuro de la medicina regenerativa.....	26
3. Nanomedicina .....	29
3.1 Los nanomateriales.....	29
3.2 La nanomedicina: clave en la medicina del futuro .....	31
3.3. Áreas de la medicina que se van a beneficiar del avance de la nanomedicina .....	32
3.4 Aplicaciones de la nanomedicina actuales y futuras .....	34
3.5 Límites de la nanomedicina .....	35
4. Inteligencia artificial en medicina.....	37
4.1. Mejoras de la práctica clínica debidas a la aplicación de la IA en medicina.....	38
4.2 Otros beneficios de utilizar la IA en medicina.....	39
4.3 Inteligencia Artificial y salud: Informe del FMI del 14-1-2024 .....	39
4.4 El futuro de la regeneración ósea: integración de la IA en la ingeniería tisular .....	41
5. Interacción de la medicina regenerativa con nanomedicina e inteligencia artificial.....	43

6. Riesgos al utilizar las terapias avanzadas .....	45
7. Avances médicos que se esperan.....	47
8. Epílogo .....	51
9. Bibliografía.....	53
Contestación de la Excma. Sra. Dña. María Vallet Regí .....	63

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,  
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,  
Ilustrísimas personalidades,  
Señoras y señores:

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a los Académicos que me acogen en esta Real Academia Nacional de Farmacia. En estos momentos de gran emoción y responsabilidad, deseo manifestar mi compromiso para perseguir con honestidad y dedicación los fines de esta Real Corporación, como son el fomento de la investigación y estudio de las Ciencias Farmacéuticas, así como asesoramiento al Gobierno, Administraciones y Organismos públicos y privados en aspectos referentes a las Ciencias Farmacéuticas y el Medicamento y a la promoción de la Salud. Quiero agradecer especialmente a los Académicos que avalaron mi candidatura, Excmas. Sras. Dña. Rosa Basante Pol y Dña. María Vallet Regí y Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez Ramos. Mi agradecimiento se extiende a la Junta General que me eligió para ocupar la Medalla número 13.

Un especial reconocimiento a mis maestros que han jugado un papel esencial en mi carrera científica. Debo destacar a la Excma. Sra. Dña María Vallet Regí que me introdujo en el mundo de la investigación en 1979 en la Facultad de Químicas de la Universidad Complutense y con la que he tenido el privilegio de colaborar estrechamente durante más de tres décadas en la Facultad de Farmacia y hoy me hace el honor de contestar a mi discurso. También agradecer al director de mi tesis doctoral, Prof. Regino Sáez Puche, y a mis profesores, compañeros, estudiantes de doctorado y posgrado, así como a los investigadores que me acogieron como profesor/investigador visitante en sus laboratorios: Larry Hench en la Universidad de Florida, Clement Sánchez en el College de France de Paris, Rui Correia en la Universidad de Aveiro, Ledi Menabue en la Universidad de Módena y Marc Bohner en la RMS Foundation en Suiza. Todos me han tratado con gran cariño y de ellos he aprendido valiosos conocimientos científicos y métodos de trabajo que he tratado de transmitir a mis estudiantes y compañeros.

Las Academias buscan lo importante sin preocuparse de las modas, lo transitorio o lo urgente. Curiosidad, libertad, independencia, reflexión, debate y búsqueda de la verdad, son sus principales atributos. Mi ingreso como académico de número en esta corporación es un privilegio al que solo puedo corresponder con una inmensa gratitud y compromiso.

Como es consuetudinario, un recuerdo, en este caso emocionado, a mi antecesor en la medalla 13, el Excmo Sr. D. César Nombela Cano. ¡Qué honor y responsabilidad para mí! Es prácticamente imposible añadir algo a los merecidos elogios que se le dedicaron en los homenajes que ha recibido en esta misma Academia, en la Facultad de Farmacia y en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. El Profesor Nombela nació en Carriches, provincia de Toledo en 1946, y se nos fue demasiado pronto, en octubre de 2022. Todavía tenía mucho que ofrecer, pero su legado permanecerá. Su investigación se centró en el estudio de las levaduras desde el punto de vista de la Biología Molecular. Se formó con grandes maestros, los profesores Julio Rodríguez Villanueva, en Salamanca, y Severo Ochoa, en Nueva York, y nucleó en la Facultad de Farmacia de la Complutense, un amplio grupo que le sobrevive, del que forman parte varios de los microbiólogos españoles con mayor repercusión internacional, algunos de los cuales son Académicos de Número o Correspondientes de esta Corporación. Asimismo, el Profesor César Nombela fue un excelente gestor de la ciencia y la investigación destacando su cargo como presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, del Consejo Nacional de Especialidades Farmacéuticas o de la Federación Española de la Federación Europea de Sociedades de Microbiología y como Rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Muy destacadas fueron asimismo sus labores de asesoramiento en temas relacionados con la bioética, presidiendo diversos Comités de ella como el de la UNESCO.

En este punto, me van a permitir, que exprese mi agradecimiento a mis padres, Carmen, turolense, y Antonio, burgalés, mis mejores profesores, que me inculcaron valores como el sentido del deber, la importancia del trabajo bien hecho, la honestidad o la empatía, en suma, me enseñaron a intentar ser una buena persona. Mi madre, que vivió mientras estudiaba el bachillerato y Filosofía y Letras en casa de su tío al que admiraba mucho, Excmo Sr. D. Ángel González Palencia, Académico de la Real Academia Española y de la Real Academia de la Historia, hubiera disfrutado especialmente este acto, pero se fue sabiendo que había sido elegido por la Junta General. A Rosario, que con su gran discreción e inteligencia siempre me ha dado infinito cariño y estabilidad, lo que ha facilitado enormemente mi desempeño personal y profesional, y a mis hijos, Pablo y Lucía, de los que

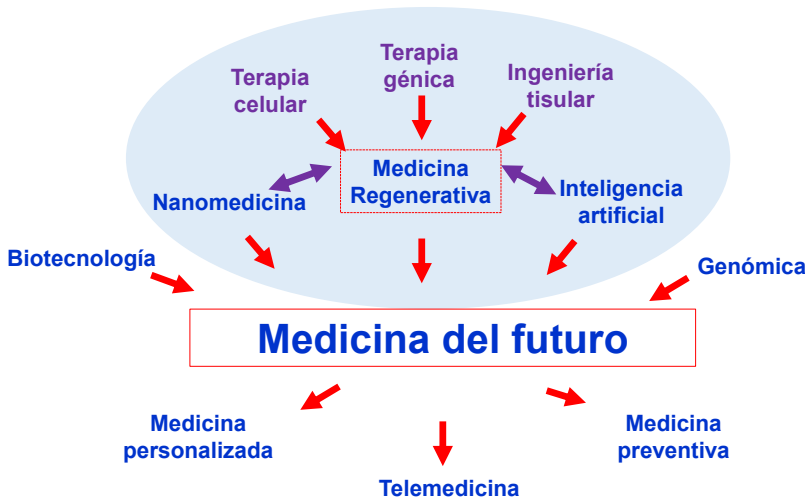
me siento muy orgulloso y de los que siempre aprendo cosas. A mis hermanos y familiares, a mis amigos y compañeros, por crear esos círculos de comprensión, cariño y respeto en los que llevo una vida plena y feliz. Gracias también a todos los presentes por acompañarme en este acto.

Mi discurso versa sobre la influencia que van a ejercer nanomateriales y nanomedicina, junto con la recién llegada inteligencia artificial generativa, en la medicina del futuro. El hilo conductor va a ser la medicina regenerativa y sus terapias avanzadas; terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos. Veremos lo que son los nanomateriales, su papel en la nanomedicina, y los avances médicos que están impulsado. Asimismo, trataremos de dar respuesta a preguntas como: ¿se convertirán nanomedicina e inteligencia artificial en herramientas auxiliares de la medicina regenerativa? ¿Se integrarán entre sí, por ejemplo, llegará a ser la nanomedicina una parte de la medicina regenerativa? ¿Podrá la excesiva precipitación en aplicar terapias novedosas dar al traste con algunas líneas de investigación prometedoras? ¿Podrán tratamientos innovadores convertirse en inviables por su desmesurado coste? También haré un análisis de los riesgos y aspectos a considerar al aplicar las terapias avanzadas que ya representan el presente y el futuro de la medicina.



## 1. LA MEDICINA DEL FUTURO

La medicina del futuro va a ser una medicina *personalizada*, donde los tratamientos se adaptarán a las características genéticas del paciente, *preventiva*, abordando factores de estilo de vida, genéticos y ambientales y con una amplia aplicación de la *telemedicina* que descargará los centros de salud y permitirá controlar a los pacientes en remoto. Sus avances se están basando en los logros de las tecnologías emergentes como la *biotecnología*, la *nanomedicina*, la *medicina regenerativa*, la *inteligencia artificial* o la *genómica*. (Ver Figura 1).



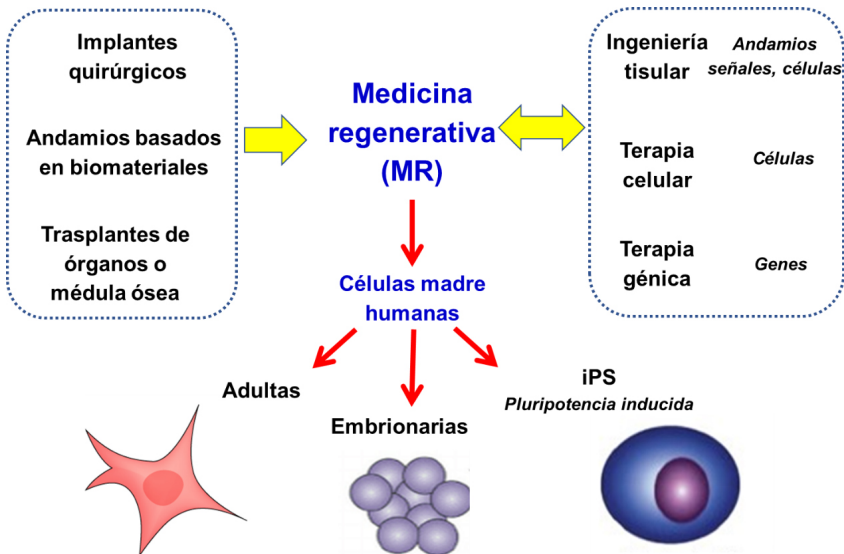
**Figura 1.** La medicina del futuro con sus principales características y las tecnologías emergentes que están impulsando su desarrollo.

El hilo conductor de mi discurso va a ser la medicina regenerativa con sus tres terapias avanzadas: la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería tisular, y sus interacciones con la nanomedicina, particularmente en lo que respecta al desarrollo de nanomateriales y con la inteligencia artificial, que ha llegado a todos los campos y también a la medicina.

## 2. MEDICINA REGENERATIVA

La *medicina regenerativa (MR)* utiliza el potencial regenerativo y terapéutico de genes, células y tejidos para restaurar funciones perdidas por el cuerpo y tratar defectos genéticos que impiden el funcionamiento del organismo [1,2]. Está creciendo exponencialmente y sus principales objetivos son tratar enfermedades que no tienen cura, regenerar tejidos dañados por patologías, accidentes o el propio envejecimiento, producir órganos para trasplantes y tratar trastornos genéticos.

La medicina regenerativa (MR) surgió a partir de prácticas clínicas tales como el diseño de implantes quirúrgicos, la utilización de andamiajes basados en nanomateriales o el trasplante de órganos o médula ósea, y está estrechamente relacionada con la ingeniería tisular [3]. Estas prácticas tenían limitaciones, como la pérdida de las prótesis con el tiempo, el proceso inflamatorio inducido por los andamiajes, la contaminación de los aspirados de médula ósea o la necesidad de tomar fármacos inmunosupresores tras el trasplante de órganos. Las bases de la MR son las células madre que pueden ser de origen adulto o derivadas de embriones, y también pueden ser las llamadas células madre pluripotentes inducidas (iPS) obtenidas por reprogramación de células adultas. Los embriones humanos no son la fuente ideal. Por lo tanto, la obtención de células iPS es un enfoque atractivo, ya que implica la transferencia de genes a células humanas, lo que impulsaría la medicina regenerativa y sus terapias génicas y celulares (Figura 2).



**Figura 2.** La medicina regenerativa con sus principales componentes y terapias avanzadas.

A continuación, veremos los principales logros y avances de las terapias avanzadas en que se basa la MR: *la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos*. Como ocurre habitualmente en ciencia, al irse desarrollando estas terapias tienden a solapar y también veremos que se potencian considerablemente al interactuar con la inteligencia artificial y la nanomedicina de las que también hablaremos más adelante.

## 2.1 Terapia génica

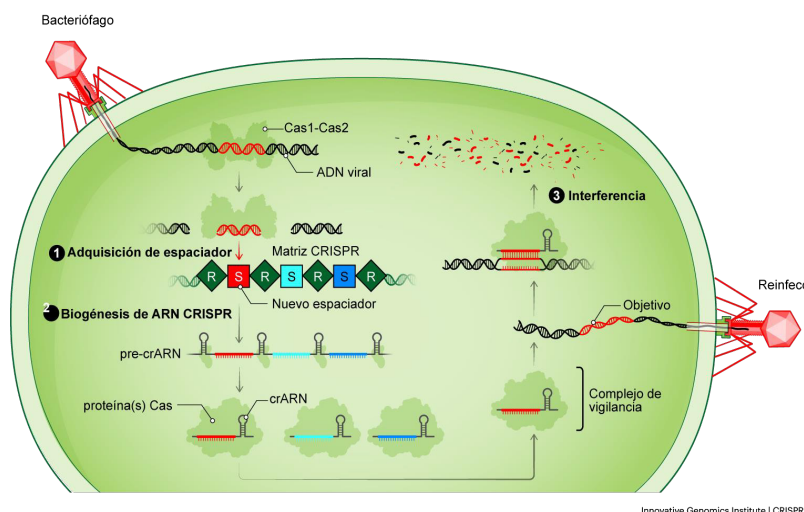
### 2.1.1 Orígenes y renacer de la terapia génica

La *terapia génica* introduce genes sanos en lugares del organismo con defectos funcionales. Sus inicios se establecen en la década de 1970 cuando se sustituyó ADN dañado de un paciente por el de otro sano. En los años 80 se realizaron los primeros estudios en animales y en los 90 los primeros ensayos de prueba de concepto en humanos buscando tratar deficiencias inmunitarias y nutricionales [4]. La excesiva confianza en las posibilidades de la técnica hizo que algunos clínicos la utilizaran sin tener en cuenta sus posibles riesgos y sin seguir los protocolos regulatorios que garantizan su seguridad. En 1999 se produjo el fallecimiento de un paciente joven por las complicaciones asociadas a una excesiva respuesta inmune contra el vector génico. Cuando se conoció que el paciente no había sido informado de los riesgos y que se habían cometido numerosas irregularidades, hubo un enorme impacto mediático que generó un parón en la investigación y aplicación de la terapia génica.

En los últimos quince años, la terapia génica ha experimentado un renacimiento y está logrando éxitos muy relevantes. En esta “segunda” época, la prioridad ha sido desarrollar tratamientos seguros controlando la actividad de los genes insertados. Por ejemplo, se han aliviado casos de ceguera, se han investigado tratamientos para prevenir infartos, se ha abordado la causa de la anemia de células falciformes o se han comenzado a tratar trastornos congénitos letales, como la atrofia muscular espinal. La terapia génica tiene un enorme potencial curativo que se ve lastrado por las excesivas expectativas, así como de su reducida asequibilidad y accesibilidad debido a que los” tratamientos actuales de terapia génica son muy costosos y no están fácilmente disponibles. Resolver estas limitaciones será el próximo gran desafío en el campo.

### 2.1.2 Terapia CRISPR-Cas9

La técnica de edición de genes CRISPR-Cas9, considerada el mayor avance científico de 2015, permite hacer modificaciones en secuencias de ADN por lo que se ha convertido en una herramienta clave para el desarrollo de la terapia génica [5,6]. CRISPR es el acrónimo en inglés de “repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y espaciadas regularmente”, expresión que se refiere a secuencias repetitivas de ADN esenciales en los sistemas de defensa de ciertas bacterias. Fue descubierto por Francisco Mojica en 2005 y puede considerarse un “sistema inmunitario adaptativo” de las bacterias [7,8]. Las secuencias CRISPR contienen el material genético de los virus bacteriófagos que han atacado a las bacterias. Como se observa en la Figura 3, al cortar fragmentos de ADN de los virus invasores e integrarlos en su genoma, pueden reconocer la infección si se repite y defenderse de ella.



**Figura 3.** CRISPR-Cas identifica el ADN de un bacteriófago y lo incluye en su genoma. Así, identifica los virus que han infectado a la célula y los corta con una endonucleasa evitando la infección. “Reproducida con permiso del Instituto de Genómica Innovadora/CRISPRpedia fundado por Jennifer Doudna”.

La tecnología CRISPR-Cas, robusta, sencilla y barata, puede modificar los genes de un organismo utilizando enzimas con actividad nucleasas denominadas Cas, como la Cas9 [9,10]. Estas enzimas utilizan una molécula de ARN que las guía hacia una secuencia específica del ADN donde Cas9 corta las hebras de ADN eliminando un pequeño fragmento de ADN. A partir de ahí, se pueden pegar los extremos cortados e inactivar el gen, o introducir moldes de ADN por lo que puede utilizarse para corregir mutaciones, suprimir e insertar secuencias de ADN e incluso para inactivar genes concretos.

CRISPR-Cas9 utiliza unas guías y una proteína, Cas9, para dirigirse a zonas elegidas del ADN y cortar.

CRISPR se investiga para producir plantas transgénicas o alterar especies animales transmisoras de enfermedades. En investigación básica permitirá generar modelos de enfermedades difíciles de estudiar o para investigar nuevas dianas y fármacos. En investigación del cáncer, puede ayudar a entender cómo se forma y cómo responde al tratamiento, así como a desarrollar nuevas formas de diagnosticarlo, tratarlo y prevenirlo. Sin embargo, su aplicación más esperada es, para hacer realidad la terapia génica.

A pesar de su enorme potencial, las creadoras de esta tecnología, Jennifer Doudna, y Emmanuelle Charpentier, que recibieron el premio Nobel de Química en 2020, advierten que debe controlarse su uso. Hay que considerar sus posibles efectos secundarios tales como respuestas inmunológicas adversas, inserción genética no deseada y consecuencias a largo plazo. Asimismo, deben tenerse en cuenta consideraciones éticas como no realizar modificaciones de células germinales ya que se transmitirían a la descendencia, así como la equidad en el acceso a estas terapias.

### **2.1.3 Terapias génicas aprobadas**

La agencia reguladora europea EMA ha autorizado 28 medicamentos para uso humano basados en terapia génica. Por ejemplo, Luxturna se utiliza para tratar pacientes con pérdida de visión por distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones en el gen RPE65 lo que produce una pérdida de visión [11]. El principio activo de Luxturna es un virus modificado inocuo que contiene una copia del gen RPE65. Tras la inyección, el gen llega a las células de la retina que producen las proteínas necesarias para la visión. Zolgensma es otra terapia génica utilizada para tratar la atrofia muscular espinal [12].

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha aprobado dos tratamientos, Casgevy y Lyfgenia, que representan las primeras terapias génicas basadas en células para tratar la anemia de células falciformes [13,14]. Ambos productos son muy caros, 3,3 millones de dólares el primero y 2,2 millones el segundo por cada tratamiento. Se necesita una drástica reducción de su coste para que su uso pueda generalizarse.



Figura 4. Oportunidades y limitaciones de la terapia génica.

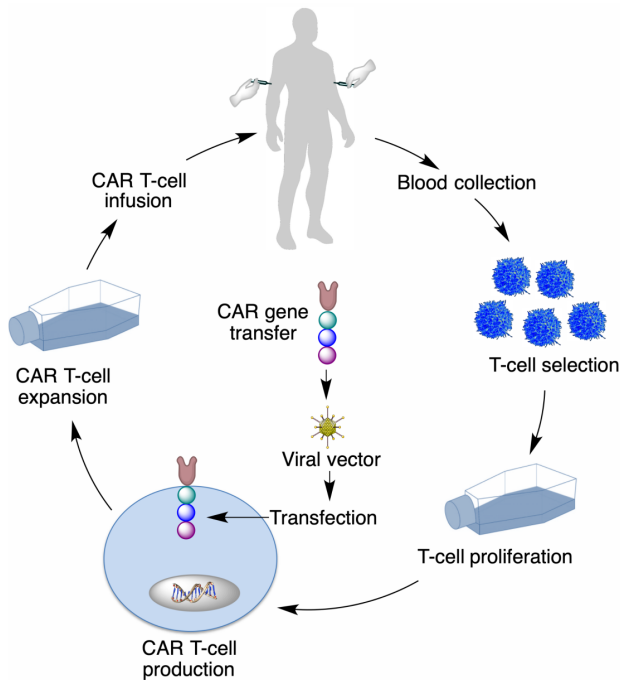
## 2.2 Terapia celular

### 2.2.1 Orígenes y estado actual

La terapia celular busca sustituir células dañadas por células obtenidas del paciente que se implantan tras ser manipuladas en el laboratorio. Su origen son los primeros trasplantes de médula ósea para tratar enfermedades hematológicas realizados en la década de los 1950 [15,16]. Desde entonces, esta terapia ha experimentado una evolución a medida que ha aumentado la comprensión de la biología celular. Se han explorado diversas aplicaciones de la terapia celular para tratar el cáncer, trastornos genéticos y lesiones tisulares. Varias terapias celulares están alcanzando notoriedad. Destaca la que utiliza células CAR-T aprobada en 2017 para tratar un tipo de leucemia y que se espera aplicar pronto a otros tipos de cáncer. Otro avance importante ha consistido en aprender a reprogramar células adultas para que funcionen como células madre embrionarias capaces de generar cualquier tejido. Son las células madre de pluripotencia inducida, iPS. La técnica todavía presenta algunas limitaciones para su uso clínico, pero es una importante herramienta para investigar enfermedades y tratamientos en el laboratorio.

### 2.2.2 Terapias celulares basadas en células CAR-T

Los inmunólogos sabían hace mucho que el sistema inmunitario podía ser un gran aliado contra el cáncer, pero en los primeros intentos no se consiguió estimular lo suficiente a los linfocitos T. En los años 1990 buscando nuevos tratamientos contra del SIDA, June y Levine crearon una técnica que reforzaba mucho a los linfocitos T tanto en número, como en potencia y persistencia. La inmunoterapia CAR-T rediseña células del sistema inmune para que ataquen a las células cancerígenas. Se trata del linfocito T provisto de receptores quiméricos de antígenos (CAR, de sus siglas en inglés) o linfocito CAR-T que ha demostrado una enorme eficacia para reconocer y atacar ciertos tipos de cáncer originados en los glóbulos blancos de la sangre como la leucemia y el linfoma [17-19]. (Ver Figura 5).



**Figura 5.** Obtención e implantación de las células CAR-T obtenidas tras reforzar los linfocitos T obtenidos del propio paciente.

Reproducida de: C. Avendaño, J. C. Menéndez. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 3rd Ed (2023), con permiso de Elsevier.

CAR-T son células inmunitarias sintéticas más potentes y persistentes que ninguna célula del organismo [20]. Hasta 2016 todos los ensayos de prueba de concepto de inmunoterapia CAR-T necesitaron el apoyo de grandes compañías farmacéuticas. Ese año Novartis inició el primer ensayo clínico en hospitales

pediátricos de Europa [21]. En España los primeros fueron en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona [22]. Los linfocitos CAR-T refuerzan la capacidad del organismo para combatir las células malignas y se han utilizado en enfermos en estado avanzado de leucemia y linfoma, con resultados esperanzadores. Además, permanecen activos meses, incluso años.

La inmunoterapia CAR-T rediseña células del sistema inmune para que ataquen a las células cancerígenas.

Existe cierto consenso en que, solos o combinados, podrán curar ciertos tipos de cáncer de sangre. Sin embargo, pueden provocar efectos secundarios, incluso la muerte. Habrá confirmar que esta terapia puede ser eficaz contra otros tumores y controlar los efectos secundarios. Se están diseñando nuevos linfocitos CAR-T para tratar otros tipos de cáncer y causar menos efectos secundarios perjudiciales.

### **Fabricación y modo de actuación de las células CAR-T**

En el organismo, cuando el linfocito T recibe señales de las células dendríticas, se activa dividiéndose y generando copias de sí mismo y liberando citocinas que estimulan la respuesta defensiva. Extraer linfocitos T del cuerpo y tratarlos con células dendríticas del paciente no es eficaz, por lo que las primeras células CAR-T se obtuvieron tratando a los linfocitos T con microesferas magnéticas que se recubren con dos proteínas lo que mejora el efecto estimulador de las células dendríticas [23,24]. Después de una semana cada linfocito T del paciente activado por las microesferas genera unas 100 células CAR-T. Actualmente su síntesis se aborda utilizando técnicas avanzadas de ingeniería genética y fabricación celular, así como utilizando tecnologías de edición genética como CRISPR-Cas9 para mejorar su eficacia y seguridad.

Al organizar la defensa contra el cáncer, el linfocito T inspecciona las células, para distinguir las células tumorales de las normales. Si las células no presentan simultáneamente un complejo proteico denominado MHC y el ligando co-estimulador, el linfocito T no actúa. Por tanto, las células malignas pueden evitar ser atacadas dejando de producir las moléculas MHC o mostrando una variante aberrante del ligando co-estimulador. Sin embargo, las células CAR-T poseen un detector de antígenos que les permite reconocer antígenos diana sobre los que deben actuar. El material genético necesario para hacer fabricar el CAR se introduce en los linfocitos T mediante una cápsula de virus vaciada previamente. Los linfocitos CAR-T no necesitan para atacar que la célula diana posea un ligando co-estimulador, sino solo la presencia del antígeno seleccionado.



Las células CAR-T se reprograman con material genético del virus para que se dirijan contra las células que presenten la proteína escogida.

Dado que los diferentes tipos de cáncer tienen distintos antígenos, cada CAR está hecho para el antígeno de un cáncer, por ejemplo, la proteína CD19 que contienen las células cancerosas en ciertos tipos de leucemia o linfoma. Es una terapia génica celular ya que supone alterar los genes dentro de las células T para combatir el cáncer.

### **Posibles efectos secundarios de la terapia con células CAR-T**

La terapia con células CAR-T puede ser eficaz contra cánceres difíciles de tratar, pero también producir efectos secundarios graves e incluso mortales [25]. Por ello, debe administrarse en centros médicos especializados y los pacientes ser sometidos a un riguroso control. A continuación, algunos de los efectos secundarios que pueden producirse:

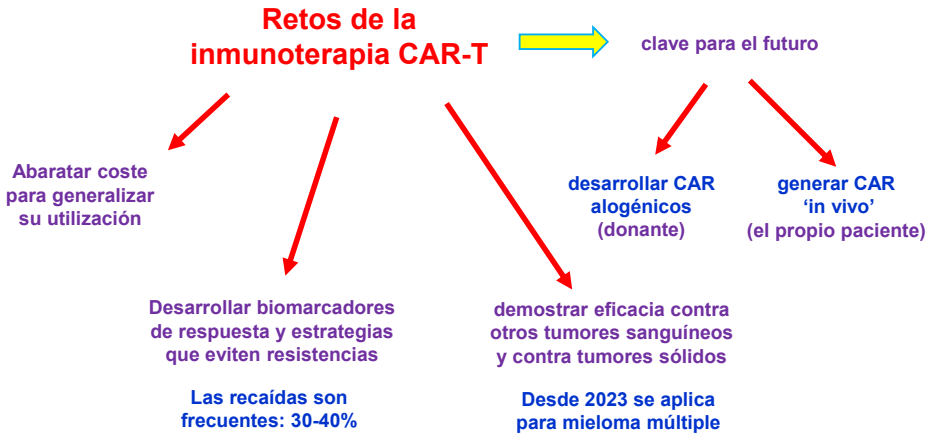
- *Síndrome de liberación de citocinas*: al multiplicarse las células CAR-T se liberan grandes cantidades de citocinas, lo que estimula el sistema inmunológico de un modo excesivo.
- *Problemas en el sistema nervioso*: el tratamiento también puede causar efectos graves en el sistema nervioso.
- *Otros efectos secundarios graves posibles*: reacciones alérgicas, niveles anormales de minerales en la sangre, debilidad del sistema inmunitario o recuento bajo de células sanguíneas.

### **Terapias con células CAR-T aprobadas**

La FDA ha aprobado terapias de células CAR-T para el tratamiento de ciertos linfomas y leucemias, así como del mieloma múltiple [26]. Estas terapias se suelen utilizar tras intentar otros tratamientos. A continuación, algunas terapias con células CAR-T aprobadas:

- Tisagenlecleucel, también conocido como tisa-cel (Kymriah)
- Axicabtagene ciloleucel, también conocido como axi-cel (Yescarta)
- Brexucabtagene autoleucel, también conocido como brexu-cel (Tecartus)
- Lisocabtagene maraleucel también conocido como liso-cel (Breyanzi)
- Idecabtagene vicleucel, también conocido como ide-cel (Abecma)
- Citacabtagene autoleucel, también conocido como cilta-cel (Carvykti).

En la Figura 6 se muestran los retos a que se enfrenta la inmunoterapia con células CAR-T.

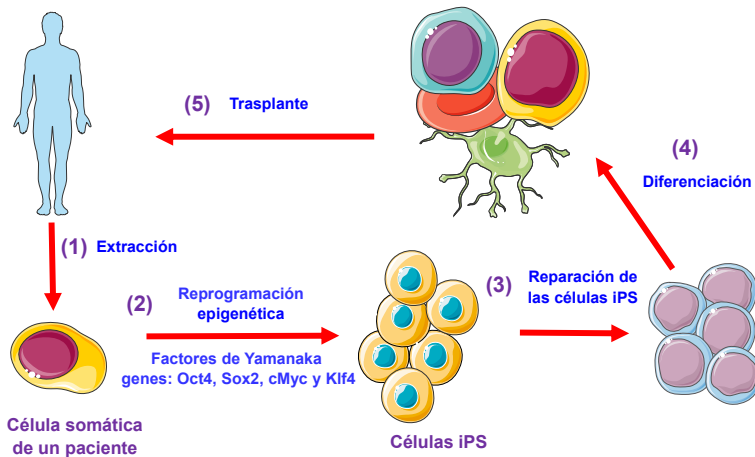


**Figura 6.** Retos a los que se enfrenta la inmunoterapia CAR-T

### 2.2.3 Células madre de pluripotencia inducida, o células iPS

Shinya Yamanaka recibió el Premio Nobel de medicina en 2012 por demostrar que se pueden reprogramar células adultas ya diferenciadas y volverlas a un estado propio de células pluripotentes. Son las denominadas células madre de pluripotencia inducida, o células iPS (por sus siglas en inglés), que poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado. El primer artículo que demostró la posibilidad de reprogramar células adultas de ratón se publicó en 2006 [27]. Hasta entonces, se creía que esta habilidad era exclusiva de las células madre embrionarias por lo que los resultados de Yamanaka provocaron un auténtico cambio de paradigma. La comunidad científica se lanzó a explorar esta inesperada vía de investigación. En 2007, Yamanaka trabajando en la Universidad de Kioto y otro grupo en la Universidad de Wisconsin lograron reprogramar células especializadas humanas [28,29]. El artículo de Yamanaka en la revista Cell que describe este estudio es uno de los más citados en Biología.

Las células iPS se obtienen reprogramando células adultas especializadas mediante la introducción de los denominados cuatro factores de Yamanaka que son los genes Oct4, Sox2, cMyc y Klf4 [30]. Con esta técnica, una célula de piel puede dar lugar a cualquier tejido sin necesidad, y esta es la aportación sobresaliente, de generar antes un embrión. En la Figura 7 se muestra un esquema de cómo, a partir de células somáticas del paciente se obtienen las células iPS que son trasplantadas al paciente.



**Figura 7.** Obtención e implantación de las células iPS

Yamanaka buscaba evitar la utilización de embriones en investigación y puso en marcha un proyecto que trataba de convertir células somáticas en células madre sin necesidad de embriones. Se inspiró en los experimentos que dieron lugar a las primeras ranas clónicas en los años setenta, y a la oveja Dolly, en 1996 [31]. A la luz de lo que se sabía en ese momento, la empresa parecía que tenía alta probabilidad de fracaso. Fue sorprendente que los resultados llegaran en menos de una década.

Los factores de Yamanaka son cuatro genes que, al introducirlos en una célula adulta, la reprograman hacia un estado de célula madre pluripotente.

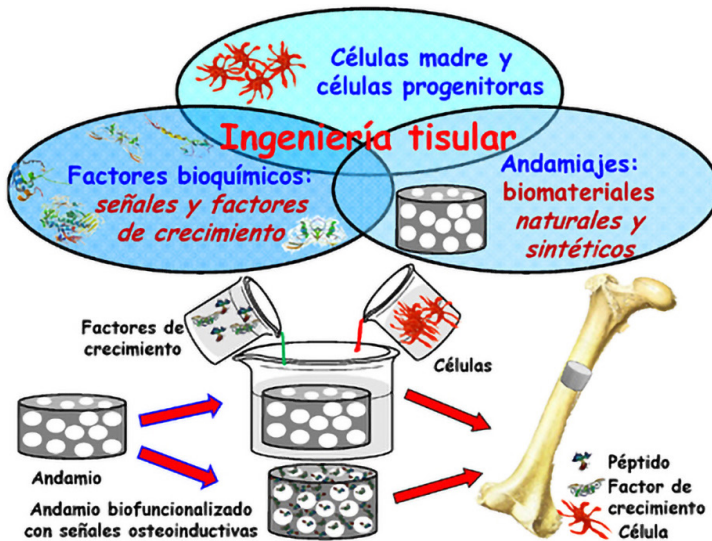
Las células iPS están teniendo un impacto significativo en medicina. Se utilizan en la investigación de enfermedades, la creación de modelos celulares, el desarrollo de terapias regenerativas y la medicina personalizada. Así, la posibilidad de trabajar con células iPS de los propios pacientes reduce el riesgo de rechazo y ofrece nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, trastornos cardíacos, neurodegenerativos y lesiones espinales entre otros. La búsqueda de moléculas de interés farmacológico se podrá realizar con nuevos métodos de cribado y abrirá la puerta a nuevas terapias específicas para cada paciente, en particular para enfermedades neurodegenerativas. El principal objetivo ahora es hallar la mejor manera de generar células iPS seguras [32]. Hay que asegurarse de que no producen tumores, ya que la reprogramación celular puede

desencadenar cambios no deseados. Además, el proceso de reprogramación no es totalmente eficiente, y pueden surgir problemas de diferenciación celular y estabilidad genómica. La investigación actual busca abordar estos desafíos para aprovechar al máximo el potencial terapéutico de las células iPS.

### **2.3 Ingeniería de tejidos**

La *ingeniería de tejidos* es la rama de la medicina regenerativa que busca fabricar tejidos y órganos en el laboratorio para su posterior trasplante al paciente. Comenzó en la década de 1980 como un campo interdisciplinario que combinaba principios de ingeniería, biología y medicina. Robert Langer y Joseph Vacanti son generalmente considerados los pioneros en este campo [33,34]. Uno de los hitos iniciales fue la creación en 1988 de un cartilago tridimensional utilizando células en un entorno polimérico. Desde entonces, la ingeniería de tejidos ha avanzado significativamente, abarcando la creación de estructuras más complejas y la aplicación de diversos enfoques para regenerar tejidos y órganos. La ingeniería de tejidos trata de desarrollar soluciones para la reparación o reemplazo de tejidos dañados o perdidos utilizando materiales biocompatibles y células del propio paciente [35-38].

A primeros de los años 90, David Williams consideraba que la ingeniería de tejidos era un puente entre la ingeniería de materiales, que buscaba mejorar cada vez más los biomateriales utilizados incrementando su respuesta bioactiva, y el trasplante de órganos buscando implantar sólo los elementos que jugaban un papel en la regeneración de los tejidos [39]. Como se ve en la Figura 8, los tres pilares de la ingeniería de tejidos son los andamiajes, las señales bioquímicas y las células madre. A los conjuntos de los tres elementos Williams les denominó “constructos”, término que no terminó de asentarse en castellano prefiriéndose denominarlos “equivalentes tisulares”. Por su parte, en esa época Larry Hench que llevaba dos décadas intentando mejorar sus vidrios bioactivos descubiertos en 1970, llegó a la conclusión que sus biocerámicas bioactivas y reabsorbibles, a las que llamó “biomateriales de segunda generación, mejoraban muy poco los resultados clínicos de los biomateriales bioinertes implantados hasta entonces, a los que llamó biomateriales de primera generación”. Por ello, concluyó que los biomateriales por sí solos no eran suficiente, aunque sí eran necesarios como base para construir estos andamiajes porosos que serían decorados con señales bioquímicas y células. A estos conjuntos que Williams llamaba constructos, Hench los denominó “biomateriales de tercera generación” y representan la base de la ingeniería de tejidos [40].



**Figura 8.** Los andamiajes porosos, los factores bioquímicos y las células son los tres elementos clave en la ingeniería de tejidos.

Reproducida con permiso de: M. Vallet-Regí. Biomateriales hacia la ingeniería tisular, Boletín SEBBM, diciembre de 2010.

### 2.3.1 Algunos logros de la ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos está abriendo nuevas posibilidades para mejorar la salud y la calidad de vida de las personas [41-43]. En sus tres décadas de desarrollo ha logrado avances significativos en: la generación de órganos y tejidos artificiales como piel, cartílago, huesos y vasos sanguíneos, para trasplantes y tratamientos médicos; la investigación de enfermedades utilizando modelos de tejidos desarrollados en laboratorio; la regeneración de tejidos dañados o perdidos, como huesos, músculos y nervios; el impulso a terapias personalizadas con tejidos y células diseñados para cada paciente y el impulso a la medicina regenerativa [44-46].

A continuación, vamos a mencionar dos avances de la ingeniería de tejidos como son la creación de una retina a partir de células madre embrionarias o la investigación que se está realizando de la manera en la que algunos animales como la salamandra son capaces de regenerar miembros amputados, con la perspectiva de que algún día puedan reconstruirse miembros completos en humanos.

**Creación de una retina.** La creación de una retina a partir de células madre embrionarias es un campo de investigación fascinante [47]. Se ha conseguido que un conjunto de células forme una retina en el laboratorio, lo que es un avance muy importante para la creación de órganos para trasplantes. Este hito permite comprender mejor el desarrollo del cerebro y proponer tratamientos para patologías oculares degenerativas como la degeneración macular relacionada con la edad o la retinopatía diabética. Sin embargo, aún hay que resolver desafíos técnicos y éticos antes de que esta tecnología pueda ser utilizada en clínica.

**Regeneración de las extremidades.** A diferencia de los humanos, que tienen una capacidad limitada de regeneración, las salamandras pueden regenerar extremidades completas, incluyendo huesos, músculos, vasos sanguíneos y nervios. El estudio de ese anfibio abre nuevas vías para la reconstrucción de miembros y tejidos del cuerpo humano [48]. La comprensión de esa capacidad arrojaría luz sobre la posibilidad de regeneración de miembros en humanos. Las respuestas iniciales de los tejidos en el punto de amputación de la salamandra y en los humanos guardan cierta semejanza, pero mientras que en éstos el proceso acaba en una cicatriz, en la salamandra se reactiva un proceso de desarrollo embrionario que reconstruye un miembro nuevo. Si aprendemos a controlar en el hombre el entorno de la herida para iniciar la curación que se da en la salamandra, podría aplicarse en medicina regenerativa y reparación de tejidos.

### ***2.3.2 Quimeras: órganos humanos fabricados dentro de animales***

Uno de los retos de la reparación tisular es ofrecer un soporte biológico sobre el que crezcan las células y otros elementos básicos de los tejidos. La posibilidad de generar órganos en el laboratorio reviste mucha mayor dificultad. Una posible solución es fabricar partes del cuerpo humano en el interior de cerdos, vacas y otros animales [49]. Las propuestas de creación para producir órganos humanos en animales para utilizarlos en trasplantes, comenzaron en la década de 2000. Si se consigue se podrá reducir considerablemente la actual escasez de órganos para trasplantes. Sin embargo, los debates éticos y las preocupaciones sobre la viabilidad técnica y la posibilidad de que las células humanas se integren adecuadamente en los animales están siendo temas sometidos a un intenso debate.

La idea es obtener células madre humanas e implantarlas, en las condiciones apropiadas en embriones porcinos preparados de modo que el organismo resultante, denominado quimera, dé lugar a un animal con un páncreas, riñones u otros

órganos humanos. Las quimeras de ratón fueron esenciales para generar ratones mutantes, establecidas en 1987 por Mario Capecchi, Oliver Smithies y Martin Evans, premio Nobel de medicina en 2007 [50,51]. En la última década se han llevado a cabo numerosos estudios basados en quimeras animales con fines científicos. En 2022, un equipo suizo creó órganos de rata en ratones estériles [52] y concluyeron que su estudio podría facilitar la producción de ratas transgénicas para el tratar enfermedades humanas y para producir gametos de animales en peligro de extinción. Investigadores chinos y el español Miguel Ángel Esteban han generado un esbozo de riñón humanizado en un embrión de cerdo (Ver Figura 9), un experimento en la frontera de la bioética [53].



**Figura 9.** Primer órgano humano creado dentro de un animal: un embrión porcino de 28 días, con un esbozo de riñón humano. Estos organismos híbridos suscitan enormes dilemas éticos.

Reproducida con permiso de la referencia 53.

Al mezclar células embrionarias humanas en un embrión de cerdo en desarrollo surgen numerosas preguntas: ¿cómo llamamos al animal resultante?; ¿qué porcentaje de células humanas debe tener un animal para considerarlo humano y cuándo deja el animal de ser un cerdo y empieza a ser un ser humano?; ¿es éticamente aceptable generar estos animales para una utilización en medicina regenerativa?; ¿está justificado el riesgo que se corre al crear estas quimeras entre humanos y cerdos con fines terapéuticos?.

Los peligros bioéticos que comportan las investigaciones con quimeras humanas son de gran actualidad pues las células utilizadas pueden afectar al cerebro y a la capacidad reproductiva, es decir, a aquellos órganos que inciden particularmente en la identidad humana. ¿Cuál es el límite? Hasta el momento existe un consenso internacional que recomienda detener la gestación de todos los embriones quiméricos de cualquier especie animal con células embrionarias humanas antes de que se desarrolle el sistema nervioso central. Pero esa barrera podría franquearse. Además, surgen numerosas preguntas como ¿tendrán estas quimeras conciencia humana? ¿Qué derechos tendrán?

### 2.3.3 Organoides humanos para el descubrimiento fármacos

En los últimos años se están buscando terapias alternativas seguras y eficaces para el desarrollo de fármacos distintas a las que se han utilizado en los últimos 50 años. Así, mientras algunos investigadores utilizan conceptos tan novedosos como organoides, microingeniería, y bioingeniería, para ampliar la comprensión sobre la biología y la funcionalidad de las partes que conforman un órgano, otros los utilizan para diseñar nuevos fármacos.

Se generan microambientes de uno o dos milímetros cuadrados dedicados a reproducir tejidos y células humanas de una zona concreta del cuerpo [54-56]. Por ejemplo, se recrea la arquitectura del intestino. Con células madre se desarrollan las vellosidades de la cavidad, la rugosidad de sus paredes y se pueden ir introduciendo bacterias de la microbiota y virus. Se busca una nueva vía de desarrollo de fármacos con sistemas que reproducen modelos humanos. Es un paso innovador en la industria farmacéutica porque utiliza lo último de la investigación en organoides, sistemas de modelos humanos y bioingeniería traslacional para dar con la terapia contra una enfermedad. Por ejemplo, el área de investigación y desarrollo temprano farmacéutico de Roche ha apostado por esta aproximación al descubrimiento de fármacos ya que permite entender mejor la biología de los sistemas. Para ello, se necesitan otras disciplinas menos habituales, como son la microingeniería, la biología computacional o la robótica. En la Figura 10 se presentan dos formas de crear organoides.

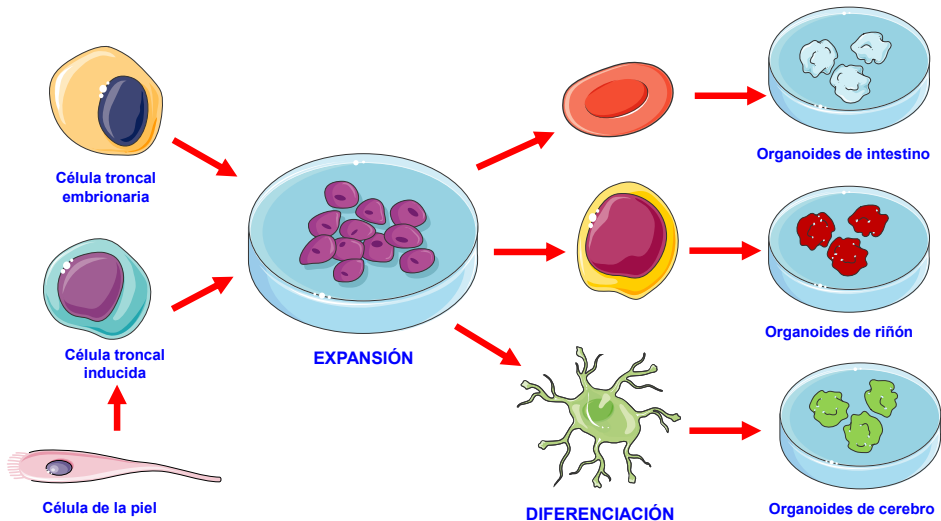


Figura 10. Dos formas de crear organoides para desarrollar nuevos fármacos.



## 2.4 Perspectivas de futuro de la medicina regenerativa

La medicina regenerativa puede revolucionar el tratamiento de las enfermedades cardíacas y los trastornos neurodegenerativos, resolver el problema de la escasez de donantes de órganos y resolver totalmente el de la reparación de músculos, tendones, huesos y otros tejidos dañados. Se ha descubierto que la clave consiste en ofrecer al organismo una especie de equipo básico formado por proteínas, fibras o células o en clonar las células madre presentes en los pacientes adultos y permitir que el organismo tome el control. Estas intervenciones permiten que el organismo regenere el tipo y cantidad de tejido necesario lo que no podría hacer solo. Los tratamientos ya han permitido reparar corazones y músculos enfermos. A continuación, se resumen las principales estrategias que podrán propiciar futuros avances en medicina regenerativa:

**Investigación de la capacidad del hígado para recuperarse de una lesión.** El hígado posee una capacidad única entre todos los grandes órganos para recuperarse. Si se pierde una parte como consecuencia de un accidente o una intervención quirúrgica, puede recuperar por completo su forma y función, siempre que, al menos, una cuarta parte permanezca inalterada y sin cicatrices. Esta capacidad de regeneración no existe en otras partes del cuerpo. Una salamandra puede regenerar extremidades, pero una persona no puede recuperar su pierna amputada o recuperar partes del cerebro perdidas por la enfermedad de Alzheimer. Para ello tendremos que recurrir a otras estrategias que habrá que buscar dentro del campo de investigación de la medicina regenerativa (ver Figura 11).



Figura 11. Nuevas tecnologías en medicina regenerativa.

**Utilización de las células madre progenitoras** que pueden dar lugar a una gran cantidad de tejidos. Se está aprendiendo a combinar una serie de moléculas de glúcidos, proteínas y fibras para crear un soporte en el que las células madre puedan desarrollarse y formar el tejido de reemplazo. Se han realizado grandes avances en la sustitución de tejido cardíaco dañado y en la reconstrucción de músculo y se han dado los primeros pasos en la creación de células nerviosas.

Algunos avances podrán convertirse en tratamientos en pocos años; otros tal vez tarden décadas y al final fracasen. Algunos de los avances más prometedores en MR son:

- **Recuperación cardíaca:** las células madre pueden transformar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Cultivar las células de un corazón enfermo, ayudarlas a multiplicarse e inyectarlas en el corazón permite que el órgano destruya el tejido cicatricial y fabrique músculo nuevo [57].
- **Implantar andamios biológicos.** La matriz extracelular podrá utilizarse para regenerar músculos, tendones y órganos [58]. El cuerpo se recupera fácilmente de las lesiones pequeñas, pero debe protegerse de las grandes cubriéndolas con tejido cicatricial. Las células se encuentran en un almacén de fibras de tejido. Al eliminar las células e implantar la estructura restante, el organismo es capaz de regenerar sus propios órganos.
- **Crear órganos con azúcares.** Para construir órganos voluminosos que funcionen se necesita hallar la manera de incorporarles vasos sanguíneos. Utilizar moldes de polisacáridos recubiertos con células puede permitir reproducir los vasos internos necesarios para transportar el oxígeno hacia los órganos y para eliminar los residuos.
- **Regenerar el cerebro.** El tratamiento con células madre ha sido investigado para la enfermedad de Parkinson, y se podría intentar generalizar para otras enfermedades del sistema nervioso [59]. Por ejemplo, para reemplazar las neuronas destruidas en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, se está experimentando con injertos de tejido cerebral fetal y con inyecciones de neuronas jóvenes cultivadas a partir de células madre.

### **3. NANOMEDICINA**

La nanomedicina (NM) y la nanotecnología llevan varias décadas beneficiándose de las ventajas que aportan los nanomateriales [60]. Pensemos, por ejemplo, en el Doxil® que fue primer nanomedicamento, aprobado en 1995, que encapsula el anticancerígeno doxorubicina en un liposoma de tamaño nanométrico [61]. De hecho, la mayoría de los fármacos comercializados que utilizan nanopartículas se basan en liposomas que son vesículas esféricas compuestas por una doble capa de lípidos (compuestos orgánicos) análoga a la membrana de las células. Sin embargo, en la última década han irrumpido las nanopartículas de base inorgánica basadas en sílice mesoporosa que tienen ventajas como su robustez y su alta capacidad de carga. Por ello, estas nanopartículas, cuya composición es 100% de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) han despertado gran interés investigador, para añadirles mejoras tales como agentes de vectorización, para que lleguen al objetivo deseado, agentes de silenciamiento, para hacerlas sigilosas al ataque de los macrófagos, compuertas moleculares para que solo liberen la carga cuando lleguen al objetivo, y un largo etcétera [62-66].

#### **3.1 Los nanomateriales**

Los nanomateriales son materiales que contienen partículas con una o más de sus dimensiones en la nanoescala, es decir, entre 1 y 100 nm. Podemos hacernos una idea de lo pequeño que es un nanómetro si consideramos que la molécula de ADN tiene un diámetro de 2,5 nm. En el campo médico, hace ya algunas décadas que la nanomedicina utiliza la nanotecnología para desarrollar herramientas y aplicaciones médicas innovadoras, y está adquiriendo una enorme relevancia. La nanomedicina se centra en el diseño de nanomateriales y dispositivos a escala nanométrica para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades. La nanotecnología permite fabricar dispositivos médicos miniaturizados y de precisión o sistemas de liberación controlada de fármacos que pueden proporcionar tratamientos más efectivos con menos efectos secundarios [67,68].

Como se observa en la Figura 12, los nanomateriales pueden tener forma de nanopartículas, nanotubos, nanovesículas o nanofibras. Además, pueden funcionalizarse con agentes terapéuticos tales como fármacos o material genético, para mejorar su eficacia y selectividad. Los nanomateriales pueden clasificarse según distintos criterios como son su configuración estructural, el número de dimensiones que presentan con tamaño nanométrico, el tamaño de los nanoporos, su origen natural o artificial, o su potencial toxicidad. La clasificación que se muestra en la Figura 12 siguiendo una norma ISO permite diferenciar entre los distintos

tipos de nanomateriales, por ejemplo, las nanopartículas y los materiales nanoporosos mesoestructurados. Los nanomateriales se sintetizan por diversos métodos tales como la síntesis química, métodos de autoensamblaje, la litografía o la deposición química en fase de vapor, entre otros, para sus aplicaciones emergentes en bioimagen, biodetección, administración de fármacos, ingeniería de tejidos o como antimicrobianos. La evaluación toxicológica de los nanomateriales utilizados en nanomedicina tiene una enorme importancia y al depender también de los tamaños y las morfologías de las nanopartículas, requiere una regulación muy estricta.

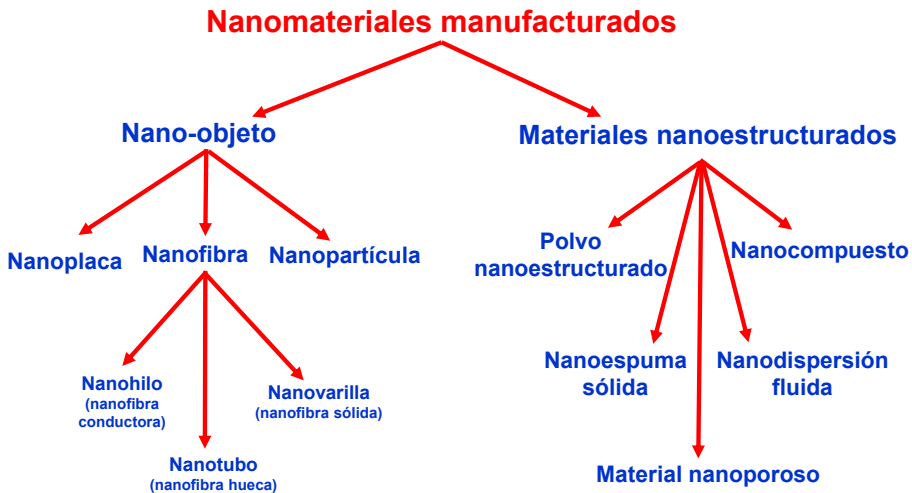


Figura 12. Tipos de nanomateriales según normas ISO.

Las dos familias de nanomateriales que se muestran en la Figura 12 tienen sus propias características:

- **Los nano-objetos** tienen una, dos o tres dimensiones en la nanoescala. Las partículas suelen tender a unirse entre sí formando aglomerados o agregados, que se tratan de evitar utilizando diversos métodos.
  - En los *aglomerados*, las nanopartículas están unidas débilmente y la superficie externa es cercana a la suma de las áreas de los componentes individuales.
  - En los *agregados*, las partículas están fuertemente enlazadas o fusionadas y la superficie total puede ser bastante menor que la suma de las áreas de las nanopartículas.

- **Los materiales nanoestructurados** se caracterizan por tener la estructura interna o la estructura superficial en la nanoescala. Pueden:
  - Presentar una distribución de *tamaño de grano* en la que una fracción superior al 50 % del material, está en la nanoescala.
  - Tener *espacios y poros* en la nanoescala.
  - Tener *precipitados* en una matriz sólida, normalmente, nano-objetos.
  - Ser materiales con la superficie modificada para tener heterogeneidades morfológicas o químicas en la nanoescala.
  - Presentarse en forma de polvo nanoestructurado, nanocompuesto, nanoespuma sólida, material nanoporoso o nanodispersión fluida.

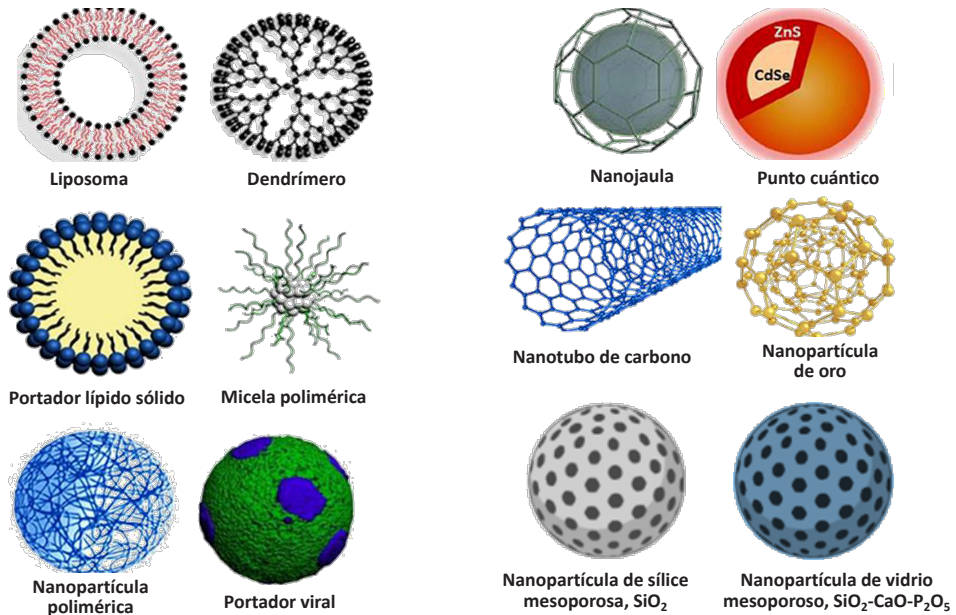
Los *nanomateriales* juegan un papel importante en medicina regenerativa debido a su capacidad para interactuar con el organismo a nivel celular y molecular. Se pueden utilizar para diseñar andamios nanométricos, sistemas de liberación controlada de fármacos y para mejorar la funcionalidad y la eficacia de los implantes y dispositivos médicos. Su tamaño diminuto hace que los nanomateriales tengan propiedades especiales que no existen cuando los materiales presentan tamaños de partícula más grandes. Por ejemplo, presentan enormes áreas superficiales y propiedades mecánicas ajustables, que son beneficiosas para la regeneración de tejidos vivos y la ingeniería de órganos.

### 3.2 La nanomedicina: clave en la medicina del futuro

En el contexto actual de preocupación por la sostenibilidad del sistema sanitario con enfermedades crónicas y nuevas y el envejecimiento de la población, la nanomedicina está adquiriendo un interés creciente como un modo de conseguir una atención sanitaria más asequible y personalizada. Entre las técnicas innovadoras aplicadas y ciertos conceptos que parecen del futuro como los nanobots, partículas fluorescentes que funcionan como espías, minúsculos caballos de Troya introducidos en nuestro cuerpo, etc. la nanomedicina genera grandes expectativas [69,70]. Los orígenes de la nanociencia, base de la nanotecnología y la nanomedicina, se establecen en el discurso “Hay sitio al fondo”, que Richard Feynman, (premio Nobel de Física en 1965), pronunció en 1959.

La NM es la aplicación de la nanotecnología a la medicina, es decir, el uso de sistemas nanotecnológicos para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Tiene una gran importancia porque muchos de los procesos del cuerpo humano tienen lugar a escala nanométrica. Después del Doxil® se han desarrollado nanopartículas y nanoestructuras para la liberación controlada de fármacos para tratar cáncer y otras patologías, se han creado nanodispositivos para el

diagnóstico de enfermedades y se han diseñado nanomateriales para aplicaciones en medicina regenerativa, e incluso las vacunas de ARN mensajero para COVID-19, como las de Pfizer y Moderna, están nanoformuladas (ver Figura 13). En la actualidad hay en el mercado medio centenar de nanofármacos gracias a la investigación y el desarrollo de nanomateriales y nanopartículas realizados.



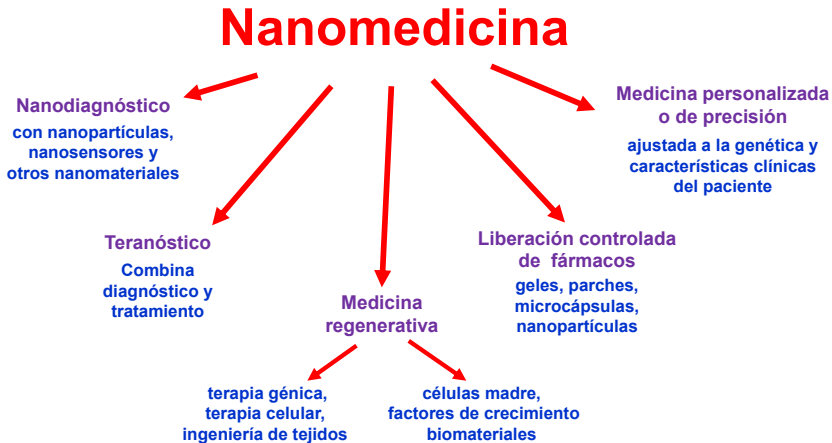
**Figura 13.** Algunos tipos de nanopartículas utilizadas en nanomedicina. A la izquierda las de origen orgánico y a la derecha las de origen inorgánico.

### 3.3. Áreas de la medicina que se van a beneficiar del avance de la nanomedicina

Sin duda, la medicina del futuro necesita la revolución de la nanomedicina. Como se ha dicho, la nanomedicina se enfoca en el diseño y aplicación de nanomateriales y dispositivos nanométricos para abordar problemas médicos. Por ejemplo, se pueden desarrollar nanopartículas para administrar fármacos de manera más precisa o sistemas de liberación controlada de medicamentos o sensores nanotecnológicos para una detección temprana de las enfermedades [71]. Los avances en nanomedicina van a potenciar los principales campos de la medicina que se basan en ella como el nanodiagnóstico, el teranóstico, la medicina regenerativa, la liberación controlada de fármacos y la medicina personalizada.

- El **nanodiagnóstico** manipula materiales y dispositivos a escala molecular o atómica, para el diagnóstico médico. Su desarrollo y aplicación permitirá detectar enfermedades de manera más precisa y temprana. La utilización de nanopartículas, nanosensores u otros nanomateriales para proporcionar información diagnóstica mejorará la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.
- El **teranóstico** se refiere a la combinación de diagnóstico médico y tratamiento en un solo sistema. Utiliza herramientas que permitan la identificación temprana de enfermedades y además den información para la administración de tratamientos personalizados basados en la información diagnóstica. Mejora la eficacia de los tratamientos al adaptarlos a las características del paciente por lo que es especialmente valioso en el campo de la *medicina de precisión*.
- La **medicina regenerativa**, dentro de la ingeniería de tejidos, desarrolla terapias que permiten regenerar, reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados o enfermos y restaurar su función. Se basa en la utilización de células madre, factores de crecimiento y otros biomateriales. La utilización de nanomateriales está abriendo nuevas oportunidades en medicina regenerativa.
- La **liberación controlada de fármacos** investiga la administración gradual y sostenida de medicamentos para mantener niveles terapéuticos en el cuerpo durante periodos prolongados. Busca optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos secundarios. Los fármacos se incorporan en geles, parches, microcápsulas o nanopartículas, que regulan la liberación del medicamento por mecanismos como la difusión a través de la matriz del material o mediante estímulos específicos. Minimiza los picos y valles en los niveles de fármacos en la sangre, lo que aumenta su efectividad y seguridad.
- La **medicina personalizada o de precisión**, individualiza la atención médica a las características del paciente. Parte de conocer las características genéticas, moleculares y clínicas de cada individuo para tomar decisiones terapéuticas precisas. De este modo, puede determinar la susceptibilidad a enfermedades, la respuesta a tratamientos específicos y otros factores relevantes y se beneficia de tecnologías como la secuenciación del ADN, la proteómica y la metabolómica. Así se pueden seleccionar y ajustar terapias minimizando los efectos secundarios y mejorando la eficacia del tratamiento. Abarca diversas áreas, como la selección de medicamentos, la prevención de enfermedades y el diseño de intervenciones terapéuticas adaptadas al paciente. Los avances en genómica y tecnología médica están impulsando su evolución.

La Figura 14 muestra las áreas de la medicina que se beneficiarán de los avances en NM.



**Figura 14.** Áreas de la medicina que se van a beneficiar de los avances de la nanomedicina.

### 3.4 Aplicaciones de la nanomedicina actuales y futuras

La nanomedicina es un área transversal, multidisciplinar y dependiente de otras disciplinas, por lo que tiene múltiples aplicaciones complementarias a otras ramas del conocimiento como la IA. A continuación, algunas aplicaciones importantes de la nanomedicina.

- *Diseño de nanomateriales que mejoren la biocompatibilidad o las propiedades biomecánicas y puedan utilizarse para la fabricación de implantes para sustituir porciones de tejido dañado o enfermo y puedan diseñarse de forma personalizada* atendiendo a la respuesta de cada paciente.
- *Construcción de plataformas de nanodiagnóstico muy sensibles con nanopartículas* que proporcionen información biológica completa de forma fácil, rápida y económica en una fase cada vez más temprana. El diagnóstico podrá ser nuestra huella molecular, de manera que detectar cambios en dicha huella podría detectar una enfermedad antes de que el paciente tenga síntomas. Asimismo, contribuirá a la predicción y el pronóstico al poder cruzar datos con la información genética.
- *Mejora de la farmacocinética y la farmacodinamia* en sistemas de liberación controlada de fármacos. La nanomedicina permite que los fármacos desplieguen su actividad en células y tejidos enfermos de forma controlada a lo largo



del tiempo y atraviesen las barreras biológicas. Cualquier enfermedad puede ser susceptible a la utilización de estos sistemas para administrar un fármaco al órgano o tejido adecuado con reducción de dosis y efectos secundarios.

- *Teranóstico*: los métodos de nanotecnología facilitan la fusión del diagnóstico y la terapia en este nuevo campo médico: diagnosticar y tratar al mismo tiempo entendiendo la respuesta biológica a los tratamientos, es decir, la administración de fármacos que permiten visualizar cómo está actuando el fármaco.

La Figura 15 muestra las aplicaciones de la nanomedicina.

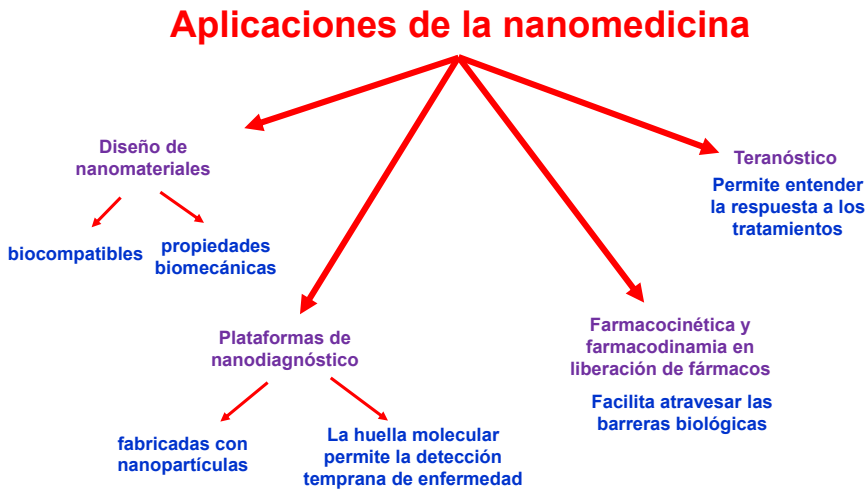


Figura 15. Aplicaciones de la nanomedicina.

### 3.5 Límites de la nanomedicina

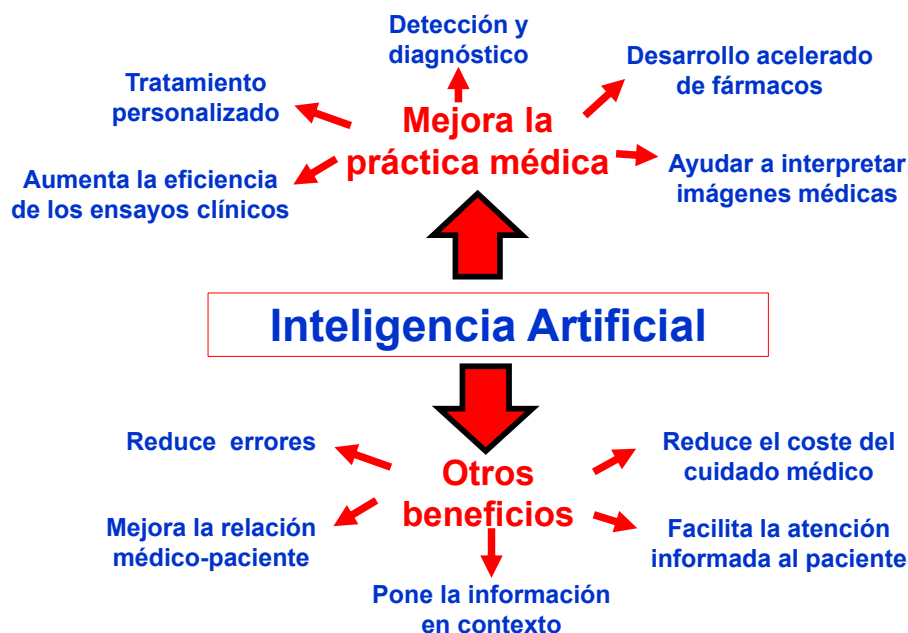
Además de las dificultades de la nanomedicina en materia de regulación y propiedad industrial, los expertos coinciden en que un reto muy importante es la estandarización de los procedimientos de fabricación y los controles de calidad. Por ello, se necesita afinar los sistemas de fabricación y estandarización de nanopartículas bajo buenas prácticas de manufactura, normas GMP, de sus siglas en inglés, y en colaboración entre el sector público y privado, crucial para que la nanomedicina llegue al sector productivo y a la sociedad.

Por otra parte, en la investigación en nanomedicina, los análisis de coste/efectividad deben centrarse en el largo plazo. Los temas de investigación se ponen de moda y frecuentemente al pasar los años las administraciones dejan de financiar un determinado campo, justo cuando toda la inversión recibida va a empezar a

producir resultados. Las políticas científicas tienen que perseverar en financiar lo “nano” y acompañarlo de una mejora en la regulación de los productos. Sólo así las empresas invertirán en este campo y más teniendo en cuenta que la transferencia de conocimiento desde las nanopartículas a la clínica es más lenta que en otras áreas de conocimiento.

## 4. INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MEDICINA

En medicina, la Inteligencia Artificial (IA) utiliza modelos de aprendizaje automático para buscar datos médicos y descubrir ideas que ayuden a mejorar los resultados sanitarios y la vida del paciente [72,73]. La IA se están convirtiendo en parte importante de la sanidad moderna. Los algoritmos de IA y otras aplicaciones basadas en la IA ayudan a los médicos tanto en entornos clínicos como de investigación. En este ámbito, sus funciones más comunes son el apoyo a la *toma de decisiones clínicas* y el *análisis de imágenes*. La IA ayuda a tomar decisiones sobre tratamientos, medicamentos, salud mental y otras necesidades de los pacientes, al dar acceso rápido a datos del paciente. En el campo de la imagen médica, se están utilizando herramientas de IA para analizar tomografías computarizadas, radiografías, resonancias magnéticas y otras imágenes en busca de lesiones u otros hallazgos que un radiólogo podría no detectar. Las posibilidades de que la IA beneficie a médicos, investigadores y pacientes no dejan de aumentar. Hoy, nadie duda de que la IA se convertirá en una parte fundamental de los sistemas sanitarios digitales que conforman y sustentan la medicina moderna. En la Figura 16 se esquematizan las principales aplicaciones de IA en medicina y los beneficios que traerá.



**Figura 16.** Mejora de la práctica clínica y beneficios como consecuencia de aplicación de la IA en medicina.

#### 4.1. Mejoras de la práctica clínica debidas a la aplicación de la IA

La IA puede mejorar la práctica médica de muchas maneras [74,75]. Algunos ejemplos:

- **Detección y diagnóstico de enfermedades.** Los modelos de aprendizaje automático pueden controlar las constantes vitales de los pacientes y alertar a si aumentan ciertos factores de riesgo. Así, mientras que dispositivos como los monitores cardíacos sólo controlan las constantes vitales, la IA puede recopilar los datos y detectar patologías más complejas, como la sepsis. Así, se ha propuesto un modelo predictivo de IA para bebés prematuros que detecta la sepsis grave con una precisión del 75%.
- **Tratamiento personalizado de enfermedades.** La medicina de precisión se simplifica si se complementa con IA virtual. La IA ofrece continuas recomendaciones personalizadas a los pacientes en tiempo real. No se necesita repetir la información a los sucesivos cuidadores si se utiliza un asistente virtual con IA que podría responder preguntas basadas en el historial médico y necesidades del paciente.
- **Ayudar a interpretar imágenes médicas.** La IA ya está desempeñando un papel importante en este campo. Las investigaciones indican que la IA basada en redes neuronales es tan eficaz como los radiólogos para detectar signos de cáncer de mama y otras enfermedades. Además de ayudar a detectar signos tempranos de enfermedad, la IA también puede simplificar la gran cantidad de imágenes médicas que deben seguir para cada paciente presentándoles a los médicos solo las más relevantes.
- **Eficiencia de los ensayos clínicos.** En los ensayos clínicos, se dedica mucho tiempo a asignar códigos a los resultados de los pacientes y a actualizar conjuntos de datos. La IA puede acelerar este proceso proporcionando una búsqueda de códigos médicos más rápida e inteligente. La IA puede reducir el número de búsquedas de códigos médicos en más de un 70 %.
- **Desarrollo acelerado de fármacos.** El descubrimiento de fármacos es un proceso largo y costoso. La IA podría reducir los costes del desarrollo de fármacos mejorando el diseño de los medicamentos y encontrando combinaciones prometedoras de nuevos fármacos. Con la IA, podrían superarse muchos de los retos de big data a los que se enfrenta la industria farmacéutica, cuando los datos son tan grandes, rápidos o complejos que es difícil o imposible procesarlos con los métodos tradicionales.

## **4.2 Otros beneficios de utilizar la IA en medicina**

La utilización de IA en medicina trae muchos beneficios, entre ellos:

- **Facilita la atención informada al paciente.** Un algoritmo de aprendizaje automático puede ayudar a reducir el tiempo de investigación proporcionando valiosos resultados de búsqueda con información basada en pruebas sobre tratamientos y procedimientos [76].
- **Reduce errores.** La IA puede contribuir a mejorar la seguridad de los pacientes. Una revisión reciente de 53 estudios publicados examinando el impacto de la IA en la seguridad del paciente concluyó que la toma de decisiones basadas en IA ayuda a mejorar la detección de errores y a gestionar la medicación [77].
- **Reduce el coste del cuidado médico.** La IA podría reducir los costes en salud de muchas formas. Entre ellas, reduciendo de errores de medicación, permitiendo una asistencia de salud virtual personalizada, previniendo fraudes y posibilitando un flujo de trabajo entre clínicos y administrativos más eficiente.
- **Mejora la relación médico-paciente.** La IA puede ayudar a proporcionar asistencia las 24 horas del día a través de chatbots que pueden responder a preguntas básicas y proporcionar recursos a los pacientes fuera del horario de consulta. La IA también puede clasificar las preguntas y marcar la información para su posterior revisión, lo que podría alertar de cambios en la salud que deben ser atendidos.
- **Pone la información en contexto.** Los algoritmos de la IA pueden utilizar el contexto para distinguir entre diferentes tipos de información. Por ejemplo, si una nota clínica incluye una lista de los medicamentos de un paciente junto con un nuevo medicamento, la IA puede identificar qué medicamentos pertenecen al historial médico del paciente [78].

## **4.3 Inteligencia Artificial y salud: Informe del FMI del 14-1-2024**

La Inteligencia Artificial, que en sus primeras versiones GPT-1 a GPT-3 de la empresa OpenAI de los años 2018 a 2020 era poco más que una herramienta para completar textos, ha experimentado una enorme eclosión desde GPT-3.5 lanzado en 2022 y GPT-4 en 2023 en el que empieza a tener unas capacidades extraordinarias. A día de hoy la IA ya puede influir en la práctica totalidad de las actividades humanas y un reciente informe del Fondo Monetario Internacional augura que va a afectar al 60% de los puestos de trabajo en los países desarrollados [79]. Según dicho informe la IA está revolucionando la medicina, transformando desde la investigación y el diagnóstico hasta el tratamiento y la gestión de pacientes.

- **Innovación en diagnóstico y tratamiento.** La IA permite un *análisis más rápido y preciso de los datos médicos*. Así, los algoritmos pueden analizar imágenes médicas con una precisión que a veces supera a los humanos. Además, la IA puede personalizar los tratamientos basándose en la genética y las condiciones del paciente.
- **Gestión de datos e investigación.** La cantidad masiva de datos generados en el ámbito médico se maneja bien por sistemas de IA. Estos sistemas pueden organizar y analizar grandes volúmenes de información, facilitando la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos y medicamentos. La IA también está acelerando el descubrimiento de fármacos, reduciendo costes y tiempo necesario para llevar medicamentos al mercado.
- **Telemedicina y atención al paciente.** Con ayuda de la IA, la *telemedicina ha avanzado significativamente*. Los sistemas inteligentes pueden realizar evaluaciones iniciales, sugerir tratamientos y *monitorizar a los pacientes en remoto*, por lo que mejora el acceso a la atención médica y reduce la carga sobre los sistemas de salud.
- **Desafíos éticos y regulatorios.** La integración de la IA en la medicina también plantea cuestiones éticas y regulatorias. La privacidad de los datos, el consentimiento informado y la responsabilidad en caso de errores son áreas críticas. Además, es esencial que la IA no aumente la brecha en el acceso a la atención médica de calidad.
- **El futuro de la IA en medicina.** La IA continuará integrándose en la medicina, ofreciendo posibilidades fascinantes. A medida que la tecnología evolucione, es esencial que profesionales de la salud, pacientes y agencias regulatorias trabajen juntos para garantizar que su implementación sea segura, ética y efectiva.
- **Transformación laboral en el sector salud.** La IA está redefiniendo los roles laborales. Se están automatizando algunas tareas rutinarias y análisis de datos, lo que reducirá la necesidad de ciertos trabajos. Sin embargo, esto también hace que los profesionales de la salud puedan concentrarse más en el cuidado del paciente.
- **Creación de nuevos roles y capacitación.** Con la evolución de la IA se necesitan especialistas en informática médica y analistas de datos de salud para interpretar y aplicar los hallazgos de la IA. Esto implica una necesidad creciente de formación y capacitación en nuevas tecnologías para los profesionales de la salud.
- **Aumento de la eficiencia y el acceso a la atención.** La automatización de tareas mediante la IA aumentará la eficiencia en el sector salud, reduciendo tiempos y costos. Sin embargo, también plantea la cuestión de cómo garantizar una distribución equitativa de estos avances tecnológicos.

- **Desafíos éticos y de empleo.** El cambio hacia una mayor automatización en la medicina plantea importantes desafíos éticos y laborales. La implementación responsable de la IA requiere avanzar también en las políticas laborales y las consideraciones éticas.

**El informe del FMI concluye** que la IA está remodelando el mercado laboral, y el sector de la salud no es una excepción. Ofrece oportunidades para mejorar la atención y la eficiencia, también requiere una adaptación cuidadosa en términos de roles laborales, capacitación y ética. Para los profesionales de la salud y los interesados en las implicaciones laborales de la IA, entender y prepararse para esos cambios es crucial. La integración exitosa de la IA en la medicina dependerá no solo de los avances tecnológicos, sino también de cómo las sociedades y las economías se adapten a estos nuevos desafíos.

### Informe del FMI sobre Inteligencia Artificial y Medicina 14/01/2024



**Figura 17.** Mejora de la práctica clínica y beneficios como consecuencia de aplicación de la IA en medicina.

#### 4.4 El futuro de la regeneración ósea: integración de la IA en la ingeniería tisular

La IA va a representar el futuro de muchas de las áreas de la medicina regenerativa. A modo de ejemplo, a continuación, se indican los beneficios que va a tener para cuando se aplique a la regeneración ósea:

- La *ingeniería tisular* es una rama de la medicina regenerativa que aprovecha la investigación en biomateriales y células madre para potenciar las respuestas

curativas naturales del cuerpo para regenerar tejidos y órganos. Aún quedan muchas preguntas sin respuesta, con diseños de biomateriales que todavía no son óptimos y una falta de conocimientos suficiente sobre las células madre.

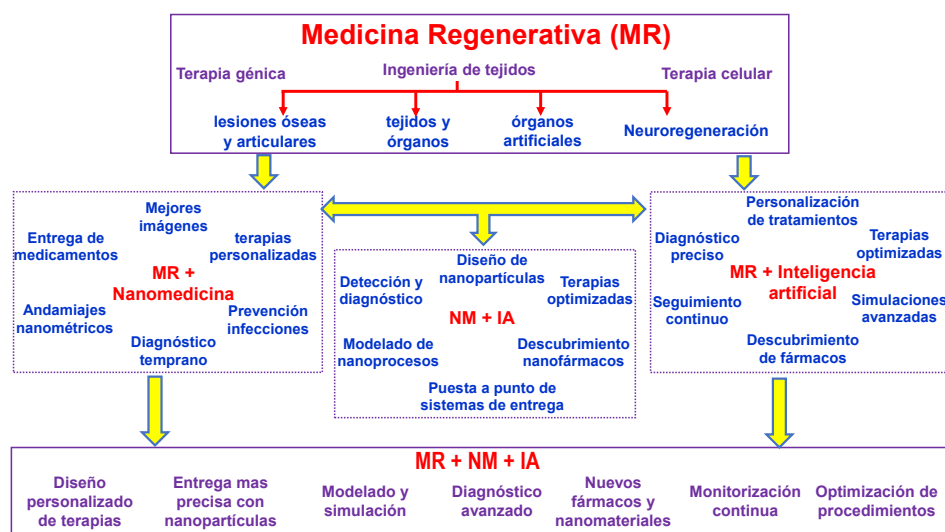
- *Los avances en IA*, y el aprendizaje profundo, ofrecen el potencial de mejorar los resultados clínicos en la ingeniería regenerativa. La IA ofrece una herramienta inestimable para mejorar los resultados clínicos de los pacientes. La *medicina regenerativa* ofrece enormes oportunidades de revolucionar la asistencia sanitaria de una población cada vez más envejecida. Los avances médicos han aumentado la esperanza de vida, pero ello plantea nuevas enfermedades relacionadas con edad, con un considerable coste socioeconómico.
- Por ejemplo, en el ámbito musculoesquelético, la *artrosis* afecta a 1 de cada 5 personas y causa dolor y discapacidad a largo plazo. La prótesis articular es un tratamiento eficaz para esta afección, pero la vida útil de estas prótesis suele limitarse a unos 15 años debido a la fatiga y el desgaste. Por esa razón, se investiga cómo aprovechar las respuestas curativas naturales del hueso para investigar la regeneración de hueso utilizando de materiales bioactivos. Reciben ese nombre los materiales que se unen directamente al hueso formando una unión mecánicamente fuerte. La utilización de materiales bioactivos supuso un cambio drástico respecto a los materiales bioinertes que son encapsulados mediante una cápsula fibrosa no adherente de los tejidos que impide su unión al hueso. Se sigue investigando en el diseño de hueso biofabricado para usos clínicos, debido principalmente a la complejidad de resolver problemas como la vascularización, a pesar de que hace varias décadas que se utilizan biocerámicas bioactivas (principalmente fosfatos de calcio y vidrios bioactivos) en implantes óseos. Sin embargo, los recientes avances tecnológicos basados en IA ofrecen nuevos planteamientos y enfoques personalizados para cada paciente también en este campo.



## 5. INTERACCIÓN DE LA MEDICINA REGENERATIVA CON NANOMEDICINA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

La integración de nanomedicina, medicina regenerativa e inteligencia artificial promete grandes avances en medicina aprovechando la capacidad de los nanomateriales para interactuar con sistemas biológicos a nivel molecular y las capacidades analíticas y predictivas de la IA para avanzar en la regeneración de tejidos y órganos. La IA puede utilizarse para analizar grandes conjuntos de datos biológicos, optimizar el diseño de nanomateriales para aplicaciones médicas específicas, predecir la respuesta celular a los biomateriales y guiar el proceso de regeneración tisular. Esta combinación de enfoques puede acelerar el desarrollo de terapias regenerativas más efectivas y personalizadas.

En la Figura 18 se muestran los beneficios en medicina que se van a producir como consecuencia de las terapias avanzadas se han descrito en este discurso.



**Figura 18.** Tendencias que van a caracterizar la medicina del futuro basadas en la medicina regenerativa (MR) y logros adicionales que puede conseguir a partir de sus interacciones con la Nanomedicina (NM) y la Inteligencia Artificial (IA).

## 6. RIESGOS AL UTILIZAR LAS TERAPIAS AVANZADAS

En la Figura 19 se recogen los posibles efectos secundarios, los aspectos a considerar y las condiciones éticas que hay que tener en cuenta cuando se aplican las terapias avanzadas que se han descrito en este discurso, es decir, la terapia génica, la terapia celular, la ingeniería de tejidos junto con sus interacciones con la nanomedicina y la aplicación de la inteligencia artificial en medicina [80-84]. Como puede observarse, para todas las terapias de medicina regenerativa coinciden bastante los efectos secundarios y las consideraciones éticas. Así, por ejemplo, en las tres terapias avanzadas de la medicina regenerativa hay que tener en cuenta la posible reacción inmunológica y formación de tumores, así como la posible modificación genética y la equidad en el acceso para que todos puedan tener acceso a las terapias. En cualquier caso, para cualquiera de estas terapias se necesita investigación, vigilancia y estudios clínicos continuos para minimizar riesgos y garantizar la seguridad de los pacientes.

### Análisis de riesgos de las terapias avanzadas

	Posibles efectos secundarios				Aspectos a considerar	Consideraciones éticas	
Terapia génica	respuesta inmunológica	formación de tumores	inserción genética indeseada	efectos a largo plazo	selección de vectores, ensayos en animales, seguimiento de pacientes	modificación de células germinales	equidad de acceso
Terapia celular	respuesta inmunológica	formación de tumores	migración de células trasplantadas	efectos a largo plazo	calidad de las células, condiciones de cultivo, respuesta inmunológica	modificación genética	equidad de acceso
Ingeniería de tejidos	respuesta inmunológica	formación de tumores	no integración en los tejidos	efectos a largo plazo	calidad de andamios, vascularización, funcionalidad de los tejidos	manipulación genética	equidad de acceso
Nanomedicina	interacción con el cuerpo, toxicidad	acumulación en tejidos	falta de claros estándares regulatorios	efectos a largo plazo	biocompatibilidad y estabilidad de las nanopartículas	manipulación genética	equidad de acceso
Inteligencia artificial	sesgos en algoritmos, interpretación errónea	modelos que el ser humano no entiende	relajación de los sanitarios	privacidad del paciente	validación constante, transparencia de algoritmos, regulaciones estrictas	toma de decisiones autónoma	responsabilidad en caso de error


 Investigación, vigilancia y estudios clínicos → esenciales para garantizar la seguridad de los pacientes

**Figura 19.** Posibles efectos secundarios, aspectos a considerar y consideraciones éticas que hay que tener en cuenta cuando se aplican las terapias avanzadas descritas.

## 7. AVANCES MÉDICOS QUE SE ESPERAN

Aunque puede que haya sorpresas, parece que los próximos años en medicina estarán marcados por los avances en *inteligencia artificial* y en *terapia génica*. Se anticipa que la investigación, asistencia y docencia van avanzar considerablemente como consecuencia de la inteligencia artificial generativa (IAG). En 2024, se espera que OpenAI lance **GPT-5** y Google ha lanzado Gemini el 16 de febrero de 2024. Además, AlphaFold de DeepMind que permite predecir las formas tridimensionales de las proteínas con una precisión, muy alta lo que facilita la obtención de nuevos fármacos [85].

Muy relacionados con la IA han irrumpido los *avatares digitales* (gemelos digitales) que pueden ayudar a mejorar los tratamientos [86]. Los avatares son modelos virtuales que pueden simular prácticamente cualquier sistema del mundo real. Por ejemplo, en España se ha iniciado un proyecto para crear gemelos digitales de pacientes con leucemia, con los que pronosticar su evolución ante diferentes tratamientos, y otro para el diagnóstico y tratamiento de arritmias. El potencial de esta herramienta en el ámbito médico está por explorar, aunque ya se están desarrollando modelos digitales de pacientes con enfermedades diversas, así como de órganos individuales. Quizás el gemelo digital más esperado, por su complejidad, sea el del cerebro humano, que podría estar ultimado pronto.

La *terapia génica* ya se emplea para el tratamiento y curación de enfermedades y ha dejado de considerarse algo lejano. En 2019, la FDA vaticinó que para 2025 se producirían de 10 a 20 aprobaciones anuales de terapias génicas. De hecho, ya hay 28 medicamentos para uso humano autorizados que se basan en terapia génica y el número sigue creciendo. En la actualidad hay más de 200 ensayos activos con terapias génicas en fase 3 y 481 en fase 2 en todo el mundo. En total, hay más de 2.000 compuestos de este tipo en distintas fases de desarrollo. Las áreas de oncología y enfermedades raras se llevan la palma en la I+D farmacéutica de terapias génicas en desarrollo, incluidas inmunoterapias celulares como las CAR-T [87,88]. Por otra parte, de los compuestos de terapia génica en desarrollo predominan los basados en la modificación genética *ex vivo*.

Precisamente, la técnica CAR-T, que se considera como *terapia génica celular*, porque implica la alteración de los genes de las células T, es la más utilizada actualmente (48%) entre las terapias génicas en desarrollo. Entre los objetivos terapéuticos, los más comunes para enfermedades oncológicas son el antígeno CD19, el antígeno de maduración de células B (BCMA) y el antígeno CD22. Para las aplicaciones no oncológicas, el factor de coagulación VIII es el objetivo más

común, seguido del factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF. La terapia génica parece la disciplina de moda, a raíz de la aprobación reciente en EE.UU. y Europa de Casgevy, el primer medicamento de este tipo basado en la tecnología CRISPR para tratar la anemia falciforme. Se ha estudiado su aplicación en hematología y algunos tipos de cáncer y enfermedades hematológicas. Asimismo, son candidatas ideales para que se investiguen otras enfermedades de origen genético, neurológicas, cardiovasculares o infecciosas.

Por otra parte, probablemente, la *edición génica* ayude a corregir mutaciones sin necesidad de añadir un gen completo. Esto permitirá tratar enfermedades que ahora no se pueden tratar con técnicas basadas en la “terapia génica de adición”. Asimismo, en lugar de vectores virales, cuya fabricación a gran escala es muy compleja y costosa, se utilizarán otros vehículos como las *nanopartículas lipídicas*, similares a las de las vacunas contra la COVID-19, que deberían suponer el desarrollo de terapias génicas más accesibles.

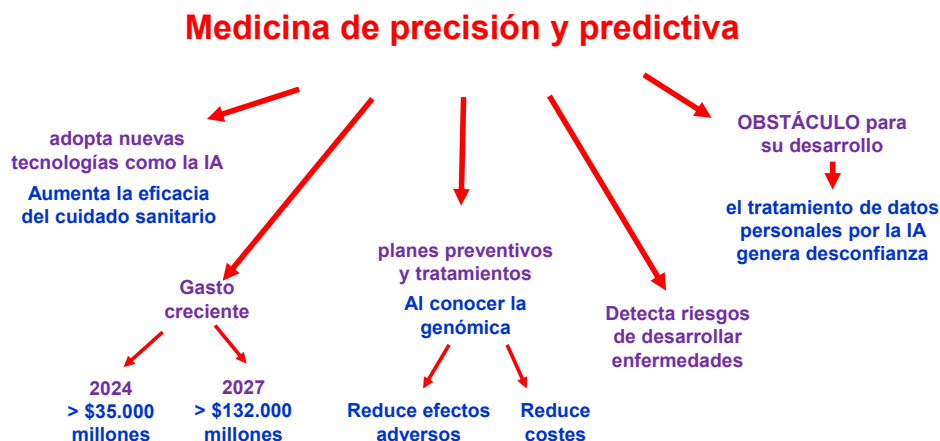
Precisamente en el campo de las *vacunas*, muy revitalizado tras la pandemia de COVID-19, se seguirán desarrollando vacunas intranasales y basadas en ARNm que espera proporcionen inmunidad duradera frente a un abanico de variantes del coronavirus. También se seguirá avanzando en la segunda vacuna antipalúdica recomendada para niños en áreas endémicas, la vacuna contra la tuberculosis y la vacuna contra el SIDA.

Ahora hay que buscar la *accesibilidad a las terapias génicas* para que estos tratamientos lleguen a los pacientes. Aunque las nuevas formas de terapia génica se están simplificando, siguen siendo muy caras. El coste del tratamiento de terapia de edición génica Casgevy son 2,2 millones de dólares, mientras el tratamiento con lentivirus para esta enfermedad, Lyfgenia, cuesta 3,1 millones. La causa de estos precios tan altos puede ser que la tecnología evoluciona tan rápido, que las compañías farmacéuticas y sus inversores se ven obligados a recuperar rápidamente su inversión, pues ven cómo nuevos desarrollos innovadores los van a sustituir pronto. También habrá que buscar alternativas para terapias *para enfermedades raras y ultra-raras* que no resulten de interés comercial. Una posibilidad se basa en tratamientos por la cláusula de exención hospitalaria. Así, algunos hospitales se podrían centrar en el tratamiento de enfermedades para las cuales no exista una terapia avanzada desarrollada comercialmente.

Por su parte, la *terapia CAR-T* se enfrentará a los siguientes retos: en primer lugar, la limitación de acceso que supone su coste, sobre todo en países en desarrollo. Pero el acceso tampoco es idóneo en España. La disponibilidad de medi-

camentos innovadores nos llega con más retraso que a otros países de nuestro entorno. Otro reto será desarrollar biomarcadores así como estrategias que eviten la aparición de mecanismos de resistencia. La eficacia de la terapia es elevada, pero se producen recaídas en un 30-40% de los pacientes. Asimismo, se está investigando desarrollar una nueva generación de células CAR-T más persistentes y capaces de eliminar los mecanismos de defensa del medioambiente tumoral para que no lleguen a la célula tumoral. Se está pendiente que se demuestre la eficacia de esta terapia celular en otros tumores, tanto sanguíneos como sólidos [89]. Se considera que los estudios para desarrollar CAR alogénicos, es decir, de un donante, y para generar CAR ‘in vivo’ (en el propio paciente), serán claves para el futuro.

Los próximos avances de los *nanomateriales* en medicina podrán incluir mejoras en la entrega controlada de medicamentos, diagnóstico temprano de enfermedades, terapias más precisas y menos invasivas, así como el desarrollo de biosensores más sensibles para monitorizar la salud de los pacientes en tiempo real. Por supuesto, los nanomateriales seguirán jugando un papel importante en la *ingeniería de tejidos* y en la regeneración de órganos. Por otra parte, en traumatología, se espera que la IA contribuya mucho en áreas como la planificación de cirugías, el análisis de imágenes médicas para una detección más precisa de lesiones y la personalización de tratamientos según la situación específica del paciente. Además, la implantación de tecnologías como la realidad aumentada podría mejorar la precisión en intervenciones quirúrgicas y acelerar la recuperación de los pacientes.



**Figura 20.** Perspectivas de futuro de la medicina de precisión y preventiva.

También se prevén nuevos avances en la *medicina de precisión y predictiva*. El sector de la salud se está actualizando con la IA y otras innovaciones que permitirán detectar riesgos de desarrollar enfermedades. Además, la IA está ayudando a mejorar la eficiencia en la industria sanitaria y reducir costes en el tratamiento de los pacientes. En la Figura 20 se muestran los desarrollos y dificultades esperados para la medicina de precisión y predictiva.

## 8. EPÍLOGO

Las terapias avanzadas en medicina ya son una realidad, aunque en sus inicios suelen experimentar altibajos. En la mayoría de los casos, su descubrimiento despierta excesivas expectativas que se vuelven en su contra cuando público y la propia comunidad científica, comprueban que avanzan más despacio de lo deseado y no terminan de llegar a la cama del enfermo.

El desarrollo de la *terapia génica* es un ejemplo paradigmático. Su descubrimiento y primeros pasos en los años 70 a 90 del siglo pasado hicieron pensar que iba a suponer una auténtica revolución en medicina. Sin embargo, trágicos acontecimientos debidos a una excesiva precipitación en aplicarla, incluso llevaron a hacer considerar la posibilidad de abandonarla. A partir del siglo XXI comenzó a remontar de nuevo y con el descubrimiento del sistema de edición génica CRISPR-Cas9 está experimentando un extraordinario avance que parece definitivo. Ni sus propias descubridoras Doudna y Charpentier, premio Nobel de Química en 2020, podían imaginar que en diciembre de 2023 habría ya una terapia autorizada en Europa y Estados Unidos basada en CRISPR/Cas-9. Sin embargo, llaman a la calma y piden avanzar siguiendo todas las medidas de seguridad.

Mucha importancia tiene también en la medicina actual el tratamiento inmunológico basado en las células CAR-T que ha adquirido una gran relevancia desde que se descubrió la manera de potenciar los linfocitos T del sistema defensivo de la sangre, para que ataquen a las células cancerígenas. Es una terapia que ya ha llegado a clínica en 2023 y, además, se ha comprobado que se mejora cuando las células CAR-T se obtienen con ayuda de CRISPR, por lo que actualmente se considera como una terapia génica celular. El éxito de esta de momento se circunscribe a ciertos tipos de cáncer sanguíneo. Por tanto, tiene mucho margen de mejora para utilizarla en el tratamiento de tumores sólidos y de otros tipos de cáncer de sangre.

Existen otros descubrimientos como la creación de *células de pluripotencia inducida*, *iPS*, que también generaron mucha expectación inicial, pero todavía están en proceso de demostrar de que no son cancerígenas, por lo que de momento su utilización se circunscribe a la investigación clínica y al desarrollo de fármacos.

Todas estas terapias avanzadas hay que manejarlas siguiendo todos los protocolos de *seguridad* porque pueden producir modificaciones genéticas, lo cual es especialmente peligroso si se llegan a manipular las células germinales, en cuyo

caso dichas modificaciones se transmitirían a la descendencia. Otro aspecto a considerar es su excesivo *coste*, ya que los avances son tan rápidos que las empresas farmacéuticas necesitan precios muy altos para retornar su inversión antes de que su producto sea sustituido por otro diseñado posteriormente.

Frente a estos desarrollos de crecimiento exponencial seguidos de bajadas muy acusadas, se encuentra el de la *nanomedicina*, que se basa en el diseño de nanopartículas, principalmente liposomas y materiales mesoestructurados cuya evolución es más gradual. En este momento nos encontramos con unos 50 nanomedicamentos autorizados, aunque el primero, el Doxil® fue autorizado hace casi 30 años. Cabe preguntarse por qué el número de nanomedicinas es relativamente pequeño. Una de las razones podría ser el hecho de que, aunque mejoren la forma de aplicación, la eficacia y la seguridad, las nanomedicinas todavía no son capaces de superar al principio activo que contienen. En cualquier caso, como siempre que manejamos materiales a nivel nanométrico, hay que tener precaución con las interacciones que se puedan producir con los sistemas biológicos. Por ello, este caso, la seguridad y equidad en el acceso de estas nanomedicinas son también aspectos importantes a considerar.

Y finalmente, la *inteligencia artificial* que está revolucionando todos los campos del mercado laboral y también el área de la salud. La IA está acelerando tanto algunos estudios, que resulta difícil vaticinar los descubrimientos que se van a producir en los próximos años. Sin embargo, resulta evidente que el avance de los descubrimientos en medicina no es lineal, porque cada uno de los desarrollos que se producen propicia el descubrimiento de otros posteriores. Por ello, es de esperar que con la llegada de la inteligencia artificial, los avances en Nanomedicina y en Medicina Regenerativa se van a acelerar hasta límites que no podemos ni imaginar.

Como consideración final, no debemos olvidar en la aplicación de todas estas terapias avanzadas todavía hay muy pocos años de seguimiento. Todo hace indicar que son eficaces y seguras, pero debemos que comprobar cuál será la evolución de los pacientes a plazos más largos, por ejemplo, de 10 o 15 años.

He dicho



## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Sampogna G, Guraya SY, Forgione A. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microsc Ultrastruct* **2015**, *3*, 101-107.
2. Abdulghani S, Mitchell GR. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. *Biomolecules* **2019**, *9*, 750.
3. Vallet-Regi M, Salinas AJ. Mesoporous bioactive glasses for regenerative medicine. *Mater Today Bio*, **2021**, *11*, 100121.
4. Friedmann T. A brief history of gene therapy. *Nat Genet.* **1992**, *2*, 93-98.
5. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* **2012**, *337*, 816-21.
6. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* **2014**, *346*, 1258096.
7. Mojica FJ, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol.* **2005**, *60*, 174-82.
8. Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Almendros C. Short motif sequences determine the targets of the prokaryotic CRISPR defence system. *Microbiology (Reading).* **2009**, *155*, 733-740.
9. Makarova KS, Haft DH, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Horvath P, Moineau S, Mojica FJ, Wolf YI, Yakunin AF, van der Oost J, Koonin EV. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol.* **2011**, *9*, 467-77.
10. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science.* **2013**, *339*, 819-23.
11. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, Boye SL, Boye SE, George LA, Salabarria S, Corti M, Byrne BJ, Tremblay JP. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther.* **2021**, *29*, 464-488.

12. Keeler AM, Flotte TR. Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here? *Annu Rev Virol.* **2019**, *6*, 601-621.
13. Hoy SM. Exagamglogene Autotemcel: First Approval. *Mol Diagn Ther.* **2024** Jan 17. doi: 10.1007/s40291-024-00696-z. En prensa.
14. Casgevy and Lyfgenia: Two gene therapies for sickle cell disease. *Med Lett Drugs Ther.* **2024**, *66*, 9-10.
15. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med.* **2021**, *8*, 756029.
16. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* **2006**, *8*, 315-7.
17. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* **2014**, *371*, 1507-17.
18. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* **2011**, *365*, 725-33. Erratum in: *N Engl J Med.* **2016**, *374*, 998.
19. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, June CH. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* **2011**, *3*, 95ra73.
20. Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc.* **2013**, *8*, 2281-2308.
21. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D,

- Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* **2018**, *378*, 439-448.
22. Castella M, Caballero-Baños M, Ortiz-Maldonado V, González-Navarro EA, Suñé G, Antoñana-Vidósola A, Boronat A, Marzal B, Millán L, Martín-Antonio B, Cid J, Lozano M, García E, Tabera J, Trias E, Perpiña U, Canals JM, Baumann T, Benítez-Ribas D, Campo E, Yagüe J, Urbano-Ispizua Á, Rives S, Delgado J, Juan M. Point-Of-Care CAR T-Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial. *Front Immunol.* **2020**, *11*, 482.
23. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* **2016**, *4*, 92-101.
24. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua Á, Perales MÁ. CAR T cells: The future is already present. *Med Clin (Barc).* **2019**, *152*, 281-286.
25. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiecek J, Go WY. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* **2017**, *377*, 2531-2544.
26. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel).* **2023**, *15*, 663.
27. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* **2006**, *126*, 663-76.
28. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* **2007**, *131*, 861-72.
29. Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utikal J, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J, Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell.* **2007**, *1*, 55-70.

30. Buganim Y, Faddah DA, Cheng AW, Itskovich E, Markoulaki S, Ganz K, Klemm SL, van Oudenaarden A, Jaenisch R. Single-cell expression analyses during cellular reprogramming reveal an early stochastic and a late hierarchic phase. *Cell*. **2012**, *150*, 1209-22.
31. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. **1997**, *385*, 810-3. Erratum in: *Nature* **1997**, *386*, 200.
32. Kilpinen H, Goncalves A, Leha A, Afzal V, Alasoo K, Ashford S, Bala S, Bensaïdek D, Casale FP, Culley OJ, Danecek P, Faulconbridge A, Harrison PW, Kathuria A, McCarthy D, McCarthy SA, Meleckyte R, Memari Y, Moens N, Soares F, Mann A, Streeter I, Agu CA, Alderton A, Nelson R, Harper S, Patel M, White A, Patel SR, Clarke L, Halai R, Kirton CM, Kolb-Kokocinski A, Beales P, Birney E, Danovi D, Lamond AI, Ouwehand WH, Vallier L, Watt FM, Durbin R, Stegle O, Gaffney DJ. Common genetic variation drives molecular heterogeneity in human iPSCs. *Nature*. **2017**, *546*, 370-375. Erratum in: *Nature*. **2017**, *546*, 686.
33. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. **1993**, *260*, 920-6.
34. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. **2007**, (*12*):751-60.
35. Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat Mater*. **2005**, *4*, 518-24, Erratum in: *Nat Mater*. **2006**, *5*, 590.
36. Rezwani K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. **2006**, *27*, 3413-31.
37. Mallick KK, Cox SC. Biomaterial scaffolds for tissue engineering. *Front Biosci (Elite Ed)*. **2013**, *5*, 341-60.
38. Vallet-Regí, M; Ragel, CV and Salinas, AJ- Glasses with medical applications *Eur J Inorg Chem* **2003**, (*6*), 1029-1042.
39. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. **2008**, *29*, 2941-53.

40. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science*. **2002**, *295*, 1014-7.
41. Kamboj N, Ressler A, Hussainova I. Bioactive Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering by Powder Bed Selective Laser Processing: A Review. *Materials*. **2021**, *14*, 5338.
42. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. **2005**, *26*, 5474-91.
43. Salinas, AJ, Vallet-Regí, M. Bioactive ceramics: from bone grafts to tissue engineering, *RSC Advances*, **2013**, *3*, 11116.
44. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. **2000**, *21*, 2529-43.
45. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. **2014**, *32*, 773-85.
46. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. **2001**, *414*, 105-11.
47. Colozza G, Locker M, Perron M. Shaping the eye from embryonic stem cells: Biological and medical implications. *World J Stem Cells*. **2012**, *4*, 80-6.
48. Song F, Li B, Stocum DL. Amphibians as research models for regenerative medicine. *Organogenesis*. **2010**, *6*, 141-50.
49. Tan T, Wu J, Si C, Dai S, Zhang Y, Sun N, Zhang E, Shao H, Si W, Yang P, Wang H, Chen Z, Zhu R, Kang Y, Hernandez-Benitez R, Martinez Martinez L, Nuñez Delicado E, Berggren WT, Schwarz M, Ai Z, Li T, Deng H, Esteban CR, Ji W, Niu Y, Izpisua Belmonte JC. Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. *Cell*. **2021**, *184*, 3589. Erratum for: *Cell*. **2021**, *184*, 2020-2032.
50. Capecchi MR. Altering the genome by homologous recombination. *Science*. **1989**, *244*, 1288-92.
51. Devereux J, Haerberli P, Smithies O. A comprehensive set of sequence analysis programs for the VAX. *Nucleic Acids Res*. 1984 Jan 11;12(1 Pt 1):387-95.

52. Zvick J, Tarnowska-Sengül M, Ghosh A, Bundschuh N, Gjonlleshaj P, Hinte LC, Trautmann CL, Noé F, Qabrati X, Domenig SA, Kim I, Hennek T, von Meyenn F, Bar-Nur O. Exclusive generation of rat spermatozoa in sterile mice utilizing blastocyst complementation with pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. **2022**, *17*, 1942-1958.
53. Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, Ouyang Z, Zhao Y, Lai C, Li H, Chen M, Quan L, Li Y, Jiang Y, Jia W, Fu L, Mazid MA, Zhu Y, Maxwell PH, Pan G, Esteban MA, Dai Z, Lai L. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. **2023**, *30*, 1235-1245.e6.
54. Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*. **2016**, *165*, 1586-1597.
55. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, Homfray T, Penninger JM, Jackson AP, Knoblich JA. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*. **2013**, *501*, 373-9.
56. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*. **2014**, *345*, 1247125.
57. Barrère-Lemaire S, Vincent A, Jorgensen C, Piot C, Nargeot J, Djouad F. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing. *Physiol Rev*. **2024**, *104*, 659-725.
58. Beldjilali-Labro M, Garcia Garcia A, Farhat F, Bedoui F, Grosset JF, Dufresne M, Legallais C. Biomaterials in Tendon and Skeletal Muscle Tissue Engineering: Current Trends and Challenges. *Materials (Basel)*. **2018**, *11*, 1116.
59. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. **2013**, *8*, 2003-14.
60. Mühlebach S. Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach? *Adv Drug Deliv Rev*. **2018**, *131*, 122-131.
61. Barenholz Y. Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release*. **2012**, *160*, 117-34.
62. Cheng X, Xie Q, Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Front Bioeng Biotechnol*. **2023**, *11*, 1177151.

63. de la Rica R, Aili D, Stevens MM. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics. *Adv Drug Deliv Rev.* **2012**, *64*, 967-78.
64. Vallet-Regí M, Izquierdo-Barba I, Colilla M. Structure and functionalization of mesoporous bioceramics for bone tissue regeneration and local drug delivery. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* **2012**, *370*, 1400-21.
65. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat Mater.* **2013**, *12*, 991-1003.
66. Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2007**, *46*, 7548-58.
67. McMahon RE, Wang L, Skoracki R, Mathur AB. Development of nanomaterials for bone repair and regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* **2013**, *101*, 387-97.
68. Savchenko A, Yin RT, Kireev D, Efimov IR, Molokanova E. Graphene-Based Scaffolds: Fundamentals and Applications for Cardiovascular Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* **2021**, *9*, 797340.
69. Sengupta S, Ibele ME, Sen A. Fantastic voyage: designing self-powered nanorobots. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2012**, *51*, 8434-45.
70. Hortelão, AC, Patiño T, Perez-Jiménez A, Blanco A, Sánchez S. Enzyme-Powered Nanobots Enhance Anticancer Drug Delivery. *Advanced Functional Materials* **2018**, *28*, 1705086.
71. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine.* **2007**, *3*, 20-31.
72. Shen D, Wu G, Suk HI. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu Rev Biomed Eng.* **2017**, *19*, 221-248.
73. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* **2019**, *25*, 44-56.
74. Panghal A, Flora SJS, Nanotechnology in the diagnostic and therapy for Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, **2024**, *1868*, 130559.

75. Khanna NN, Maindarkar MA, Viswanathan V, Fernandes JFE, Paul S, Bhagwati M, Ahluwalia P, Ruzsa Z, Sharma A, Kolluri R, Singh IM, Laird JR, Fatemi M, Alizad A, Saba L, Agarwal V, Sharma A, Teji JS, Al-Maini M, Rathore V, Naidu S, Liblik K, Johri AM, Turk M, Mohanty L, Sobel DW, Miner M, Viskovic K, Tsoulfas G, Protogerou AD, Kitas GD, Fouda MM, Chaturvedi S, Kalra MK, Suri JS. Economics of Artificial Intelligence in Healthcare: Diagnosis vs. Treatment. *Healthcare (Basel)*. **2022**, *10*, 2493.
76. Lorenzini G, Arbelaez Ossa L, Shaw DM, Elger BS. Artificial intelligence and the doctor-patient relationship expanding the paradigm of shared decision making. *Bioethics*. **2023**, *37*, 424-429.
77. Choudhury A, Asan O. Role of Artificial Intelligence in Patient Safety Outcomes: Systematic Literature Review. *JMIR Med Inform*. **2020**, *8*, e18599.
78. Bajwa J, Munir U, Nori A, Williams B. Artificial intelligence in healthcare: transforming the practice of medicine. *Future Healthc J*. **2021**, *8*, e188-e194.
79. Cazzaniga M, Jaumotte F, Li L, Melina G, Panton AJ, Pizzinelli C, Rockall EJ, Tavares MM. **2024**. Gen-AI: Artificial Intelligence and the Future of Work. International Monetary Fund. <https://www.imf.org/en/Publications/Staff-Discussion-Notes/Issues/2024/01/14/Gen-AI-Artificial-Intelligence-and-the-Future-of-Work-542379>.
80. Wolfram J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paolino D, Fresta M, Nie G, Chen C, Shen H, Ferrari M, Zhao Y. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Curr Drug Targets*. **2015**, *16*, 1671-81.
81. Davies B. The technical risks of human gene editing. *Hum Reprod*. **2019**, *34*, 2104-2111.
82. Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. **2020**, *12*, 3445.
83. Doss MX, Sachinidis A. Current Challenges of iPSC-Based Disease Modeling and Therapeutic Implications. *Cells*. **2019**, *8*, 403.
84. Khan B, Fatima H, Qureshi A, Kumar S, Hanan A, Hussain J, Abdullah S. Drawbacks of Artificial Intelligence and Their Potential Solutions in the Healthcare Sector. *Biomed Mater Devices*. **2023**, *8*, 1-8.



85. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, Tunyasuvunakool K, Bates R, Židek A, Potapenko A, Bridgland A, Meyer C, Kohl SAA, Ballard AJ, Cowie A, Romera-Paredes B, Nikolov S, Jain R, Adler J, Back T, Petersen S, Reiman D, Clancy E, Zielinski M, Steinegger M, Pacholska M, Berghammer T, Bodenstein S, Silver D, Vinyals O, Senior AW, Kavukcuoglu K, Kohli P, Hassabis D. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. **2021**, *596*, 583-589.
86. Mann J. The medical avatar and its role in neurorehabilitation and neuroplasticity: A review. *NeuroRehabilitation*. **2020**, *46*, 467-482.
87. Wang L, Liu G, Zheng L, Long H, Liu Y. A new era of gene and cell therapy for cancer: a narrative review. *Ann Transl Med*. **2023**, *11*, 321.
88. Han Q, Fu H, Chu X, Wen R, Zhang M, You T, Fu P, Qin J, Cui T. Research advances in treatment methods and drug development for rare diseases. *Front Pharmacol*. **2022**, *13*, 97154.
89. Li H, Wang Z, Ogunnaike EA, Wu Q, Chen G, Hu Q, Ci T, Chen Z, Wang J, Wen D, Du H, Jiang J, Sun J, Zhang X, Dotti G, Gu Z. Scattered seeding of CAR T cells in solid tumors augments anticancer efficacy. *Natl Sci Rev*. **2021**, *9*, nwab172.

**CONTESTACIÓN DE LA  
EXCMA. SRA. DÑA. MARÍA VALLET REGÍ**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,  
Autoridades,  
Excelentísimos señoras y señores académicos,  
Amigos todos:

Quiero comenzar expresando la alegría y la satisfacción que siento por el encargo que me ha hecho la Real Academia Nacional de Farmacia, encargo que cumplo con sumo gusto, el de dar la bienvenida a un nuevo académico en nombre de esta Real Corporación, contestando a su discurso de entrada, *Proyección de los nanomateriales en la medicina del futuro*

La estrecha relación que me une al nuevo académico data de hace unos 50 años, por lo que mi emoción y satisfacción es enorme, pero eso se lo contare mas adelante.

Estoy encantada de saludar a su familia, en particular a Rosario, Pablo y Lucia. Gracias por vuestra asistencia y compañía que sobre todo emociona a Antonio.

Actos como el que celebramos hoy tienen mucho de fiesta, de satisfacción y de alegría, porque nuestra tarea se verá sin duda enriquecida al incorporar al Dr Salinas a nuestra corporación. Por eso, sesiones como la de hoy, en las reales academias, implican vestir de etiqueta, fieles a las tradiciones.

Nuestra labor implica mirar al futuro y trabajar sin olvidar el pasado. Las reales academias del Instituto de España trabajan en un ámbito magnifico en el que se busca conocimiento y debate, siempre con libertad y rigor, disfrutando con cuestiones que están en las fronteras del conocimiento y acercando posturas en un ambiente de confraternidad.

Permítanme, además, expresar mi más cariñoso recuerdo al Excmo. Sr César Nombela, querido compañero y medalla 13, la que desde hoy ocupara el nuevo académico.

Cesar y yo fuimos compañeros de promoción y recuerdo con mucho cariño cuando él me lo recordaba en la facultad Farmacia.

El Profesor César Nombela fue, en primer lugar, un excelente docente, un excelente investigador y un excelente gestor de la ciencia.

Fue presidente del Consejo Superior de Investigaciones científicas, del Consejo Nacional de Especialidades farmacéuticas, de la Sociedad Española de Microbiología y de la Federación Europea de Sociedades de Microbiología.

Su etapa como Rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo la disfruto muchísimo.

Y todo ello no le impidió atender a labores de asesoramiento en temas relacionados con la bioética. Fue Presidente del Comité Asesor de Ética para la Investigación Científica y Tecnológica y miembro del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO y Presidente de la Fundación Severo Ochoa. Y fue columnista de ABC desde donde transmitía su saber e ideas. Un gran compañero y académico que nos ha dejado un cariñoso recuerdo.

En efecto, el Dr. Salinas ocupará la medalla que dejó vacante quien fuera un académico distinguido y muy querido de esta casa

Voy a exponer un resumen de la intensa y dilatada dedicación a la docencia, a la gestión académica y a la investigación científica del profesor Antonio Salinas. Para ello realizaré un recorrido sobre su trayectoria en la que intentaré glosar no sólo los numerosos méritos que concurren en su persona y que justifican su elección como Académico numerario, sino que procuraré también acercarme a su perfil humano.

### **SOBRE SU TRAYECTORIA DOCENTE E INVESTIGADORA**

Es doctor en Ciencias Químicas y Profesor del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Complutense.

Actualmente es Director del Grupo de Investigación de Biomateriales Inteligentes integrado en el CIBER-BBN y en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre. Para mí es un motivo de alegría que me haya sucedido en esta tarea. El grupo de Investigación de Biomateriales Inteligentes lo cree en los años 90 y saber que hay un sucesor para hacerlo crecer es para mí un motivo de enorme satisfacción y agradecimiento.

Investiga en el diseño y caracterización de nuevos biomateriales nanoestructurados basados en biocerámicas que promuevan la regeneración del tejido óseo.

Ha sido profesor visitante contratado por la RMS Foundation de Suiza, la Universidad de Módena, la Universidad Pierre y Marie Curie de Paris y el College de France. Asimismo, ha sido profesor visitante en la Universidad de Florida, financiado por una beca OTAN Senior, y en la de Aveiro, financiado por acciones integradas de cooperación internacional. Ha impartido cursos de Biomateriales en Universidades de Chile, México, Perú, Colombia, Argentina e Italia. Es autor de más de 125 artículos en revistas indexadas, en su mayor parte Q1, dos libros, 12 capítulos de libro en prestigiosas editoriales como Wiley, Springer, Elsevier, RSC, CRC Press, Woodhead Publishing, Academic Press, Nova Science o Verlag y más de 140 comunicaciones a Congresos. Citado más de 6200 veces, su índice h es 45 y su índice i10 es 84. Ha impartido más de 40 conferencias magistrales e invitadas. Ha participado en 33 proyectos de investigación, siendo investigador principal en 15 de ellos y en 10 contratos por el artículo 83 de la LOU. Ha dirigido 9 tesis doctorales y 25 TFM, tesinas, DEA y TFG. Ha sido examinador externo invitado en tribunales de tesis doctorales en Gran Bretaña, Italia y Alemania. Co-inventor de 2 patentes y ha realizado informes de asesoramiento para Stanford Miller y AENOR. Organizador de simposios de biomateriales desde 2017 en los congresos de la Federación Europea de Sociedades de Materiales.

Es miembro del consejo editorial de *Biomolecules* y *Materials* y editor invitado en números especiales de *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *Chemistry Engineering Journal* y *Materials*. Premio a la mejor presentación del Congreso Mundial de Biomateriales celebrado en Chengdu en 2012.

Es Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y editor asociado de nuestros Anales.

Y también está colaborando con la Real Academia de Ingeniería de España

En efecto, hemos publicado recientemente en la App Store de Apple la aplicación móvil del Diccionario Español de Ingeniería (versión iOS), que se ha desarrollado con el objetivo de promover el lenguaje y el conocimiento técnicos. Se trata de una aplicación accesible, confiable y completa, con la finalidad de que sea una herramienta de referencia para especialistas, estudiantes de grado y posgrado y mediadores lingüísticos tales como traductores, intérpretes, periodistas especializados, expertos en comunicación, etc.

Se ha integrado una función de búsqueda inteligente que permite a los usuarios encontrar rápidamente los términos que necesitan, ahorrándoles tiempo y esfuerzo en su trabajo diario. Esta aplicación ofrece características adicionales, entre

ellas la posibilidad de agregar términos personalizados a su propia lista de favoritos, la opción de guardar búsquedas recientes para futuras consultas y la capacidad de compartir términos y definiciones con colegas y compañeros de estudio a través de las redes sociales y plataformas de mensajería. Se ha elaborado un diccionario de términos en castellano que está constantemente revisándose. Yo, como directora de AREA de INGENIERIA BIOMEDICA nombré al Profesor Salinas responsable del campo de BIOMATERIALES. Sabía de su responsabilidad, tenacidad, y capacidad de trabajo. Y no me equivoqué. Está realizando una magnífica labor.

## **SOBRE SU DISCURSO DE ENTRADA**

### *Proyección de los nanomateriales en la medicina del futuro*

Nos ha hablado de **nanomedicina, medicina regenerativa, inteligencia artificial** y la interacción entre ellas.

La **nanomedicina** es ya una realidad que está produciendo avances significativos en liberación de fármacos, diagnóstico, teranóstico y nanodispositivos. La prevención y el tratamiento de enfermedades con nanomedicina es posible porque, entre otras razones, permite interactuar con las biomoléculas (proteínas y ácidos nucleicos).

Las propiedades de algunos nanomateriales los hacen idóneos para mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o del cáncer. Son capaces de atacar las células cancerígenas de forma selectiva sin dañar al resto de células sanas.

Los avances en nanotecnología aplicada al área médica, hoy denominada nanomedicina se han orientado principalmente al desarrollo de nanopartículas, nanoestructuras y nanodispositivos para la detección temprana y el tratamiento de enfermedades neoplásicas, cardiovasculares, autoinmunes e infecciosas

La Nanotecnología aprovecha propiedades de los materiales a escala nano para llegar a aquellos lugares que antes se creían imposibles. Así, se resuelven problemas que van desde el diagnóstico hasta el tratamiento de muchas enfermedades.

La **medicina regenerativa** se ocupa de la reparación o sustitución de tejidos y

órganos dañados mediante la aplicación de métodos procedentes de la terapia génica, la terapia celular, la dosificación de sustancias regenerativas y la ingeniería de tejidos, estimulando los propios mecanismos reparadores del cuerpo humano, como muy bien ha descrito el profesor Salinas.

**La inteligencia artificial (IA)** promete una transformación significativa del cuidado de la salud en todas las áreas médicas. Desde agilizar la lenta y costosa creación de nuevos fármacos, hasta analizar el genoma de un paciente u ofrecer diagnósticos más precisos, las aplicaciones en salud de esta tecnología son numerosas.

El futuro de las especialidades médicas dependerá en gran medida de la interacción humana y la creatividad, obligando a los médicos a evolucionar y emplear la IA como una herramienta en la atención del enfermo que ofrecerá a los pacientes seguridad, autonomía y posibilidad de atención médica oportuna en zonas de difícil acceso, y a los médicos les ayudará a disminuir la carga administrativa, el tiempo en pantallas y el agotamiento profesional.

La IA permitirá también reducir errores médicos y mejorar la precisión diagnóstica a través de la integración, el análisis y la interpretación de información por algoritmos y software. Las automatizaciones de actividades repetitivas liberarán tiempo al personal sanitario, lo que potencialmente puede mejorar la relación médico-paciente, regresando a la atención personalizada y la interacción con el enfermo, a través del acompañamiento, la comunicación, la empatía y la confianza durante la enfermedad, actividades que nunca podrán ser reemplazadas por la IA.

Pero todavía es necesario estandarizar la investigación en esta área para poder mejorar la calidad de la evidencia científica conociendo sus ventajas y riesgos, y acelerar su implementación en la práctica médica actual.

Además de ayudar a los médicos a detectar los primeros signos de una enfermedad, la IA también puede ayudar a que la asombrosa cantidad de imágenes médicas que los médicos deben controlar sea más manejable al detectar partes vitales del historial de un paciente y presentarles las imágenes relevantes. El aprendizaje automático a gran escala (*large-scale machine learning*) y el aprendizaje profundo (*Deep Learning*) serán instrumentos para el uso de la tecnología en la Medicina facilitado el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que son mucho más precisas, rápidas y menos invasivas. Así los médicos podrán realizar a un diagnóstico precoz que permita detectar las enfermedades en sus primeros estadios.

Aunque estamos muy lejos de que una Inteligencia Artificial pueda sustituir a un profesional médico, lo que es indudable es la cantidad de posibilidades que pueden aportarnos estas tecnologías ya que los profesionales del cuidado de la salud podrán resolver problemas complejos en un tiempo mínimo, mientras que, sin la IA, su abordaje sería muchísimo más lento, difícil y menos eficaz. Por tanto, puede afirmarse que la IA puede ser útil en ofrecer diagnósticos precisos más rápidamente, mejorar el control y el seguimiento de pacientes crónicos mediante dispositivos electrónicos, aliviar la carga de trabajo a profesionales médicos y reducir los tiempos de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos.

Y como colofón el profesor Salinas nos ha comentado las tendencias que van a caracterizar la medicina del futuro basadas en la medicina regenerativa (MR) la Nanomedicina (NM) y la Inteligencia Artificial (IA).

### **SOBRE SU TRAYECTORIA VITAL**

Y quiero terminar con un apunte de su personalidad y etapa inicial en el mundo de la enseñanza y principio de su carrera investigadora.

Sobre su persona, todos los que lo hemos tratado sabemos que es un hombre afable, cariñoso y muy sociable.

Su sonrisa es característica y supongo que alguna vez se habrá enfadado, pero yo no lo he presenciado y eso que nos conocemos desde hace unos 45 años. También es muy trabajador y servicial con todo el mundo. Y muy responsable.

Tal vez, por ponerle un pero, decir que en su afán de perfeccionismo muchas veces ralentiza el trabajo más de lo debido. Hace muchas cosas y se olvida de sí mismo, por eso, teniendo méritos sobrados para ser catedrático desde hace años, no ha dado el paso definitivo.

Yo lo conocí como alumno de química de estado sólido y empezó su trabajo de licenciatura conmigo. Pero su padre le insto a hacer oposiciones a profesor de instituto y las hizo consiguiendo una plaza.

Así que desde 1979 hasta 1993 fue profesor de Física y Química en Enseñanza Secundaria. Estuvo un curso académico en el centro de Formación Profesional de Palomeras, otro en el de San Sebastián de los Reyes y 12 en el Instituto Politécnico Juan de la Cierva de Madrid en el que fue Jefe de Estudios durante cinco cursos.



Está acreditado para el ejercicio de la Dirección de centros docentes públicos; tiene adquirida la Condición de Catedrático de Secundaria y reconocidos dos sexenios por actividad docente no Universitaria

Pero le picaba la investigación que había abandonado hacia años para dedicarse a la enseñanza media, por lo que, aprovechando un proceso de transición de la enseñanza media a la Universitaria consiguió dos años de Licencia por Estudios en Secundaria para realizar la Tesis Doctoral, que presentó en 1992.

En septiembre de 1993 se incorporó a la Facultad de Farmacia de la UCM como Profesor Titular .El resto se lo he contado al principio de este discurso, pero creo que este final que es el inicio de la trayectoria vital de Antonio era necesario para comprender mejor el talante amigable y conciliador del nuevo académico.

Sin olvidar su pasión por el canto. Esa afición le ha acompañado toda su vida y muchos de ustedes lo han podido comprobar.

La experiencia del profesor Salinas abarca de la ciencia a la sociedad, de la docencia al mundo de los biomateriales, de la enseñanza a la investigación. Solo me queda darle la bienvenida a esta Real Academia y pedirle que siga transmitiendo, dentro y fuera de la academia, su conocimiento, sus valores y ese entusiasmo por la ciencia, la química, la farmacia y la cultura que siempre ha demostrado.

Doctor Antonio Salinas Sanchez, sea bienvenido a la Real Academia Nacional de Farmacia.

He dicho.



Real Academia de Farmacia



MINISTERIO  
DE CIENCIA, INNOVACIÓN  
Y UNIVERSIDADES