

Nanomedicinas: Millones de herramientas en la cabeza de un solo alfiler

Eder Lilia Romero y María José Morilla
Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes



La nanomedicina es una rama de la muy reciente disciplina llamada nanotecnología de la cual CIENCIA HOY se ha ocupado en números anteriores. Consiste en el uso de dispositivos del tamaño de las moléculas para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades.

El término 'nano', que proviene del griego *nano* y del latín *nanus* y que en ambos casos significa 'enano', se coloca como prefijo de una determinada unidad de medida para indicar que dicha unidad debe ser dividida por 10^9 , es decir por mil millones.

Los nanómetros (nm) son las unidades adecuadas para definir el tamaño de átomos y moléculas. Por ejemplo, el enlace entre dos átomos de carbono mide entre 0,12 y 0,15 nm y el diámetro de la doble hélice del ADN es de unos 2 nm. En cambio, una célula pequeña como el glóbulo rojo tiene un diámetro de 8000 nm. Estas consideraciones explican por qué se llama *nanotecnología* a la rama de la tecnología que se ocupa de máquinas u otros objetos cuyas dimensiones se sitúan entre 0,2 y 200 nm lo que en sistemas biológicos les permite actuar sobre una única célula.

Existe consenso en definir a la *nanomedicina* como el conjunto de procesos que, actuando a nivel molecular mediante nanoestructuras participan en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. La nanomedicina incluye:

- Sistemas que participan en análisis químicos y en el estudio de imágenes.
- El desarrollo de nanomateriales y de nanodispositivos.
- Aspectos vinculados con la clínica, la toxicología, así como regulatorios de prácticas de manufactura.
- Sistemas para el transporte y la liberación de drogas en su sitio de acción. Estos se llaman nano-SED, como abreviatura de nano Sistema de Entrega de Drogas. Se conocen como 'nanomedicinas' a las drogas transportadas en nano-SED.

Uno de los beneficios más importantes de la nanomedicina en el diagnóstico es la posibilidad de utilizar sistemas analíticos veloces y específicos que permitan identificar una única molécula en una sola célula.

Lo mencionado en el tercer párrafo incluye la formulación de nanomedicinas, aspectos regulatorios de su producción a escala comercial y de las nuevas prácticas clínicas asociadas a esto. El párrafo contempla también la nanotoxicología, es decir el estudio de los efectos tóxicos causados por sistemas de nanopartículas (figura 1).

El acceso de los medicamentos al sitio donde deben actuar

Una droga solo será eficaz si puede llegar sin inactivarse al 'blanco' donde ejerce su efecto. La accesibilidad del blanco explica por qué las infecciones extracelulares son más accesibles al tratamiento que las que tienen lugar en el interior de las células, el que en muchos casos es inaccesible o lentamente accesible a sustancias exógenas. Ejemplos importantes en América latina de esto son la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis y la toxoplasmosis. En los tres casos los parásitos que las causan pasan parte de su ciclo vital en el interior de las células en sitios que no pueden ser alcanzados por las drogas que los destruyen.

Muy pocas veces la inaccesibilidad de un medicamento puede corregirse modificando su estructura química. Por eso un procedimiento eficaz para superarla es utilizar nano-SED capaces de atravesar las barreras que generan dicha inaccesibilidad. Una ventaja adicional de este procedimiento es que el ingreso a una célula de un único nano-SED puede introducir cantidades masivas de fármacos en sitios definidos dando así lugar a terapias más efectivas y menos tóxicas que las convencionales.

La construcción de nano-SED

Los nano-SED se pueden ensamblar asociando cantidades definidas de moléculas a distintos tipos de *nanopartículas* (NP), las que deben permitir el acceso al blanco y solo liberar las moléculas asociadas a él en respuesta a señales de su entorno cercano de modo de suministrarla a compartimientos definidos de las células. El desarrollo de cada tipo de nano-SED requiere conocer las propiedades estructurales de los materiales que lo componen, de los fármacos que estos transportan y el efecto que los medios biológicos tendrán sobre ellos.

Como se ilustra en la figura 3, los nano-SED pueden ensamblarse de modo de permitir:

- 1) El ingreso de drogas al organismo a través de la piel o las mucosas.

La toxicidad de un nano-SED no se puede inferir a partir de datos sobre material no nano-particulado

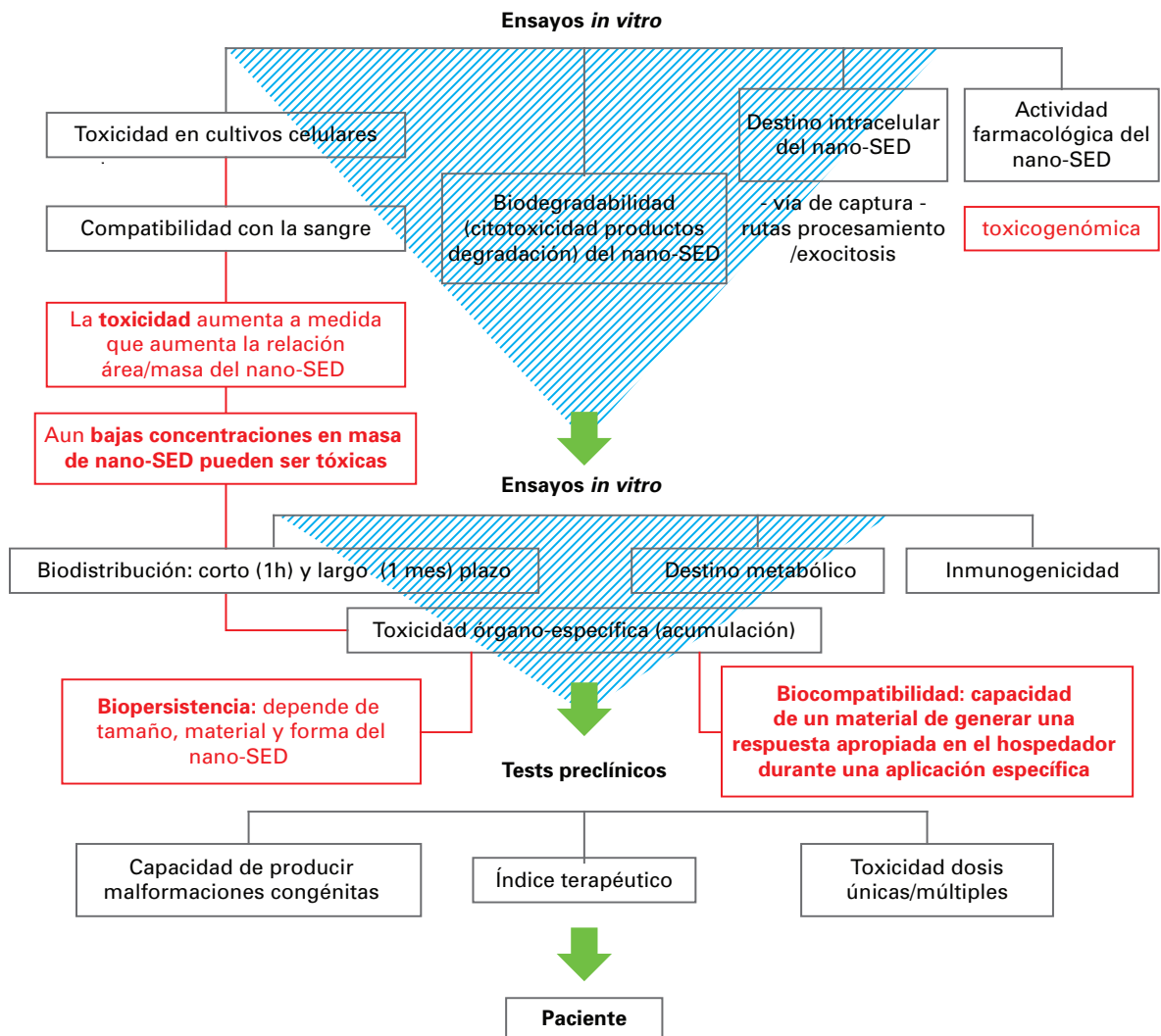


Figura 1. La detección del efecto de la estructura de los nano-SED sobre su transporte dentro de las células y sobre su toxicidad es esencial en el diseño de nanomedicinas. La figura está modificada de Duncan R, Izzo L, 2005, *Adv. Drug. Del. Rev.*, 57, 2215-2237, y muestra las distintas etapas de estos procedimientos.

- Alterar las vías del desplazamiento y la distribución intracelular de las drogas transportadas.
- Ampliar el tipo y número de células capaces de capturar el nano-SED, y por lo tanto del medicamento que transporta, en comparación con otros vehículos de mayor tamaño.
- Asegurar la estabilidad de los nano-SED en la circulación.
- Conferir capacidad de atravesar la barrera que separa el sistema nervioso central de la circulación sistémica.

Estabilidad de los nano-SED en circulación

Cuando circulan en la sangre, las proteínas del plasma se asocian a la superficie de los nano-SED, lo que causa su destrucción, agregación y/o eliminación de la circulación. Esto reduce el tiempo de permanencia de los nano-SED en circulación y en consecuencia sus efectos terapéuticos (figura 4a).

Cuando los nano-SED están formados por liposomas, nanopartículas poliméricas o nanotubos de carbono (ver figura 1), la asociación con las proteínas

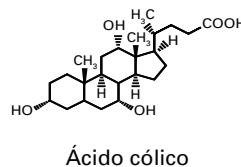
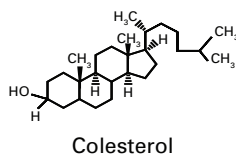
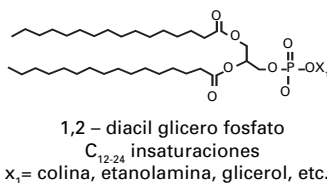
plasmáticas puede evitarse recubriéndolos con una sustancia llamada polietilén glicol. Esta protección se conoce como *estabilización estérica* (EE), y permite que un nano-SED de hasta 200 nm de tamaño permanezca en circulación por largo tiempo, independientemente de su concentración, estructura y de la carga eléctrica de su superficie. La prolongación del tiempo de circulación aumenta las oportunidades de que los nano-SED abandonen la circulación en sitios donde la permeabilidad de los vasos sanguíneos está alterada y es mayor que la normal. En estas condiciones dan con sitios que unen alta permeabilidad vascular a un escaso drenaje linfático y a una elevada presión intersticial, como sucede en los tumores

sólidos o en zonas inflamadas. La acumulación según este mecanismo se conoce como direccionamiento (*targeting*) pasivo (figura 4b).

Complejidades del tránsito intracelular

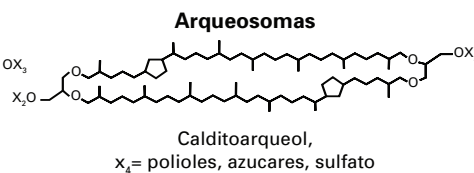
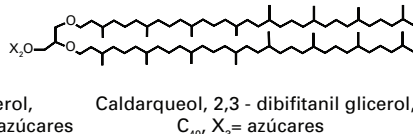
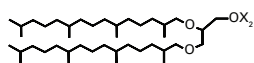
La cantidad y la velocidad con que una droga transportada por nano-SED ingresa a las células, y la ruta que sigue dentro de ellas, no dependen de la estructura química de la droga sino de las propiedades del nano-SED que la transporta. Por lo tanto, la obtención de distintas variedades estructurales

Lípidos de los dominios eucaria y bacteria

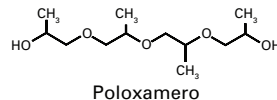
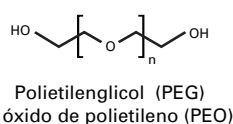
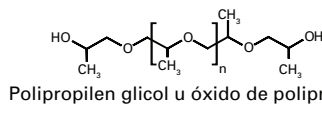


Tipo de nano-SED
Liposomas y liposomas ultradeformables

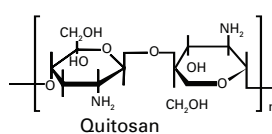
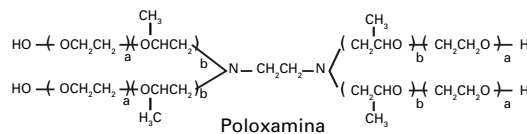
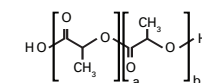
Lípidos del dominio archaea



Polímeros (naturales y sintéticos)



Micro y nanoparticulas

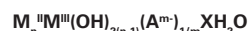
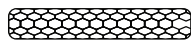


Inorgánicos

Au

SiO₂

Fe₃O₄



Hidróxidos doble capa

M^{II} = Mg, Zn, Ca, Co, Fe, Ni, Cu, etc

M^{III} = Al, Fe, Ga, etc

A^{m-} = Cl⁻, CO₃²⁻, NO₃⁻, etc

Nanoparticulas

Figura 2. Componentes atómicos y/o moleculares que permiten preparar nano-SED. Nótese que no solo una gran cantidad de materiales inorgánicos y de moléculas existentes en la naturaleza puede proveer bloques moleculares para preparar nano-SED. Animales, vegetales, hongos, bacterias o arqueas pueden ser fuentes sustentables y de bajo costo de estos bloques moleculares. Los métodos de extracción y purificación de estos bloques son simples; pueden implementarse mediante la utilización de los materiales volumétricos de uso rutinario en laboratorios. La preparación de nano-SED por autoasociación no requiere elevadas cantidades de energía.

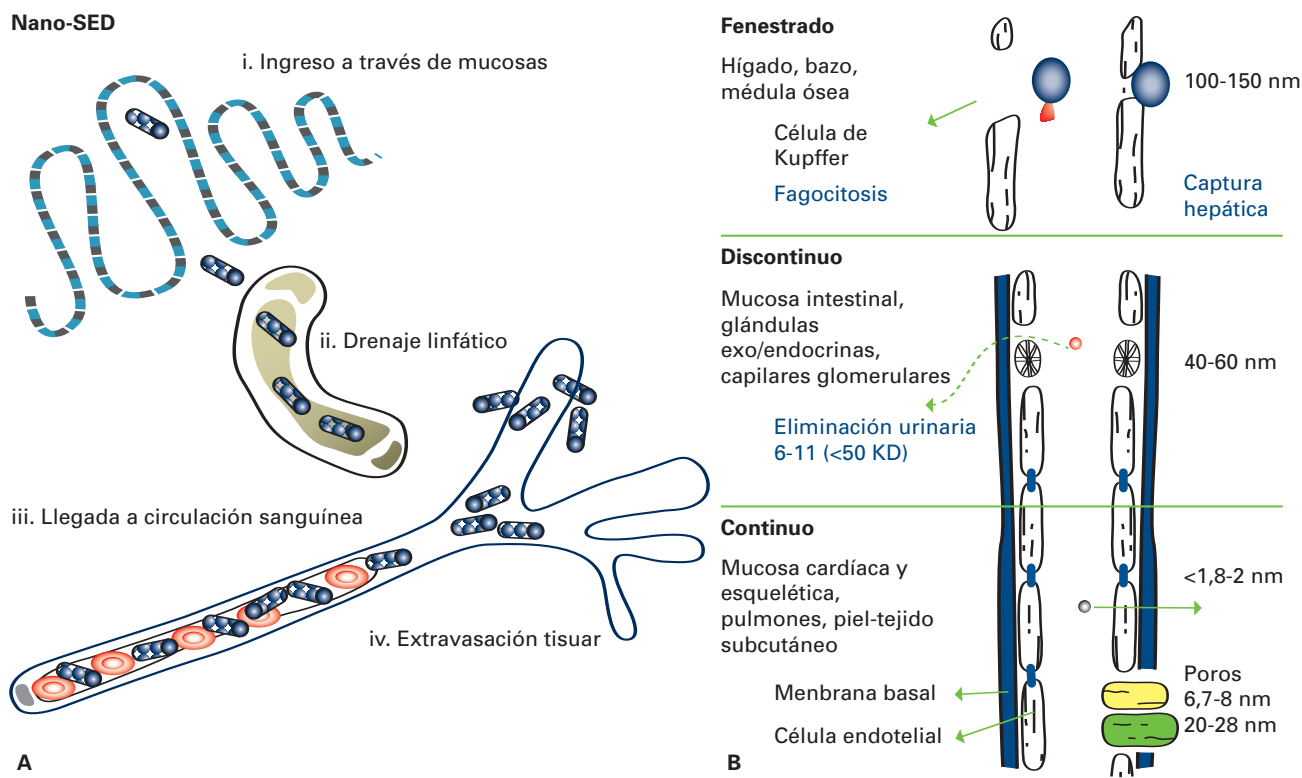


Figura 3. Barreras que interponen la llegada de nano-SED a su sitio de acción. A) Ruta de ingreso de un nano-SED a partir de la administración por vía mucosa. B) Esquema de los tres endotelios vasculares (continuo, discontinuo y fenestrado) existentes en mamíferos, y detalle del tamaño y características de las partículas que pueden atravesarlos.

de nano-SED permite aumentar la selectividad de la acción terapéutica y disminuir así la toxicidad de la droga que transporta. Esto permite utilizar drogas eficaces pero demasiado tóxicas para ser suministradas por los procedimientos habituales. El mismo proceso, por otra parte, puede conferir a ciertas drogas nuevos efectos que las hacen eficaces para el tratamiento de enfermedades muy distintas de aquellas para las que fueron diseñadas.

Con la excepción de los dendrímeros (polímeros muy ramificados cuyo nombre proviene de *dendron*, 'árbol' en griego) y de ciertos nanotubos de carbono, los nano-SED ingresan a las células por fagocitosis o pinocitosis (figura 5a). En ambos procesos el nano-SED penetra rodeado por un fragmento de la membrana celular, de modo que mientras permanezca atrapado de este modo los blancos intracelulares les serán accesibles. Esto indica que la estructura del nano-SED deberá permitir que las drogas escapen de su confinamiento cuando sea necesario. Esto ilustra desde otra perspectiva la capacidad de un nano-SED de modificar la cantidad y el tiempo de permanencia de una droga en su sitio de acción intracelular, lo que constituye un factor clave para determinar su eficacia terapéutica.

Nano-SED sensibles a la acidez del medio

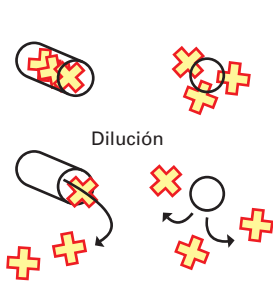
Las sustancias llamadas *anfífilas* se caracterizan por poseer regiones que son solubles en agua y otras que no lo son. Esto determina que las moléculas de estas sustancias se asocien espontáneamente formando estructuras que alejan del agua sus regiones insolubles en ella y hacen lo opuesto con las que son solubles. Determinadas combinaciones de estas estructuras pueden atrapar sustancias y liberarlas cuando aumenta la acidez del medio, y esto puede aprovecharse para diseñar nano-SED que al pasar de una región celular a otra más ácida liberen de su contenido acuoso al citoplasma (figura 6a).

Este procedimiento se puede aplicar, por ejemplo, al tratamiento de la enfermedad de Chagas (figura 6b).

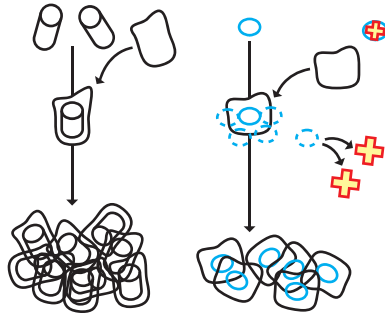
El benznidazol (BNZ) es una de las dos únicas drogas aprobadas por las autoridades sanitarias para el tratamiento del *mal de Chagas*. Sin embargo, esta droga tiene el serio inconveniente de que su suministro por vía oral aun en dosis muy altas y durante meses solo ataca las formas de localización extracelular del parásito que causa la enfermedad (*Trypanosoma cruzi*). Este inconveniente podría superarse

A

i. Estabilidad estructural y coloidal en circulación



ii. Unión proteínas plasmáticas



iv. Bloqueo capilar



iii. Agregación y/o pérdida contenido acuoso

v. Captura macrofágica en sitio indeseado

Nano-SED: Liposomas lisos

Al aumentar de tamaño, aumenta su captura hepática (células de Kupffer)

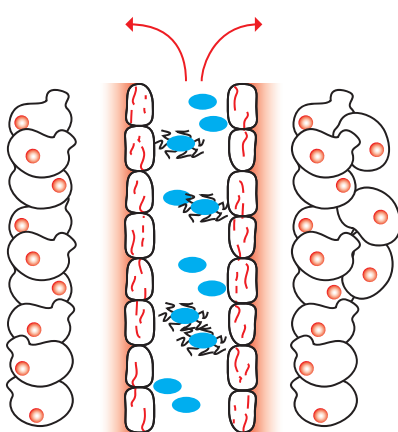


B

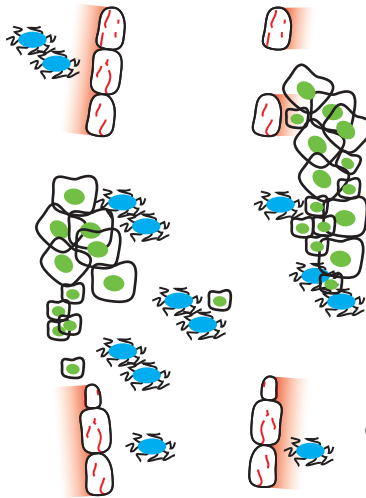
Degradación

Captura Hepática/esplénica/MO

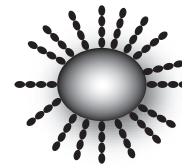
Inflamación



Vasculatura normal



Extravasación acumulación



Nano-SED: Liposomas EE

Menores de 70 nm, son capturados por hepatocitos; entre 80 y 250 nm, tanto su eliminación como su captura es independiente de su tamaño; a partir de 250 nm son capturados principalmente en el bazo

Figura 4. Esquema de los procesos que ocurren una vez que un nano-SED llega a la circulación sanguínea. A) La dilución que el nano-SED (1000-10.000 veces) experimenta en el torrente sanguíneo, hace que las drogas unidas a su estructura superficial puedan liberarse (i). Las proteínas plasmáticas (ii) pueden producir su agregación en circulación (iii) con el consiguiente bloqueo de los vasos capilares (iv), y/o el desarmado y la pérdida del contenido. B) Destino del nano-SED de acuerdo con el estado de los vasos sanguíneos. Cuando la estructura de los vasos es normal, los nano-SED pueden ser degradados en circulación y/o fagocitados. En un proceso inflamatorio, la superficie interna (endotelio) de los vasos sanguíneos presenta discontinuidades de hasta 700 nm por donde los nano-SED pueden abandonar el sistema circulatorio.

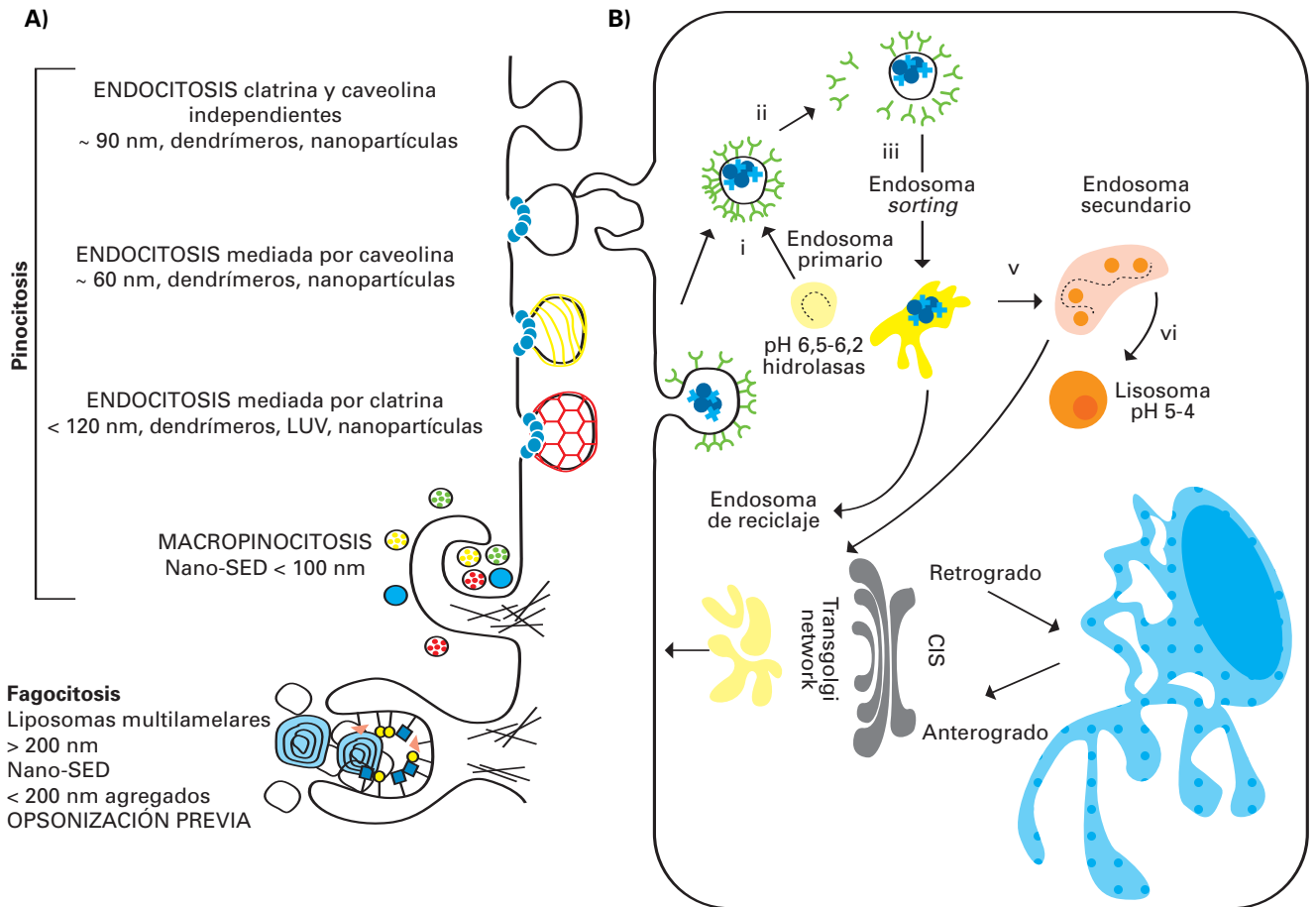


Figura 5. Interacción entre los nano-SED y las células. A) Modalidades de ingreso de acuerdo con el tamaño. B) Procesamiento intracelular del nano-SED.

mediante el diseño de un nano-SED que entregara las drogas directamente al citoplasma permitiendo así eliminar más eficientemente las formas intracelulares del parásito. Un nano-SED sensible a la acidez del medio sería adecuado para ejecutar esta acción. Dado que las drogas candidatas para incorporar a estos nano-SED deben ser solubles en agua, probamos este mecanismo reemplazando el BNZ por etanidazol (ETZ). Los resultados demostraron que la administración endovenosa de nano-SED sensibles a la acidez, que contenían ETZ, causó una significativa disminución de la concentración sanguínea del parásito como consecuencia de la liberación masiva del ETZ donde residen los nidos de los estados intracelulares del tripanosoma. Esto se logró con dosis extremadamente bajas de nano-SED mientras que dosis hasta 200 veces mayores de ETZ libre no causaron efecto alguno.

Nano-SED dendriméricos

Los dendrímeros (D) son polímeros de entre 2 y 10 nm de tamaño, con ramificaciones en número y posi-

ción estrictamente controladas. Ni los más pequeños ni los mayores son aptos para incorporar drogas en su interior y actuar como nano-SED. En cambio, los de tamaño intermedio tienen una estructura semirrígida, que los hace capaces de retener drogas (figura 7a) y les confiere extremo interés farmacéutico.

Los D pueden atravesar las paredes que tapizan los vasos sanguíneos cuando estas están intactas. También acceden libremente al citoplasma. Para esto, los que tienen carga positiva se adsorben sobre la membrana celular formando hoyos transitorios a través de los cuales penetran al citoplasma mientras que los otros son captados por pinocitosis y luego de ingresar a las células llegan al citoplasma porque provocan la ruptura de la membrana que los envuelve.

Un ejemplo del uso de nano-SED dendriméricos es su aplicación a la terapia de la toxoplasmosis. Esta enfermedad resulta de la infección por un parásito llamado *Toxoplasma gondii*. En sujetos sanos, el sistema inmune evita que la infección cause la enfermedad. Las dolencias graves suelen ser causadas por el parásito en mujeres embarazadas y en personas con depresión de su sistema inmune. La enfermedad se adquiere por ingestión de material contaminado.

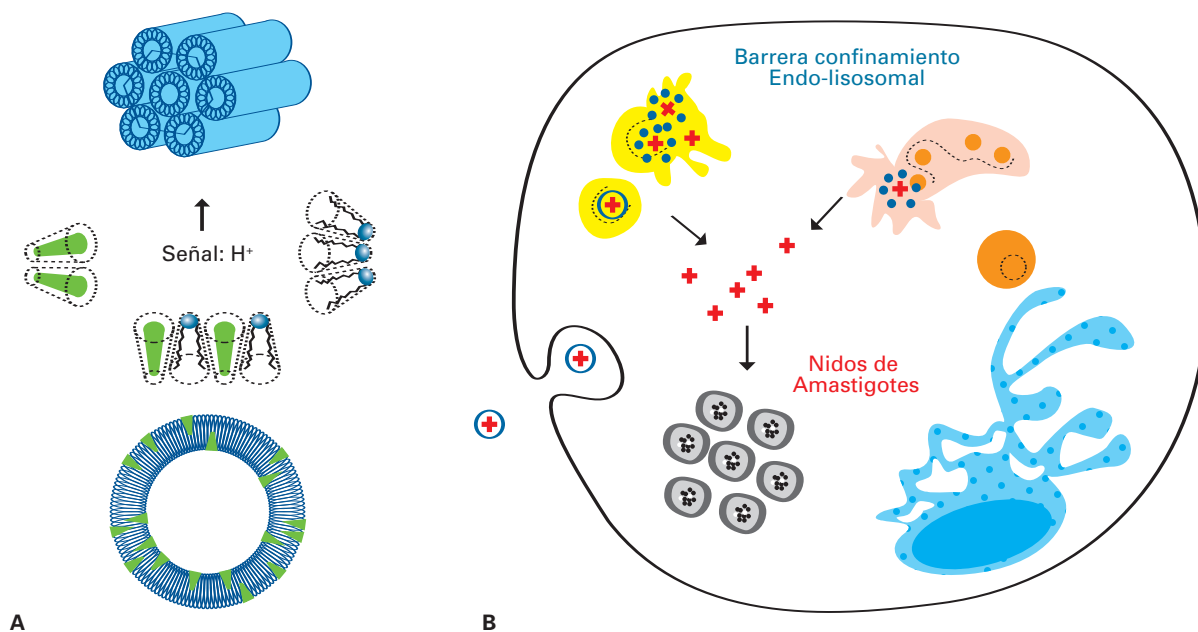


Figura 6. **A)** Esquema de una transición de fase de nano-SED sensible a la acidez del medio. **B)** Estrategia para tratar la enfermedad de Chagas actuando sobre la forma intracelular (amastigotes).

Los gatos son frecuentes portadores del parásito. En su forma más grave, la toxoplasmosis daña el cerebro y/o los ojos. Un pequeño porcentaje de recién nacidos que se infectan durante el embarazo nacen con daños severos en el cerebro o en los ojos.

El *Toxoplasma gondii* (figura 7b) reside en las células que infecta rodeado de barreras estructurales que dificultan el acceso al parásito de la sulfadiazina (SDZ), que es la droga de elección para destruirlo. Habida cuenta de esto, los nano-SED dendríméricos que ingresan a las células por mecanismos diferentes (y tal vez más agresivos), que la fagocitosis y la pinocitosis, podrían servir para el desarrollo de nano-SED que entreguen más eficazmente el SDZ. Esto no solo reduciría las elevadas dosis de SDZ que se emplean en las terapias convencionales sino también incrementaría su eficacia y acortaría la duración del tratamiento.

En nuestro laboratorio hemos utilizado cultivos de células infectados con el *T. gondii* para estudiar los efectos de nano-SED dendríméricos cargados con SDZ. Comprobamos que concentraciones nanomolares de este nano-SED son suficientes para disminuir significativamente la infección tras solo cuatro horas de incubación. La concentración de SDZ utilizada en estos experimentos es mil millones de veces menor que la concentración de SDZ libre que produce la mitad de su efecto máximo. Estudios en curso en nuestro laboratorio demuestran que la SDZ dendrímica no solo es

absorbida por la vía oral sino que llega en grandes cantidades a la sangre.

Desarrollar el estudio de las posibilidades abiertas por este hallazgo singular permitirá ampliar, más allá de la nano-vacunación, las terapias de administración por la vía oral de nano-SED.

Atravesando las barreras de la piel y las mucosas

La piel o las mucosas proporcionan un método para la administración no invasiva de drogas proporcionando una alternativa al suministro por inyección (vía parenteral). El transporte a través de la piel o de las mucosas se produce por difusión por los espacios que separan las células o por penetración y transporte a través de estas. Ambas vías ofrecen barreras que restringen los materiales que pueden atravesarla para llegar a la circulación sanguínea. Solo unas pocas sustancias como moléculas pequeñas y solubles en grasas pueden hacerlo.

Si bien es posible diseñar nano-SED capaces de ingresar a través de mucosas, la velocidad y en consecuencia la cantidad que penetran por estas vías es mucho menor que la que se logra por la vía parenteral. Por eso la vía mucosa solo es útil para la entrega mediante nano SED de sustancias que son efectivas en concentraciones muy bajas tales como hormonas, citoquinas y ácidos nucleicos. Por motivos similares,

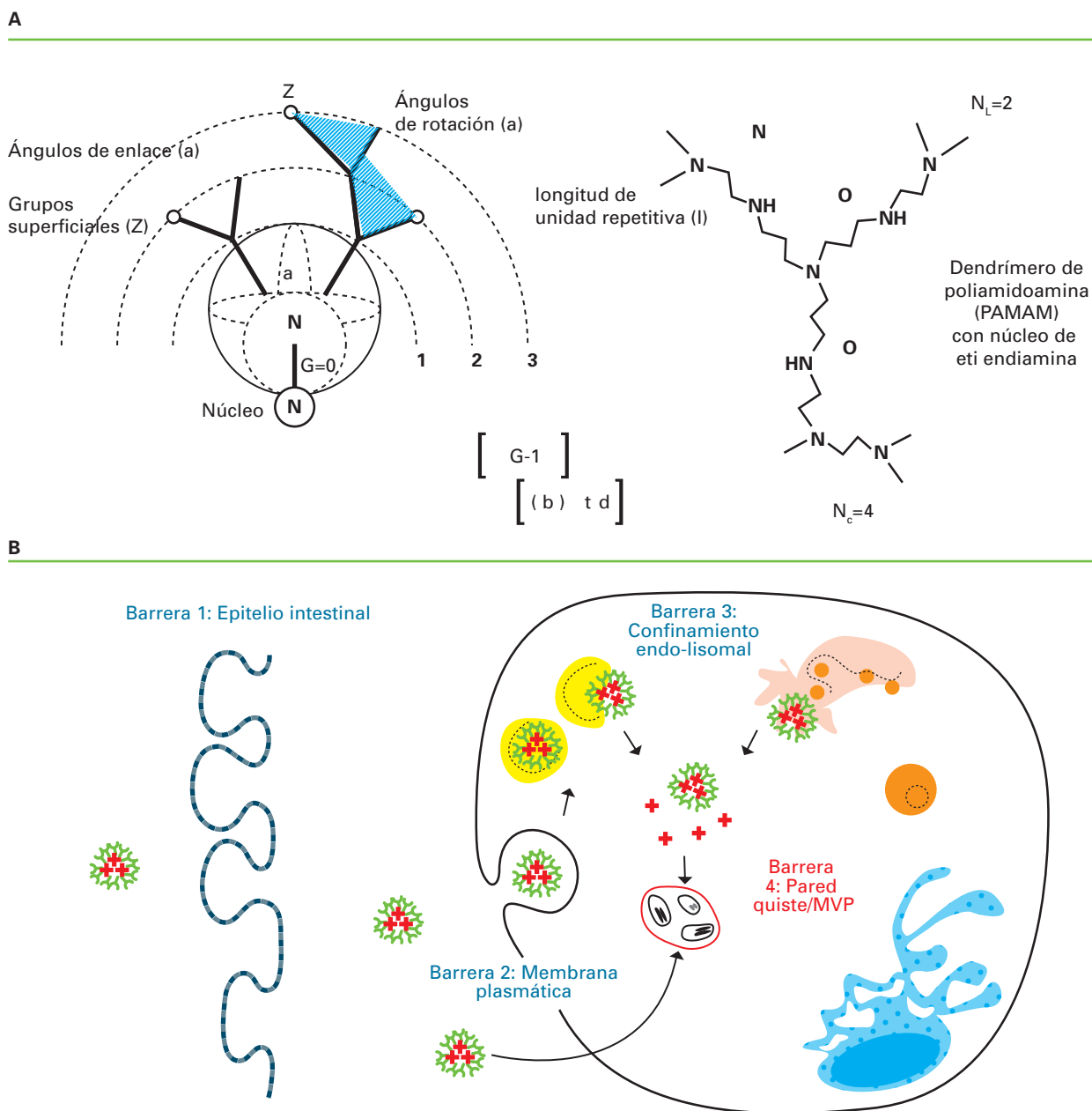


Figura 7. **A)** Esquema de polímeros dendríticos donde se observa la estructura de uniones covalentes abiertas de las ramificaciones. **B)** Su aprovechamiento en el tratamiento de la toxoplasmosis.

la vía mucosa puede emplearse para la vacunación. Para una descripción detallada de la vacunación por este procedimiento véase la figura 8.

La barrera de la piel

El *estrato córneo* formado por restos de células cubre la superficie de la piel y es la principal barrera para el acceso a las capas más profundas de la epidermis. Esta es la causa del fracaso de muchos trata-

mientos basados en el depósito del medicamento. En algunos casos sucede lo opuesto y las sustancias atraviesan la piel e ingresan en la circulación sistémica. Cuando esto sucede, la aplicación tópica de sustancias puede producir efectos colaterales dañinos.

Nano-SED ultradeformables

Es posible diseñar nano-SED ultradeformables –nano-SED UD– (figura 9a) que, impulsados por

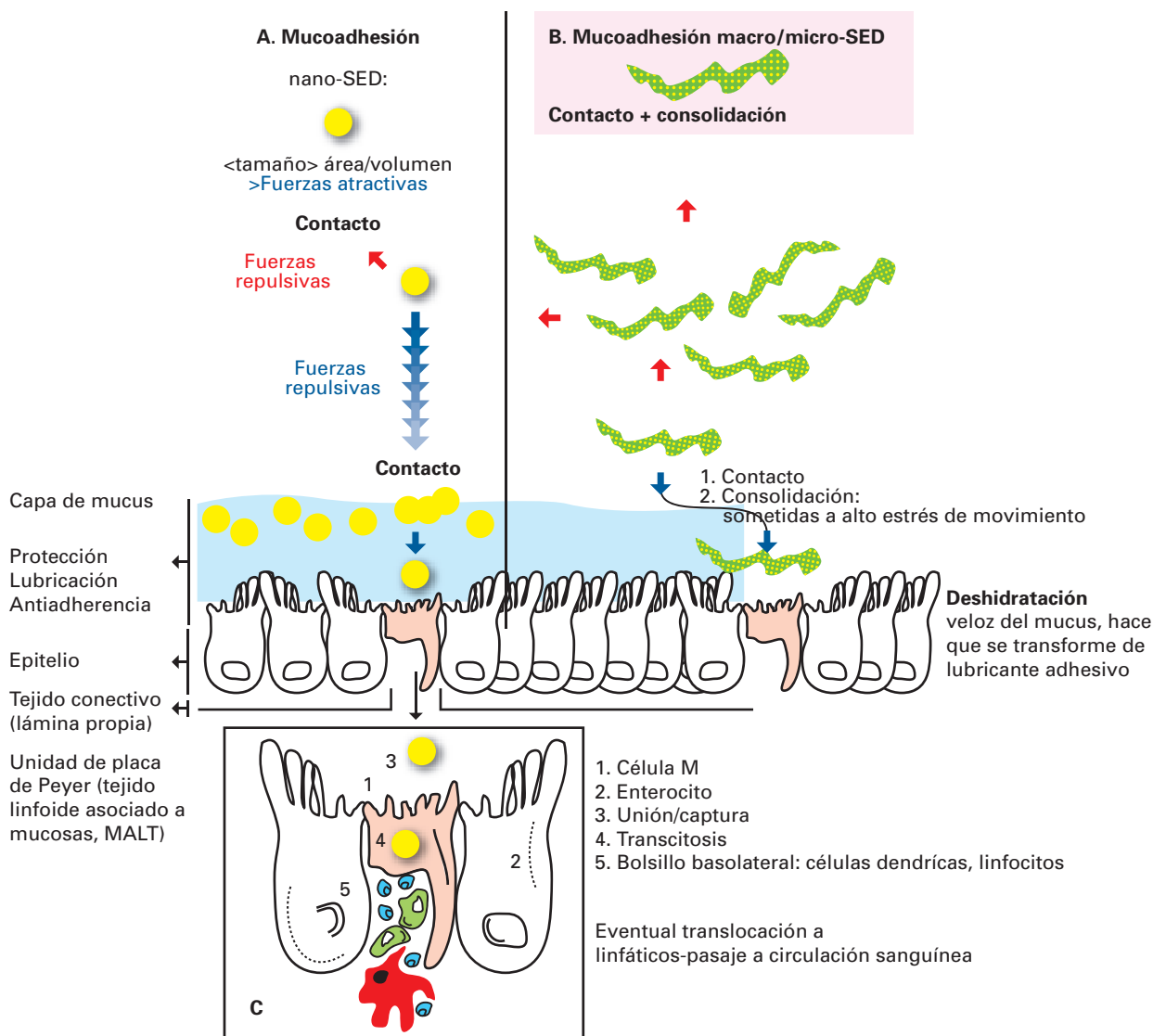


Figura 8. Esquema del epitelio intestinal y de los procesos diferenciales necesarios para que: A) nano-SED y B) macro/micro-SED se adhieran a este. El mucus que tapiza las superficies mucosas contiene 95% H₂O, 1% sales, 1% proteínas, < 1% lípidos (tensoactivos) y 2% mucinas (macromoléculas lubricantes y antiadhesivas). Cuanto menor sea el tamaño y mayor la relación área/volumen del nano-SED, mayores serán las fuerzas atractivas. Asimismo, el nano-SED puede quedar atrapado en las irregularidades de la superficie del sistema gastrointestinal y ser sometido a menores fuerzas de dislocación, menores fuerzas atractivas son necesarias para consolidar la atracción. C) Detalle de una parte de la organización mucosa asociada al tejido linfoide y esquema de captura de nano-SED por células M y eventos posteriores que resultan en nano-vacunación.

diferencias de concentración, son capaces de atravesar canales en la membrana cuyo diámetro es varias veces menor al que tendrían estos nano-SED si no pudiesen cambiar fácilmente de forma. Este tipo de nano-SED permite superar la barrera que interpone un estrato córneo intacto (figura 9b). Una aplicación de este tipo de nano-SED es el tratamiento de las formas tempranas de la leishmaniasis cutánea mediante la aplicación de medicamentos sobre la piel antes de que la enfermedad dañe el estrato córneo de la piel.

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos unicelulares del género *Leishmania* que son transmitidos por la picadura de la hembra de la mosca llamada flebótomo. La enfermedad puede ser cutánea, en cuyo caso causa úlceras en la piel mucosa, o visceral, cuando afecta a órganos internos.

En nuestro laboratorio hemos realizado experimentos para lograr que medicamentos penetren la piel antes de que esta se ulcere, de modo de que se localicen en el mismo compartimiento intracelular en que se hallan los estados intracelulares de la

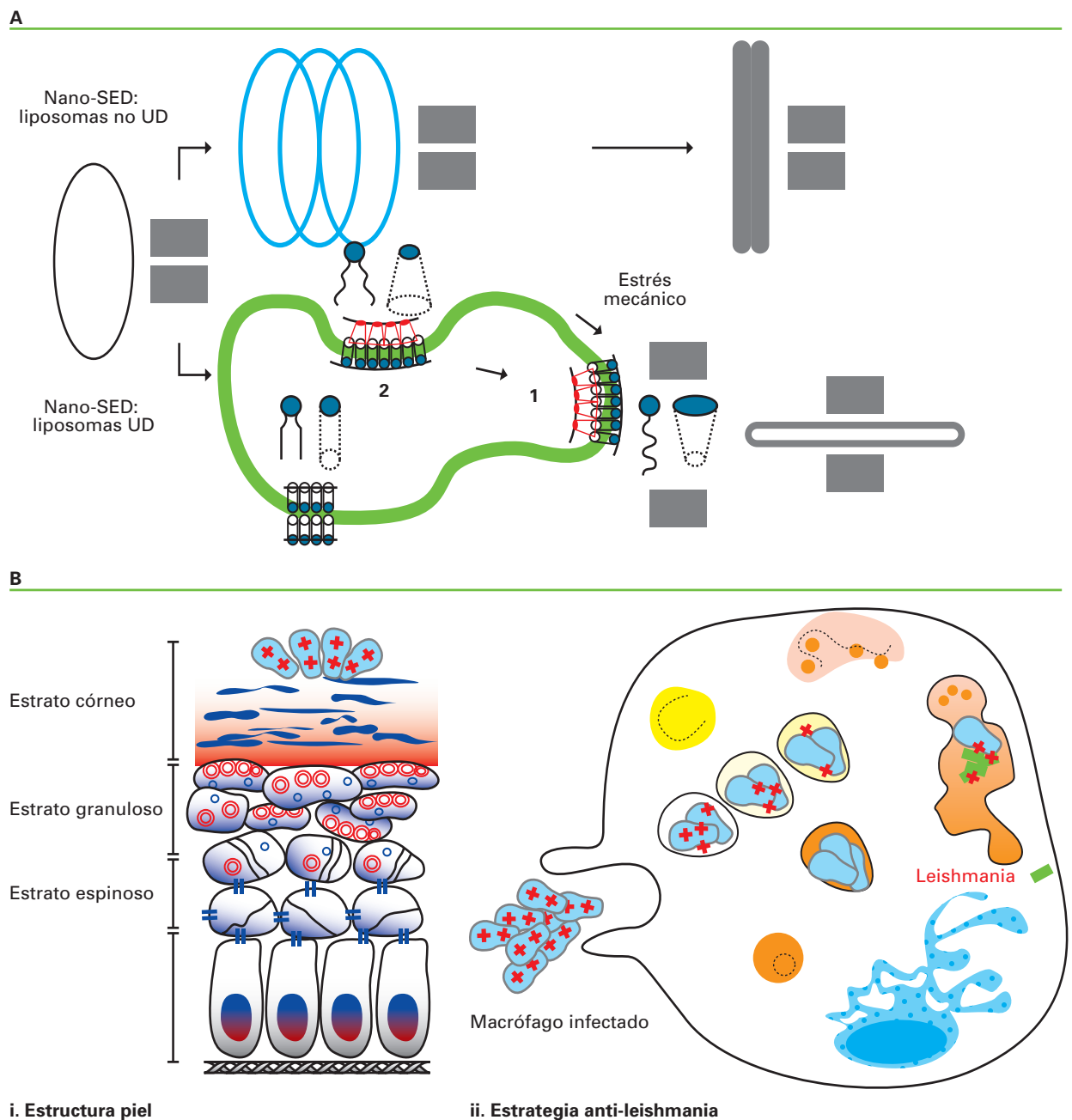


Figura 9. A) Comportamiento diferencial de un nano-SED ultradeformable y de uno que no lo es, impulsados a pasar a través de un poro. Ante un estrés mecánico, los lípidos hidrofílicos se desplazan a zonas de curvatura local negativa (1), y los hidrofóbicos a zonas de curvatura local positiva o cuasi planar (2). B) i. Esquema de estructura de la piel. Cuando se aplican sobre la piel los nano-SED ultradeformables pueden deslizarse a través de la red de canales tortuosos, cambiando de forma sin perder su integridad estructural, hasta llegar a las capas profundas de la epidermis. ii. Aplicación de lo dicho en i al tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

leishmania. Para ello desarrollamos nano-SED UD que contienen medicamentos que se activan por acción de la luz. La localización de este agente junto al estado intracelular de las leishmanias incrementaría el efecto terapéutico generado tras recibir luz solar. Estudios preliminares indican que estos nano-SED UD incorporan los medicamentos conservando

sus propiedades. Estos nano-SED no afectan la viabilidad de células cultivadas en la oscuridad. Es por lo tanto probable que permitan, luego de que la iluminación active la droga en el mismo compartimiento celular en que están los parásitos, el consiguiente aumento del efecto terapéutico.

Los nano-SED UD no solo son aplicables a la

leishmaniasis sino que también pueden transportar macromoléculas a través del estrato córneo intacto, lo que permite liberarlas en capas profundas de la piel o también ingresar al torrente sanguíneo.

Conclusiones

Hasta ahora solo el desarrollo de nano-SED ha ingresado al mercado farmacéutico mundial. En este artículo hemos descrito los principios subyacentes al diseño de nano-SED e ilustrado cómo es posible elaborar estrategias terapéuticas de aplicación a distintas enfermedades infecciosas, pero además hemos señalado que los nano-SED pueden ser la base para abordar enfermedades de naturalezas enteramente distintas.

Esto es solo el comienzo. Las nanomedicinas están llamadas a superar las limitaciones que presentan los medicamentos convencionales en lo que se refiere a su eficiencia y/o su toxicidad. En la cabeza de un único alfiler caben millones de estas poderosas herramientas capaces de operar con extrema delicadeza en el interior de las células. El impacto que unas pocas miles causan sobre cada célula enferma es suficiente para conseguir que barreras, hasta ahora infranqueables, se abran en forma selectiva (y, por lo tanto, segura), de modo que enormes cantidades de moléculas terapéuticas lleguen finalmente a su sitio de acción. En un futuro

tal vez no lejano, será posible eliminar una gama muy heterogénea de enfermedades, incluso a las que hemos mencionado en este artículo, sobre todo aquellas que aquejan a los más pobres. **CH**



Eder L Romero

Doctora en Ciencias Exactas, UNLP.
Profesora Adjunta, DE, Área Química, UNQ.
Investigadora Adjunta, CONICET.
Directora del Programa de Nanomedicina de la UNQ/ LDTD.
elromero@unq.edu.ar
www.ltdtd.unq.edu.ar



María José Morilla

Doctora mención Ciencias Básicas y Aplicadas, UNQ.
Profesora Instructora, DE, Área Química, UNQ.
Investigadora Asistente, CONICET.
Codirectora del LDTD (Laboratorio de Diseño de estrategias de Targeting de Drogas) del Departamento de Ciencia y Tecnología de la UNQ.
jmorilla@unq.edu.ar
www.ltdtd.unq.edu.ar

Lecturas sugeridas

FORBES P, 2005, *The gecko's foot. Bio-inspiration: Engineered from Nature*, Fourth Estate, London.

FRITZ S (comp.), 2002, *Understanding Nanotechnology*, editado por Scientific American, prólogo de Michael L. Roukes, Warner Books, New York-Boston.

INVERNIZZI N, FOLADORI G, 2005, '¿La Nanotecnología como solución a los problemas de los países en desarrollo? Una respuesta y tres moralejas',
http://www.euroresidentes.com/futuro/nanotecnología/articulos/la_nanotecnologia

Páginas en internet:

International Nanotechnology and Society Network: <http://www.nanoandsociety.com>

Plataforma Europea de Nanomedicina: <http://www.cordis.lu/nanotechnology/nanomedicine.htm>

UK Royal Society and Royal Academy of Engineering:

<http://www.esf.org/newsrelease/83/SBP23Nanomedicine.pdf>

NIH Nanomedicine Roadmap Initiative: <http://www.capconcorp.com/roadmap04>

