

Reconocimiento de nanomateriales por el sistema inmunológico

Recognition of nanomaterials by the immune system

Salma López Rodríguez,* Karla Oyuky Juárez Moreno**

ABSTRACT: Nanomaterials are present in many aspects of daily human life. At the nanometric scale, the properties of matter become complex to analyze, and their effects are difficult to predict. For this reason, a large part of the scientific community has focused on the exhaustive study of its interactions with biological organisms, particularly with the immune system, as this is the first line of defense in living beings. The determining factors in the interaction of the immune system with nanomaterials are the physicochemical properties of the latter. Nanoimmunotoxicity mechanisms can be triggered from these interactions, and the reactions involved in them can be used in immunotherapy techniques to contribute to the solution of public health problems. Some of the most important findings to date about the immune responses elicited by exposure to nanomaterials are compiled in this review.

KEYWORDS: nanomaterials, immune system, nanoimmunotoxicity, immunotherapy.

RESUMEN: Los nanomateriales se encuentran presentes en muchos aspectos de la cotidianidad humana. En la escala nanométrica las propiedades de la materia se tornan complejas de analizar y sus efectos difíciles de predecir. Por esto, gran parte de la comunidad científica se ha enfocado en el estudio exhaustivo de sus interacciones con los organismos biológicos, particularmente con el sistema inmunológico, pues es la primera línea de defensa de los seres vivos. Los factores determinantes en la interacción del sistema inmunológico con los nanomateriales son las propiedades fisicoquímicas de estos últimos. A partir de estas interacciones pueden desencadenarse mecanismos de nanoimmunotoxicidad y las reacciones involucradas en los mismos pueden emplearse en técnicas de inmunoterapia para contribuir en la solución de problemas de salud pública. En esta revisión se recopilan algunos de los hallazgos más importantes hasta la fecha acerca de las respuestas inmunológicas provocadas por la exposición a nanomateriales.

PALABRAS CLAVE: nanomateriales, sistema inmunológico, nanoimmunotoxicidad, inmunoterapia.

Introducción

Desde hace algunos años, derivado del desarrollo exponencial de la nanotecnología, nos encontramos de manera cotidiana expuestos a los nanomateriales. Lo anterior demanda el cuestionamiento y la evaluación de su seguridad para la salud humana (Camacho y Zapata, 2017). Los nanomateriales pueden

Recibido: 4 de abril, 2024.

Aceptado: 25 de mayo, 2024.

Publicado: 5 de junio, 2024.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada.

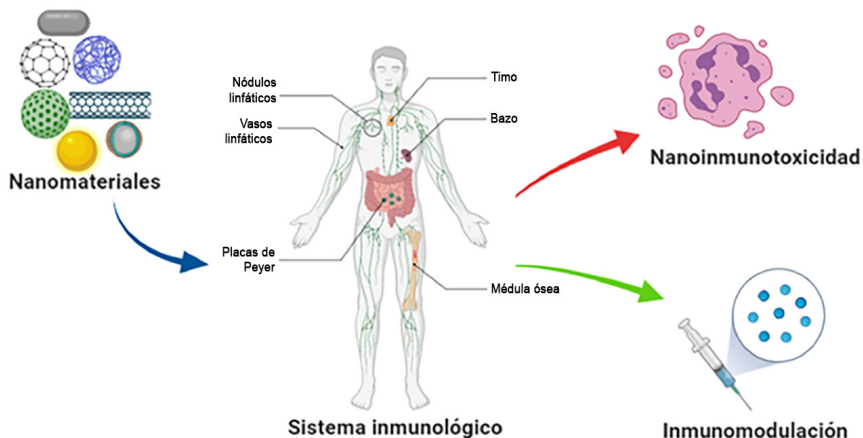
† Autora de correspondencia: kjuarez@fata.unam.mx



definirse como todo aquel material con una o más dimensiones de tamaño nanométrico (Comisión Europea, 2010). Algunos integrantes de la comunidad científica consideran que añadir nanomateriales a los procesos industriales, tales como el envasado y empaquetado de alimentos, contribuirá al progreso tecnológico, mejorará su competencia en el mercado e incrementará sus cualidades gracias a las propiedades únicas de la materia a nanoescala. Algunas de estas propiedades son el tamaño, proporción de aspecto (la relación entre el ancho y el largo del nanomaterial), composición química, porosidad, elevada área superficial, y una química superficial altamente reactiva. Sin embargo, son estas mismas propiedades las propiciadoras de la gran incertidumbre acerca de los riesgos toxicológicos de los nanomateriales (Szakal, Tsytsikova, Carlander y Duncan, 2014). Evaluar la inmunotoxicidad de los nanomateriales es esencial no solo para garantizar la seguridad de los productos, sino también para obtener la aprobación para su comercialización en el ámbito de la nanomedicina. Además, cabe destacar que la materia a nanoescala puede ingresar al organismo por la vía inhalatoria, oral y dérmica (Ghafari *et al.*, 2020). Una vez dentro del organismo, la primera interacción de los nanomateriales será con el sistema inmunológico, el cual es el encargado de su reconocimiento y, posteriormente, de determinar si estos representan una amenaza. Actualmente, se conoce que la interacción de los nanomateriales con el sistema inmunológico puede ser un detonante de mecanismos de toxicidad celular y sistémica (J. Liu *et al.*, 2016). En esta revisión se abordan las consideraciones más importantes de la interacción de los nanomateriales con algunos componentes del sistema inmunológico o inmunitario (figura 1).

El sistema inmunitario, comúnmente llamado sistema inmunológico, está compuesto por diferentes órganos, tejidos, células y moléculas de origen

FIGURA 1. Resumen gráfico de la interacción de los nanomateriales con el sistema inmunológico y sus posibles efectos.



Fuente: Elaboración de las autoras.

proteico, los cuales se encargan de ayudar al organismo a combatir enfermedades, infecciones así como de defendernos ante sustancias o agentes considerados como extraños y/o potencialmente dañinos. El sistema inmunitario se divide en dos: el innato y el adaptativo.

El sistema inmunitario innato es con el cual se nace y, por lo tanto, desencadena la primera respuesta ante un agente extraño, ayudándonos a protegernos del mismo; consta de varios tipos de células, con la capacidad de ayudar al cuerpo a responder de forma no específica ante algún patógeno, este tipo de respuesta no genera inmunidad a largo plazo, o bien, en términos muy generales, no se generan anticuerpos que puedan defender nuevamente al organismo ante la presencia futura de este patógeno. La función del sistema inmunitario innato es reclutar células inmunes (como, por ejemplo, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, basófilos, eosinófilos, y células asesinas naturales), en el sitio de la infección o donde se encuentra la inflamación, además, es capaz de desencadenar otras respuestas inmunológicas, como la activación del sistema del complemento (puente entre la inmunidad innata y la adquirida) que ayudará a identificar y a eliminar bacterias y otras células muertas, también se encarga de remover sustancias extrañas presentes en otros tejidos, en la sangre y la linfa. Y de forma muy especial, este sistema se encarga de activar el sistema inmunitario adaptativo, a través de un proceso conocido como presentación de antígenos.

Por otro lado, el sistema inmunitario adaptativo, también conocido como sistema inmunitario adquirido, se va desarrollando con el paso del tiempo ante el encuentro con agentes extraños o patógenos. Este sistema se compone de células inmunitarias como los linfocitos B y T, y se encarga de reconocer agentes extraños conocidos como antígenos, para poder ser eliminados del cuerpo. El sistema inmunitario adaptativo, induce que células especializadas como los linfocitos B produzcan proteínas conocidas como anticuerpos, encargándose de reconocer y eliminar de forma específica a los antígenos. Además, ante un subsecuente encuentro con el mismo agente extraño, el sistema inmunitario adaptativo responde con la memoria inmunitaria, la cual consiste en reconocer a través de los anticuerpos de forma cada vez más específica los antígenos para ser estos eliminados del organismo de forma más efectiva. Por si fuera poco, este sistema también es el responsable del proceso conocido como tolerancia inmunitaria, consistente en reconocer y “tolerar” antígenos propios, evitando y/o modulando una respuesta autoinmune ante nuestras propias biomoléculas y células.

A las células del sistema inmunológico innato como los neutrófilos y los macrófagos se les conoce como células presentadoras de antígenos por una función importante: pueden internalizar agentes extraños por fagocitosis, este proceso de transporte activo es importante al ser uno de los principales mecanismos de internalización celular de nanomateriales, y permitir obtener información sobre las respuestas celulares desencadenadas ante tal exposición.

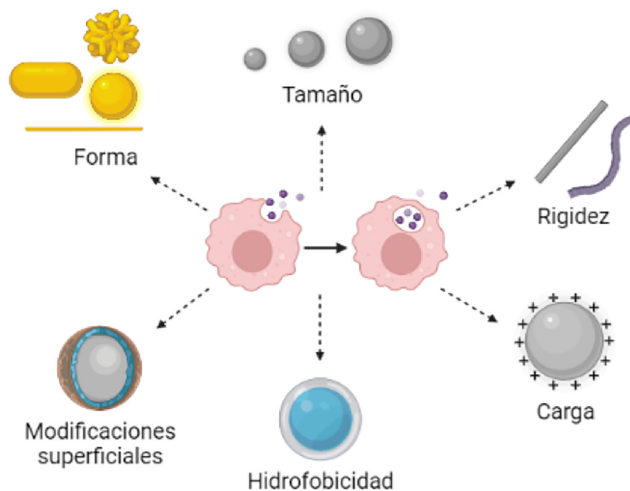
Propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales, las cuales son determinantes para sus interacciones biológicas

Las funciones e interacciones biológicas de un nanomaterial están condicionadas por sus *características fisicoquímicas* como el tamaño, la forma, la carga, la polaridad y las modificaciones superficiales con grupos químicos o ligandos biológicos (figura 2). Conocer estas características del nanomaterial a evaluar es crucial para estudiar las respuestas celulares que estos desencadenan, particularmente en las células del sistema inmunitario. El tamaño del nanomaterial, por ejemplo, tiene un impacto importante en el proceso de internalización celular, el cual puede ocurrir por mecanismos endocíticos como la fagocitosis, pinocitosis y la endocitosis mediada por proteínas como las clatrin, caveolinas o ambas (Yuanchang Liu, Hardie, Zhang y Rotello, 2017).

Transporte. Otro escenario donde cobra importancia el tamaño de los nanomateriales es en su transporte. Las nanopartículas con dimensiones entre los 20 y 200 nm pueden transitar y drenar sin impedimentos a los ganglios linfáticos, mientras que el transporte de las nanopartículas más grandes, con dimensiones entre los 500 y 1000 nm, depende de su interacción con las células presentadoras de antígenos residentes en los tejidos (Pallardy, Turbica y Biola-Vidamment, 2017). Esta diferencia en movilidad ocasiona que entre menor sea el tamaño de la nanopartícula mejor será su presentación como antígeno. La capacidad de los nanomateriales de atravesar las barreras biológicas implica que pueden absorberse hasta el torrente sanguíneo a través del cual se desplazan a otros órganos y tejidos, desplegando un mecanismo de toxicidad dependiente de la estructura biológica en la cual se hayan localizado. Además, se ha reportado la posibilidad de su internalización en estructuras intracelulares, entre las cuales destacan el núcleo y las mitocondrias (Ghafari *et al.*, 2020). Adicionalmente, la *forma* de los nanomateriales influye en las interacciones con las células del sistema inmunitario y en su proceso de internalización celular. Los nanomateriales con formas no esféricas resisten la internalización celular independientemente del material que los constituya. En estudios recientes se ha reportado que la unión de las nanopartículas a los macrófagos es fuertemente dependiente de la combinación entre tamaño y forma (Boraschi, Italiani *et al.*, 2017). Resulta interesante mencionar que esto puede deberse a la capacidad de los macrófagos para detectar hasta la más mínima diferencia en la elasticidad de los objetos que se les presentan, pues de esta manera son capaces de distinguir y eliminar cuerpos apoptóticos o eritrocitos cuya membrana es más rígida de lo normal. Derivado de esta propiedad celular de los macrófagos, las nanopartículas menos rígidas pueden sufrir deformaciones a lo largo de la fagocitosis, ocasionando cambios en su forma y orientación (Boraschi, Italiani *et al.*, 2017). La tasa de internalización de las nanopartículas por las células del sistema inmunitario también depende de la carga y de la hidrofobicidad. Debido a que la membrana celular de

los macrófagos exhibe ácido siálico negativamente cargado, la fagocitosis de las nanopartículas cargadas positivamente se ve favorecida por la atracción electrostática (Dwivedi, Misra, Shanker y Das, 2009; Yuanchang Liu *et al.*, 2017). En el caso de la hidrofobicidad, Liu *et al.* estudiaron nanopartículas poliméricas con diferentes grados de hidrofobicidad, y demostraron que las nanopartículas más hidrofóbicas tienen niveles de internalización mayores en células dendríticas (Yuan Liu *et al.*, 2013). Por último, deben tomarse en cuenta las modificaciones superficiales, parámetro fácilmente a poder considerarse como el más dinámico y complejo. Las modificaciones superficiales pueden darse en el momento de la síntesis, con fines de entrega dirigida, o durante la administración, como consecuencia de la interacción con otros componentes presentes en el organismo en el cual se introduzca el nanomaterial (Farrera y Fadeel, 2015). El recubrimiento de nanopartículas con polietilenglicol (PEG) o polímeros semejantes, durante su síntesis, se ha empleado principalmente como estrategia para evadir la vigilancia de los fagocitos mononucleares en el proceso de entrega al sitio de interés (Fadeel, 2012).

FIGURA 2. Propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales determinantes en su interacción con las células del sistema inmunológico.



Fuente: Elaboración de las autoras.

En cuanto a las interacciones dentro del huésped, se sabe que cuando las nanopartículas entran en contacto con un fluido biológico las proteínas presentes se unen y envuelven inmediatamente a las nanopartículas, en un proceso conocido como formación de una corona proteica, dependiente de la afinidad, la cantidad y el tiempo de interacción entre ellas (Fadeel, 2019; Casals, 2020). La composición de esta corona proteica varía según el material del cual esté hecho el núcleo de los nanomateriales otorgándoles una nueva identidad

biológica, la cual afecta la función de material original y de la proteína que se adhiere a su superficie. La abundancia relativa del tipo de proteínas que conformarán la corona proteica dependerá en gran medida de dos factores: la química superficial del nanomaterial y la abundancia relativa (por ejemplo, lipoproteínas e inmunoglobulinas), y la afinidad de las proteínas hacia la nanopartícula (Fadeel, 2019). Una vez formado el recubrimiento proteico se pueden establecer tres escenarios: a) las proteínas superficiales facilitarán el reconocimiento de los nanomateriales por células del sistema inmunológico; b) las proteínas de la corona proteica podrán mimetizar la superficie del nanomaterial evadiendo de alguna manera el sistema biológico, o, c) la adsorción y el plegamiento de las proteínas en la superficie del nanomaterial podría favorecer su reconocimiento como señal pro-inflamatoria por células del sistema inmunológico (Boraschi, Castellano e Italiani, 2017). En conjunto, las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales y su interacción con las diferentes macromoléculas (carbohidratos, proteínas y lípidos), así como con las células en su tránsito durante el proceso de absorción dentro de un sistema biológico dictarán su inmunogenicidad, término que hace referencia a la capacidad de una sustancia para inducir una respuesta inmunológica (Fadeel, 2019).

Nanomateriales como amenazas para el sistema inmunológico

La extensa variabilidad de condiciones en la síntesis de un nanomaterial, así como sus parámetros fisicoquímicos principalmente aquellos como el tamaño, la forma, la química superficial, entre otros, ocasiona ser una tarea extremadamente compleja el predecir las interacciones y reacciones biológicas desencadenadas por la exposición a un nanomaterial determinado. Aunado a ello, se sabe que, desde hace más de 10 años, los nanomateriales están ampliamente distribuidos entre los organismos vivos y en el medio ambiente de manera incidental por la actividad antropogénica o bien como parte de los procesos de fabricación de diferentes productos comerciales, en especial los de la industria alimentaria (Comisión Europea, 2010). A lo anterior se debe el surgimiento de la nanotoxicología como una rama emergente de las nanociencias, encargada de evaluar los efectos toxicológicos de los nanomateriales en diferentes tipos de células; como al evaluarse, por ejemplo, para el caso de la interacción de los nanomateriales con las células del sistema inmunológico, los diferentes procesos relacionados con la inmunotoxicidad (Hussain, Vanoirbeek y Hoet, 2012). El término citotoxicidad hace alusión a la capacidad de un agente de infligir algún tipo de daño celular, el cual afecte el desarrollo correcto de una célula, y, de alguna manera, comprometa su viabilidad. De ser internalizados por las células, los nanomateriales pueden interactuar con una amplia variedad de componentes intracelulares como lipoproteínas y ácidos nucleicos, ocasionando daño celular. Se presume que la función fisiológica de cada tipo celular y sus reacciones bioquímicas particulares pueden determi-

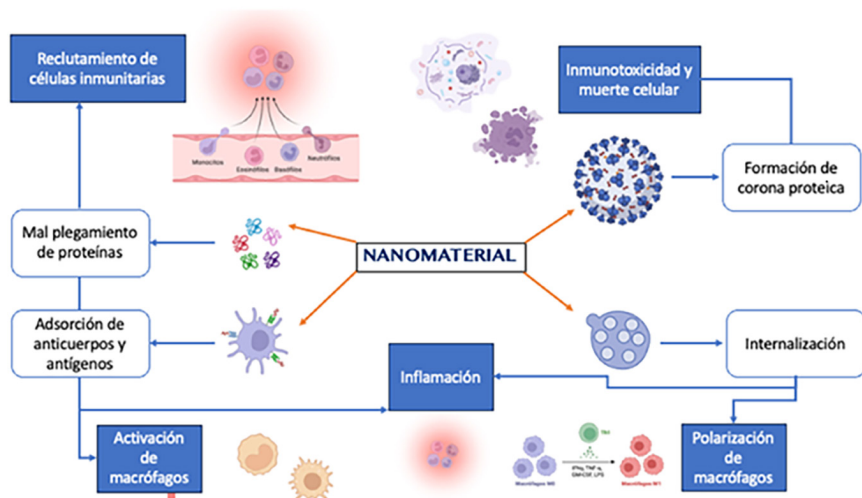
nar la variabilidad en los mecanismos de toxicidad y las respuestas celulares ante un mismo nanomaterial (figura 3) (Sohaebuddin, Thevenot, Baker, Eaton y Tang, 2010). En estudios de citotoxicidad, las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales cobran importancia para dilucidar cómo pueden desencadenar el daño celular, la disposición de los nanomateriales dentro de la célula y, en conjunto, el daño al huésped (Sohaebuddin *et al.*, 2010). Algunos autores sugieren que la gran mayoría de los efectos adversos inducidos por los nanomateriales en el sistema inmunológico se ejercen sobre el sistema inmunitario innato, principalmente en los macrófagos o las células dendríticas, al ser uno de los principales componentes celulares fungiendo como puentes entre ambos tipos de inmunidad (Boraschi, Italiani *et al.*, 2017; Husain *et al.*, 2012; X. Liu *et al.*, 2021; Pallardy *et al.*, 2017).

Los efectos indirectos de los nanomateriales, por el contrario, recaen sobre los linfocitos B y T, los cuales son componentes del sistema inmunitario adaptativo. Un ejemplo de estos efectos adversos se reportó en un estudio *in vitro* con macrófagos en exposición a nanopartículas de óxido de zinc (ZnO NPs), un nanomaterial frecuentemente utilizado en la industria alimentaria como aditivo para mejorar el sabor, textura y color de los alimentos, así como en la industria cosmética en los bloqueadores solares y en el maquillaje para mejorar la textura y durabilidad de estos. Se encontró que en presencia de ZnO NPs existía una disminución en la estabilidad de los lisosomas de los macrófagos, por lo cual estas células fagocíticas se veían comprometidas a la muerte celular (Liu *et al.*, 2016). En un caso similar, se demostró que las nanopartículas de óxido de grafeno inducen la necrosis de los macrófagos a través de la señalización por el receptor tipo toll 4 (TLR4). Se ha reportado que las nanopartículas metálicas, son capaces de intervenir con la expresión de los receptores tipo toll (TLRs), afectando la reactividad de las células inmunitarias ante infecciones. La biopersistencia de los nanomateriales contribuye a la inmunotoxicidad inducida por los nanomateriales, pues se ha observado que muchos de estos entran en contacto con los lisosomas. No obstante, el ambiente lisosomal resulta insuficiente para la eliminación de algunos nanomateriales en un intento de la célula por degradarlos enzimáticamente y, como resultado, podría ocasionarse la ruptura del lisosoma y la consecuente liberación de moléculas en el citoplasma de algunas células fagocíticas, lo cual puede ser considerado como señales de peligro pudiendo inducir la muerte celular (Boraschi, Moein Moghimi y Duschl, 2016). Existen algunos nanomateriales como los nanotubos de carbono, los cuales han demostrado ser propensos a la degradación enzimática, condición que puede aumentar en relación con el tipo y cantidad de moléculas adsorbidas en su superficie (Boraschi, Italiani *et al.*, 2017).

Por otra parte, recientemente se ha descubierto que el sistema inmunológico podría detectar los nanomateriales como señales de peligro emergentes o patrones moleculares asociados con nanopartículas (NAMP, por sus siglas en inglés) que estarían relacionados con sus propiedades fisicoquímicas y modificaciones superficiales (Boraschi, Italiani *et al.*, 2017). La detección de NAMPs

podría asociarse con la constitución de inflamosomas, cuya activación tiene como paso inicial la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Pallardy *et al.*, 2017). La formación de la corona proteica alrededor de las nanopartículas puede ser un factor determinante para la activación del sistema del complemento, lo cual, a su vez, puede ocasionar un proceso inflamatorio severo (Hulander *et al.* 2011). En este sentido, la adsorción de proteínas de plasma sanguíneo de forma inespecífica alrededor de las nanopartículas puede inducir cambios conformacionales en las proteínas de la corona suave que a su vez activen el sistema de complemento provocando así una respuesta inmunológica no deseada (Gbadamosi *et al.*, 2002). Por ejemplo, la adsorción de proteínas como la albúmina sérica bovina (BSA, por sus siglas en inglés), adquiere una conformación tridimensional diferente, ocasionando que los macrófagos puedan internalizarlas a través de los receptores de tipo *scavenger* y promuevan una respuesta inflamatoria debido al incremento en la citocina IL-6 (Shanahan *et al.*, 2015). También se ha reportado que la adsorción de BSA en nanopartículas de poli-metacrilato induce cambios conformacionales en esta proteína, lo cual promueve la endocitosis en macrófagos mediada por los receptores *scavenger* y, a su vez, la secreción de citocinas pro-inflamatorias en la línea celular de macrófagos diferenciados THP-1 (Yan *et al.*, 2013). Por lo tanto, establecer con claridad los efectos toxicológicos de los nanomateriales contribuirá a prevenir la activación continua de la respuesta inmunológica que promueva el desarrollo de alergias o enfermedades autoinmunes y/o a evitar la inmunosupresión incontrolada resultante en infecciones más incidentes y graves (Yuanchang Liu *et al.*, 2017).

FIGURA 3. Efectos generales de los nanomateriales en algunas células del sistema inmunológico.



Fuente: Elaboración de las autoras.

Nanomateriales como aliados del sistema inmunológico: futuras inmunoterapias

Partiendo del descubrimiento de los efectos celulares anteriormente mencionados, y muchos otros, la comunidad científica ha dedicado sus esfuerzos a tomar ventaja de las interacciones célula-nanomaterial y redireccionarlas con fines terapéuticos. Las nanopartículas se han propuesto para generar nuevas estrategias de inmunoterapia, consistentes en la modulación intencionada del sistema inmunológico (Rezaei *et al.*, 2019). El diseño ideal de la inmunoterapia basada en nanomateriales consiste en la aplicación de componentes de tamaño nanométrico que modulen las respuestas inmunológicas, y que, además, sean capaces de escapar de la vigilancia inmunitaria para ejercer su potencial terapéutico de manera eficaz. Para reducir las interacciones de los nanomateriales con los receptores inmunes se utiliza como estrategia principal un recubrimiento que funja como barrera entre el núcleo de las nanopartículas y la corona proteica; de tal manera, este recubrimiento del nanomaterial prolongará su tiempo en la circulación sanguínea. Este contexto se emplea en el desarrollo de nuevas vacunas basadas en la liberación controlada de moléculas que funjan como antígenos encapsulados en liposomas provocando respuestas inmunológicas similares o superiores a las obtenidas con las vacunas tradicionales. Las nanopartículas presentes en este tipo de vacunas son parecidas en tamaño y algunas veces en su composición proteica a entes virales, y buscan reproducir su capacidad de inmunogenicidad (Farrera y Fadeel, 2015).

Para el caso particular del cáncer, una enfermedad posicionada durante décadas como una de las más incidentes y mortales a nivel mundial, la inmunoterapia se basa en generar una señal proinflamatoria adecuada contra los antígenos tumorales. Para lograrlo, se ha propuesto internalizar nanopartículas cargadas con fármacos antitumorales en macrófagos, tomando como ventaja la capacidad fagocítica de estas células, la facilidad con la cual podrían entregar su carga a las células tumorales y comprometerlas al proceso de muerte celular (Yuanchang Liu *et al.*, 2017). Se ha reportado la existencia de nanopartículas con el poder de tener actividad inmunomoduladora activando las células T ayudadoras, y polarizando los macrófagos hacia el Tipo 1, promoviendo así un efecto de inflamación aguda, lo cual contribuye a la movilización de células que puedan ser benéficas para la eliminación de neoplasias (Farrera y Fadel, 2015). Por otro lado, el uso de nanopartículas con propiedades inmunosupresoras propicia la inhibición de la respuesta inmunológica y por ende esto podría ser de utilidad para el estudio de alergias, enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos. Un estudio al respecto demostró que las nanopartículas de oro (AuNPs) tienen actividad antiinflamatoria, al regular negativamente las respuestas inducidas por la expresión de IL-1[®], una citosina asociada con trastornos autoinmunes (García *et al.*, 2013). A pesar de todos los hallazgos mencionados, aún se requiere conocer más

acerca de la interacción de los nanomateriales con el sistema inmunológico para continuar con el diseño de productos nanomédicos con potencial para mejorar la calidad y esperanza de vida (Smith, Brown, Zamboni y Walker, 2014).

Conclusiones y perspectivas

Con el desarrollo de la nanotecnología, los nanomateriales son parte de la mayoría de los aspectos de la vida diaria, por lo cual se vuelve necesario determinar el alcance de sus efectos en los seres vivos y su impacto al medio ambiente. Para ello es fundamental caracterizar fisicoquímicamente los nanomateriales y sus posibles interacciones celulares. Por un lado, los nanomateriales pueden verse como amenazas para el sistema inmunológico, debido a su presencia incidental en productos comerciales y también a la elevada síntesis de nanoprodutos pudiendo, en algún punto, entrar en contacto con los sistemas biológicos por diferentes vías de exposición, por lo cual las propiedades fisicoquímicas de la materia nanométrica tienen un papel determinante en las respuestas celulares que pueden producir. No obstante, son estas mismas propiedades las que han convertido a los nanomateriales en la estrategia más prometedora para la resolución de muchos problemas de salud pública. En particular, la modulación de las respuestas inmunes a partir del diseño de nanomateriales ha sido enfocada en la vacunación y en el tratamiento del cáncer, pero, a pesar de los alentadores hallazgos, es necesario continuar con el estudio de las interacciones entre los nanomateriales y el sistema inmunológico con el fin de esclarecer las interrogantes acerca de su bioseguridad.

Referencias

- Boraschi, D., Castellano, L. R. C. e Italiani, P. (2017). Interaction of nanomaterials with the immune system: role in nanosafety and nanomedicine. (Editorial). *Frontiers in Immunology*, 8: 28, noviembre. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01688>.
- Boraschi, D., Italiani, P., Palomba, R., Decuzzi, P., Duschl, A., Fadeel, B. y Moghimi, S. M. (2017). Nanoparticles and innate immunity: new perspectives on host defence. *Seminars in Immunology*, 34: 33-51. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.013>.
- Boraschi, D., Moein Moghimi, S. y Duschl, A. (2016). Interaction between the immune system and nanomaterials: safety and medical exploitation. (Editorial). *Current Bionanotechnology*, 2(1): 3-5. <https://doi.org/10.2174/221352940201160718174904>.
- Camacho, Á. y Zapata, M. (2017). ¿Qué es un nanomaterial? <https://biblat.unam.mx/es/revista/momento/articulo/que-es-un-nanomaterial>. (Consultado, mayo 11, 2021).
- Casals, E. Pfaller, T., Duschl, A., Oostingh, G. J. y Puentes, V. (2020). Time evolution

- of the nanoparticle protein corona. *ACS. Nano*, 4(7): 3623-3632. <https://doi.org/10.1021/nn901372t>.
- Comisión Europea. (2010). *Scientific basis for the definition of the term “nanomaterial”*. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_032.pdf.
- Dwivedi, P. D., Misra, A., Shanker, R. y Das, M. (2009). Are nanomaterials a threat to the immune system? *Nanotoxicology*, 3(1): 19-26. <https://doi.org/10.1080/17435390802604276>.
- Fadeel, B. (2012). Clear and present danger? Engineered nanoparticles and the immune system. *Swiss Medical Weekly*, 142, jun. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13609>.
- Fadeel, B. (2019). Hide and seek: nanomaterial interactions with the immune system. *Frontiers in Immunology*, 10: 133, febrero. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00133>
- Farrera, C. y Fadeel, B. (2015). It takes two to tango: understanding the interactions between engineered nanomaterials and the immune system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 95: 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.007>.
- García, C. P., Sumbayev, V., Gilliland, D., Yasinska, I. M., Gibbs, B. F., Mehn, D., Rossi, F. (2013). Microscopic analysis of the interaction of gold nanoparticles with cells of the innate immune system. *Scientific Reports*, 3(1): 1326. <https://doi.org/10.1038/srep01326>.
- Gbadamosi, J. K., Hunter, A. C. y Moghimi, S. M. (2002). PEGylation of microspheres generates a heterogeneous population of particles with differential surface characteristics and biological performance. *FEBS Letters*, 532(3): 338-344. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03710-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03710-9).
- Ghafari, J., Moghadasi, N. y Omari Shekaftik, S. (2020). Oxidative stress induced by occupational exposure to nanomaterials: a systematic review. *Industrial Health*, 58(6): 492-502. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2020-0073>.
- Hulander, M., Lundgren, A., Berglin, M., Ohrlander, M., Lausmaa, J. y Elwing, H. (2011). Immune complement activation is attenuated by surface nanotopography. *International Journal of Nanomedicine*, 6: 2653-2666. <https://doi.org/10.2147/IJN.S24578>.
- Hussain, S., Vanoirbeek, J. A. J. y Hoet, P. H. M. (2012). Interactions of nanomaterials with the immune system. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 4(2): 169-183. <https://doi.org/10.1002/wnan.166>.
- Liu, J., Feng, X., Wei, L., Chen, L., Song, B. y Shao, L. (2016). The toxicology of ion-shedding zinc oxide nanoparticles. *Critical Reviews in Toxicology*, 46(4): 348-384. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1137864>.
- Liu, X., Xie, X., Jiang, J., Lin, M., Zheng, E., Qiu, W., ..., Meng, H. (2021). Use of nanoformulation to target macrophages for disease treatment. *Advanced Functional Materials*, 2104487. <https://doi.org/10.1002/ADFM.202104487>.
- Liu, Yuan, Yin, Y., Wang, L., Zhang, W., Chen, X., Yang X., ..., Ma, G. (2013). Surface hydrophobicity of microparticles modulates adjuvanticity. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(32): 3888-3896. <https://doi.org/10.1039/c3tb20383b>.

- Liu, Yuanchang, Hardie, J., Zhang, X. y Rotello, V. M. (2017). Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. *Seminars in Immunology*, 34: 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.09.011>.
- Pallardy, M. J., Turbica, I. y Biola-Vidamment, A. (2017). Why the immune system should be concerned by nanomaterials? *Frontiers in Immunology*, 8, mayo. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00544>.
- Rezaei, R., Safaei, M., Mozaffari, H. R., Moradpoor, H., Karami, S., Golshah, A., ..., Karami, H. (2019). The role of nanomaterials in the treatment of diseases and their effects on the immune system. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(11): 1884-1890. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.486>.
- Shannahan, J. H., Podila, R., Aldossari, A. A., Emerson, H., Powell, B. A., Ke, P. C., Rao, A. M. y Brown, J. M. (2015). Formation of a protein corona on silver nanoparticles mediates cellular toxicity via scavenger receptors. *Toxicological Sciences*, 143(1): 136-146. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu217>.
- Smith, M. J., Brown, J. M., Zamboni, W. C. y Walker, N. J. (2014). From immunotoxicity to nanotherapy: the effects of nanomaterials on the immune system. *Toxicological Sciences*, 138(2): 249-255. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu005>.
- Sohaebuddin, S. K., Thevenot, P. T., Baker, D., Eaton, J. W. y Tang, L. (2010). Nanomaterial cytotoxicity is composition, size, and cell type dependent. *Particle and Fibre Toxicology*, 7. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-22>.
- Szkal, C., Tsytsikova, L., Carlander, D. y Duncan, T. V. (2014). Measurement methods for the oral uptake of engineered nanomaterials from human dietary sources: summary and outlook. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13: 669-678, 1 de julio. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12080>.
- Yan, Y., Gause, K. T., Kamphuis, M. M. J., Ang, C.-S., O'Brien-Simpson, N. M., Lenzo, J. C., Reynolds, E. C., Nice, E. C. y Caruso, F. (2013). Differential roles of the protein corona in the cellular uptake of nanoporous polymer particles by monocyte and macrophage cell lines. *ACS Nano*, 7(12): 10960-10970. <https://doi.org/10.1021/nn404481f>.