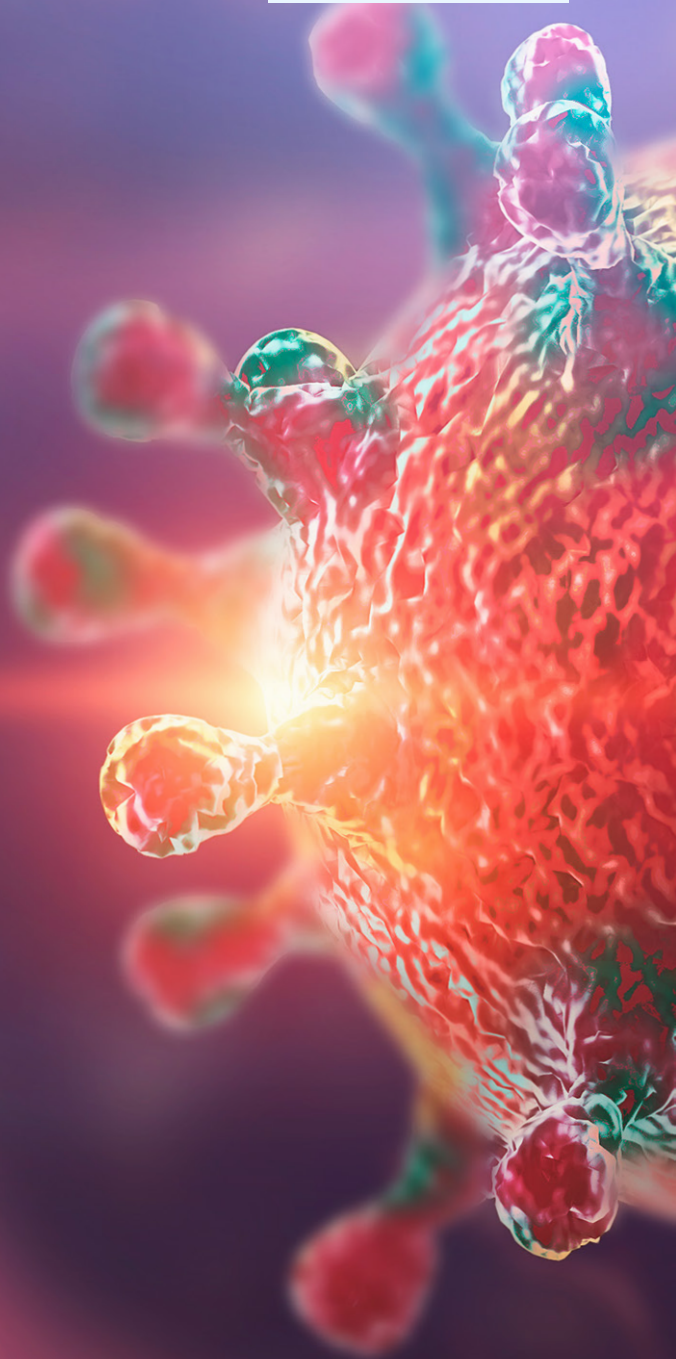




instituto
imdea
nanociencia

**Nanociencia y nanotecnología:
lo pequeño es diferente**

**Nanoscience and nanotechnology:
small is different**

15 años de IMDEA Nanociencia

El Instituto IMDEA Nanociencia es un centro interdisciplinar de investigación dedicado a la exploración de la ciencia a la nanoescala y al desarrollo de sus aplicaciones en Nanotecnología en conexión con otras instituciones de investigación e industrias innovadoras

Desde el comienzo de la revolución industrial se han venido produciendo una serie periódica de olas de innovación (Schumpeter, 1942), esto es, períodos de unos años en los que se inicia una revolución en un área científica determinada, que viene seguida de multitud de aplicaciones que explotan los conocimientos derivados de esta nueva área científica. Desde hace unos años nos encontramos en un momento en el que la combinación de la capacidad de controlar la materia átomo a átomo –la nanociencia–, y molécula a molécula –la biotecnología–, están originando una nueva ola de innovación.

El prefijo *nano-* hace referencia a un tamaño extraordinariamente pequeño: un nanómetro es una millonésima parte de un milímetro, que es lo que mide una agrupación de unos pocos átomos. El uso de elementos de tamaño nanométrico se remonta a la antigüedad, por ejemplo, ciertas vidrieras medievales contienen pequeñas partículas metálicas que les confieren hermosos colores rojos. Aunque este ejemplo muestra una de las características básicas de la nanotecnología, esto es que la presencia de objetos muy pequeños puede determinar las propiedades de cosas más grandes, la entrada controlada de elementos nanométricos en la ciencia moderna es, sin embargo, relativamente reciente. Hay quien considera que la Nanociencia comienza con una famosa conferencia (“There is plenty of room at the bottom”, 1950) en la que Richard Feynman planteó que no hay nada en las leyes de la Física que impida manejar átomos individuales de manera controlada. Pero, en mi opinión, lo que cambió todo realmente fue la capacidad de “ver” átomos y manipularlos que hizo posible el Microscopio Túnel de Barrido.

La nanotecnología, en efecto, no trata simplemente de fabricar objetos cada vez más pequeños, sino de entender y aprovechar que lo pequeño es diferente. Por debajo de un cierto tamaño (del orden de unos nanómetros), la materia presenta unas propiedades completamente diferentes a las de su homóloga macroscópica. Todas sus propiedades cambian, de hecho, de un modo drástico. Por ejemplo, el oro es un material que se lleva empleando miles de años en joyería porque es de un hermoso color amarillo, es inerte y no se oxida. Sin embargo, si se reduce un trozo de oro al tamaño nanométrico, el color del oro en suspensión puede variar desde rojo hasta azul pasando por todos los colores del arco iris, dependiendo exclusivamente del tamaño de las nanopartículas. Además, a tamaño nanométrico el oro puede llegar a ser extraordinariamente reactivo! Las nanopartículas de oro catalizan la oxidación del tóxico monóxido de carbono



Rodolfo Miranda
Director de IMDEA Nanociencia
Director of IMDEA Nanociencia

15 years of IMDEA Nanociencia

The IMDEA Nanociencia Institute is an interdisciplinary research centre dedicated to the exploration of nanoscale science and the development of nanotechnology applications in connection with research institutions and innovative industries.

Since the beginning of the industrial revolution, there has been a periodic series of innovation waves (Schumpeter, 1942), that is, periods of few years in which a revolution begins in a given scientific area, which is followed by a multitude of applications that exploit the knowledge derived from this new scientific revolution. For a few years now we have been at a time when the combination of the ability to control matter atom by atom –nanoscience–, and molecule by molecule –biotechnology–, are giving rise to a new wave of innovation.

The prefix *nano-* refers to an extraordinarily small size: a nanometre is a millionth of a millimetre, which is the size of a group of a few atoms.

The use of nano-sized elements dates back to ancient times, for example, certain medieval stained glass windows contain small metal particles that give them beautiful red colours. Although this example shows one of the basic features of nanotechnology, it is, that the presence of very small objects can determine the properties of larger things, the controlled entry of nanometric elements into modern science is, however, relatively recent. There are those who consider that Nanoscience begins with a famous conference (“There is plenty of room at the bottom”, 1950) in which Richard Feynman proposed that there is nothing in the laws of Physics that prevents the handling of individual atoms in a controlled manner. But, in my opinion, what really changed everything was the ability to “see” atoms and manipulate them that the Scanning Tunnelling Microscope made possible for us.

Nanotechnology, in fact, is not simply about making smaller and smaller objects, but about understanding and taking advantage of the fact that *the small is different*. Below a certain size (on the order of a few nanometres), matter has completely different properties from its macroscopic counterpart. *All* its properties change, in fact, in a drastic way. For example, gold is a material that has been used for thousands of years in jewellery because it is of a beautiful yellow colour, it is inert and it does not rust. However, if a piece of gold is reduced to nanometre size, the colour of the gold in suspension can vary from red to blue through all the colours of the rainbow, depending exclusively on the size of the nanoparticles. In addition, at nanometre size, gold can become extraordinarily reactive! Gold nanoparticles catalyse the oxidation of the toxic carbon

que se produce en la combustión incompleta de cualquier material orgánico, por ejemplo en los tubos de escape. El Premio Nobel de Química de 2007 fue otorgado a Gerhard Ertl por sus estudios sobre estos procesos que han resultado decisivos en ramas industriales como la automoción a través de la invención de un catalizador de automóvil basado en nanopartículas metálicas.

Lo pequeño es diferente por dos razones. La primera es que en objetos nanométricos, la proporción de átomos que hay en la superficie respecto a los átomos en el volumen es mucho mayor que en objetos macroscópicos. Y eso es esencial en nanociencia, ya que la superficie de interacción es mucho mayor y permite conectar y comunicar a los sistemas de una forma más eficiente. Y en segundo lugar, los objetos muy pequeños están dominados por una parte exótica de la física, que es la mecánica cuántica.

La mecánica cuántica tiene unas predicciones para el mundo macroscópico, literalmente alucinantes. George Gamow propuso en 1928 el efecto túnel cuántico: el mecanismo por el cual hoy podemos “ver” los átomos. El microscopio basado en este efecto túnel (STM, de sus siglas en inglés *Scanning Tunnelling Microscope*) desarrollado por Gerd Binnig y Heinrich Rohrer, por el que recibieron el Premio Nobel de Fís-

monoxide that occurs in the incomplete combustion of any organic material, for example in exhaust pipes. The 2007 Nobel Prize in Chemistry was awarded to Gerhard Ertl for his studies on these processes that have proved decisive in industrial branches such as automotive: the invention of an automobile catalyst based on metal nanoparticles.

Small is different for two reasons. The first is that in nanometric objects, the ratio of atoms on the surface to atoms in volume is much higher than in macroscopic objects. And that is essential in nanoscience, since the interaction surface is much larger and allows to connect and communicate systems in a more efficient way. And secondly, very small objects are dominated by an exotic part of physics, which is quantum mechanics.

Quantum has some predictions for the macroscopic world, literally mind-boggling. George Gamow proposed in 1928 the quantum tunnelling effect: the mechanism by which we can “see” atoms today. The scanning tunnelling microscope (STM) developed by Gerd Binnig and Heinrich Rohrer, for which they received the Nobel Prize in Physics in 1986, was, in my opinion, what really opened the window to Nanoscience. If you can observe individual atoms and



sica en 1986, fue, a mi juicio, lo que realmente abrió la ventana a la Nanociencia. Si se pueden observar átomos individuales e, incluso, colocarlos donde se quiera, se podría construir la memoria con mayor capacidad de almacenamiento imaginable, en la que un bit sea un solo átomo, o sería posible fabricar estructuras artificiales, generando materiales que no existen en la naturaleza con propiedades fantásticas. Por ejemplo, el apilamiento de las capas de átomos alternando distintos elementos, da lugar a un material cuyo alineamiento magnético (paralelo o antiparalelo) domina la resistencia al paso de la corriente. Esto es básicamente un sensor de campo magnético, basado en el efecto de magnetoresistencia gigante. Este material fue descubierto en nuestros laboratorios y desarrollado posteriormente por Albert Fert y Peter Grünberg (Premio Nobel de Física 2007). En la actualidad se emplea en las cabezas de lectura de los discos duros que usamos en nuestros ordenadores y dispositivos de memoria.

En [IMDEA Nanociencia](#) estudiamos las propiedades desconocidas de la materia a la nanoescala, una escala tan reducida en tamaño como importante de cara al futuro. Hacemos proyectos muy variados que tienen que ver con la nanomedicina, con la creación de nuevos tipos de catalizadores, de nuevos materiales magnéticos que no contengan elementos críticos, y con cualquier otra rama que pueda beneficiarse del examen de la materia a una escala de átomos y moléculas individuales. Una de las líneas de investigación del instituto pasa por el grafeno, el último supermaterial descubierto, al que casi cada día se le encuentra una propiedad magnífica.

IMDEA Nanociencia trabaja en la frontera del conocimiento en investigaciones punteras de sus seis programas de investigación aplicada: nanotecnología para la captación de energía, materiales cuánticos, nanopartículas para aplicaciones biomédicas, nanomagnetismo para tecnologías de la información, fenómenos ultrarrápidos en la nanoescala, y nanotecnología para materiales críticos y sostenibles. El ecosistema altamente interdisciplinar de IMDEA Nanociencia genera descubrimientos que abordan los principales retos de la sociedad: salud y bienestar, energía y medioambiente, industria aeroespacial, seguridad y defensa.

Atraer talento, desarrollar ciencia de excelencia y abordar las necesidades estratégicas de empresas e instituciones para generar conocimiento y riqueza desde la ciencia básica son las misiones de IMDEA Nanociencia. Intentamos entender las nuevas reglas que rigen el comportamiento de la materia a la nanoescala para encontrar aplicaciones en muchas áreas diferentes. Estamos convencidos que en los próximos 25 años, casi todo a nuestro alrededor, desde la ropa que llevamos, hasta los edificios que construimos, cómo curamos las enfermedades, nos alimentamos o captamos y almacenamos energía, todo va a contener elementos de nanotecnología. Hay que estar preparado para ello.

even place them wherever you want, you could build the memory with the greatest storage capacity imaginable, in which a bit is a single atom, or it would be possible to manufacture artificial structures, generating materials that do not exist in nature with fantastic properties. For example, stacking layers of atoms alternating different elements gives rise to a material whose magnetic alignment (parallel or antiparallel) dominates the resistance to the passage of current. This is a magnetic field sensor, based on the giant magnetoresistance effect. This material was discovered in our laboratories and subsequently developed by Albert Fert and Peter Grünberg (Nobel Prize in Physics 2007). It is currently used in the read heads of the hard drives we use in our computers and memory devices.

At [IMDEA Nanociencia](#) we study the unknown properties of matter at the nanoscale, a scale as small in size as important for the future. We do varied projects that have to do with nanomedicine, with the creation of new types of catalysts, of new magnetic materials that do not contain critical elements, and with any other branch of knowledge that can benefit from examining the matter at the scale of atoms and individual molecules. One of the institute's lines of research involves graphene, the last supermaterial discovered, for which almost every day a magnificent property is found.

IMDEA Nanociencia works at the frontier of knowledge in cutting-edge research of its six applied research programs: nanotechnology for energy harvesting, quantum materials, nanoparticles for biomedical applications, nanomagnetism for information technologies, ultrafast phenomena at the nanoscale, and nanotechnology for critical and sustainable materials. IMDEA Nanociencia's highly interdisciplinary ecosystem generates discoveries that address societal main challenges: health and well-being, energy and environment, aerospace, security and defense.

Attracting talent, developing science of excellence and addressing the strategic needs of companies and institutions to generate knowledge and wealth from basic science are the missions of IMDEA Nanociencia. We try to understand the new rules that govern the behaviour of matter at the nanoscale to find applications in many different areas. We are convinced that in the next 20-25 years, almost everything around us, from the clothes we wear, to the buildings we build, how we cure diseases, feed ourselves or capture and store energy, everything will contain elements of nanotechnology. And we have to be prepared for it.

Modelos tumorales en chip para validación de nanomedicinas

On-chip tumor models for nanomedicine validation

Durante las últimas décadas se han desarrollado numerosas terapias basadas en nanopartículas para el tratamiento del cáncer

Autora.- Dra. Isabel Rodríguez. Investigadora Senior en IMDEA Nanociencia.

IMDEA Nanociencia a través del grupo dirigido por la Dra. Isabel Rodríguez ha desarrollado dispositivos denominados “tumores en un chip” (ToC) para la validación in vitro de las nanomedicinas. Estos dispositivos consisten en plataformas de microingeniería e integran microfluídica y biología celular para reproducir in vitro y de forma precisa el escenario particular fisiológico que se observa en tumores con el fin de poder realizar en ellos una validación más fiable de la acción de nuevas nanomedicinas.

Durante las últimas décadas se han desarrollado numerosas terapias para el tratamiento del cáncer basadas en nanopartículas. Muchos de estos nanofármacos muestran una alta eficacia en estudios in vitro, pero fracasan en las pruebas in vivo y como resultado la tasa de éxito de los nanofármacos que entran en ensayos clínicos hasta hoy ha sido extremadamente baja.

Por lo tanto, se requieren modelos preclínicos más avanzados con un valor predictivo mejorado para poder incrementar la translación clínica de las nanomedicinas. En este sentido, los dispositivos microfluídicos de “tumores en un chip (ToC)” hechos a base de microingeniería integrando componentes celulares y extracelulares son una nueva plataforma de ensayo con mayor relevancia fisiológica que los cultivos celulares bidimensionales tradicionales. Los dispositivos ToC recapitulan in vitro aspectos fisiológicos clave del microambiente tumoral. Estos dispositivos son particularmente interesantes para estudios de biodistribución y transporte a través de las barreras fisiológicas implicadas en la entrega de nanofármacos al tumor sólido.

En este contexto, el enfoque del trabajo en IMDEA Nanociencia consiste en desarrollar dispositivos de ToC que particularmente recreen en un chip las barreras físicas al transporte que se encuentran en el proceso de entrega a los tumores de nanofármacos desde su administración vía intravenosa. Los objetivos específicos incluyen el de-

During the last decades numerous therapies based on nanoparticles have been developed for the treatment of cancer

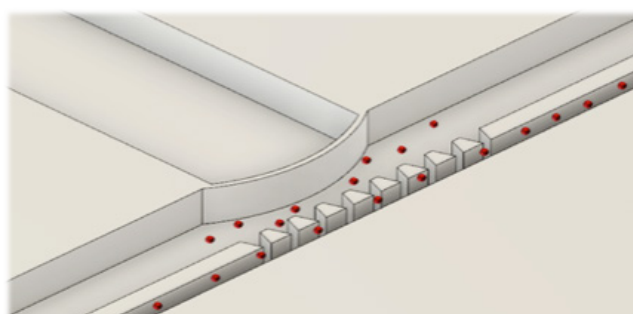
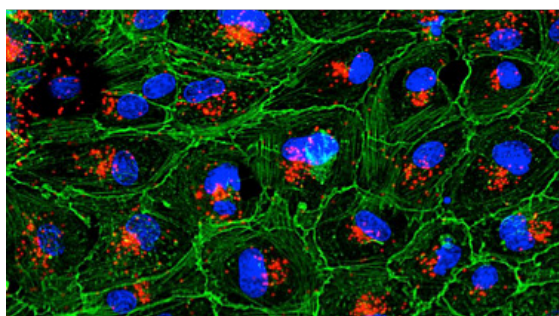
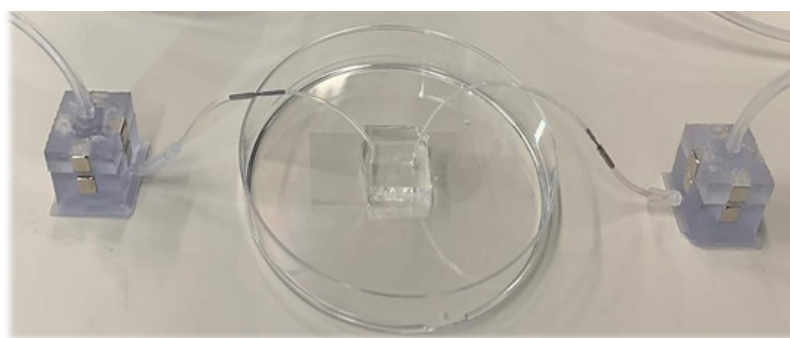
Author.- Dr. Isabel Rodríguez. Senior Researcher Prof. at IMDEA Nanociencia.

IMDEA Nanociencia, through the group led by Dr. Isabel Rodríguez, has developed devices called tumour-on-a-chip for the in vitro validation of nanomedicines. These devices consist of micro-engineering platforms that integrate microfluidics and cell biology to reproduce in vitro and precisely the particular physiological scenario observed in tumours in order to perform a more reliable validation of the action of new nanomedicines.

Over the past few decades, numerous nanoparticle-based therapies have been developed for the treatment of cancer. Many of these nanodrugs show high efficacy in in vitro studies, but fail in in vivo testing and, as a result, the success rate of nanopharmaceuticals entering clinical trials until today has been extremely low.

Therefore, more advanced preclinical models with an improved predictive value are required to increase the clinical translation of nanomedicines. In this sense, microfluidic devices of tumours on a chip (ToC) made from microengineering integrating cellular and extracellular components are a new test platform with greater physiological relevance than traditional 2D cell cultures. ToC devices recapitulate in vitro key physiological aspects of the tumour microenvironment. These devices are particularly interesting for studies of biodistribution and transport across the physiological barriers involved in the delivery of nanodrugs to the solid tumour.

In this context, the focus of the work at IMDEA Nanociencia is to develop ToC devices that particularly recreate on-a-chip the physical barriers to transport, found in the process of delivering nanodrugs to tumours from intravenous administration. Specific goals include the development of ToC that incorporates components of the cancerous cell and extracellular matrix that can reliably repli-



sarrollo de un ToC que incorpore componentes de la matriz celular y extracelular tumoral y que puedan replicar de manera fiable las tasas de perfusión sanguínea y presión tumoral que son comunes en las condiciones fisiológicas del tumor.

El dispositivo ToC desarrollado en IMDEA ofrece una replicación más veraz del microambiente tumoral, y constituye una herramienta útil para predecir parámetros de biodistribución de nuevas nanomedicinas de una manera más eficaz que los modelos de cultivo celular 2D que se usan hoy en día con de forma más práctica, menos costosa y más ética que utilizando modelos animales.

El modelo ToC permite obtener parámetros de transporte de nanofármacos relativos a la capacidad de extravasación de nanopartículas en condiciones fisiológicas de flujo o de difusión y penetración de nanofármacos en matriz extracelular como colágeno. También permiten evaluar la captación u acumulación celular de nanofármacos en condiciones de flujo y sobrepresión como la que existe en el microambiente tumoral.

Estos estudios son de gran utilidad para la optimización de los parámetros de diseño en nanomedicina para la mejora de la entrega a tumores que, en última instancia, servirán para mejorar su translación y eficiencia clínica.

Esta investigación es un resultado del proyecto [EVONANO](#) financiado por el Programa Europeo de Investigación e Innovación Horizonte 2020 (Tecnologías Futuras y Emergentes), bajo el acuerdo de subvención nº 800983 de un consorcio de siete socios, y con el objetivo compartido de crear una nueva plataforma integrada para la evolución artificial y la validación de tratamientos eficaces contra el cáncer utilizando nanopartículas.

cate the blood perfusion rates and solid tumour pressure that are common in tumour physiological conditions.

The ToC device developed at IMDEA Nanociencia offers a more truthful replication of the tumour microenvironment, and is a useful tool to predict biodistribution parameters of new nanomedicines in a more effective way than the 2D cell culture models that are used today, and in a more practical, less expensive and more ethical way than using animal models.

The ToC model allows to obtain nanodrug transport parameters related to the extravasation capacity of nanoparticles under physiological conditions of flow or diffusion and penetration of nanodrugs in extracellular matrix such as collagen. They also allow to evaluate the uptake or cellular accumulation of nanodrugs in conditions of flow and overpressure such as that which exists in the tumour microenvironment.

These studies are very useful for the optimization of the design parameters of nanomedicine for the improvement of delivery to tumours that, ultimately, will serve to improve their translation and clinical efficiency.

The research is an outcome of the [EVONANO](#) project funded by the European Research and Innovation Horizon 2020 programme (Future and Emerging Technologies framework) under grant agreement No. 800983 of a consortium of seven partners with the shared goal of creating a new integrated platform for the artificial evolution and validation of effective treatments for cancer using nanoparticles.

Hablando con las neuronas: electrodos neuronales nanoestructurados

Speaking with neurons: nanostructured neural electrodes

Investigadores coordinados desde IMDEA Nanociencia han diseñado electrodos mejorados para una interacción íntima con las neuronas

Autoras: Dras. Teresa González e Isabel Rodríguez. Investigadora Titular e Investigadora Senior en IMDEA Nanociencia

Conocer el estado de las células de los mamíferos, en particular de las células nerviosas, depende de los avances en las interfaces basadas en nanotecnología. La nanotecnología ofrece nuevas posibilidades técnicas para desentrañar las rutas de conectividad del sistema nervioso añadiendo estructuras nanométricas para una interfaz más íntima con las neuronas. En este sentido, los microelectrodos no invasivos de diseño mejorado y baja impedancia son muy deseados. Hasta ahora se han propuesto electrodos flexibles, pero sólo unos pocos combinan la flexibilidad con la nanoestructura y la baja impedancia.

Un equipo de investigadores coordinados desde el instituto IMDEA Nanociencia ha diseñado un electrodo flexible de metal con nanotopografía que podría ser una solución. La superficie del electrodo propuesto está nanoestructurada, con nanohilos metálicos verticales que mejoran rendimiento mediante la reducción de la impedancia y consiguen una interconexión más íntima de las neuronas individuales con respecto a los electrodos planos convencionales. Estos electrodos podrían integrarse fácilmente en la superficie de las interfaces neuronales ya existentes para su implantación crónica, o formar parte de nuevas interfaces flexibles minimizando el riesgo de reacciones a cuerpos extraños y de encapsulación a largo plazo, y prolongando así la vida de implantes médicos. Cuatro instituciones han participado en este trabajo: [ICMM-CSIC](#) (España), IMDEA Nanociencia (España), [Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo](#) (España) y [SISSA](#) (Italia). La investigación es un resultado de ByAxon, un proyecto europeo de investigación e innovación financiado por el programa Horizonte 2020 (marco de Tecnologías Futuras y Emergentes FET) en virtud del acuerdo de subvención n.º 737116. El objetivo es desarrollar un bypass activo basado en la nanotecnología con el fin de lograr la re-

Researchers coordinated from IMDEA Nanociencia have designed improved electrodes for a more intimate interfacing with neurons

Authors: Dr. Teresa González and Dr. Isabel Rodríguez. Assistant Research Prof and Senior Researcher Prof. at IMDEA Nanociencia

Knowing the state of mammalian cells, in particular neural cells, depends on advances in nanotechnology-based interfaces. Nanotechnology offers new technical possibilities to unravel the connectivity routes of the nervous system by adding nanoscale features for a more intimate interface with neurons. In this regard, non-invasive microelectrodes of improved design and low impedance are highly desired. So far flexible electrodes have been proposed, but only a few combine flexibility with both nanostructure and a low impedance.

A team of researchers coordinated from the institute IMDEA Nanociencia have designed flexible thin metal electrodes with nanotopography that could be a solution. The proposed electrode surface is nanostructured by arrays of vertical metallic nanowires to improve performance by reducing impedance and more intimately interfacing individual neurons respect to conventional flat electrodes. These electrodes can be easily integrated over the surface of already existent neural interfaces for chronic implantation, minimizing the risk of foreign body reactions and long-term glial encapsulation, and thus prolonging the life of medical implants. Four institutions have participated in this work: [ICMM-CSIC](#) (Spain), IMDEA Nanociencia (Spain), [Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo](#) (Spain) and [SISSA](#) (Italy). The research is an outcome of ByAxon, a European research and innovation project funded by the Horizon 2020 programme (Future and Emerging Technologies framework) under grant agreement No. 737116. Its goal is to develop an active bypass based on nanotechnology aiming to neural reconnection directly at the spinal cord level. The project has a budget of ca. 3 M€ and is coordinated from IMDEA Nanociencia.

conexión neuronal directamente a nivel de la médula espinal. El proyecto tuvo un presupuesto de unos 3 millones de euros y ha sido coordinado desde IMDEA Nanociencia.

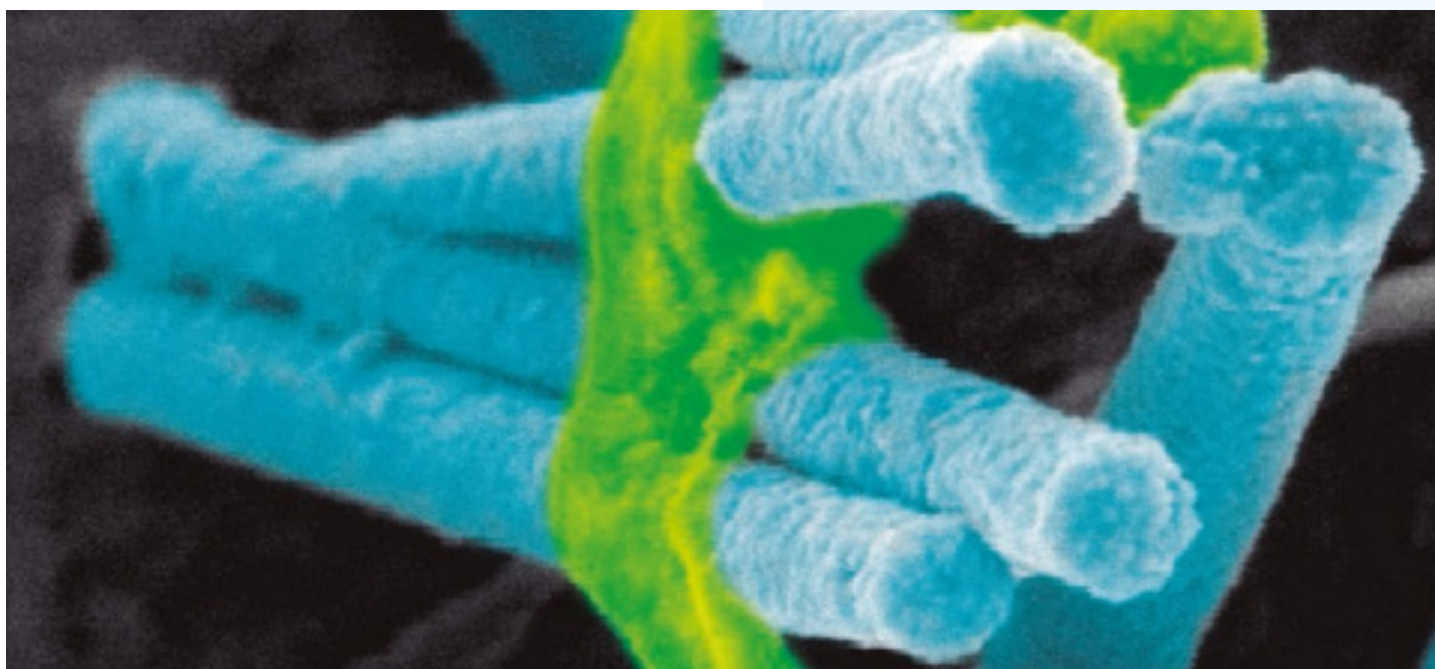
Los nuevos electrodos podrían encontrar aplicación en tecnologías para enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de las enfermedades neuronales son crónicas o degenerativas y producen discapacidades cognitivas y motoras muy importantes. Se necesitan electrodos con características particulares para estudiar el sistema neural e interactuar con él, en la búsqueda de información y terapias. Además, la neuroestimulación a través de electrodos implantados crónicamente en zonas particulares del cerebro es una de las terapias de mayor éxito para tratar una variedad de enfermedades neurológicas, desde la enfermedad de Parkinson o la epilepsia hasta la depresión. Lucas Pérez, coautor de la publicación e investigador de IMDEA Nanociencia dice: "Lo que hemos desarrollado es un novedoso enfoque para fabricar electrodos nanoestructurados, fáciles de fabricar e integrar, que combinan todas las propiedades esperadas para los electrodos neuronales: flexibles, robustos, con baja impedancia y reducida invasividad". M^a Concepción Serrano, coautora e investigadora del ICMM-CSIC añade: "Con una arquitectura diseñada a dimensiones más cercanas a las de los componentes celulares, estos electrodos muestran una respuesta positiva de las células neuronales, incluyendo la aplicación de estimulación eléctrica, abriendo el camino a eventuales usos terapéuticos para la estimulación y/o regeneración del tejido neuronal".

Las enfermedades neuronales tales como lesión medular (paraplejía y tetraplejía) serían un claro objetivo para la aplicación terapéutica de estos electrodos. "Necesitamos una mejor comprensión de nuestro sistema neural; necesitamos herramientas para interactuar - para hablar - con las neuronas y esto es lo que estamos buscando.

The electrodes could find application in technologies for neurodegenerative diseases. The majority of neural diseases are chronic or degenerative and produce very important cognitive and motor disabilities. Electrodes with particular characteristics are needed to study the neural system and to interact with it, in the search for knowledge and therapies. Lucas Pérez, co-author of the publication and researcher at IMDEA Nanociencia says: "What we have developed is a novel approach to fabricate nanostructured electrodes, easy to fabricate and integrate, that combine all the expected properties for neural electrodes: flexible, robust, with low impedance and reduced invasiveness". M^a Concepción Serrano, co-author and researcher at ICMM-CSIC adds: "With a designed architecture at dimensions closer to those of cell components, these electrodes demonstrate good responses from neural cells, including the application of electrical stimulation, opening the pathway to eventual therapeutic uses for neural tissue stimulation and/or regeneration."

Neural diseases such as spinal cord injury would be a clear target for the therapeutic application of these electrodes. "We need a better understanding of our neural system; we need tools to interact - to speak - with the neurons and this is what we are looking for. In the short term, we believe we can improve the performance of the electrodes currently used in neurology. In the future - let's dream - we would like to develop a bypass for spinal cord injuries" Dr. Pérez says. Enhancing the efficiency and biocompatibility of the electrodes will facilitate and extended their use for treating neural diseases and for developing brain-machine interfaces.

This work is one of the outcomes of an exciting exchange among material scientists and physicists with biologists and medical doctors to design and fabricate a new generation of neural interfaces



A corto plazo, creemos que podemos mejorar el rendimiento de los electrodos que se utilizan actualmente en neurología. En el futuro - soñemos - nos gustaría desarrollar un bypass para las lesiones de la médula espinal" dice el Dr. Pérez. El aumento de la eficiencia y la biocompatibilidad de los electrodos facilitarán y ampliarán su uso para el tratamiento de enfermedades neuronales y para el desarrollo de interfaces cerebro-máquina.

Este trabajo es uno de los resultados de un emocionante intercambio entre físicos con biólogos y médicos para diseñar y fabricar una nueva generación de interfaces neuronales que se beneficien de la nanotecnología. La promesa de este enfoque multidisciplinar abre un atractivo trabajo de colaboración para una investigación que permita diseñar eficazmente una nueva generación de electrodos neuronales, uno de los componentes clave de un *bypass* activo para la reconexión neuronal.

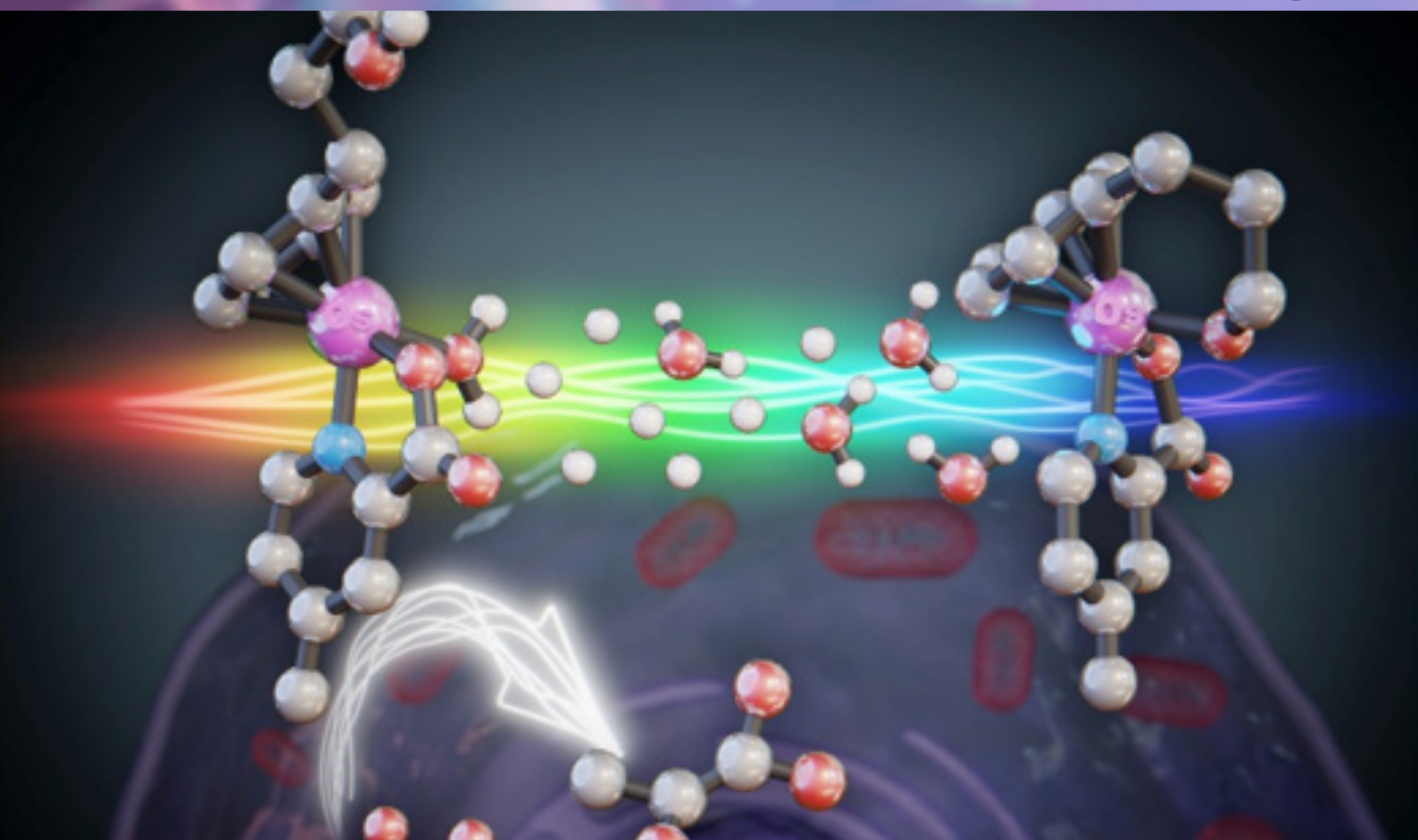
El uso de las nuevas superficies conductoras nanoestructuradas no acaba ahí, dentro del nuevo Proyecto de Prueba de Concepto MICINN, NanoSCell (PDC2021-121515-I00), estas superficies metálicas nanoestructuradas se están usando junto a otras superficies conductoras de base poliméricas para desarrollar nuevas placas de cultivo celular multipocillo. En este caso el objetivo es poder someter al cultivo celular a varios estímulos para dirigir las respuestas celulares como la polarización, la migración, la proliferación o la diferenciación. Actualmente, los cultivos celulares *in vitro* preparados en placas de cultivo son la base para desarrollar buena parte de la investigación y avances en medicina regenerativa o en biología celular. Sin embargo, las placas de cultivo convencionales presentan superficies duras y planas, muy alejadas de las condiciones fisiológicas *in vivo*, donde las células están además sujetas a diferentes estímulos físicos que determinar su respuesta como la presión, fuerzas de cizallamiento o campos electromagnéticos, que están ausentes en los cultivos *in vitro*. El uso de estas nuevas superficies nanoestructuras de diferente geometría y dureza, incluyendo superficies conductoras, servirá para proporcionar escenarios fisiológicos más relevantes, con capacidad de aplicar una estimulación controlada que promueva el desarrollo fenotípico así como una organización celular.

La Dra. Teresa González junto con la Dra. Isabel Rodríguez investigadoras principales del proyecto, se muestran optimistas de que el desarrollo de las nuevas placas de cultivo de NanoSCell ofrecerá la oportunidad de mejorar la eficiencia y potencial traslacional de los ensayos celulares, especialmente en medicina regenerativa. En particular las superficies nanoestructuradas conductoras, que combinan a un tiempo estimulación topográfica y eléctrica, pueden ser muy relevantes en neurociencia tanto para estudios *in vitro* integradas en placas de cultivo, como para su aplicación dentro de interfaces neuronales implantadas crónicamente para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

that benefit from nanotechnology. The promise of this multidisciplinary approach opens an attractive collaborative work for further research to effectively design a novel generation of neural electrodes, one of the key components of an active bypass for neural reconnection.

The use of the new nanostructured conductive surfaces does not end there. Within the new MICINN Proof of Concept Project, NanoSCell (PDC2021-121515-I00), these nanostructured metal surfaces are being used together with other polymer-based conductive surfaces to develop new multiwell cell culture plates. In this case, the objective is to be able to subject the cell culture to various stimuli to direct cellular responses such as polarization, migration, proliferation or differentiation. Currently, *in vitro* cell cultures prepared in culture plates are the basis for developing much of the research and advances in regenerative medicine or cell biology. However, conventional culture plates have hard and flat surfaces, conditions far from *in vivo* physiological conditions, where cells are also subject to different physical stimuli that determine their response such as pressure, shear forces or electromagnetic fields, which are absent in *in vitro* cultures. The use of these new nanostructure surfaces of different geometry and hardness, including conductive surfaces, will serve to provide more relevant physiological scenarios, with the ability to apply a controlled stimulation that promotes phenotypic development as well as a cellular organization.

Dr. M. T. González together with Dr. Isabel Rodríguez, principal investigators of the project, are optimistic that the development of NanoSCell's new culture plates will offer the opportunity to improve the efficiency and translational potential of cell assays, especially in regenerative medicine. In particular, conductive nanostructured surfaces, which combine both topographic and electrical stimulation, can be very relevant in neuroscience both for *in vitro* studies integrated into culture plates, and for their application within chronically implanted neural interfaces for the treatment of neurological diseases.



Activación de osmio en células cancerosas

Osmium activation in cancer cells

Se presenta una nueva familia de compuestos de osmio con reactividad química dentro de la célula cancerosa. La incorporación de una molécula de agua a la estructura del osmio promueve la formación reversible de un anillo que se abre y cierra como una "puerta oscilante", inhibiendo la formación de especies inertes de osmio. Además, estos complejos median la hidrogenación del piruvato a lactato dentro de las células cancerosas.

A new family of osmium compounds with chemical reactivity inside the cancer cell is presented. Aquation promotes reversible tether-ring formation as a "swinging-gate", stopping the formation of inert osmium species. Strikingly, these complexes mediate hydrogenation of pyruvate to lactate inside cancer cells.

Investigadores del Grupo de Metalofármacos de IMDEA Nanociencia han demostrado la reactivación sin precedentes de un tipo de compuestos de osmio que se pensaba inerte en células

Autora.- Dra. Ana Pizarro. Investigadora titular en IMDEA Nanociencia

El cáncer es una enfermedad compleja y, como tal, no hay una única forma de abordarla. Si bien los tratamientos contra el cáncer están evolucionando hacia procedimientos cada vez más personalizados, en la mayoría de los casos todavía se requieren tratamientos de quimioterapia estándar. En quimioterapia se usan fármacos de platino como el cisplatino (aprobado hace 42 años por la FDA), que matan las células cancerosas, pero también las sanas, y causan efectos secundarios no deseados. En este sentido, hay mucho margen de mejora en los tratamientos clínicos.

Researchers at the Metallodrugs Group at IMDEA Nanociencia have shown the unprecedented reactivation of an osmium compound within a family believed to be inert in cells

Author.- Dr. Ana Pizarro. Assistant Research Prof. at IMDEA Nanociencia

Cancer is a complex disease, and as such, there is not just a single way to tackle it. While cancer treatments are evolving towards personalised procedures, in most cases standard chemotherapy treatments are still required. In chemotherapy, platinum drugs such as cisplatin (approved 42 years ago by FDA) are used, killing both cancerous and healthy cells and causing unwanted side effects. In this regard, there is plenty of room for improvement for clinical treatments.

Actualmente se están investigando nuevos compuestos organometálicos para ver a través de qué mecanismo se podrían activar (luz, pH) para que intervengan de manera específica procesos únicos de las células cancerosas (por ejemplo, afectando el metabolismo de las dichas células).

El Grupo de Metalofármacos de IMDEA Nanociencia, liderado por la Dra. Ana Pizarro, centra sus esfuerzos en explotar la peculiar naturaleza de los metales de transición y las interacciones químicas singulares que estos metales pueden llevar a cabo en el interior de la célula. Esta peculiaridad de los fármacos basados en metales, en combinación con el conocimiento actual en biología molecular, permite el desarrollo de nuevos compuestos para quimioterapias más específicas y dirigidas.

En su reciente publicación en [Chemical Science](#), Pizarro estudia el potencial del osmio (Os) para modificar la maquinaria de la célula cancerosa. Estos compuestos están en gran parte inexplorados debido a su falta de reactividad. Pizarro explota esta pasividad para controlar la reactividad de estos compuestos dentro de la célula. En el laboratorio en IMDEA Nanociencia el grupo de investigación ha descubierto la reactivación sin precedentes de un compuesto de osmio en solución acuosa mediante la introducción en la estructura de un grupo alcohol terminal que proporciona al compuesto un perfil de reactividad completamente nuevo.

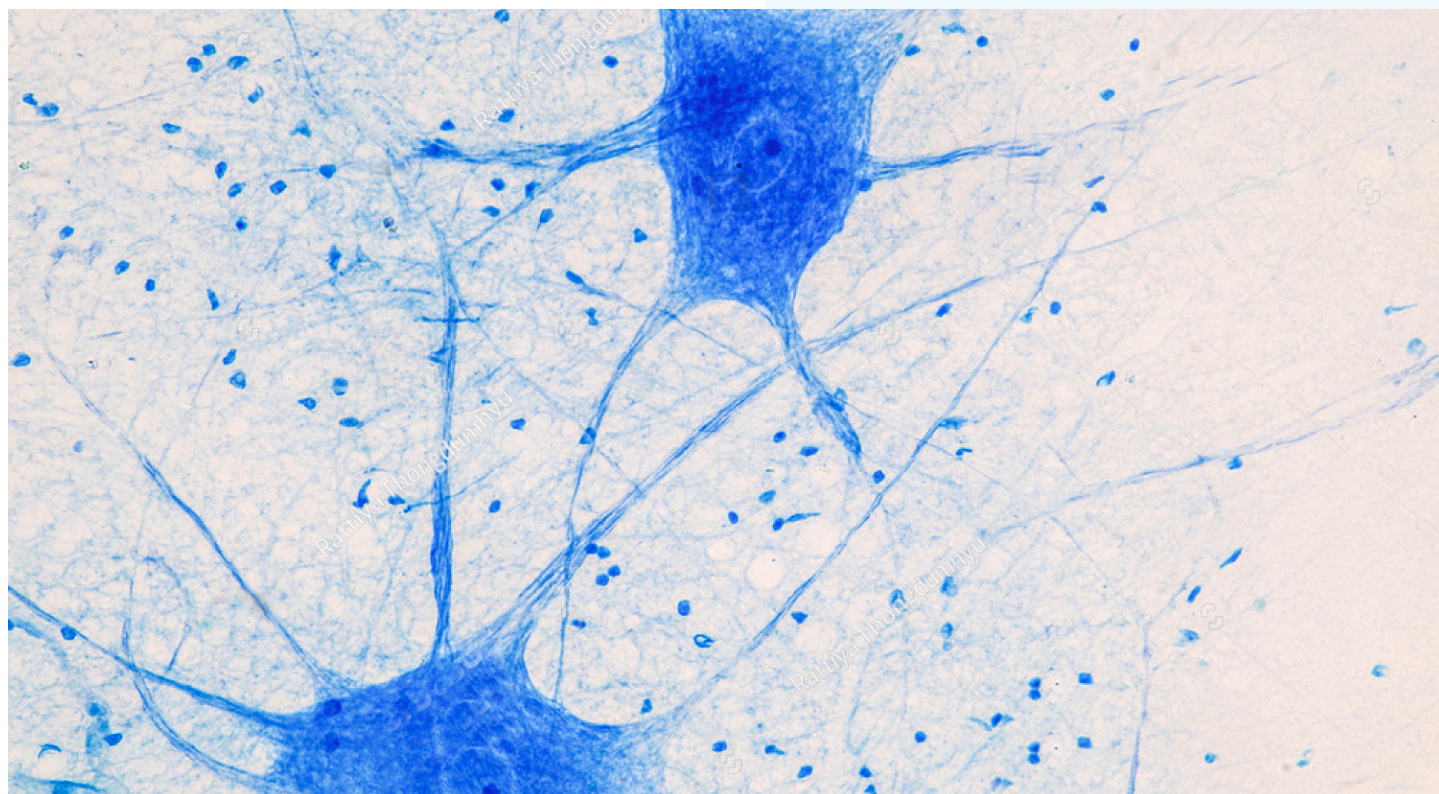
Los compuestos de osmio-areno a menudo generan especies inactivas debido a la acidez del metal. El Os-OH desencadena un reordenamiento intramolecular que culmina en la unión del oxígeno de

New drug candidates based on organometallic compounds are currently under investigation to see how they can be activated (light, pH) and specifically intervene only in cancer cell processes (for example, affecting cancer cell metabolism).

The Metallodrugs Group at IMDEA Nanociencia, led by Dr Ana Pizarro, focuses on exploiting the peculiar nature of transition metals and the unique types of chemical interactions that these metals can carry out inside the cell. This uniqueness of metal-based drugs, in combination with current knowledge in molecular biology, allows for the development of new compounds for more specific and targeted chemotherapies as a natural step forward.

In their recent [Chemical Science](#) publication, Pizarro and co-workers study the possibilities of osmium (Os) to modify the cancer cell machinery. These compounds are largely unexplored due to their apparent inertness. The group saw an opportunity to exploit this inertness in order to control their reactivity in the cell. They discovered the unprecedented reactivation of an osmium compound in aqueous solution by introducing in the structure a pendant terminal alcohol that furnishes the complex with an entirely new reactivity profile.

Osmium arenes often generate inactive species due to the acidity of the metal. The Os-OH triggers intramolecular rearrangement culminating in the binding of the pendant oxygen to the metal centre (formation of a closed tethered complex) thus protecting the complex towards irreversible inactivation –the otherwise un-



un alcohol colgante al centro metálico (formándose un metalociclo), protegiendo así el complejo frente a la inactivación irreversible: las especies de osmio que de otro modo no serían activas, se reactivan gracias al grupo alcohol.

“Los metales de transición en general pueden ser promiscuos: tratan de atrapar los átomos a su alrededor. Nosotros pensamos que se puede explotar la pasividad inherente del osmio para controlar su reactividad”, comenta la Dra. Pizarro. “Si queremos crear herramientas útiles para manipular la célula cancerosa, debemos aprovechar este fino equilibrio entre la reactividad del metal y la inactividad, exclusivo de los compuestos organometálicos”.

El equipo probó la actividad de los compuestos de osmio dentro de células de cáncer de mama *in vitro*. Se encontró que estos compuestos ayudan a convertir el piruvato en lactato, ambos metabolitos esenciales en el intrincado metabolismo de la célula cancerosa.

Esta investigación fundamental suma al conocimiento en compuestos organometálicos que modulan la maquinaria celular para combatir el cáncer. El grupo de Pizarro ha demostrado que los compuestos de osmio pueden ser candidatos para modular el equilibrio lactato/piruvato dentro de las células humanas, un aspecto crucial de la progresión del cáncer.

Esta investigación ha sido parcialmente financiada por el 7º Programa Marco de la UE a través del proyecto MEMOTUMCELLMACH y el galardón Centro de Excelencia Severo Ochoa a IMDEA Nanociencia (2017-2021). Esta investigación se ha publicado en *Chemical Science*, la revista insignia revisada por pares de la Royal Society of Chemistry, y se puede leer [aquí](#) (open access). La publicación ha sido incluida en su HOT Article Collection y ha sido seleccionada para figurar en la portada forntal de la revista (issue 27, July 2021).

Artículo publicado en: S. Infante-Tadeo, V. Rodríguez-Fanjul, A. Habtemariam, A. M. Pizarro. Osmium(II) tethered half-sandwich complexes: pH-dependent aqueous speciation and transfer hydrogenation in cells. *Chem. Sci.* 2021. DOI: [10.1039/D1SC01939B](https://doi.org/10.1039/D1SC01939B)

reactive osmium species reactivates thanks to the tethered alcohol.

“Transition metals in general can be promiscuous: they try to catch every atom around them. We thought we could exploit the inherent inertness of osmium to fine-tune its metal-based reactivity”, Dr Pizarro comments. “If we are to create useful tools to manipulate the cancer cell we must take advantage of this fine balance between metal-reactivity and inertness, unique to organometallics.”

The activity of osmium compounds was tested within breast cancer cells *in vitro*. It was found that these compounds help convert pyruvate to lactate, both of which are essential metabolites in the intricate metabolism of the cancerous cell.

This fundamental research adds to the knowledge of organometallic compounds modulating cell machinery towards fighting cancer. The Pizarro group have demonstrated that the osmium compounds can be candidates for modulating the lactate/pyruvate balance within human cells, a crucial aspect of cancer progression.

This research has been partially funded by the EU 7th Framework Programme through the MEMOTUMCELLMACH project and the Severo Ochoa Centre of Excellence Award to IMDEA Nanociencia (2017-2021). This research is published in *Chemical Science*, the Royal Society of Chemistry’s peer-reviewed flagship journal, and is free to read [here](#). The publication has been included in the HOT Article Collection and selected to be featured in the front outside cover of issue 27 of *Chem. Sci.* 2021.

Article published in S. Infante-Tadeo, V. Rodríguez-Fanjul, A. Habtemariam, A. M. Pizarro. Osmium(II) tethered half-sandwich complexes: pH-dependent aqueous speciation and transfer hydrogenation in cells. *Chem. Sci.* 2021. DOI: [10.1039/D1SC01939B](https://doi.org/10.1039/D1SC01939B)



El equipo de IMDEA Nanociencia se hace con el podio en la carrera internacional Nanocar Race

The IMDEA Nanociencia team takes the podium in the international Nanocar Race

- Tras 24 horas de una emocionante nanocarrera, el equipo madrileño NANOHISPA se hace con el primer puesto en la competición internacional Nanocar Race II.
- El equipo consiguió recorrer limpiamente 678 nanómetros, siendo el mayor campo cubierto en la competición, y completar 54 giros de eslalom en la pista.



Para más información pulsa aquí

- After 24 hours of an exciting nano-race, the Madrid team NANOHISPA takes first place in the international Nanocar Race II competition.
- The team managed to cleanly travel 678 nanometers covering the longest field and complete 54 slalom turns on the track.



for more information clic here

NANOCAR RACE II

The final RANKING at 11.10 am

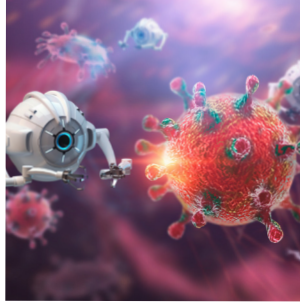
POSITION	TEAM NAME	COUNTRY	DISTANCE	# TURNS	INCIDENTS
1	MADRID-LINDKÖPING		678 nm	54	Changing lane for overpassing - Crash at 5.30 pm
1	TSUKUBA		1054 nm	54	Cross a trench and go back - jump across a trench *8
3	STRASBOURG		476 nm	28	Cross a trench * 3
4	GRAZ-HOUSTON		403 nm	15	Cross a trench * 2 Crash
5	DRESDEN		160 nm	9	Molecule jump onto the tip
6	TOULOUSE-NARA		150 nm	10	Molecule is lost again
7	OHIO		136 nm	17	Cross a trench * 2, one wheel
8	SAN SEBASTIAN		29 nm	0	

madrimasd.org

suplemento
notiweb



instituto
imdea
nanociencia



 **fundación** para el
conocimiento
madri+d