

Nanorrobótica, de la ciencia ficción a las terapias dirigidas



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Autor: Celia Teresa Pozo Ramos.

Tutor: María Concepción Civera Tejuca

Convocatoria: Febrero 2018

Tabla de contenido

1. Resumen	3
2. Introducción y antecedentes	3
3. Objetivos	5
4. Material y métodos	5
5. Resultados y discusión	5
5.1 Diseño y arquitectura de los nanorrobots	6
5.1.1 Utilización del ADN en nanotecnología	7
5.2 Detección y seguimiento. Técnicas de imagen.....	8
5.3 Principales sistemas de navegación.....	9
5.3.1 Nanorrobots autónomos.....	9
5.3.2 Nanorrobots propulsados de forma externa.....	10
5.3.3 Nanorrobots remolcados por bacterias	11
5.4 Principales aplicaciones	13
5.4.1 Lucha contra el cáncer.....	13
5.4.2 Cruzando la barrera hematoencefálica	14
5.4.3 Odontología.....	15
5.4.4 Glóbulos rojos artificiales.....	15
5.4.5 Microbívoros	16
5.4.6 Diabetes	17
5.4.7 Reproducción asistida.....	17
5.4.8 Otras aplicaciones.....	17
5.5 Principales limitaciones de los nanorrobots	18
5.5.1 Fabricación a gran escala	18
5.6 Futuro de la nanorrobótica.....	19
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía.....	19

1. Resumen

Desde hace muchos años se estudian distintas técnicas que permitan la terapia dirigida del fármaco a su diana concreta. Esto evitaría problemas de toxicidad y permitiría la utilización de una dosis más pequeña, con su consecuente beneficio en seguridad, coste y eficacia.

La nanorrobótica se plantea como una solución factible, creándose agentes que navegan de forma autónoma y controlada por el torrente sanguíneo hasta alcanzar el lugar de acción.

En este trabajo se detallan los aspectos fundamentales de la nanorrobótica, desde su diseño, detección y navegación, hasta sus aplicaciones más señaladas en farmacia y medicina. Con ello se pretende conocer mejor este escenario de la nanotecnología que promete grandes avances en un futuro no tan lejano como parece.

2. Introducción y antecedentes

La nanorrobótica es un campo de la investigación muy inspirado en la imaginación de escritores y cineastas. La primera referencia de “robot” aparece en 1921 en una obra de ciencia ficción titulada “R.U.R.” (*Rossum's Universal Robots*), escrita por el autor Karel Capek, y deriva de la palabra checa “robot”, que hace referencia al trabajo duro.

Los robots inventados por Capek no eran robots como los entendemos actualmente, sino que estaban contruidos por diferentes partes de organismos biológicos. Sin embargo, el término se empezó a asociar a equipos electromecánicos dotados de inteligencia artificial capaces de realizar una variedad de funciones gracias a la programación y, también, gracias a su propia autonomía. Debido a esto, *The Robot Institute of America* define robot como “manipulador multifuncional diseñado para mover objetos gracias a movimientos programados”.

La diferencia fundamental entre aparatos electromecánicos y robots es la capacidad de adaptación de estos últimos para la realización de la operación, normalmente usando sensores. (1)

Los nanorrobots, o nanobots, son estos mismos aparatos contruidos a una escala microscópica o por componentes moleculares. Tienen un diámetro entre 0,5 y 3 micrómetros y están hechos por componentes de 1 a 100 nanómetros. Su componente primario es el carbono en forma de diamante o fullereno. (2,3)

Estos agentes pueden utilizarse en nanomedicina, que se define como la ciencia de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, preservando y mejorando la salud humana, que usa partículas en nanoescala y herramientas moleculares. Los nanorrobots pueden mejorar la eficacia, la precisión y la velocidad de los futuros tratamientos médicos mientras reducen el riesgo, el coste y la invasión. Esto es así debido a su capacidad de programación, que permite a los clínicos ejecutar procedimientos precisos a nivel celular y molecular. (2-4)

La estructura de un nanorrobot debe entenderse como un conjunto de elementos integrados: un motor que le permita navegar a su diana, sensores para reconocerla y el compartimento de carga, que sea capaz de liberar el fármaco terapéutico o diagnóstico.(5)

El interés en las nanopartículas reside en sus características, que varían extremadamente de otros materiales de mayor tamaño. Esto es así por dos razones: el incremento del área de superficie por unidad de masa y el efecto de la mecánica cuántica, que hace que todas las propiedades, incluyendo la eléctrica, óptica y magnética estén alteradas. (2)

La historia de los nanorrobots con aplicaciones médicas se puede dividir en diferentes períodos. Comenzó conceptualmente en 1959, cuando se definieron las leyes físicas que probarían una parte esencial de su desarrollo. “There’s Plenty of Room at the Bottom”, traducido como “En el fondo hay espacio de sobra” es el título de una conferencia del físico ganador de un Nobel, Feynman, que proponía emplear maquinaria para realizar otra más pequeña, la cual sería usada para crear otra aún más pequeña y así sucesivamente hasta llegar a un nivel atómico. Esta idea fue el pensamiento más temprano sobre la creación de nanorrobots.

Dos décadas después, en 1981, Purcell publicó un artículo describiendo los fundamentos básicos de la locomoción a bajo número de Reynolds. Ello inspiró el diseño de micro y nanorrobots artificiales que imitan microorganismos. Esta visión fue reforzada por Drexler que sugirió la utilización de partes biológicas para la construcción de nanorrobots. Hasta 1999 no se escribió el primer libro técnico en nanorrobótica médica. (4) (6)

Mientras tanto, otros avances en nanotecnología permitían influenciar el desarrollo de la nanorrobótica. Algunos de los más importantes se encuentran detallados en la Figura 1.

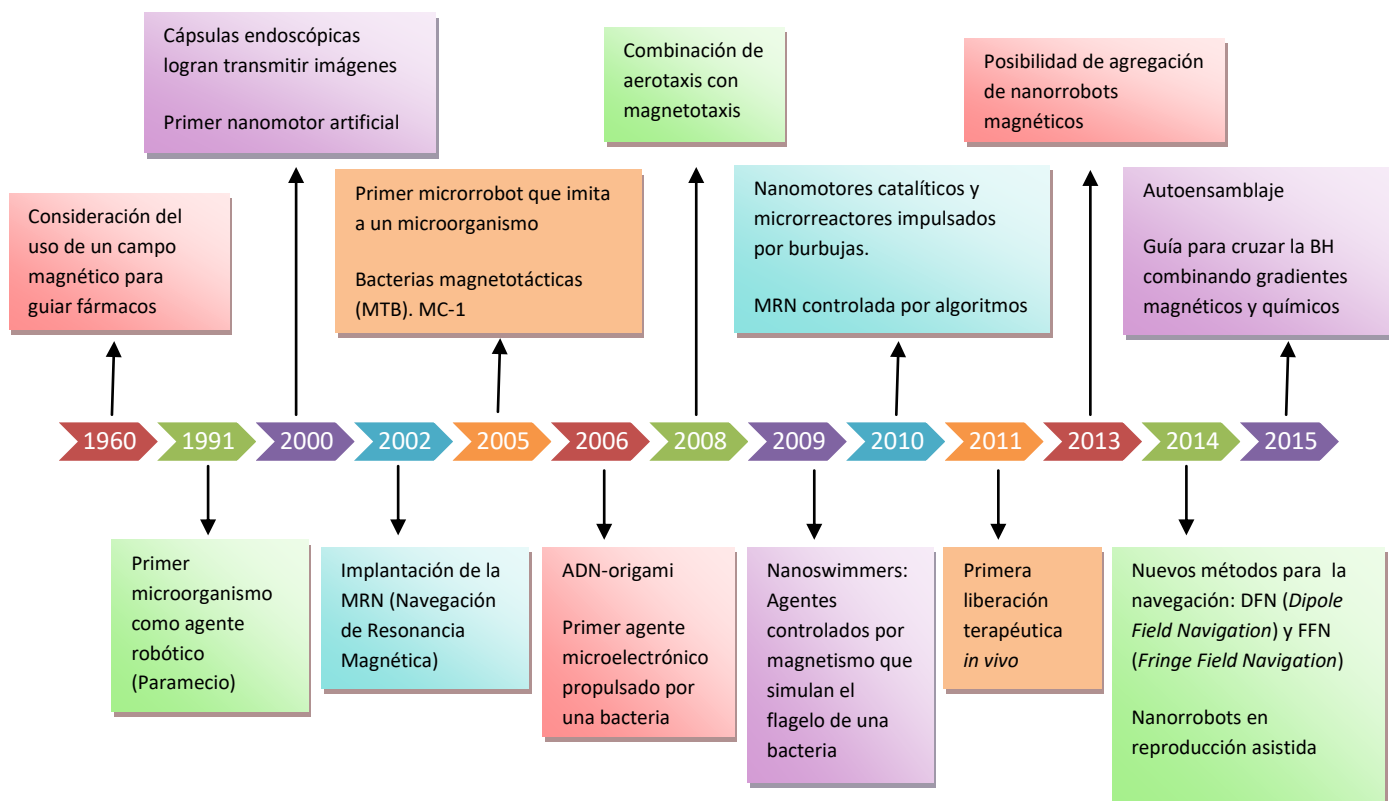


Figura 1. Línea del tiempo donde se destacan los principales avances en nanotecnología. (6)

Todos estos descubrimientos permitieron el desarrollo de lo que hoy en día conocemos como nanorrobots.

3. Objetivos

Este trabajo trata de aunar en un documento la información más relevante sobre la nanotecnología y, más concretamente, sobre la nanorrobótica aplicada a un ámbito farmacéutico. Para ello ha sido necesaria la búsqueda, lectura y análisis de toda la información contenida en diversos artículos científicos.

4. Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, principalmente Pubmed y Scopus. Los términos usados para la búsqueda fueron: nanotecnología/*nanotechnology*, nanomedicina/*nanomedicine*, nanorrobótica/*nanorobotic* y nanorrobot/*nanorobot*.

5. Resultados y discusión

En este siglo estamos ante un gran avance en la prevención, diagnóstico y tratamiento de distintos procesos patológicos. El auge de la nanotecnología supone una herramienta

básica para la innovación en administración y liberación de fármacos, lo que nos acerca a una realidad en la que se llevarán a cabo terapias dirigidas. En esta sección se detalla el funcionamiento y las aplicaciones fundamentales de los nanorrobots.

5.1 Diseño y arquitectura de los nanorrobots

Tal y como describía Paul Ehrlich en su concepto de “bala mágica”, el mayor objetivo de un agente terapéutico es que actúe únicamente en la diana deseada para disminuir al mínimo el riesgo de producir toxicidad sistémica. Para conseguir la liberación dirigida del fármaco se deben tener en cuenta la navegación y los métodos para unirse a las células diana. El nanorrobot debe seguir una trayectoria fluida mientras navega por los ambientes fisiológicos, normalmente la sangre, y al mismo tiempo, no debe causar daño al resto de células. Además necesita una alta tasa de respuesta para actuar a tiempo cuando encuentra la célula diana. Para todo este control necesita un **microordenador** que funcione de “cerebro”. (4) (7)

El **material de construcción** de los nanorrobots debe ser fuerte e inerte y por ello se utilizan átomos de carbono en una estructura de diamante. Además, una superficie lisa y suave reduce la posibilidad de desencadenar la respuesta del sistema inmune. (4)

Por otro lado, los nanorrobots necesitan cierta **autonomía** porque, aunque pueden obtenerse imágenes de los vasos sanguíneos grandes mediante técnicas de imagen, la resolución espacial es insuficiente para obtener información de la microvasculatura.

Además, en el caso del cáncer, uno de los mayores inconvenientes es la ausencia de flujo en los tejidos tumorales, causada por la presión de fluido intersticial del tumor, que exige una **fuerza de propulsión** para el dispositivo. (7)

Asimismo, los nanorrobots llevan diferentes **sensores**. Pueden obtener información de manera endógena mediante biomoléculas, iones o incluso de la temperatura, y pueden captar estímulos exógenos como la luz infrarroja o UV, el campo magnético, ultrasonido o un calor localizado. Gracias a todos ellos, los nanorrobots tienen distintas funcionalidades. Por ejemplo, pueden utilizarse la luz UV o cambios en el pH para abrir las puertas a la liberación de fármaco o sensores de ultrasonido para evitar posibles colisiones. Sin duda, una de sus aplicaciones más interesantes es el diagnóstico. Uno de los más utilizados es el receptor de moléculas de E-cadherina, presente en células cancerígenas. También existen nanorrobots que se utilizan directamente como

nanosensores para usos militares, identificando partículas aéreas dañinas que puedan estar en suspensión, posibles armas químicas y fármacos u otras sustancias en aire espirado. (2)

(4) (5)

La **liberación del fármaco** dependerá del tipo de unión de éste a la matriz. Los sistemas más estudiados son aquellos en los que el fármaco es absorbido, para ello se utilizan liposomas o hidrogeles para sustancias hidrosolubles y sistemas micelares para fármacos hidrofóbicos. Dentro de este grupo también se incluye el caso del ADN-origami. En estos casos, la matriz se abre o se degrada para dar lugar a la salida del fármaco. Si se utilizan matrices adsorbentes, nos encontramos ante transportadores coloidales, partículas mesoporosas y polímeros de coordinación. Debido a la gran capacidad de grupos de superficie y su modificación, relativamente simple, este tipo de transportadores es muy popular para el diseño de vehículos inteligentes. Sin embargo, su baja capacidad de adsorción requiere altas dosis para ser efectivas, lo que influye en términos de bioseguridad y biocompatibilidad. (5)

5.1.1 Utilización del ADN en nanotecnología

La idea de usar ADN para construir objetos a nanoescala la desarrolló Nadrian Seeman en 1980 (6). El ADN es un polímero relativamente rígido y sus interacciones moleculares con otras cadenas pueden ser programadas debido a la complementariedad de sus bases de nucleótidos, lo que le permite un preciso control de forma y tamaño en estructuras 2D y 3D. Además, el ADN tiende a autoensamblarse y es capaz de ser manipulado y modificado gracias a un número elevado de enzimas y softwares informáticos. Cabe destacar también, el proceso de autorreplicación del ADN, que está siendo estudiado como potencial estrategia de fabricación de los nanorrobots. (3) (5) (6) (8).

Los **DNA Walker** son fragmentos de ADN capaces de moverse por una ruta previamente diseñada gracias a la codificación de su dirección por las secuencias de nucleótidos del propio *Walker* y del escenario. Tienen un gran éxito en sincronización del movimiento pero tienen la desventaja de ser muy lentos 0,01-0,1 nm/s. (5) (8)

La llegada de los **origami de ADN** en 2006 transformó el escenario de la nanotecnología. Este método utiliza la hibridación de múltiples kilobases para construir una malla que es doblada de forma que permite la interacción de cientos de oligonucleótidos (Figura 2). Así pues, siguiendo esta tecnología, se puede desarrollar un sistema de liberación muy

selectivo que provoque un cambio conformacional en la estructura, disociando las cadenas de ADN y produciendo la apertura de la malla o barril que permita la salida del principio activo. (5) (8) (9)

Gracias a su biocompatibilidad intrínseca, nanodimensiones, programabilidad y funcionalidad, los origamis de ADN son rivales muy potentes para otras técnicas médicas como la detección de la expresión de genes, la activación de cascadas enzimáticas e incluso la cirugía a un nivel celular. (8)

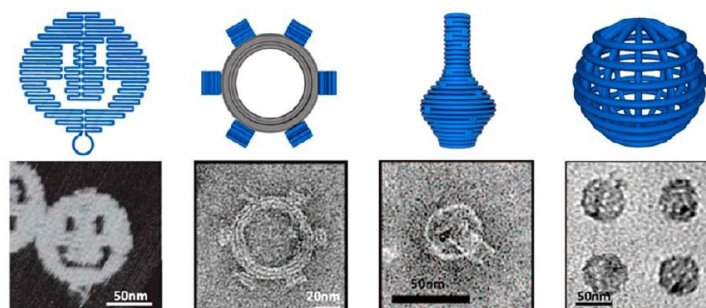


Figura 2. Nanoestructuras de ADN-origami. (8)

A pesar de los buenos resultados en la utilización del ADN en nanorrobots, hay algunos problemas. Algunos de los más preocupantes son su estabilidad en condiciones fisiológicas y la necesidad de evitar su reconocimiento por el sistema inmunitario, enzimas, opsoninas y proteínas de unión al ADN. Por último, el elevado coste del ADN sintético no favorece su fabricación. (5) (8)

5.2 Detección y seguimiento. Técnicas de imagen

Dirigir el nanorrobot hasta su diana concreta no es tarea fácil, es necesario ver y conocer la vasculatura y los entramados fisiológicos por los que deberá navegar, y para ello se utilizan diferentes técnicas de imagen.

Una de ellas es el **Microscopio de Fuerza Atómica (AFM)**, que fue desarrollado por Binning y Quate en 1986. Este microscopio ha sido utilizado para la construcción de nanorrobots debido a la incomparable precisión de esta tecnología y su alta resolución de imagen. Asimismo, es capaz de operar en diferentes ambientes, incluyendo vacío, aire y líquido (condición fisiológica habitual en materiales biológicos), lo que proporciona ventajas frente a otras técnicas como el microscopio electrónico (SEM). Además, el AFM no requiere de una preparación de la muestra, lo que evitaría su posible daño.

La punta del AFM puede funcionar como un brazo nanorrobótico bajo preciso control informático, manipulando objetos a nanoescala, lo que ha permitido su uso en manipulación del DNA e incluso en nanocirugía. La biomanipulación basada en AFM requiere ir detectando *in situ* el proceso, así pues, necesita ser capaz de cambiar entre el modo de imagen y de manipulación periódicamente y con alta frecuencia.

La principal limitación de esta técnica es el tiempo en el que se tarda en capturar una imagen, que, a pesar de no ser elevado, si se compara con el tiempo en el que ocurren muchos eventos biológicos, es insuficiente, por lo que el continuo objetivo es mejorar la resolución temporal mientras se mantiene la espacial. (10)

En 2002 se desarrolló una nueva tecnología para navegar los nanorrobots usando un escáner clínico de **Imagen de Resonancia Magnética (MRI)**, que más tarde se llamaría Navegación por Resonancia Magnética (MRN) y sería apodado como MR-sub (Resonancia Magnética Submarina) haciendo referencia por primera vez a la película “Fantastic Voyage” (“Viaje Alucinante”) de 1966 en la que un submarino navega por los vasos sanguíneos. Esta técnica de imagen es la más adecuada para controlar la navegación de partículas magnéticas, ya que éstas se comportan como agentes de contraste, causando una distorsión en el campo magnético que permite una modalidad de imagen superior a otros métodos existentes. (6) (11)

La utilización del escáner MRI presenta ventajas frente a otros métodos, como los rayos X, permitiendo la visualización de tejido blando sin producir nefrotoxicidad -ya que no es necesaria la utilización de un contraste yodado- y además evita la exposición a radiación ionizante. Asimismo, el MRI es sensible a una variedad de parámetros físicos que permiten obtener información fisiológica y metabólica. (12)

5.3 Principales sistemas de navegación

5.3.1 Nanorrobots autónomos

Estos sistemas tienen su propia propulsión, por lo que cada uno se mueve independientemente. Uno de los retos más importantes de estos agentes es que el combustible utilizado y sus metabolitos sean biocompatibles.

Una opción muy utilizada es la oxidación del peróxido de hidrógeno, convirtiendo energía química en energía cinética. Sin embargo, este combustible es tóxico. Para intentar evitarlo, se ha estudiado un motor de platino y oro que cataliza la

descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno y es este último el que induce la formación de una tensión superficial que actúa de propulsor. (5)

Otro tipo de micropropulsor catalítico son los reactores microtubulares en los que la propulsión se origina por la generación de burbujas de oxígeno que se expulsan del tubo. La geometría asimétrica de este microrreactor tubular provoca una fuerza de capilaridad que tiende a propulsar las burbujas hacia la apertura del tubo, debido a este movimiento emerge una potente transferencia de fluido que se traduce en la fuerza del reactor, alcanzando velocidades del orden de 100 $\mu\text{m/s}$. La velocidad depende del grado de asimetría del tubo -que se puede controlar fácilmente en su fabricación- lo que permite la realización de propulsores con velocidades bien definidas. (13)

Para propulsarse, también se utilizan macromoléculas biológicas que sean capaces de cambiar su conformación en respuesta a determinados estímulos. Un ejemplo de ellos son los llamados motores de ADN que utilizan enzimas para provocar el cambio conformacional tras la unión de un sustrato, lo que, en ciclos repetidos, produce movimientos. (5)

5.3.2 Nanorrobots propulsados de forma externa

Éstos pueden ser de distintos tipos: nanomotores basados en la conversión de energía acústica en cinética gracias a ultrasonidos, hay otros que utilizan la conversión de luz polarizada, pero los más importantes son nanopartículas magnéticas capaces de responder a gradientes de campos magnéticos. (5)

Un propulsor magnético es una estructura rígida que rota gracias a un campo magnético externo y gracias a esa rotación se produce la traslación. Uno de los más utilizados fue propuesto por Zhang et al. y mimetiza el movimiento de los flagelos de las bacterias, por lo que tiene forma helicoidal. Sin embargo, su elevado coste y complejidad ha llevado a los investigadores a buscar nuevas geometrías para este fin y se ha demostrado que la generación de nuevas formas podría ser una estrategia de optimización. (14)

La navegación magnética se puede utilizar siguiendo varias técnicas, en todas ellas se emplea un escáner MRI para hacer el seguimiento del nanorrobot:

En la técnica FFN (*Fringe Field Navigation*), la dirección de las nanopartículas se logra gracias al movimiento del propio paciente, colocado en una mesa robótica.

La MRN (*Magnetic Resonance Navigation*) y la DFN (*Dipole Field Navigation*), a diferencia de FFN, producen una fuerza de campo muy alta y con cambios direccionales muy rápidos. Para realizar la MRN, se aplican los cambios direccionales variando la dirección de los gradientes generados. En cambio, en la DFN se colocan núcleos magnéticos alrededor del paciente para distorsionar el campo estático del escáner. De todas estas técnicas la más utilizada es la MRN dada su mayor simplicidad. Estos métodos de navegación magnética están esquematizados en la figura 3. (6) (7)

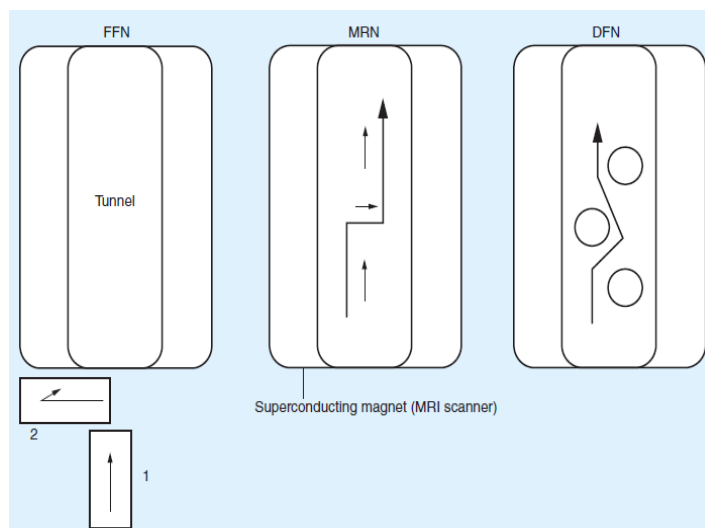


Figura 3. Esquemas de los principales sistemas de navegación magnética: FFN, MRN y DFN. (7)

Para la navegación magnética, se tiene en alta consideración utilizar nanopartículas superparamagnéticas debido a que no dejan magnetismo residual, lo que previene las agrupaciones de nanorrobots una vez se ha retirado el campo magnético, minimizando riesgos de trombosis y bloqueo de los capilares. La propiedad superparamagnética es tamaño-dependiente y generalmente crece cuando el tamaño de las nanopartículas es tan bajo como 10-20 nm, así éstas se comportan como un solo dominio magnético. (6) (7)

5.3.3 Nanorrobots remolcados por bacterias

Este tipo de unión se denomina biohíbrido y permite aprovechar la movilidad de la bacteria, que debe ser biocompatible y no patógena. (5)

La primera bacteria que se utilizó fue *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium y más recientemente se han utilizado bacterias magnéticas como *Magnetococcus marinus* (figura 4), que posee dos conjuntos de flagelos conectados a motores moleculares rotatorios y además tiene magnetosomas, lo que le permite ser dirigida por un campo magnético externo. Además, *Magnetococcus marinus* MC-1 también es aerotáctica y responde a gradientes de oxígeno, lo que le dirige a regiones hipóxicas como las

tumorales. Cuando el nanorrobot está lo suficientemente cerca de la zona hipóxica el campo magnético puede desconectarse puede seguir navegando gracias a su capacidad aerotáctica. Además, las bacterias MC-1 han superado ensayos de seguridad en modelos animales, lo que revela resultados alentadores. (7) (12) (15)



Figura 4. *Magnetococcus marinus* MC-1 unida a liposomas cargados de fármaco. (7)

Sin embargo, la utilización de estos microorganismos acarrea algunos retos. El primero es que su vida media en un entorno fisiológico es muy baja, de unos 30 minutos, por lo que se están estudiando maneras de encapsularlas para que sean viables durante más tiempo, logrando una vida media de 2 horas y media. (5)

Por otro lado, al igual que el microbioma, las bacterias podrían ser inocuas en algunas localizaciones, pero en otras –como en los capilares y el tejido muscular- podrían resultar dañinas. Así pues, los biohíbridos del futuro requerirán diseños a medida, pudiéndose emplear las propias bacterias del hospedador o bacterias externas con una vida media corta y efectos citotóxicos limitados. (15)

Otra limitación es la dificultad de probar estos biohíbridos *in vivo*. Las bacterias necesitan estar marcadas para verse en técnicas de imagen como MRI y esto solo es posible con altas cantidades, por lo que un individuo o un pequeño grupo no podrán ser monitorizados. Para ello se requiere mejorar las técnicas de imagen. (15)

Además es necesario que se estudie mejor la movilidad de las bacterias en los fluidos fisiológicos, ya que en los experimentos se utilizan soluciones tamponadas que nada tienen que ver en viscosidad y otros factores con la realidad. (15)

La realidad es que la utilización de bacterias va en desventaja frente a nanorrobots sintéticos debido a la falta de ensayos de seguridad que sí se han establecido con muchos polímeros biodegradables. (6)

5.4 Principales aplicaciones

5.4.1 Lucha contra el cáncer

Aunque hay varias aplicaciones para la nanorrobótica, sin duda una de las más importantes es la terapia contra el cáncer, donde tiene un alto potencial. La liberación dirigida de los fármacos en estas terapias es muy importante debido a la alta toxicidad de los principios activos utilizados, que podrían causar un daño muy grave al resto de células sanas del organismo. Así pues, gracias a la navegación y a los sensores químicos que presentan los nanorrobots, se pueden detectar marcadores tumorales y zonas hipóxicas que permiten localizar el tumor. Además, cabe destacar la capacidad de comunicación de los nanorrobots, que pueden recibir instrucciones de reprogramación que ayude a la liberación del fármaco en su diana concreta. (4) (6)

A continuación se detallan las diferentes opciones para administrar un agente citostático: La administración de los nanorrobots se puede realizar mediante una **inyección peritumoral**, esto es en una zona cercana al tumor. Para conocer específicamente la zona se utilizan técnicas de imagen como MRI y así se puede calcular el volumen requerido de nanorrobots. Una vez se ha inyectado, el ordenador determina automáticamente los ratios adecuados de corriente eléctrica de la plataforma magnética para generar el campo magnético requerido. Después se puede observar por técnicas de imagen la eficacia en alcanzar la diana.

Si la inyección peritumoral no es posible, se puede realizar una **inyección arterial**. Ésta puede ser guiada por cateterismo o por una navegación vascular que acerque el fármaco a la zona tumoral.

El cateterismo consiste en introducir un tubo por los vasos sanguíneos que lleve asociada la bacteria cargada con el fármaco. Esta técnica se complica en vasos estrechos, perdiendo firmeza e incrementando la fuerza de fricción. Una idea sería inducir un gradiente magnético en la punta del instrumento, para lo que se utiliza la técnica FFN. Una vez se ha completado este proceso se retira la punta magnética y el paciente se transfiere a la plataforma magnética para guiar a la bacteria.

Para realizar una navegación vascular se puede realizar bien por MRN o por DFN, ambos métodos explicados en el apartado de navegación magnética. (7)

5.4.2 Cruzando la barrera hematoencefálica

Los tumores cerebrales son extremadamente letales e increíblemente invasivos y su posibilidad de tratamiento es escasa debido a la existencia de la barrera hematoencefálica (BH) que rodea los vasos. Ésta está formada por células endoteliales interconectadas con uniones muy fuertes, por lo que la mayoría de los fármacos no pueden acceder. Además la administración sistémica de estos fármacos está contraindicada debido a su alta toxicidad. (16)

La estrategia ideal debe tener un buen control, no dañar la barrera y que los vehículos sean biodegradables y no tóxicos. Además, el transporte debe ser selectivo y el fármaco debe alcanzar la concentración necesaria en el cerebro, manteniéndose el tiempo requerido para causar la eficacia deseada. (17)

Una de las opciones más estudiadas para permitir el paso de los fármacos es mediante la utilización de nanorrobots con técnicas de hipertermia. Esta estrategia consiste en excitar partículas magnéticas utilizando radiofrecuencia y ondas electromagnéticas de tal forma que liberen energía en forma de calor en el área deseada, lo que provocaría una apertura transitoria de la BH. Además, se conoce una relación directa entre elevar la temperatura del cerebro e incrementar la permeabilidad de la BH, por lo que controlando la cantidad de calor y el tiempo de exposición se podría ajustar su apertura para diferentes dimensiones moleculares de fármaco. (7) (16)

En oncología moderna, la hipertermia generalmente se refiere al calentamiento de órganos y tejidos en temperaturas entre 40 y 45 °C. En ese punto se producen cambios morfológicos en las células que causan la pérdida de sus uniones, lo que permite el transporte de moléculas de una forma intercelular. Esta inactivación celular es moderada y reversible. En la figura 5 se detalla la localización de la temperatura en un experimento en ratones, observándose como se puede focalizar selectivamente el área interesada. (16)

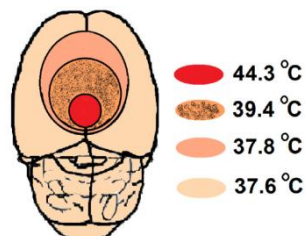


Figura 5. Esquema de la temperatura cerebral. (16)

La principal dificultad del método de hipertermia es la conducción de los agentes terapéuticos a través de la vasculatura a la zona concreta del cerebro. El transportador

debe tener la habilidad de encajar geoméricamente en la microvasculatura de la diana, y debe permitir la mayor concentración de nanopartículas posible en el área diana para alcanzar niveles térmicos suficientes. Además, es muy importante considerar las posibles reacciones inmunológicas, la toxicidad, la degradación prematura y la rápida excreción que pueda tener el transportador por las enzimas sanguíneas. Composiciones como el PGA (Ácido Poli Glicólico) o PLGA (Ácido Poli Láctico-Glicólico) son algunos biomateriales bien conocidos para este proceso. (16)

La técnica de hipertermia no compromete las capacidades de la MRN por lo que se utiliza para la navegación de los nanorrobots. Sin embargo, en este caso es muy importante la utilización de partículas superparamagnéticas, que previenen la formación de agregados de nanopartículas. Así pues, el óxido de hierro superparamagnético, altamente estudiado y disponible comercialmente, tiene una atención especial en la hipertermia. Además, las nanopartículas de magnetita han demostrado una muy buena compatibilidad, biodegradabilidad y baja toxicidad. (16)

Esta técnica no solo está altamente localizada, sino que proporciona un control avanzado sobre la apertura de la barrera hematoencefálica. Aunque se han desarrollado experimentos en ratones donde se demostró la entrada de moléculas largas y pesadas (Evans blue) a una temperatura superior a 38°C y un tiempo de exposición de 30 minutos, deben realizarse más ensayos *in vivo*, ya que las posibles consecuencias de una excitación elevada de la barrera pueden causar daños muy graves en la estructura cerebral. (16)

5.4.3 Odontología

En el ámbito de la odontología se están estudiando utilidades como anestesia local de alta rapidez y total reversibilidad, reposición de tejidos periodontales, pastas dentífricas para alcanzar todas las superficies y diagnóstico y tratamiento de cánceres orales. (2)

5.4.4 Glóbulos rojos artificiales

Los respirocitos, o glóbulos rojos artificiales (Figura 6), son nanorrobots capaces de transportar O₂ y CO₂ gracias a unos sensores que reconocen la concentración de gases del exterior. Esto permite gran variedad de aplicaciones como: medicina regenerativa, terapia génica y enzimática, terapia con células madre, transfusión sanguínea, tratamiento de anemia, desórdenes pulmonares, respiración artificial y prevención de la asfixia. (18) (3)

El primer eritrocito artificial era una molécula de polihemoglobina (PolyHb) que solo tenía la función de transportar oxígeno. Después se introdujeron funciones antioxidantes

en una PolyHb-catalasa-superóxido dismutasa y más tarde se completó con la PolyHb-catalasa-superóxido dismutasa-anhidrasa carbónica que ya incluye el transporte de CO_2 . También existen modelos con membrana lipídica de PEG (Poli Etilen Glicol) y otros, como la PolyHb-fibrinógeno, que tiene una función plaquetaria, y la PolyHb tirosinasa que incluye terapia oxigénica y ha demostrado la supresión del crecimiento de melanoma en un modelo en ratones. (18)

Los respirocitos son capaces de liberar 236 veces mayor oxígeno a los tejidos por unidad de volumen que los glóbulos rojos naturales y pueden controlar la acidez carbónica. Esto nos ofrece datos tan impactantes como que si se inyectara un litro de suspensión de respirocitos a un paciente en situación de paro cardíaco, éstos podrían mantener sus tejidos oxigenados de forma segura durante 4 horas. (3)



Figura 6. Respirocito. (3)

5.4.5 Microbívoros

Los microbívoros (Figura 7) son glóbulos blancos artificiales capaces de destruir microorganismos patógenos. Estos nanorrobots son 80 veces más efectivos como agentes fagocíticos que los macrófagos en términos de volumen digerido por segundo por unidad de volumen de agente fagocítico, y tienen mucha más vida media para la fagocitosis que los glóbulos blancos naturales. El nanorrobot es capaz de unirse a la bacteria o microorganismo que quiera fagocitar gracias a receptores específicos y después lo transporta para su ingestión, liberando moléculas que ya no son dañinas. Este proceso es más limpio y rápido que el desarrollado por los macrófagos. (3)

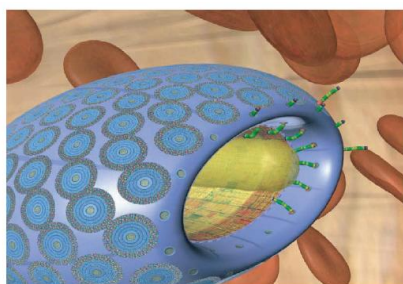


Figura 7. Microbívoro. (3)

5.4.6 Diabetes

Los nanorrobots también se están estudiando para el control de la glucemia. Así pues, se evitaría tomar varias muestras de sangre al día, mejorando la calidad de vida de los pacientes. La información adquirida por los nanorrobots puede transmitirse al móvil u otro equipo electrónico que permita visualizar los niveles de glucemia a tiempo real y a nivel de todo el organismo. Además, podría realizarse una liberación de insulina si fuera necesario. Una simulación del nanorrobot circulante aparece en la Figura 8. (19)

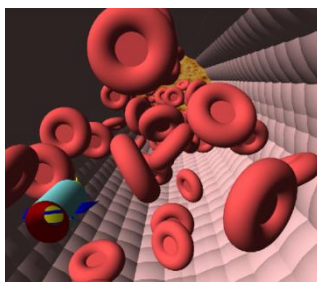


Figura 8. Nanorrobot detectando glucosa en sangre. (19)

5.4.7 Reproducción asistida

La innovación en reproducción asistida también ha llegado a la nanotecnología, donde se están estudiando nanorrobots para guiar espermatozoides con falta de motilidad al óvulo. En la figura 9 se observa cómo podría ocurrir este proceso gracias a una microhélice magnética. (20)

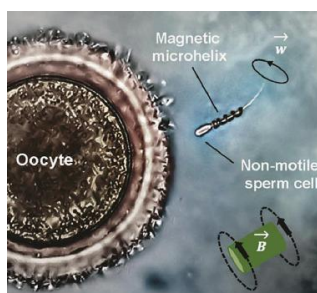


Figura 9. Nanorrobot helicoidal transportando un espermatozoide. (20)

5.4.8 Otras aplicaciones

La nanotecnología tiene aplicaciones en muchos otros campos. Por ejemplo, en química y medio ambiente se puede utilizar como métodos de catálisis y filtración, para reducir el consumo de energía y en el reciclaje de baterías. Aunque también pueden utilizarse en la industria aeroespacial, refinerías, fabricación de vehículos, y un largo etcétera. (2)

5.5 Principales limitaciones de los nanorrobots

Algunos de los retos de diseño con los que se enfrentan los nanorrobots se basan en problemas de biocompatibilidad y funcionalidad en un ambiente fisiológico, ya que la mayoría de los experimentos se han realizado *in vitro*. También es importante trabajar en la sincronización de los nanorrobots, que permita controlar estos agentes individuales como un todo. Por otro lado, la utilización de los nanorrobots debe estar muy regulada, la falta de privacidad es un riesgo potencial y el uso de estos agentes con fines terroristas puede acarrear graves consecuencias. (2) (4) (6)

Por último, uno de los principales obstáculos que presentan los nanorrobots es su elevado coste debido a la complicación en sus diseños, que además limita su producción industrial.

5.5.1 Fabricación a gran escala

Debido a que los nanorrobots pueden transportar solo cantidades muy pequeñas de fármaco, la dosis necesaria sería de decenas de millones de nanorrobots. Aunque una cantidad así puede realizarse, práctica y económicamente, utilizando microorganismos como bacterias con capacidad de autorreplicación, este proceso para nanorrobots artificiales necesita de más investigación y desarrollo. Así pues, algunos métodos como el autoensamblaje del origami de ADN están siendo estudiados. (6) (7)

Una fabricación en serie, átomo por átomo no es factible, ni económicamente ni por la cantidad elevada de tiempo que requiere, pero con una fabricación en paralelo, una gran cantidad de componentes moleculares podrían ser procesados simultáneamente. Para ello hay dos técnicas:

- Un despliegue de manipuladores masivos en paralelo, que son equipos independientes, como brazos robóticos, que procesan componentes moleculares simultáneamente. Este mecanismo sigue un modelo exponencial donde un brazo robótico fabrica otro y estos dos fabrican dos nuevos y así sucesivamente.
- El otro mecanismo son los sistemas autorreplicantes, que fabrican copias de sí mismos, permitiendo a dichas copias fabricar también las suyas propias. Una vez que se alcanza el número de partes necesarias, el manipulador puede redirigirlas para producir objetos. (3)

Sin embargo, no solo requiere un avance tecnológico, también es necesaria una aprobación social y ética y un estudio en materia de regulación y seguridad. (2)

5.6 Futuro de la nanorrobótica

La confianza en este tipo de dispositivos es tal que *The Foresight Institute* ha ofrecido 250.000 dólares a través del *Feynman Grand Prize* al primer investigador o investigadores que desarrollen un brazo nanorrobótico y un nanoordenador. Christine Peterson, presidente de este Instituto, estima que el premio podrá ser concedido en un plazo de 10 a 30 años, seguido de las consecuentes aplicaciones años después. (2)

6. Conclusiones

Aunque esta ciencia suene aún a ficción, los nanorrobots tienen un fuerte potencial de revolucionar el sistema de salud para tratar enfermedades en el futuro. La nanorrobótica permitirá tratamientos dirigidos y personalizados que mejoren la eficacia y reduzcan los efectos secundarios. Aunque ciertamente, hace falta todavía mucha investigación para salvaguardar los riesgos.

Estamos en el alba de una nueva era en la que un conjunto de diferentes disciplinas (robótica, medicina, farmacia, química, ingeniería biomédica, biología, física y matemáticas) deberán aunar sus fuerzas para desarrollar esta nueva terapéutica. (4) (6)

7. Bibliografía

1. Iosa M, Morone G, Cherubini A, Paolucci S. The Three Laws of Neurorobotics: A Review on What Neurorehabilitation Robots Should Do for Patients and Clinicians. *J Med Biol Eng.* 2016;36(1):1–11.
2. Bhardwaj A, Bhardwaj A, Misuriya A, Maroli S, Manjula S, Singh AK. Nanotechnology in dentistry : Present and future. *J Int Oral Heal.* 2014;6(1):121–6.
3. Freitas RA. Current Status of Nanomedicine and Medical Nanorobotics. *J Comput Theor Nanosci.* 2005;2:1–25.
4. Saxena S, Pramod BJ, Dayananda BC, Nagaraju K. Design , architecture and application of nanorobotics in oncology. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):236–41.
5. Sokolov IL, Cherkasov VR, Tregubov AA, Buiuceli SR, Nikitin MP. Smart materials on the way to theranostic nanorobots: Molecular machines and nanomotors, advanced biosensors, and intelligent vehicles for drug delivery. *Elsevier BBA - Gen Subj.* 2017;1861(6):1530–44.
6. Martel S. Swimming microorganisms acting as nanorobots versus artificial nanorobotic agents: A perspective view from an historical retrospective on the future of medical nanorobotics in the largest known three-dimensional biomicrofluidic networks. *AIP Biomicrofluidics.* 2016;021301(10):1–19.

7. Martel S. Targeting active cancer cells with smart bullets. *Ther Deliv.* 2017;8(5):301–12.
8. Zhang F, Nangreave J, Liu Y, Yan H. Structural DNA Nanotechnology: State of the Art and Future Perspective. *J Am Chem Soc.* 2014;136:11198–211.
9. Douglas SM, Bachelet I, Church GM. Transport of Molecular Payloads. *Science* (80). 2012;335(6070):831–4.
10. Yang R, Xi N, Kar Man Fung C, Seiffert-Sinha K. The Emergence of AFM Applications to Cell Biology: How new technologies are facilitating investigation of human cells in health and disease at the nanoscale. *J Nanosci Lett.* 2011;1(2):87–101.
11. Martel S, Mohammadi M, Felfoul O, Lu Z, Pouponneau P. Flagellated Magnetotactic Bacteria as Controlled MRI-trackable Propulsion and Steering Systems for Medical Nanorobots Operating in the Human Microvasculature. *Int J Rob Res.* 2009;28(4):571–82.
12. Martel S, Felfoul O, Mathieu J-B, Chanu A, Tamaz S. MRI-based Medical Nanorobotic Platform for the Control of Magnetic Nanoparticles and Flagellated Bacteria for Target Interventions in Human Capillaries. *Int J Rob Res.* 2009;28(9):1169–82.
13. Fomin VM, Hippler M, Magdanz V, Schmidt OG. Propulsion Mechanism of Catalytic Microjet Engines. *IEEE Trans Robot.* 2014;30(1):40–8.
14. Vach PJ, Fratzl P, Klumpp S, Faivre D. Fast Magnetic Micropropellers with Random Shapes. *Nano lett.* 2015;14:7064–70.
15. Stanton MM, Sánchez S. Pushing Bacterial Biohybrids to In Vivo Applications. *Trends Biotechnol.* Elsevier Ltd; 2017;35(10):910–3.
16. Tabatabaei SN, Duchemin S, Girouard H, Martel S. Towards MR-navigable Nanorobotic Carriers for Drug Delivery into the Brain. *IEEE Int Conf Robot Autom.* 2012;727–32.
17. Martel S. Learning from our failures in blood-brain permeability: what can be done for new drug discovery? *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10(3):207–11.
18. Chang TMS. From artificial red blood cells, oxygen carriers, and oxygen therapeutics to artificial cells, nanomedicine, and beyond. *Artif Cells Blood Substit Immob Biotechnol.* 2012;40(3):197–9.
19. Cavalcanti A, Shirinzadeh B, Kretly LC. Medical nanorobotics for diabetes control. *Nanomedicine NBM Elsevier.* 2008;4:127–38.
20. Chen X, Hoop M, Mushtaq F, Siringil E, Hu C, Nelson BJ, et al. Recent developments in magnetically driven micro- and nanorobots. *Appl Mater Today Elsevier.* 2017;9:37–48.