



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURSO

DE INGRESO COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

ILUSTRE SRA. DRA. ELIANA MARIA BARBOSA SOUTO

CELEBRADO EL DIA 29 DE JUNIO DE 2026

BARCELONA
2026

PRESENTACIÓN A CARGO DE LA ACADÉMICA NUMERARIA
EXCELENTÍSIMA SRA. DRA. M. LUISA GARCÍA LÓPEZ

**NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS DESDE
LOS PRIMEROS SISTEMAS ESCALABLES
INFORMADOS HASTA LAS APLICACIONES
BIOMÉDICAS ACTUALES**

DISCURSO

de ingreso como Académica Correspondiente
Ilustre Sra. Dra. Eliana Maria Barbosa Souto
Celebrado el día 29 de junio de 2026

PRESENTACIÓN

a cargo de la Académica Numeraria
Excelentísima Sra. Dra. M. Luisa García López

Barcelona
2026

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Amb la col·laboració del Departament
de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-11136-2026
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓN

a cargo de la Académica Numeraria

Excelentísima Sra. Dra. M. Luisa García López

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña

Excmos. e Ilmos. Señoras y señores Académicos

Distinguidas autoridades académicas y profesionales

Estimados familiares, amigos y compañeros

Señoras y señores.

En primer lugar quería agradecer a la Junta de Gobierno de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, el encargo de presentar a la Dra. Eliana Souto como académica correspondiente de esta docta corporación. Siempre es una gran satisfacción el poder presentar una nueva académica, pero, en esta ocasión, me resulta especialmente grato que se trate de Eliana, a quien conozco desde hace tiempo y con quien he establecido una estrecha colaboración investigadora que ha dado lugar a numerosos logros científicos.

La Dra. Souto, que nació en Porto (Portugal), el 7 de mayo de 1976, se licenció en Ciencias Farmacéuticas por la Universidad de Coimbra en el año 2000. Dos años después, finalizó el Máster en Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Oporto y se trasladó a Alemania para comenzar su Tesis Doctoral en el ámbito de la Nanotecnología en el Instituto de Farmacia de la Free Universitaet de Berlín, bajo la dirección del Prof. Rainer Muller, pionero en el campo de las nanopartículas sólidas lipídicas, estudios que finalizó brillantemente, obteniendo el grado de Doctor en Tecnología Farmacéutica y Nanotecnología, el 18 de noviembre de 2005. Durante este tiempo Eliana desarrolló una nueva línea investigación, basada en la aplicación de nanopartículas lipídicas para el tratamiento de las enfermedades de la piel, que ha contribuido a mejorar significativamente la investigación del sector.

La actividad profesional fundamental desempeñada por la Dra. Souto la llevó a cabo mayoritariamente en Portugal. Entre 2007 y 2014, como Profesora Asistente de Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia y Biotecnología, en la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Fernando Pessoa de Porto (Portugal). En 2014 se incorporó a la Universidad de Coimbra, como profesora agregada, y a partir de 2022 a la Universidad de Porto. Actualmente, es catedrática de Ingeniería Farmacéutica en la Escuela de Química e Ingeniería de Bioprocesos (UCD) del University College of Dublin.

En relación con la docencia, ha impartido clases de grado y de máster en la Universidad Fernando Pessoa y la Universidad de Porto, y en la Universidad de Coimbra, de diferentes asignaturas del Grado de Farmacia como: Farmacia Galénica, Tecnología farmacéutica, Desarrollo farmacéutico aplicado, Control de Calidad de medicamentos o Nuevos sistemas terapéuticos.

Ha desarrollado diferente material pedagógico que se describe en 2 libros y 7 capítulos de libro, participando en varios proyectos de desarrollo de nuevos planes de estudio y otros proyectos pedagógicos. Ha promovido diferentes actividades pedagógicas e impartido conferencias docentes en programas de máster y postgrado en Institutos Nacionales y Internacionales, como las Universidades de Minho, Trás-os-Montes, y Lisboa, en Portugal; las Universidades españolas de Barcelona, Pamplona, Granada, la Universidad degli studi di Siena y otras Universidades de Brasil, Reino Unido, Polonia, Alemania, Russia, India o Tailandia.

Además de esta actividad docente, no debemos olvidar su importante labor investigadora, en el campo de la nanofarmacoterapia, centrada en el diseño, desarrollo y caracterización de nuevos sistemas de administración de fármacos para superar las barreras biológicas. La Dra. Souto es una investigadora altamente reconocida a nivel internacional por sus logros en el campo de la Nanociencia y Nanotecnología, donde ha participado, como coordinadora en 10 proyectos de investigación internacionales y en numerosos proyectos competitivos nacionales. Ha supervisado, en los últimos años, 50 trabajos de estudiantes de fin de máster en el ámbito de la nanotecnología, ha dirigido 30 Tesis doctorales, que han merecido la máxima calificación y ha

supervisado 10 becarios postdoctorales. Esta labor, ha sido pieza clave en la formación de nuevas generaciones de investigadores, volcando su vasta experiencia para guiar a los estudiantes hacia la excelencia académica. Actualmente, es directora del programa de Máster en Ingeniería Biofarmacéutica en su Universidad.

Eliana Souto ha colaborado como editora jefe, editora asociada y miembro del consejo editorial de varias revistas científicas internacionales y es revisora de la mayoría de publicaciones científicas relevantes del sector. Los resultados de estas investigaciones se reflejan en su extensa producción científica, que ha dado lugar a 10 libros, 110 capítulos de libre y 450 publicaciones científicas en revistas indexadas de elevado impacto, la mayoría en el primer cuartil, así como numerosas comunicaciones y ponencias en congresos nacionales e internacionales. Por su trayectoria científica, avalada por un índice-h de 101 y casi 38.000 citaciones en la plataforma Scopus, fue considerada por Clarivate-Web of Science desde 2022 como investigadora de élite, situándola entre el uno por ciento de los investigadores más citados a nivel mundial en los últimos cuatro años consecutivos.

Un pilar fundamental de su trayectoria científica es la transferencia de los resultados de la investigación al sector industrial logrando que la excelencia investigadora se traduzca en soluciones terapéuticas tangibles que impactan directamente en el bienestar público, acortando la distancia entre el laboratorio y la mejora real de la salud ciudadana. En este sentido, ha establecido convenios con las industrias punteras del sector y tiene concedidas 10 patentes. Es consultora en tecnología farmacéutica y nanotecnología en el ámbito de la propiedad intelectual. Esta importante actividad investigadora ha sido reconocida con 29 premios entre los que cabe destacar: Premios al mejor trabajo publicado en diferentes revistas científicas como el premio Jorge Heller-Award-2019 por su contribución a la revista *Journal Controlled Release* y el premio Women in Sciences l'Oreal-UNESCO Award 2007.

Ha desarrollado, además, una importante actividad de gestión, coordinando varias Comisiones de Gestión en los diferentes Centros en que ha desarrollado su actividad profesional.

El éxito profesional de la Dra. Eliana es también el de su familia, de

arraigada tradición sanitaria. Desde el apoyo constante de su madre hasta el ejemplo de su hermana Selma, endocrinóloga de profesión, su entorno ha sido el pilar fundamental para sus logros, con la esperanza de que sus sobrinos Rodrigo y Leonor continúen en el futuro con este legado.

Por todo lo expuesto en esta breve presentación, creo que la Dra. Eliana Souto tiene méritos más que suficientes para ser admitida como académica correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y estoy convencida de que sabrá corresponder al honor que hoy le otorga esta Academia, enriqueciéndola con su experiencia científica y profesional. Por ello, una vez haya leído el discurso reglamentario, ruego al Excmo. Sr. Presidente le imponga la estola y la medalla y le haga entrega del diploma que la acreditan como miembro de esta Corporación.

Gracias por su atención.

**NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS DESDE
LOS PRIMEROS SISTEMAS ESCALABLES
INFORMADOS HASTA LAS APLICACIONES
BIOMÉDICAS ACTUALES**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña

Excmos. e Ilmos. Señoras y señores Académicos

Distinguidas autoridades académicas y profesionales

Estimados familiares, amigos y compañeros

Señoras y señores.

Permítanme en primer lugar expresar mi más sincero agradecimiento a la Real Academia de Farmacia de Cataluña, por haberme aceptado como miembro, esperando responder a sus más altos estándares. Mi especial reconocimiento a los Excmos. Académicos que presentaron mi propuesta. Dra. M^a Luisa García, Dra. Beatriz Artalejo y Dr. Oriol Valls. Es un gran honor para mí unirme hoy a ustedes para presentar mi discurso.

Evocando el pensamiento del filósofo romano Cicerón (106–43 a.C.), quien afirmaba que *«la gratitud no es solo la mayor de las virtudes, sino la madre de todas las demás»*, manifiesto mi reconocimiento y gratitud a las numerosas personas que forman parte de mi camino académico y científico.

A la Profesora María Luisa García le tengo un profundo agradecimiento, desde el año 2008, cuando visité por primera vez el Departamento de Farmàcia, Tecnología Farmacéutica y Fisicoquímica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona. Desde entonces, hemos mantenido una colaboración constante que ha dado como resultado numerosas publicaciones conjuntas en revistas científicas de impacto internacional.

Los vínculos históricos que tengo con la profesora María Luisa García se remontan a la ciudad donde realicé mi doctorado, en Berlín - Alemania, donde conocí a una de sus estudiantes de doctorado, la

Dra. Elisabet González-Mira, que estaba realizando una estancia de investigación para ampliar sus conocimientos sobre nanopartículas lipídicas. La Profesora García me hizo descubrir el potencial de las nanopartículas lipídicas para administración ocular de fármacos y, a través de ella, conocí personas extraordinarias y tuve la oportunidad de colaborar con destacados colegas de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona, por quienes siento una gran admiración: los Profesores Oriol Valls y Antonio Camins, así como las Dras. M^a Antonia Egea, Marta Espina, Ana Calpena, Amanda Cano, Lorena Bonilla y al Dr. Gerard Esteruelas. Una mención especial para la Dra. Elena Sánchez, con quien comparto, además de una buena amistad, una estrecha colaboración científica.

Las nanopartículas lipídicas fueron patentadas por primera vez por el Profesor Rainer H. Müller, “Meine Doktorvater”, a quien conocí en 2002 en la Facultad de Farmacia de la Universidad Libre de Berlín, y por quien tengo una gran admiración, por su inteligencia, astucia y visión. A él le debo mi interés por las nanopartículas lipídicas.

Después del doctorado y la etapa de postdoctorado, me incorporé a la Universidad Fernando Pessoa, en Porto, en 2007, recibida por el Profesor Salvato Trigo, a quien expreso mi más sincero agradecimiento por el apoyo ilimitado que recibí de su Universidad durante los siete años que pasé allí. Desde el primer día, doy fe de su compromiso con el crecimiento profesional de los profesores, y por hacer todos los esfuerzos posibles para fomentar la excelencia científica y académica.

En septiembre de 2014, me trasladé a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Coímbra. Durante los siete años siguientes, a pesar de todos los contratiempos que suelen enfrentarse en una universidad histórica en Portugal, estoy agradecida por el apoyo de los rectores Prof. João Gabriel Silva y Prof. Amilcar Falcão.

Asimismo, también expreso mi reconocimiento, a pesar del corto tiempo de adscripción (desde 2022 hasta 2024), al Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Porto, donde reencontré al Profesor Carlos Maurício Barbosa, mí estimado orientador del Máster Científico y con quien tengo el primer trabajo de nanopartículas lipídicas, publicado hace 22 años.

Un agradecimiento muy especial a mi profesora de latín, mi estimada Dra. Ana Paula Quintela, quien sigue mi trayectoria académica con profunda amistad.

Este logro jamás habría sido posible sin 20 años de trabajo científico junto a mis antiguos y actuales estudiantes de doctorado, máster y grado. Asimismo, expreso mi más profundo agradecimiento a mis colaboradores científicos y académicos que abarcan los cinco continentes.

Desde el primero de agosto de 2024, soy Profesora Catedrática de Ingeniería Farmacéutica en la *School of Chemical and Bioprocess Engineering* de la *University College Dublin*. Mi deuda de gratitud con mis actuales colegas es inmensa: Profesor Niall Barron, de quien heredé la dirección del Máster en Ingeniería Biofarmacéutica, Dr. Jessica Whelan and Prof. Steven Ferguson, la entonces y el actual director de la SCBE, así como el ambiente acogedor recibido de todo el personal docente: Profesores Drs, Eoin Casey, Niall English, Eoin Syron, Damian Mooney, Veronica Sofianos, Ioscani Jimenez Del Val, Colin Clarke, y Jonathan Bones; Dr. Roderick Jones, Dra. Daniela Boehm, Dr. Recep Kaan Dereli, Dr. Philip Donnellan, Dr. Sebastian Espinel Rios, Dr. Abdullah Abdulghani, y personal técnico: Dra. Romina Charifou, Dr. Guanghua Jin, Jane Bonner, Sarah Cannon, Colm Prior, Sinead Gorman y nuestra “*School Manager*” Snaoibhe Bolger. Por último, pero no por ello menos importante, deseo reconocer el ambiente amable y cordial que proporciona la directora del *College of Engineering* – Profesora Aoife Ahern – un ejemplo y modelo a seguir para todas las mujeres en la ciencia!

Y porque “El carácter es el sino”, ¿quiénes somos sin nuestra familia?

A la sabiduría de mi hermana y su familia,

A mi madre y su madre,

A mi padre y que nos mira y nos protege donde está,

Y a mi compañero en la vida y a la ciencia...

Distinguidos miembros de la Real Academia: muchas gracias por brindarme la oportunidad de exponer hoy un tema que, en las últimas décadas, ha transformado silenciosamente el panorama de la administración de fármacos, la terapia génica y la ciencia de las vacunas.

El título de esta conferencia es deliberadamente cronológico:
“Nanopartículas lipídicas: Desde los primeros sistemas escalables reportados hasta las aplicaciones biomédicas actuales”.

Ese encuadre es intencional y, diría yo, necesario. El campo de las nanopartículas lipídicas ha sufrido en el discurso público una especie de acortamiento temporal, como si esta tecnología hubiera surgido completamente formada del crisol de la pandemia de la COVID-19. Nada podría estar más lejos de la realidad científica. El éxito de las nanopartículas lipídicas en la administración de terapias de ácidos nucleicos representa la culminación de décadas de trabajo en química de lípidos, ingeniería de ensamblaje de partículas, ciencia de formulación, biología mecanicista y medicina traslacional. Para entender por qué las nanopartículas lipídicas se volvieron tan centrales para la biomedicina moderna, debemos comenzar no con sus aplicaciones recientes más visibles, sino con los desafíos de formulación anteriores que definieron y redirigieron repetidamente este campo de recerca.

La tesis que deseo desarrollar a lo largo de esta conferencia es la siguiente: el éxito de las nanopartículas lipídicas surgió a través de avances acumulativos en la química de los lípidos, la metodología de ensamblaje de partículas, las estrategias de encapsulación de carga, los mecanismos de escape endosomal y la fabricación traslacional. Su historia se entiende mejor como una secuencia de problemas de diseño, cada uno resuelto —o parcialmente resuelto— en respuesta a las barreras biológicas que se interponen entre una frágil carga terapéutica y su objetivo molecular (Brimacombe et al., 2025; Zhang et al., 2025).

Abordaré esta historia en cinco etapas generales. Primero, la prehistoria conceptual: por qué los fármacos de ácidos nucleicos necesitaban portadores lipídicos en. Segundo, los hitos históricos tempranos: partículas lipídicas antisentido estabilizadas, química lipídica ionizable y las contribuciones históricas de principios de la década de 2000. Tercero, la maduración del campo en una arquitectura coherente de cuatro componentes y una comprensión más profunda de cómo se comportan las nanopartículas lipídicas en medios biológicos. Cuarto, las aplicaciones clínicas y biomédicas que han definido el período

contemporáneo: vacunas de ARN, terapia génica, edición del genoma y contextos de desarrollo emergentes. Y quinto, los desafíos no resueltos y las direcciones futuras que definirán la próxima generación de la ciencia de las nanopartículas lipídicas.

Comencemos por el principio, no por el principio de las nanopartículas lipídicas, sino por el principio del problema que las hizo necesarias.

1. El problema de la cesión: por qué los ácidos nucleicos necesitan portadores

Para apreciar la importancia de las nanopartículas lipídicas, primero hay que entender el entorno hostil que presentan los medios biológicos a las terapias basadas en ácidos nucleicos. Ya sea que la carga en cuestión sea un oligonucleótido antisentido corto, un ARN de interferencia pequeño, una molécula de ADN, una molécula de ARN mensajero o un componente asociado a CRISPR, todas estas moléculas comparten un conjunto de vulnerabilidades farmacológicas que hacen que su administración sea extraordinariamente desafiante en ausencia de un portador protector.

En el torrente sanguíneo, los ácidos nucleicos libres (no encapsulados) sufren una rápida degradación enzimática por parte de las nucleasas circulantes. Incluso las moléculas que sobreviven lo suficiente como para llegar a los tejidos diana se enfrentan a un segundo obstáculo: la membrana celular.

Los ácidos nucleicos son biomoléculas grandes, hidrofílicas y polianiónicas, propiedades que los hacen altamente impermeables a las membranas biológicas en condiciones fisiológicas normales (Hermain et al., 2026). Incluso si una molécula cruza la membrana por procesos endocíticos, luego se enfrenta al ambiente ácido y rico en nucleasas del endosoma, un compartimento celular que, sin intervención, conduciría a la degradación de la carga antes de que pudiera llegar al citoplasma o al núcleo. Superponiéndose a todo esto hay un perfil farmacocinético desfavorable, una rápida eliminación renal para los oligonucleótidos pequeños y un extenso efecto de primer paso hepático para las moléculas más grandes (Brimacombe et al., 2025).

En conjunto, estas barreras representan, la razón por la cual la promesa terapéutica de la medicina basada en ácidos nucleicos no logró consolidarse durante décadas, a pesar del atractivo intelectual que supone intervenir directamente a la expresión génica. La pregunta no era si tales terapias podrían funcionar en principio, sino si podrían administrarse con suficiente eficiencia y seguridad para funcionar en la práctica.

Fue este marco de barrera lo que hizo que los sistemas lipídicos fueran atractivos como materiales de administración de activos. Los lípidos son moléculas biocompatibles, asociadas naturalmente a membranas, capaces de autoensamblarse en una amplia gama de estructuras supra-moleculares (Bickerton et al., 2021). Se pueden ajustar en términos de carga, hidrofobicidad, longitud de la cadena y geometría. Pueden condensar y proteger los ácidos nucleicos de la degradación enzimática. Pueden interactuar con las membranas celulares de maneras que facilitan la absorción, y crucialmente, pueden diseñarse a nivel molecular para responder a cambios en el pH, una propiedad que más tarde se convertiría en una de las características definitorias de la plataforma moderna de nanopartículas lipídicas.

Vale la pena enfatizar aquí que la transición de este marco conceptual a una plataforma de cesión práctica requirió resolver no solo el problema de la encapsulación, sino también los problemas de manufactura, estabilidad coloidal, tolerabilidad *in vivo* y, en última instancia, aceptabilidad regulatoria. Desde sus inicios, la historia de las nanopartículas lipídicas ha sido una historia de equilibrios iterativos: eficacia frente a seguridad, capacidad de carga contra a estabilidad y potencia de administración frente tolerancia biológica (Yang et al., 2022).

Las primeras exploraciones de portadores basados en lípidos se centraron en lípidos catiónicos, es decir, el uso de lípidos permanentemente cargados positivamente para unirse y condensar ácidos nucleicos cargados negativamente a través de una interacción electrostática (Zhu and Mahato, 2010). Este enfoque ofrecía la ventaja conceptual de la simplicidad y produjo resultados iniciales alentadores en cultivos celulares. Sin embargo, la carga catiónica permanente que permitía la unión a ácidos nucleicos también resultó ser una desventa-

ja biológica: estos lípidos interactuaban de forma no específica con las proteínas séricas (Zheng et al., 2025), desencadenaban respuestas inmunitarias, se acumulaban en tejidos no diana y demostraban una citotoxicidad significativa. El campo científico reconoció desde el principio que, el potencial traslacional de un portador lipídico dependía de una carga dinámica; necesitaba ser catiónico cuando fuera necesario — en momentos críticos, durante el ensamblaje y la salida endosomal intracelular— y relativamente neutro el resto del tiempo, para minimizar la toxicidad. Esta fue la semilla conceptual del diseño de lípidos ionizables, y llevaría años de investigación química y de formulación para que se hiciera realidad. La Figura 1 ilustra la composición de las nanopartículas lipídicas y su papel traslacional en la administración de ácidos nucleicos.

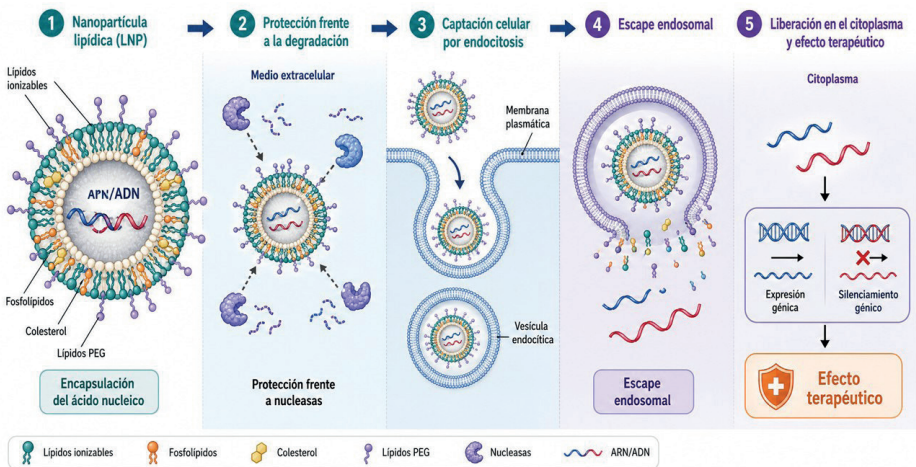


Figura 1. Papel de las nanopartículas lipídicas en la administración de ácidos nucleicos.

2. Fundamentos históricos: SALP, DODAP y los primeros sistemas escalables

Con ese trasfondo conceptual establecido, pasemos a la primera generación de plataformas de nanopartículas lipídicas históricamente significativas.

El primer sistema a considerar es la partícula lipídica antisentido estabilizada, conocida por el acrónimo SALP (“*Stabilized Antisentido Lipid Particles*”). SALP se describe en la literatura como el primer enfoque escalable para lograr sistemas de nanopartículas lipídicas antisentido, una caracterización que merece una cuidadosa atención (Brimacombe et al., 2025).

¿Por qué es importante que sea “escalable” en este contexto?

Importa porque la escalabilidad es el puente entre una curiosidad de laboratorio y una plataforma con significado traslacional. Muchos conceptos de formulación pueden demostrar actividad en experimentos *in vitro* a pequeña escala, pero solo algunos pueden traducirse en partículas que se fabriquen de forma reproducible, que exhiban propiedades fisicoquímicas consistentes y que puedan producirse en cantidades suficientes para una evaluación biológica y preclínica significativa. SALP representó un hito no solo porque encapsuló ácidos nucleicos en partículas lipídicas, sino porque demostró que esto se podía hacer de manera controlada y escalable.

La lógica de la formulación de SALP se basó en lo que a veces se denomina el enfoque de vesículas preformadas: los lípidos fueron disueltos en etanol para ser incorporados posteriormente en un tampón acuoso ácido —específicamente, un tampón de citrato a pH aproximado de 4— con el fin de generar vesículas unilamelares pequeñas. Dichas vesículas se combinaron con ácido nucleico en condiciones que favorecieron la complejación (la carga), seguido de la extrusión o pasos de procesamiento relacionados. El resultado fue una población de partículas lipídicas con oligonucleótidos antisentido encapsulados y, crucialmente, con eficiencias de encapsulación de hasta el 90% (Brimacombe et al., 2025). Esa cifra fue un hito en su momento, una demostración de que la encapsulación basada en lípidos no era simplemente una cuestión de asociación casual entre la carga y el portador, sino que se podía lograr una eficiencia de carga elevada con la química de formulación adecuada.

El lípido que permitió el enfoque SALP fue el DODAP — 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio propano. DODAP ocupa una posición importante en la historia de nanopartículas lipídicas porque fue el primer lípido

catiónico ionizable empleado en estos sistemas escalables iniciales (Brimacombe et al., 2025). Su característica química definitoria es un grupo amina terciaria con un pKa de aproximadamente 6.6. Este pKa indica que el DODAP está sustancialmente protonado —y por lo tanto es catiónico— en las condiciones de pH ácido utilizadas durante el ensamblaje de las partículas, lo que le permite interactuar electrostáticamente con la carga negativa del ácido nucleico (Yan et al., 2024). No obstante, en condiciones fisiológicas, al pH de la sangre y de la mayoría de los compartimentos extracelulares, dicha amina terciaria se vuelve mayoritariamente neutra, reduciendo drásticamente las interacciones inespecíficas con las proteínas séricas y las membranas celulares cargadas negativamente que habían lastrado a las formulaciones catiónicas permanentes anteriores.

En retrospectiva, la química de DODAP codifica uno de los principios centrales de diseño de todas las plataformas modernas de nanopartículas lipídicas (Sarmah et al., 2025; Kustrzyńska et al., 2026; Trollmann and Böckmann, 2026): el concepto de comportamiento de carga dependiente del pH, gobernado por el pKa del grupo de cabeza ionizable. Si bien las implicaciones mecanísticas completas de este principio solo se comprenderían con mayor claridad en los años siguientes, el hecho de que SALP y DODAP demostraran un rendimiento de prueba de concepto con toxicidad reducida en comparación con los sistemas permanentemente catiónicos representó un avance conceptual genuino. El campo comenzaba a comprender que lo que un lípido hace en un entorno de formulación ácida, y lo que hace a pH fisiológico, puede y debe ser diferente, y que la ingeniería de esta diferencia es la clave para conciliar la potencia de administración con la tolerancia biológica.

Si SALP demostró que las partículas lipídicas de ácido nucleico escalables eran químicamente posibles y que los lípidos ionizables podían proporcionar un carácter catiónico tolerable, el siguiente avance clave fue mejorar el proceso de ensamblaje en sí mismo, refinar la química de los lípidos ionizables y llegar a un método de formulación más reproducible y definitorio de la plataforma. Ese avance se produjo en 2005.

3. El hito de 2005

El año 2005 representa un punto de inflexión en la historia de las nanopartículas lipídicas. En ese año, Jeffs y sus colegas informaron sobre un método de formulación mejorado para partículas lipídicas cargadas con ácidos nucleicos (Jeffs et al., 2005), y al hacerlo, dieron al campo un nuevo nombre de plataforma, un proceso de ensamblaje más reproducible y un lípido ionizable más sofisticado: SNALP: nanopartículas lipídicas de ácido nucleico estabilizadas (Brimacombe et al., 2025).

El avance en la formulación reportado por Jeffs y sus colegas fue metodológicamente significativo. En lugar del enfoque de vesículas preformadas que caracterizaba a SALP, el proceso SNALP implicaba la mezcla rápida de una solución etanólica de lípidos con una solución acuosa ácida de ácido nucleico —a pH próximo a 4— utilizando un mezclador en T. Esta mezcla rápida fue seguida de diálisis para eliminar el etanol y elevar simultáneamente el pH de la preparación, lo que permitía obtener partículas estables con el ácido nucleico eficientemente encapsulado (Brimacombe et al., 2025).

El uso de un tubo en T para la mezcla rápida, que más tarde se perfeccionaría en configuraciones microfluídicas y de chorro impactante, representó mucho más que un ajuste de procedimiento. La mezcla rápida controlada permitió una formación de partículas más reproducible al asegurar que la proporción etanol-agua y el comportamiento de la fase lipídica asociada cambiaran de manera controlada y uniforme durante el ensamblaje. Esto tuvo consecuencias directas en la distribución del tamaño de partícula, la polidispersidad, la eficiencia de encapsulación y la reproducibilidad de lote a lote. En resumen, la ingeniería del proceso de mezcla se convirtió en una variable científica, no en un simple detalle técnico, y reconocerla como tal fue una de las contribuciones conceptuales silenciosas de la era SNALP.

El lípido ionizable clave asociado con la formulación original de SNALP era DLinDMA — 1,2-dilinoleoxi-3-dimetilaminopropano (Brimacombe et al., 2025). DLinDMA representó un avance sobre DODAP en términos de potencia de administración, y estableció el motivo estructural dilinoleílo —que presenta dos cadenas acilo insa-

turadas — como un elemento arquitectónico recurrente en el diseño de lípidos ionizables de generaciones posteriores (Mrksich et al., 2024). La configuración de la cadena linoleílica confiere una geometría molecular en forma de cono que promueve estructuras lipídicas no bica-pa en condiciones ácidas, una propiedad relevante para el comportamiento de fusión de membranas y la ruptura endosomal. DLinDMA anticipó así varios principios mecanísticos que solo se harían completamente explícitos en la siguiente década de investigación sobre nanopartículas lipídicas (Zhang et al., 2021).

¿Y por qué es importante la nomenclatura de las plataformas en la historia científica?

Vale la pena detenerse a señalar la importancia histórica de la nomenclatura. La denominación de SNALP (“*Stable Nucleic Acid Lipid Particles*”) —junto con el método de ensamblaje del tubo en T, las condiciones de mezcla ácidas y el uso de DLinDMA— ayudó a consolidar el campo en torno a un vocabulario compartido y una arquitectura de plataforma reconocida (Zimmer et al., 2024). En la historia científica, la cristalización de un nombre de plataforma compartido a menudo indica que una comunidad de investigación ha pasado de explorar un espacio conceptual a diseñarlo sistemáticamente. SNALP marcó esa transición para el campo de las nanopartículas lipídicas de ácido nucleico.

Con SNALP, el campo no solo ganó mejores partículas, sino también un marco más coherente para diseñarlas, reproducirlas y discutir las. La plataforma sentó las bases para la próxima generación de optimización de lípidos ionizables y la eventual consolidación de la arquitectura de nanopartículas lipídicas de cuatro componentes que define el campo hoy en día.

4. La maduración de la plataforma: La arquitectura de cuatro componentes de las nanopartículas lipídicas

Basándose en las lecciones de SALP, DODAP y SNALP, e informada por una comprensión cada vez más mecanicista de cómo la química de los lípidos rige el comportamiento de las partículas *in vivo*, el

campo convergió a finales de la década de 2000 y principios de la de 2010 en lo que ahora se reconoce como la arquitectura estándar de nanopartículas lipídicas de cuatro componentes (Zhang et al., 2025). Esta arquitectura, que comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar, colesterol y un lípido modificado con polietilenglicol (PEG), no debe entenderse como una receta de formulación arbitraria, sino que se trata de un sistema cooperativo cuidadosamente diseñado en el que cada componente realiza una función distinta e interdependiente.

Permítanme describir cada componente por separado, ya que se trata de un asunto técnico en el cual la precisión es fundamental para lograr una comprensión profunda.

El ***lípido ionizable*** es el núcleo funcional de la partícula. Presenta la carga positiva necesaria para la encapsulación de ácidos nucleicos en condiciones de ensamblaje ácido, y es principalmente responsable de los efectos de esponja de protones o desestabilización de la membrana que facilitan la salida endosomal una vez que la partícula ha sido captada por una célula. Como he descrito en relación con DODAP y DLinDMA, el lípido ionizable es sensible al pH: catiónico en condiciones ácidas y mayoritariamente neutro a pH fisiológico. La selección y optimización del lípido ionizable —particularmente la ingeniería de su pKa, la geometría de su cola hidrofóbica y su biodegradabilidad— ha sido la línea de investigación más intensamente seguida en la química de las nanopartículas lipídicas (Brimacombe et al., 2025).

El ***lípido auxiliar*** — típicamente un fosfolípido como DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina) o DOPE (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina)— contribuye a la estabilidad estructural e influye en la organización de la membrana. Su elección afecta el comportamiento de empaquetamiento de la mezcla lipídica y puede influir en las propiedades fusogénicas de la partícula, especialmente en su capacidad para romper las membranas endosomales (Hald Albersen et al., 2022; Hussain et al., 2025).

El ***colesterol*** ha sido un componente de las formulaciones basadas en lípidos desde los primeros trabajos sobre liposomas. En las nanopartículas lipídicas, el colesterol contribuye a la integridad de la

membrana, regula la fluidez e influye en la robustez de las partículas durante el almacenamiento y la circulación *in vivo*. Su inclusión también parece influir en la captación celular a través de interacciones con vías relacionadas con las lipoproteínas, particularmente en el hígado, lo cual es relevante para la biodistribución de las nanopartículas lipídicas administradas sistémicamente (Hald Albertsen et al., 2022; Wang et al., 2026).

El *lípidio modificado con PEG* —en el que una cadena polimérica de polietilenglicol está conjugada a un anclaje lipídico— cumple múltiples funciones. Lo más importante es que proporciona estabilización estérica de la superficie de la partícula, previniendo la agregación durante la preparación, el almacenamiento y la circulación (Tenchov et al., 2023). También reduce la opsonización, proceso por el cual las proteínas séricas marcan las partículas para su eliminación inmunitaria, prolongando así, el tiempo de circulación. Sin embargo, la PEGilación también limita la captación celular y la evasión endosomal hasta cierto punto, razón por la cual el contenido de lípidos PEGilados se equilibra cuidadosamente en formulaciones optimizadas, y por ello, los lípidos PEGilados con conectores escindibles han despertado un creciente interés en la investigación (Zhang et al., 2025).

La idea crítica codificada en esta arquitectura de cuatro componentes es que el rendimiento de las nanopartículas lipídicas es una propiedad a nivel de sistema. El lípidio ionizable por sí solo no determina la eficiencia de transfección; tampoco lo hace ningún componente individual de forma aislada. Es el efecto combinado del pKa del lípidio ionizable, la contribución estructural del lípidio auxiliar, la influencia de ordenamiento de membrana del colesterol y la estabilización coloidal del PEG lo que determina cómo se ensambla una partícula, circula, se distribuye entre los órganos, entra en las células, escapa de los endosomas y, en última instancia, cede su carga (Zhang et al., 2025). El campo avanzó al comprender esta interdependencia en lugar de optimizar cada variable por separado, y ese cambio conceptual, del pensamiento de una sola variable al diseño a nivel de sistema, es uno de los desarrollos intelectuales más importantes en la historia de la ciencia de las nanopartículas lipídicas.

5. La producción como variable científica

Antes de profundizar en los mecanismos y las aplicaciones biomédicas, me gustaría abordar una dimensión de la historia de las nanopartículas lipídicas que, a menudo, se subestima en literatura científica: la fabricación. La historia de las nanopartículas lipídicas no puede entenderse completamente sin prestar atención a la evolución de sus métodos de producción, ya que la tecnología de fabricación determinó qué formulaciones eran científicamente factibles y cuáles de ellas resultaban viables desde el punto de vista traslacional (McMillan et al., 2024; Hong Hoang et al., 2026).

Las primeras formulaciones basadas en lípidos se prepararon mediante procesos adaptados de la tecnología clásica de liposomas (Lombardo and Kiselev, 2022): hidratación de película fina, extrusión a través de membranas de policarbonato para controlar el tamaño y sonicación en baño. Estos métodos fueron funcionales a escala de laboratorio, pero presentaron barreras significativas para la reproducibilidad y el escalado. Estos procesos, altamente dependientes de la intervención del operador, generaban poblaciones de partículas lipídicas con amplias distribuciones de tamaño que complicaban, tanto la interpretación farmacocinética como la caracterización regulatoria.

El cambio hacia enfoques de mezcla rápida —ejemplificado por el proceso de mezcla en tubo en T de la era SNALP y posteriormente por dispositivos de mezcla microfluídica y sistemas de mezcla por chorro impactante— abordó muchas de estas limitaciones directamente. La mezcla rápida controlada permite el ensamblaje de partículas lipídicas en condiciones donde la cinética de nucleación y crecimiento de las partículas puede regularse con mayor precisión controlando los caudales, las energías de mezcla y la composición del disolvente en el punto de mezcla. El resultado es generalmente una población de partículas más monodispersa con propiedades fisicoquímicas más reproducibles (Xu et al., 2026).

La Figura 2 resume los avances en la fabricación de nanopartículas lipídicas.

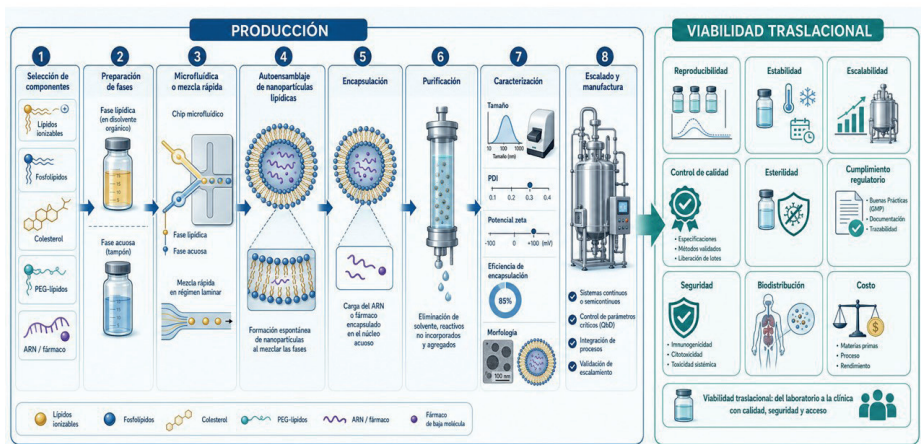


Figura 2. Tecnología de producción de formulaciones de nanopartículas lipídicas y su viabilidad traslacional.

En el contexto regulatorio y traslacional, la consistencia del lote es un requisito fundamental. Una formulación que ofrece excelente potencia en un lote y baja potencia en otro no es una plataforma terapéutica viable, independientemente de su sofisticación molecular. El desarrollo de procesos de fabricación que pudieran garantizar un tamaño de partícula reproducible, una eficiencia de encapsulación constante y una composición lipídica uniforme entre lotes —y, en última instancia, a escala industrial— fue, por lo tanto, una condición habilitadora para la traslación clínica, no una consideración secundaria. La preparación para la fabricación forma parte fundamental de la historia de las nanopartículas lipídicas, ya que determinó qué plataformas lograron sobrevivir la transición desde el laboratorio académico hasta el desarrollo farmacéutico industrial.

Los desarrollos más recientes en esta área, incluidos los marcos de calidad por diseño para la producción de nanopartículas lipídicas, la fabricación microfluídica de flujo continuo y las tecnologías analíticas de procesos avanzadas, representan la continuación del mismo imperativo subyacente: hacer del ensamblaje de partículas un proceso controlado, predecible y escalable (Xu et al., 2026). La historia de las nanopartículas lipídicas es, en este sentido, también la historia de la resolución de la reproducibilidad del proceso.

6. Maduración mecánica: pKa, corona proteica, biodistribución y escape endosomal

Con la arquitectura de cuatro componentes establecida y los métodos de fabricación mejorados, el campo entró en un período de profunda investigación mecanicista. Este período, que abarca aproximadamente desde mediados de la década de 2000 hasta la de 2010, se caracteriza por una comprensión progresiva de cómo las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas lipídicas se traducen en comportamiento *in vivo* —y cómo ese comportamiento puede modularse racionalmente (Mo et al., 2026).

El pKa del lípido ionizable ha surgido como uno de los parámetros individuales más importantes en la biología de las nanopartículas lipídicas. No es simplemente un descriptor químico, sino que puede considerarse un predictor del comportamiento biológico en múltiples niveles de organización (Carpenter et al., 2025).

El pKa del lípido ionizable influye en la carga superficial de la partícula ensamblada a pH fisiológico. Las partículas con lípidos ionizables cuyo pKa es muy inferior a 7,4 tendrán poca carga superficial neta en el torrente sanguíneo, lo que reduce las interacciones con las proteínas séricas, particularmente las opsoninas, y ralentiza la eliminación mediada por el sistema inmunitario. Por el contrario, las partículas con valores de pKa aparente más altos tendrán mayor carácter catiónico en condiciones fisiológicas, con consecuencias predecibles para la adsorción de proteínas y la activación del complemento.

Este parámetro también determina el grado de protonación que ocurre dentro del ambiente ácido del endosoma — típicamente pH 5.0 a 6.5 — después de la captación celular. Se cree que la protonación suficiente dentro de este compartimento impulsa la disrupción de la membrana endosomal, ya sea a través de un mecanismo de esponja de protones o mediante la inducción de fases lipídicas hexagonales invertidas que perturban físicamente la bicapa lipídica de la membrana. Este proceso — la evasión endosomal — es uno de los desafíos más importantes en la administración de ácidos nucleicos, y está directamente relacionado con el pKa del componente ionizable (Zhang et al., 2025).

Estudios de optimización empírica han establecido que los lípidos ionizables con valores de pKa aparentes en el rango de aproximadamente 6.2 a 6.8 tienden a un mejor rendimiento en términos de la compensación entre la reducción de la toxicidad a pH fisiológico y la actividad endosomal suficiente para una liberación eficiente de la carga (Carpenter et al., 2025). Esta ventana es lo suficientemente estrecha como para que la ingeniería de pKa sea un ejercicio de precisión en lugar de una exploración amplia.

Una segunda idea mecanicista que ha transformado el campo es el concepto de la corona proteica (Corbo et al., 2016). Cuando las nanopartículas lipídicas entran en el torrente sanguíneo, no circulan como partículas desnudas, ya que en cuestión de segundos después de la exposición al plasma, una capa de proteínas séricas se adsorbe en la superficie de la partícula, constituyendo una estructura conocida como corona proteica. La composición de esta corona depende de la carga superficial de la partícula, su tamaño, composición lipídica y estado de PEGilación, e influye significativamente en el comportamiento biológico posterior de la partícula.

La corona proteica es, en un sentido real, la identidad *in vivo* de la partícula, distinta de su identidad *in vitro* diseñada. Determina con qué tipos de células interactúa la partícula, qué vías de captación mediadas por receptores se activan, con qué rapidez se elimina y dónde se distribuye. Para las nanopartículas lipídicas destinadas a la administración hepática, la adsorción de apolipoproteína E (ApoE) en la superficie de la partícula facilita la captación por los hepatocitos a través de la endocitosis mediada por el receptor de lipoproteínas de baja densidad, un mecanismo que explica, en parte, por qué el hígado ha sido históricamente el principal órgano de acumulación de las nanopartículas lipídicas administradas sistémicamente (Carpenter et al., 2025).

Las implicaciones prácticas de la corona proteica son sustanciales (Corbo et al., 2016): la optimización *in vitro* de una formulación no garantiza el rendimiento *in vivo*, ya que el contexto biológico añade una capa proteica dinámica ausente durante las pruebas de laboratorio. Esto ha motivado el interés en diseñar nanopartículas lipídicas cuya composición de corona pueda ser controlada o predecible, y en

desarrollar sistemas de ensayo *ex vivo* que reproduzcan, de manera más fidedigna, los entornos de unión de proteínas *in vivo*.

La evasión endosomal, citada anteriormente, merece un énfasis directo como un desafío mecánico. Las estimaciones actuales sugieren que la fracción de la carga de ácido nucleico endocitada que escapa del compartimento endosomal para llegar al citoplasma —donde puede interactuar con los ribosomas o la maquinaria de edición genética— representa un porcentaje muy bajo de la dosis total internalizada. El resto se degrada dentro de la vía endo-lisosomal. Esto significa que las mejoras en la potencia de administración a menudo reflejan mejoras en la eficiencia de escape endosomal en lugar de favorecer únicamente la captación celular. El endosoma es donde se decide de manera más crítica el destino biológico de la carga terapéutica, y gran parte del esfuerzo continuo en el diseño de lípidos ionizables, la selección de lípidos auxiliares y la optimización de la formulación se dirige a mejorar la eficiencia de este paso, minimizando la toxicidad celular que puede acompañar a la química de los lípidos activos en la membrana.

La Figura 3 ilustra el mecanismo de acción de las nanopartículas lipídicas usadas en terapia génica, destacando la contribución del pKa, corona proteica, biodistribución y escape endosomal.

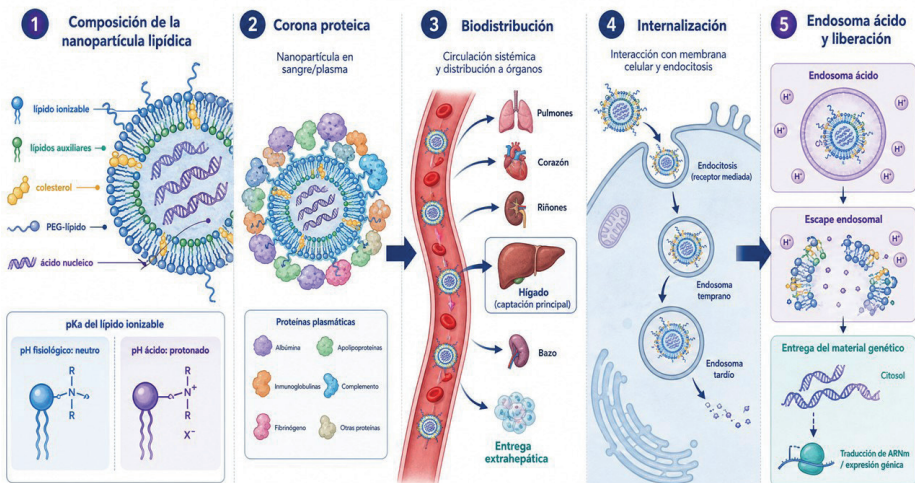


Figura 3. Mecanismo de acción de las nanopartículas lipídicas usadas en la terapia génica - pKa, Corona proteica, Biodistribución y Escape endosomal.

Una nanopartícula lipídica se diseña en el laboratorio, pero adquiere su identidad biológica *in vivo*. La brecha entre estas dos identidades —entre la partícula diseñada y la condicionada biológicamente— es la frontera mecanicista que el campo aún trabaja activamente para cerrar.

7. Punto de inflexión clínico y traslacional: De plataforma a modalidad aprobada

El marco de la historia de las nanopartículas lipídicas alcanza un punto de inflexión reconocible cuando consideramos la transición de la tecnología de plataforma académica a la aprobación regulatoria y el uso clínico. Esta transición es históricamente trascendental precisamente porque confirma que lo que se demostró en entornos de laboratorio y preclínicos podría realizarse a escala poblacional, con una seguridad aceptable y una fabricación reproducible.

Las nanopartículas lipídicas son reconocidas actualmente como vectores derivados de liposomas clínicamente maduros, y han logrado la validación regulatoria, incluida la aprobación de la FDA, en el contexto de la administración de vacunas de ARN (Zhang et al., 2025). Este es un hito que debe entenderse claramente: no surgió de repente. Fue la culminación de décadas de progreso iterativo en las áreas descritas: química de lípidos ionizables, ingeniería de fabricación, comprensión mecanicista y desarrollo traslacional.

La aprobación de las vacunas de ARN mensajero formuladas con nanopartículas lipídicas llevó la plataforma a la visibilidad global de una manera que ninguna aplicación terapéutica anterior había logrado. Por primera vez, se fabricaron y administraron en todo el mundo miles de millones de dosis de una formulación de nanopartículas lipídicas en un corto espacio de tiempo. Este no fue solo un logro de salud pública; fue una demostración de escalabilidad de fabricación y viabilidad logística que ninguna publicación académica o estudio preclínico podría haber proporcionado. Validó la robustez de la plataforma en las condiciones del mundo real más exigentes presentadas hasta ahora. Sin embargo, y este punto es crucial, la era de las vacunas no creó la plataforma nanopartículas lipídicas: La demostró!

Los fundamentos científicos de las formulaciones aprobadas se remontan directamente a los métodos de ensamblaje de la era SNALP, la química lipídica ionizable inspirada en D_{Lin}DMA, la lógica arquitectónica de cuatro componentes y la comprensión mecanicista de la salida endosomal impulsada por el pKa, que se había construido durante las dos décadas anteriores. La pandemia reveló el poder práctico de una plataforma que la comunidad científica había construido pacientemente durante años.

8. Principales aplicaciones biomédicas: terapias y vacunas de ARN

Habiendo descrito la transición histórica y clínica, pasemos a las aplicaciones biomédicas contemporáneas de las nanopartículas lipídicas, comenzando con el área donde la plataforma ha demostrado la mayor madurez clínica: la terapéutica y las vacunas de ARN.

¿Por qué las nanopartículas lipídicas son excepcionalmente adecuadas para transportar ARN?

El ARN mensajero es, en muchos aspectos, una carga ideal para la plataforma nanopartículas lipídicas. Es lo suficientemente grande como para requerir una partícula protectora para la administración sistémica, lo suficientemente frágil como para exigir una encapsulación eficiente y lo suficientemente estructurado como para que su encapsulación en condiciones ácidas se beneficie directamente de la química de lípidos ionizables descrita. Una vez es cedido al citoplasma, el ARNm se une directamente a los ribosomas —sin entrar en el núcleo— y puede dirigir la producción de prácticamente cualquier proteína cuya secuencia pueda codificarse en la hebra de ARN.

Esta versatilidad molecular, combinada con la capacidad de la plataforma nanopartículas lipídicas para proteger y administrar el ARNm con alta eficiencia, ha convertido la combinación ARNm con nanopartículas lipídicas en el formato dominante para un tipo de terapias de ácidos nucleicos en rápida expansión (Zhang et al., 2025). La arquitectura del vehículo permanece esencialmente constante incluso a medida que cambia la carga de ARNm, lo que significa que el desa-

rollo de la plataforma y el desarrollo de la carga están, en gran medida, desacoplados. Un nuevo antígeno vacunal, una nueva proteína terapéutica o una nueva secuencia reguladora de genes pueden, en principio, formularse para su administración mediante nanopartículas lipídicas sin rediseñar el vehículo desde cero.

La aplicación de nanopartículas lipídicas para la administración de vacunas de ARN ha sido la manifestación pública más trascendente de la versatilidad de esta plataforma. El ARNm que codifica antígenos formulados en nanopartículas lipídicas puede provocar respuestas inmunitarias humorales y celulares sólidas, y las propias nanopartículas lipídicas contribuyen con un efecto similar al de un adyuvante a través de la activación de la inmunidad innata. La plataforma puede adaptarse relativamente rápido a nuevos objetivos antigénicos, una propiedad de considerable importancia estratégica para la preparación ante pandemias y para el desarrollo de vacunas contra patógenos con proteínas de superficie altamente variables.

El despliegue clínico de las vacunas de ARNm también ha tenido importantes consecuencias institucionales: estandarizó las expectativas en torno a la calidad de la formulación, el almacenamiento en cadena de frío y la caracterización regulatoria de los productos basados en nanopartículas lipídicas. Esta estandarización, aunque en algunos aspectos exigente, crea un marco dentro del cual se pueden desarrollar aplicaciones futuras de manera más eficiente.

Más allá de las vacunas, se están investigando terapias de ARN formuladas con nanopartículas lipídicas en una variedad de indicaciones, incluyendo inmunoterapia contra el cáncer, enfermedades metabólicas raras, afecciones cardiovasculares y enfermedades infecciosas. En cada uno de estos contextos, la plataforma de nanopartículas lipídicas ofrece la ventaja principal de proteger y transportar una carga de ARN que no puede llegar a su objetivo sin un vehículo, mientras que la carga de ARNm o ARN pequeño proporciona la especificidad terapéutica.

9. Terapia Génica y Edición del Genoma: Nanopartículas lipídicas en la Era de la Edición

La aplicación de nanopartículas lipídicas se extiende desde la administración de ARN hasta el campo emergente de la edición genómica. Esta es, en muchos aspectos, la frontera hacia la que ha estado avanzando el campo: la posibilidad de liberar componentes que puedan realizar cambios específicos y heredables en el genoma de las células diana en un organismo vivo, utilizando una partícula no viral que evita la inmunogenicidad y los riesgos de integración asociados con los vectores virales.

Los sistemas CRISPR-Cas han transformado el panorama teórico de la medicina genómica, pero su traducción clínica depende críticamente de la administración (Figura 4). Para aplicaciones *in vivo* —donde la edición génica debe ocurrir dentro de las células de un paciente vivo— el desafío de la administración es elevado. Los vectores virales, particularmente los virus adenoasociados, han sido la modalidad de administración *in vivo* dominante para las terapias génicas, pero conllevan limitaciones bien conocidas, incluyendo el costo de fabricación, la inmunogenicidad, la capacidad de carga limitada y los riesgos asociados con la expresión persistente o la integración genómica de secuencias virales.

Las nanopartículas lipídicas ofrecen una alternativa convincente para ciertas modalidades de edición. Pueden administrar ARNm que codifica nucleasas Cas o editores de bases, junto con ARN guía o cualquier otro componente de ARN necesario para el sistema de edición, como un paquete transitorio que no se integra en el genoma y que se elimina a medida que se metabolizan los componentes lipídicos. Este perfil de expresión transitoria es particularmente atractivo para aplicaciones donde la expresión permanente de Cas es innecesaria o indeseable, y donde se espera que un solo tratamiento o un número limitado de ellos logren una corrección genómica duradera (Zhang et al., 2025).

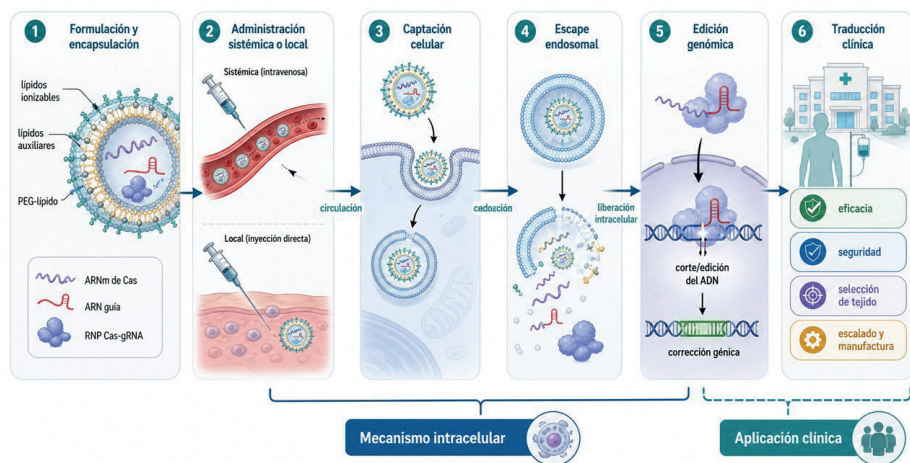


Figura 4. Nanopartículas lipídicas: la edición CRISPR-Cas y su traducción clínica.

Las nanopartículas lipídicas han sido descritas en revisiones traslacionales recientes como portadores no virales preferidos o líderes para la administración *in vivo* de editores de bases, una caracterización que refleja tanto la madurez de la plataforma como la inadecuación de la mayoría de los enfoques no virales alternativos para la administración sistémica de grandes cargas de ácidos nucleicos (Zhang et al., 2025). Los sistemas de edición de bases y edición principal, en particular, requieren la cesión de moléculas de ARNm grandes que codifican maquinaria proteica compleja, y la experiencia de la plataforma de nanopartículas lipídicas con la cesión de ARNm se traduce directamente en una ventaja para estas aplicaciones.

Es importante señalar que las diferentes modalidades de edición imponen exigencias distintas al vehículo de cesión de fármacos. La edición clásica con la nucleasa Cas9, la edición de bases y la edición principal difieren en el tamaño y la composición de la carga útil administrada, en los requisitos de tiempo para la expresión intracelular y en los niveles umbral de actividad necesarios para un resultado de edición significativo. La formulación de nanopartículas lipídicas deberá optimizarse para cada uno de estos requisitos específicos de modalidad, y esta presión de optimización mantiene la ciencia de la administración evolucionando activamente incluso a medida que ma-

dura la biología de la edición.

El aspecto crucial es que la edición del genoma ha intensificado dramáticamente las exigencias impuestas al vehículo de administración. Cuando el concepto terapéutico en sí mismo es una alteración molecular precisa —un cambio de un solo nucleótido, una delección definida o una modificación epigenética— las consecuencias de la administración fuera del objetivo o la expresión variable son correspondientemente graves. Esto ejerce una presión extraordinaria sobre el diseño de las nanopartículas lipídicas para la precisión: no solo en términos de protección de la carga y escape endosomal, sino también en términos de selectividad de órganos y tipos celulares, consistencia de la dosis y seguridad a nivel de células individuales.

10. Ampliación de las indicaciones

Una de las direcciones más llamativas en la investigación sobre nanopartículas lipídicas en los últimos tiempos implica la extensión de la administración sistémica de ARNm cargado en nanopartículas lipídicas a ventanas biológicas que habrían parecido extraordinariamente ambiciosas incluso hace una década: el organismo fetal y neonatal. Estas investigaciones sirven como una ilustración tanto de la flexibilidad como de las limitaciones actuales de la plataforma de nanopartículas lipídicas, y vale la pena examinarlas con cierto detalle porque revelan la promesa de la plataforma en entornos donde ninguna otra modalidad terapéutica ha establecido aún un alcance comparable.

Un estudio reciente investigó la administración sistémica de ARNm en nanopartículas lipídicas en un modelo de ratón de atrofia muscular espinal, administrando carga terapéutica a sujetos fetales y neonatales (Carpenter et al., 2025). El estudio reportó varios hallazgos significativos. La administración de ARNm en nanopartículas lipídicas mejoró la supervivencia en el modelo de la enfermedad, un resultado funcionalmente significativo que establece el potencial terapéutico básico del enfoque en este contexto de desarrollo. La expresión de la proteína diana aumentó en el tejido hepático, lo que concuerda con las preferencias de biodistribución conocidas de las nanopartículas lipídicas administradas sistémicamente.

Sin embargo, el estudio también documentó una limitación: la edición o expresión en tejidos relacionados con el sistema nervioso central, incluida la médula espinal, era limitada. Este hallazgo es consistente con la dificultad bien documentada de lograr la penetración en el SNC de nanopartículas lipídicas administradas sistémicamente, e indicaría que la plataforma nanopartículas lipídicas, en su forma actual, no es un vehículo de administración universalmente aplicable. Su biodistribución se rige por los mismos factores fisicoquímicos —pKa de lípidos ionizables, composición de la corona proteica, tamaño de partícula y estado de PEGilación— que la hacen excepcionalmente eficaz para la administración hepática pero menos eficaz para los tejidos protegidos por barreras estrechamente reguladas.

Los estudios en contextos fetales y neonatales no son meras demostraciones técnicas. Revelan la variedad de entornos biológicos en los que se espera que funcionen las nanopartículas lipídicas, y exponen cómo la corona proteica y el comportamiento de biodistribución de dichos sistemas pueden diferir en organismos con distintas composiciones séricas, barreras orgánicas en desarrollo y sistemas inmunitarios inmaduros (Carpenter et al., 2025). El hecho de que se estén llevando a cabo tales estudios demuestra una considerable confianza en la plataforma, mientras que la evidencia de sus éxitos y limitaciones es una clara señal de madurez científica.

La importancia histórica reside no solo en los éxitos logrados, sino en la creciente gama de contextos fisiológicos en los que las nanopartículas lipídicas se están evaluando sistemáticamente. Cada nuevo contexto expone nuevas variables biológicas, exige nuevas adaptaciones de formulación y contribuye a una comprensión cada vez más profunda de lo que puede y no puede hacer la plataforma.

11. Direccionamiento extrahepático: La próxima gran frontera

Esto lleva a lo que quizás sea el desafío más perseguido en la investigación contemporánea sobre nanopartículas lipídicas: la administración confiable, racional y selectiva a órganos más allá del hígado. Esto representa una frontera en lugar de un problema resuelto, porque

sigue siendo precisamente eso: un área de investigación activa donde se han logrado importantes avances, pero donde aún no se han alcanzado completamente los principales hitos traslacionales. La Figura 5 ilustra ejemplos de direccionamiento extrahepático de nanopartículas lipídicas usadas para terapia génica.

La predilección hepática de las nanopartículas lipídicas administradas sistémicamente no es una elección de diseño; es un resultado predeterminado de la fisicoquímica de las partículas que interactúa con la biología del sistema circulatorio. Los hepatocitos son fenestrados —accesibles a través de huecos en el endotelio del sinusoides hepático— y expresan altos niveles de receptores de lipoproteínas, particularmente el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) y la proteína 1 relacionada con el receptor de LDL, que se unen a las nanopartículas lipídicas decoradas con apolipoproteína E (ApoE) con alta afinidad. El hígado es, por lo tanto, el camino de menor resistencia para las nanopartículas circulantes del tamaño y la química superficial típicos de las formulaciones convencionales de nanopartículas lipídicas.

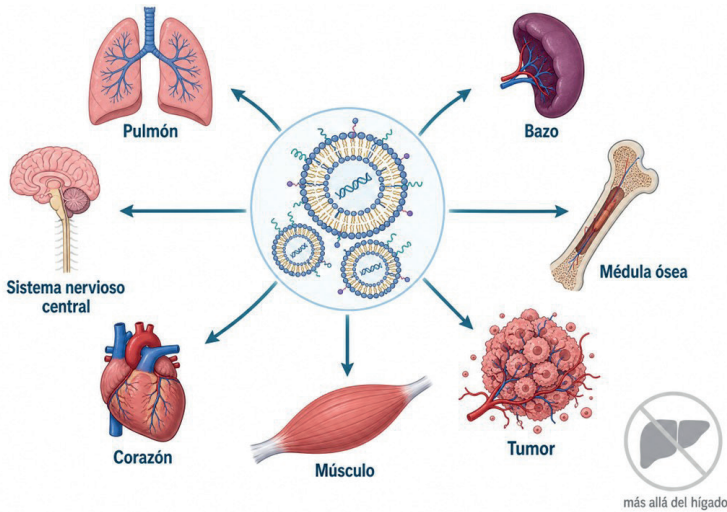


Figura 5. Ejemplos de direccionamiento extrahepático de nanopartículas lipídicas usadas en terapia génica.

Para muchas aplicaciones terapéuticas, el tropismo hepático es ventajoso: una gran parte de las enfermedades metabólicas hereditarias, incluidas las que afectan el metabolismo del colesterol, la producción de factores de coagulación y ciertos trastornos de almacenamiento lisosomal, implican disfunción hepática. Las nanopartículas lipídicas han demostrado una eficacia preclínica y clínica convincente en estos contextos. Pero para las enfermedades pulmonares, del sistema nervioso central, musculares, del microambiente tumoral o del sistema inmunitario, la acumulación hepática representa una ineficacia en la administración y una posible toxicidad.

El enfoque que ha atraído la mayor atención investigadora para la focalización extrahepática implica el diseño racional del componente lipídico ionizable para modular la biodistribución de la partícula resultante. Esto se puede lograr a través de varias estrategias químicas (Zhang et al., 2026).

La incorporación de enlazadores éster de β -propionato biodegradables en la estructura lipídica ionizable puede modificar la cinética de degradación de las partículas, reducir la acumulación hepática y alterar la corona proteica favoreciendo la captación por tipos celulares no hepáticos específicos. La modulación de la cola hidrofóbica —incluida la introducción de patrones específicos de ramificación de la cadena— afecta la geometría molecular del lípido y, por lo tanto, la organización estructural de la partícula ensamblada, con consecuencias posteriores para la biodistribución. Las alteraciones en el grupo de cabeza polar del lípido ionizable pueden desplazar el pKa, la carga superficial aparente a pH fisiológico y la especificidad de la adsorción de proteínas, lo que contribuye a la selectividad de órganos y tipos celulares (Zhang et al., 2026).

Estas estrategias de diseño han arrojado resultados alentadores en modelos preclínicos. Por ejemplo, se ha informado que el diseño racional de lípidos ionizables mejora la administración a órganos extrahepáticos, incluidos los pulmones y el bazo, y candidatos lipídicos específicos han demostrado mejoras sustanciales en la selectividad en estos sistemas de órganos (Zhang et al., 2026). En este contexto, el lípido A3T2C7 (también designado CP-LC-1495) ha sido reportado en la literatura como un ejemplo de lípido ionizable diseñado racional-

mente que logra un alto rendimiento selectivo, aunque instaría a que cualquier valor numérico exacto asociado con dicho candidato sea verificado contra la fuente primaria antes de ser citado en contextos académicos formales, ya que tales métricas son altamente dependientes del ensayo y del modelo.

Desde una perspectiva histórica y conceptual, la búsqueda de la focalización extrahepática representa una continuación directa de la lógica fundamental del campo. Cada avance importante de las nanopartículas lipídicas ha sido, en esencia, una respuesta a una limitación de administración: la fragilidad de los ácidos nucleicos se afrontó mediante la encapsulación; la impermeabilidad de la membrana se superó mediante la química de lípidos ionizables; el atrapamiento endosomal se resolvió mediante la ingeniería de pKa y la selección de lípidos auxiliares; mientras que, la toxicidad se minimizó mediante el rediseño de lípidos ionizables. La focalización extrahepática aborda la limitación de la especificidad involuntaria de órganos, es decir, el hecho de que la biología del sistema circulatorio impone sus propias preferencias de administración independientemente de la intención terapéutica.

La selectividad de órganos es ahora uno de los principales puntos de referencia para el diseño de nanopartículas de próxima generación. La capacidad de este campo de investigación para lograrlo a través de la química racional, en lugar de la conjugación de ligandos o entidades de direccionamiento que añaden complejidad de fabricación será un factor decisivo para determinar el futuro rango de aplicaciones de las nanopartículas lipídicas.

12. Seguridad, inmunología y complejidad regulatoria

Tras analizar la evolución de la plataforma desde sus orígenes hasta sus ambiciones actuales, corresponde ahora examinar los desafíos persistentes que han marcado su trayectoria: la seguridad, la inmunogenicidad y la complejidad regulatoria. Estos obstáculos no son preocupaciones nuevas - estaban ya presentes en los estudios pioneros con lípidos catiónicos - y no han sido resueltas por completo por ninguno de los avances en la formulación descritos hasta el momento.

El comportamiento inmunológico de las nanopartículas lipídicas es complejo y bidireccional. En el contexto de las vacunas, cierto grado de activación inmunitaria innata es beneficioso, ya que contribuye a las propiedades adyuvantes de la formulación y potencia la respuesta inmunitaria adaptativa buscada. En el contexto de la administración terapéutica - donde el objetivo es el silenciamiento génico específico, el reemplazo de proteínas o la edición del genoma en lugar de la estimulación inmunitaria -, la misma activación inmunitaria innata puede constituir un obstáculo. Puede causar reactividad en el sitio de inyección, respuestas inflamatorias sistémicas y, en los casos más graves, reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el complemento (Zhang et al., 2026).

El lípido ionizable constituye el principal componente inmunogénico de la mayoría de las formulaciones de nanopartículas lipídicas. Su carga positiva en condiciones ácidas, junto con los patrones moleculares lipídicos que presenta ante los receptores de reconocimiento inmunitario, puede desencadenar vías de detección inmunitaria innata, como la activación de los receptores Toll-like. Esto ha impulsado una inversión significativa en investigación para el diseño de lípidos ionizables inmunológicamente “silenciosos”, moléculas que conservan su potencia de administración minimizando, al mismo tiempo, la activación de la respuesta inmunitaria.

La acumulación hepática de los componentes de las nanopartículas lipídicas plantea dos limitaciones distintas. Primera, las concentraciones elevadas de lípidos en el hígado pueden inducir estrés hepático o alterar los niveles de enzimas hepáticas, particularmente con dosis repetidas. Segunda, los lípidos ionizables que no se eliminan eficientemente del tejido hepático, pueden acumularse con dosis sucesivas, causando toxicidad potencial a largo plazo. Esto ha motivado el desarrollo de lípidos ionizables biodegradables: formulaciones en las que la columna vertebral lipídica contiene enlaces éster u otros enlaces hidrolizables que permiten que el lípido sea metabolizado y eliminado tras la liberación de la carga (Zhang et al., 2026).

La biodegradabilidad de los materiales que promueven la salida endosomal es una preocupación relacionada. La misma química lipídica que interrumpe las membranas endosomales para liberar la carga te-

rapéutica también puede interactuar con las membranas celulares de manera más amplia, y la persistencia de estos materiales dentro de las células o tejidos podría tener consecuencias difíciles de predecir a partir de estudios de toxicología de dosis única.

Desde una perspectiva regulatoria, la maduración de la plataforma nanopartículas lipídicas ha elevado el listón de las expectativas de caracterización. Las agencias reguladoras han desarrollado guías cada vez más específicas para la caracterización de productos farmacéuticos de nanopartículas lipídicas, incluyendo requisitos para la distribución del tamaño de las partículas, el índice de polidispersidad, la eficiencia de encapsulación, la identidad y pureza de los lípidos, la integridad del ARN y la esterilidad. La demostración de que un producto cumple con estos estándares —no solo en un lote único, sino de manera consistente a lo largo del proceso de producción— es, en sí misma, un logro científico, que requiere química analítica sofisticada y control de procesos.

La ciencia regulatoria es parte de la historia de las nanopartículas lipídicas porque determina qué formulaciones logran durabilidad clínica. Una formulación que funciona brillantemente en estudios preclínicos, pero no puede ser caracterizada o fabricada según los estándares regulatorios, no llegará a los pacientes. La intersección de la fabricación, la química analítica y la ciencia regulatoria no es, por lo tanto, periférica en la historia de las nanopartículas lipídicas, sino que es constitutiva de ella.

13. Síntesis historiográfica: ¿Qué nos enseña la historia de las nanopartículas lipídicas sobre la innovación biomédica?

Permítanme ahora apartarme de los detalles específicos de la ciencia de las nanopartículas lipídicas y ofrecer una observación sintética más amplia, que creo tiene relevancia más allá de este campo en particular.

La historia de las nanopartículas lipídicas demuestra, con inusual claridad, varios aspectos sobre la naturaleza de la innovación biomédica que son fáciles de articular, pero aparentemente difíciles de internali-

zar a nivel cultural.

Primero: Los avances traslacionales son acumulativos en lugar de singulares.

El éxito clínico de las vacunas de ARNm formuladas con nanopartículas lipídicas no fue obra de un solo laboratorio, una sola década o una sola idea conceptual. Fue la cristalización de contribuciones que abarcaron cuatro décadas: desde los primeros trabajos sobre liposomas hasta SALP, DODAP, SNALP, la arquitectura de cuatro componentes, estudios mecanicistas de pKa y escape endosomal, y desarrollo de fabricación. Atribuir este éxito a un solo momento o a un solo equipo tergiversa la realidad científica y, lo que es más importante, desvía la asignación de recursos científicos hacia la novedad a corto plazo en lugar de la inversión fundamental a largo plazo.

Segundo: Las tecnologías de plataforma surgen a través de la interacción de la química, la biología y la ingeniería.

Las nanopartículas lipídicas no se convirtieron en una plataforma traslacional solo a través de la química lipídica. Necesitaban biología celular para comprender la barrera endosomal; farmacología para entender la biodistribución y la eliminación; ingeniería de procesos para lograr la reproducibilidad de la fabricación; ciencia de formulación para equilibrar las contribuciones de cada componente y ciencia regulatoria para traducir las innovaciones de laboratorio en productos clínicamente utilizables. El progreso del campo estuvo gobernado por la subdisciplina que avanzaba más lentamente en cada etapa, razón por la cual reconocer las contribuciones de fabricación y regulación junto con la química molecular no es simplemente diplomático, sino históricamente preciso.

Tercero: Los conceptos se vuelven históricamente poderosos cuando unifican observaciones dispares.

El concepto de pKa de lípidos ionizables es un ejemplo de ello. Una vez establecido, el pKa se convirtió en una variable unificadora al conectar el comportamiento de la carga, la formación de la corona proteica, la biodistribución, la eficiencia de escape endosomal y la

toxicidad en un único marco coherente. Esta unificación conceptual aceleró la optimización racional de forma que la detección puramente empírica no habría logrado por sí sola. La misma observación se aplica al concepto de la corona proteica, una única idea que reestructuró la forma de pensar del campo sobre la relación entre el diseño de partículas y la identidad biológica *in vivo*.

Cuarto: Los hitos que definen un campo a menudo solo son reconocibles en retrospectiva.

La importancia de la química de aminor terciarias de DODAP no se entendió completamente cuando se desarrolló por primera vez SALP. La importancia de la mezcla con tubo en T en el proceso SNALP no era evidente en el momento de su introducción. El principio de que una ventana estrecha de pKa rige la potencia de administración fue el producto de años de optimización empírica antes de ser articulado como un principio de diseño. Esta claridad retrospectiva es característica de la mayoría de los avances científicos, y advierte contra la suposición de que ya se han realizado los avances más importantes en la ciencia de las nanopartículas lipídicas.

El “éxito” en la historia de las nanopartículas lipídicas no consiste únicamente en productos aprobados, sino en el establecimiento de una lógica de diseño sólida: un vocabulario de variables, un conjunto de relaciones mecanicistas y un marco de principios de traducción que el campo puede aplicar sistemáticamente a nuevos contextos terapéuticos (Figura 6). Esta lógica de diseño es el producto más duradero de la plataforma y superará cualquier formulación o aplicación individual.

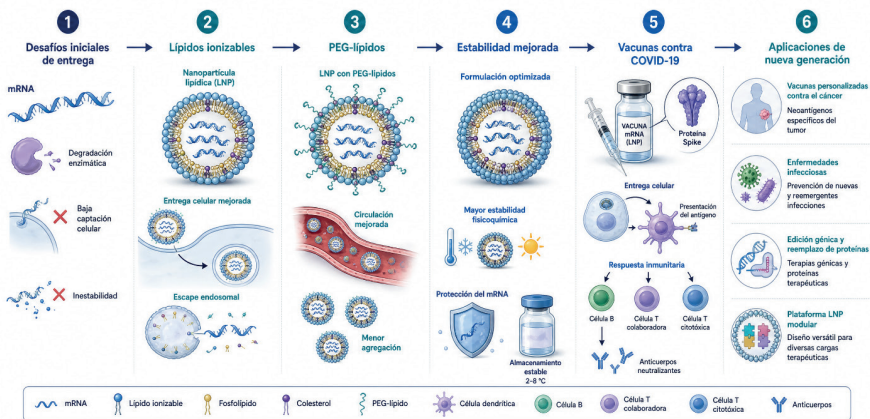


Figura 6. Evolución de las vacunas de ARNm de nanopartículas lipídicas.

14. Direcciones futuras

Si la primera era de la investigación sobre nanopartículas lipídicas se centró en si los ácidos nucleicos podían ser empaquetados y administrados, la siguiente era se pregunta dónde pueden ser administrados, con qué selectividad y con qué seguridad, abarcando toda la gama de contextos terapéuticos que la medicina exige ahora a esta plataforma. Las principales direcciones de investigación futura en el campo se pueden organizar en torno a varias prioridades interrelacionadas.

Direccionamiento (targeting) extrahepático y selectivo de células

El direccionamiento extrahepático, ya comentado anteriormente, sigue siendo uno de los desafíos más apremiantes y una de las áreas de investigación más activas. Lograr una selectividad confiable de órganos a través de la química racional —en lugar de a través de estrategias de funcionalización de superficies que complican la fabricación— requerirá una comprensión más profunda de cómo la estructura de los lípidos ionizables rige la composición de la corona proteica y, a través de la corona, la especificidad de la captación celular (Zhang et al., 2026).

Eficiencia de escape endosomal

Mejorar la eficiencia del escape endosomal sin aumentar la toxicidad

celular sigue siendo un desafío fundamental. Las nanopartículas lipídicas actuales ceden una fracción sorprendentemente pequeña de su carga al citoplasma, y el resto se degrada en la vía endo-lisosomal. Actualmente, se están investigando activamente nuevas químicas de lípidos ionizables, combinaciones novedosas de lípidos auxiliares y estrategias para la interrupción de la membrana desencadenadas por el pH que son más específicas para el compartimento endosomal.

Formulaciones inmunológicamente más silenciosas

Para aplicaciones terapéuticas que requieren dosis repetidas, como la edición genética para afecciones crónicas o las terapias de reemplazo de proteínas basadas en ARNm, reducir las propiedades inmunostimulantes de los componentes de las nanopartículas lipídicas es un objetivo importante. Lípidos ionizables biodegradables con perfiles de activación inmunitaria innata reducida, proporciones lipídicas optimizadas para minimizar la participación inmunitaria no específica y modificaciones del ARN que reducen el reconocimiento inmunitario son factores clave de esta vía de investigación.

Fabricación avanzada y Calidad por diseño

El desarrollo de enfoques de fabricación que puedan producir nanopartículas lipídicas con propiedades fisicoquímicas definidas con precisión —y que puedan mantener esta precisión desde la escala del laboratorio hasta la producción comercial— es una tecnología habilitadora para la próxima generación de terapias con nanopartículas lipídicas. Los marcos de calidad por diseño, la fabricación de flujo continuo y las tecnologías analíticas de procesos avanzadas contribuirán a que el ensamblaje de partículas sea un proceso más controlado y predecible.

Expansión a nuevos contextos terapéuticos

Más allá de las aplicaciones ya discutidas, se están explorando las nanopartículas lipídicas para la administración en el contexto de enfermedades genéticas raras, trastornos metabólicos, oncología, autoinmunidad y potencialmente plataformas terapéuticas personalizadas en las que se fabrican formulaciones específicas para cada paciente en

un plazo corto. Cada uno de estos contextos expone nuevas variables biológicas y exige nuevas adaptaciones de formulación, razón por la cual sería prematuro asumir que la plataforma nanopartículas lipídicas está completamente madura simplemente porque ha logrado la aprobación regulatoria en un área terapéutica.

El futuro de la ciencia de las nanopartículas lipídicas dependerá de la integración de la comprensión mecanicista con la ciencia de la formulación escalable, y de resistir la tentación de tratar la plataforma como un problema resuelto. Cada nueva aplicación expondrá nuevas limitaciones biológicas. Cada nueva restricción requerirá nueva química, nueva ingeniería y nueva comprensión mecanicista. Esta es la naturaleza de la ciencia de plataformas, y es lo que hace que el campo, a pesar de su considerable madurez, siga estando fundamentalmente abierto.

15. Conclusiones

Las nanopartículas lipídicas no surgieron completamente formadas como una tecnología de la era de las vacunas. Se construyeron —de forma iterativa y acumulativa a lo largo de décadas— a través de sucesivos avances en la formulación escalable, la química de lípidos ionizables, el ensamblaje de mezcla rápida, la comprensión mecanicista del comportamiento *in vivo* y la fabricación traslacional.

Los hitos de esta historia forman una secuencia coherente: los primeros sistemas de nanopartículas lipídicas antisentido escalables, SALP, que demostraron que las partículas lipídicas cargadas con ácidos nucleicos podían producirse con eficiencia de encapsulación elevada; DODAP y la aparición del pensamiento sobre lípidos ionizables, que codificó el concepto de que el comportamiento de carga sensible al pH podría conciliar la eficacia de la administración con la tolerabilidad biológica; el avance de 2005 de Jeffs y sus colegas, que introdujo SNALP, DLinDMA y el proceso de mezcla ácida rápida en tubo T, que se convirtió en una plantilla para el ensamblaje moderno de nanopartículas lipídicas; la consolidación de la arquitectura de cuatro componentes como una plataforma de administración cooperativa a nivel de sistema; la elucidación mecanicista de cómo el pKa, la corona proteica y el escape

endosomal que gobiernan conjuntamente el comportamiento *in vivo*; la maduración clínica de la plataforma y su validación regulatoria para la administración de vacunas de ARN; la actual expansión de las aplicaciones de nanopartículas lipídicas en contextos de edición genética, la administración en el período fetal y neonatal y la búsqueda del direccionamiento a órganos extrahepáticos.

Cada uno de estos hitos se construyó sobre los anteriores. Cada uno representaba una solución a un conjunto específico de restricciones de diseño. Y cada uno abrió nuevas limitaciones que la siguiente generación de la ciencia tuvo que abordar.

La historia de las nanopartículas lipídicas nos enseña que las innovaciones biomédicas más trascendentales rara vez son eventos singulares. Son el producto de un progreso sostenido, paralelo y a menudo discreto en múltiples disciplinas científicas, un progreso que se acumula durante años y décadas antes de hacerse visible en forma de producto clínico, aprobación regulatoria o intervención sanitaria mundial. Comprender esta historia no es simplemente un ejercicio académico de genealogía intelectual. Es una guía práctica sobre cómo avanza realmente la medicina basada en la ciencia, y sobre los tipos de inversiones, en tiempo, experiencia y compromiso institucional, que requieren las tecnologías transformadoras.

La historia de las nanopartículas lipídicas aún se está escribiendo. Sus próximos capítulos vendrán determinados por la capacidad del sector para armonizar la eficacia de liberación con la precisión orgánica, garantizando la seguridad y la viabilidad traslacional, y por el compromiso de la comunidad científica de continuar involucrándose en esta plataforma con la misma combinación de rigor empírico, curiosidad mecanicista y visión a largo plazo que ha hecho posible sus logros actuales.

Les agradezco su atención.

Referencias

- Bickerton, L.E., Johnson, T.G., Kerckhoffs, A., Langton, M.J., 2021. Supramolecular chemistry in lipid bilayer membranes. *Chemistry Science* 12, 11252-11274. <https://doi.org/10.1039/d1sc03545b>.
- Brimacombe, C.A., Kulkarni, J.A., Cheng, M.H.Y., An, K., Witzigmann, D., Cullis, P.R., 2025. Rational design of lipid nanoparticles for enabling gene therapies. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* 33, 101518. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2025.101518>.
- Carpenter, M.D., Kus, N., Choi, R.B., Said, H., Dumitru, A.M., Bauer, J.H., Wang, S., Luks, V., Teerdhala, S., Shah, A., Zoltick, P.W., Alameh, M.G., Peranteau, W., 2025. Systemic mRNA-LNP administration in fetuses improves survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* 33, 101599. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2025.101599>.
- Corbo, C., Molinaro, R., Parodi, A., Toledano Furman, N.E., Salvatore, F., Tasciotti, E., 2016. The impact of nanoparticle protein corona on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery. *Nanomedicine (London, England)* 11, 81-100. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.188>.
- Hald Albertsen, C., Kulkarni, J.A., Witzigmann, D., Lind, M., Petersson, K., Simonsen, J.B., 2022. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. *Advanced drug delivery reviews* 188, 114416. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114416>.
- Hermain, S., Harshitha, K.S., Naveen, N.R., 2026. Beyond chemotherapy: The rise of nucleic acid nanoformulations in personalized lung cancer therapy. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2026.04.002>.
- Hong Hoang, J., Ott, M., Samaridou, E., Beck-Broichsitter, M., Simon, J., 2026. Industrial Perspective on the Manufacturing of Lipid Nanoparticles for Nucleic Acid Delivery. *Pharmaceutics* 18, 489. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18040489>.
- Hussain, M., Muglikar, A., Brain, D.E., Plant-Hately, A.J., Liptrott, N.J., McLoughlin, D.M., Perrie, Y., 2025. Redefining LNP composition: phospholipid and sterol-driven modulation of mRNA expression and immune outcomes. *RSC Pharmaceutics* 2, 1458-

1470. <https://doi.org/10.1039/D5PM00150A>.
- Jeffs, L.B., Palmer, L.R., Ambegia, E.G., Giesbrecht, C., Ewanick, S., MacLachlan, I., 2005. A scalable, extrusion-free method for efficient liposomal encapsulation of plasmid DNA. *Pharmaceutical research* 22, 362-372. <https://doi.org/10.1007/s11095-004-1873-z>.
 - Kustrzyńska, K., Soińska, G., Skupin-Mrugalska, P., 2026. Diverse structures and shapes of lipid-based nanoparticles: Toward clinical translation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 199, 119398. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2026.119398>.
 - Lombardo, D., Kiselev, M.A., 2022. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. *Pharmaceutics* 14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>.
 - McMillan, C., Druschitz, A., Rumbelow, S., Borah, A., Binici, B., Rattray, Z., Perrie, Y., 2024. Tailoring lipid nanoparticle dimensions through manufacturing processes. *RSC Pharmaceutics* 1, 841-853. <https://doi.org/10.1039/d4pm00128a>.
 - Mo, Y., Liu, H., Keszei, A.F.A., Dai, D.L., Makky, A., Ding, L., Pan, A., Bu, J., Mazhab-Jafari, M.T., Chen, J., Zheng, G., 2026. Structural Change of ApoE-Lipid Nanoparticles Alters Receptor-Mediated Endocytosis and Induces Endosomal Disruption. *Journal of the American Chemical Society* 148, 8147-8162. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c16025>.
 - Mrksich, K., Padilla, M.S., Mitchell, M.J., 2024. Breaking the final barrier: Evolution of cationic and ionizable lipid structure in lipid nanoparticles to escape the endosome. *Advanced drug delivery reviews* 214, 115446. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115446>.
 - Sarmah, S., Baidya, S., De, M., 2025. Recent Advances in Lipid Nanoparticles: Nucleic Acid Therapeutics and Targeting Strategies. *Small* 21, e06812. <https://doi.org/10.1002/smll.202506812>.
 - Tenchov, R., Sasso, J.M., Zhou, Q.A., 2023. PEGylated Lipid Nanoparticle Formulations: Immunological Safety and Efficiency Perspective. *Bioconjugate chemistry* 34, 941-960. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00174>.
 - Trollmann, M.F.W., Böckmann, R.A., 2026. Decoding pH-Driven Phase Transition of Lipid Nanoparticles. *Small* 22, e11381. <https://doi.org/10.1002/smll.202511381>.
 - Wang, T., Li, W., Chen, J., Cheng, S., Gao, M., Jiang, C., Jiang, C., Hu, B., Sung, T.-C., Higuchi, A., 2026. Cholesterol analogs

- modulate lipid nanoparticle performance for mRNA delivery after lyophilization and enable ocular disease therapy. *Materials Today Bio* 38, 103044. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2026.103044>.
- Xu, L., Lan, Z., Zewail, M.B., Fan, Y., Zhao, C.-X., 2026. Nanoprecipitation-induced formation of nanoparticles for drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 83, 102014. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2026.102014>.
 - Yan, J., Zhang, H., Li, G., Su, J., Wei, Y., Xu, C., 2024. Lipid nanovehicles overcome barriers to systemic RNA delivery: Lipid components, fabrication methods, and rational design. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 14, 579-601. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.10.012>.
 - Yang, L., Gong, L., Wang, P., Zhao, X., Zhao, F., Zhang, Z., Li, Y., Huang, W., 2022. Recent Advances in Lipid Nanoparticles for Delivery of mRNA. *Pharmaceutics* 14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122682>.
 - Zhang, H., Li, Y., Li, J., Li, X., Li, T., 2025. Base and Prime Editing for Inherited Retinal Diseases: Delivery Platforms, Safety, Efficacy, and Translational Perspectives. *Pharmaceutics* 17. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17111405>.
 - Zhang, W., Jiang, A., Jia, B.K., Jin, Y., Chen, Y., Li, Z., Liao, Y., Zhang, H., Lin, Z., Fang, X., Wang, L., 2026. Progress in RNA-Targeted Therapeutics for Human Diseases. *MedComm* 7, e70607. <https://doi.org/10.1002/mco2.70607>.
 - Zhang, Y., Sun, C., Wang, C., Jankovic, K.E., Dong, Y., 2021. Lipids and Lipid Derivatives for RNA Delivery. *Chemistry Reviews* 121, 12181-12277. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00244>.
 - Zheng, J., Sun, Y., Shen, Y., Zhou, Z., 2025. Surface engineering of nanoparticles for precision medicine. *Precision Medicine and Engineering* 2, 100037. <https://doi.org/10.1016/j.pre-me.2025.100037>.
 - Zhu, L., Mahato, R.I., 2010. Lipid and polymeric carrier-mediated nucleic acid delivery. *Expert opinion on drug delivery* 7, 1209-1226. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.513969>.
 - Zimmer, D.N., Schmid, F., Settanni, G., 2024. Ionizable Cationic Lipids and Helper Lipids Synergistically Contribute to RNA Packaging and Protection in Lipid-Based Nanomaterials. *Journal of Physical Chemistry B* 128, 10165-10177. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c05057>.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA