



# Nanorrobots de ADN

## Introducción

Los fármacos con una baja biodisponibilidad requieren de una administración a altas dosis debido a que solamente una pequeña fracción de la misma alcanza la diana terapéutica. El uso de nanorrobots como agente transportador permite la liberación de fármacos de manera precisa, dirigida y controlada en la diana terapéutica, lo que produce el aumento de la concentración del fármaco exclusivamente en su lugar de acción y la disminución, al mismo tiempo, de la aparición de posibles efectos secundarios. El alto grado de programabilidad del ADN basado en el apareamiento de bases combinado con la reducción en el coste de su síntesis ha convertido al ADN en un material ampliamente usado en la fabricación de estructuras y dispositivos moleculares dinámicos.

## Objetivos

Proporcionar información sobre los últimos avances dentro del campo de los nanorrobots de ADN, así como ofrecer una visión de sus posibles aplicaciones como biosensores y en el transporte y liberación de fármacos.

## Material y métodos

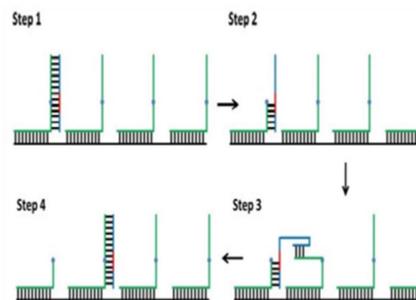
Revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scholar Google y Scopus.  
**Palabras clave:** nanorrobot, DNA nanorobot, DNA nanotechnology, DNA origami

## Resultados y discusión

- R. Feynman, 1959: Referencia a las posibilidades de la nanociencia y la nanotecnología.
- K. Eric Drexler, 1986: "Motores de la Creación: La Llegada de la Era de la Nanotecnología".
- N. Seeman, 1980: Concepto de "nanotecnología de ADN".

La nanotecnología de ADN involucra el diseño y la construcción artificial de estructuras a partir de ácidos nucleicos con el propósito de usos tecnológicos. En este caso, son usados como materiales de construcción. Las estrictas reglas de apareamiento entre las bases nitrogenadas permiten que hebras con secuencias complementarias de ADN se unan y formen estructuras rígidas y fuertes de cadena doble. Como resultado se obtienen estructuras complejas que se ensamblan selectivamente gracias al diseño racional en la secuencia de bases y que pueden ser controladas a nanoescala.

Uno de los desafíos más importantes en la nanotecnología es conseguir transportar con precisión un objeto a nanoescala desde una ubicación a otra siguiendo una ruta programable.



Existen diseños de dispositivos de ADN capaces de andar de forma autónoma que consisten en un camino y un caminante. El camino de cada dispositivo contiene una matriz lineal periódica de sitios de anclaje que es secuencialmente recorrida por el caminante de manera autónoma y unidireccional.

Cada dispositivo hace uso alternativamente de enzimas de restricción y ligasas para conseguir el movimiento traslacional a costa del consumo de ATP como fuente de energía.

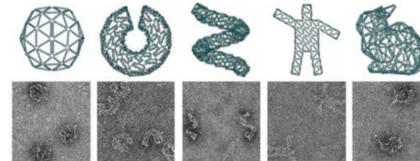
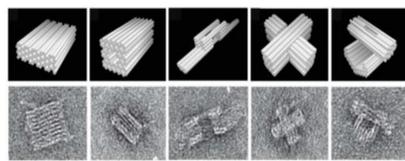
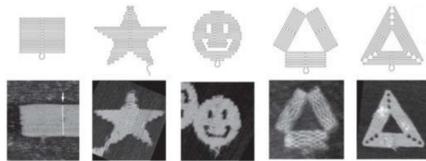
## ADN origami

El método está basado en el doblamiento de una larga cadena de ADN monocatenario (ssDNA), normalmente el genoma de 7,3 kilobases del bacteriófago M13, con un exceso de pequeñas cadenas complementarias, generalmente de 32 bases, que son complementarias de, al menos, dos segmentos distintos de la cadena de ADN. Tanto la cadena de ADN monocatenario como un exceso de las pequeñas cadenas complementarias son calentadas e introducidas en un tampón con una alta concentración de magnesio para la formación del ADN origami.

- Mismo tamaño, forma y carga para cada partícula.
- Perfecto control en la distribución de funcionalidades en la estructura

Macrorrobot versus nanorrobot de ADN		
Componentes	Macrorrobot	Nanorrobot de ADN
Elementos estructurales	Metal/polímeros plástico	Nanotubos de ADN
Articulaciones	Metal	Bisagras de ADN
Actuadores	Motores eléctricos, materiales inteligentes	Motores de flagelo de proteína ATPasa o virales
Elementos de transmisión	Metal, polivinilo	Hojas $\beta$
Sensores	Sensor luz, $T^a$	Rodopsina, HSF1

La enorme versatilidad del ADN como material de construcción junto con el desarrollo de nuevas técnicas de síntesis como el ADN origami hace que, hoy en día, no haya casi límites a la hora de fabricar nanoestructuras con este elemento.

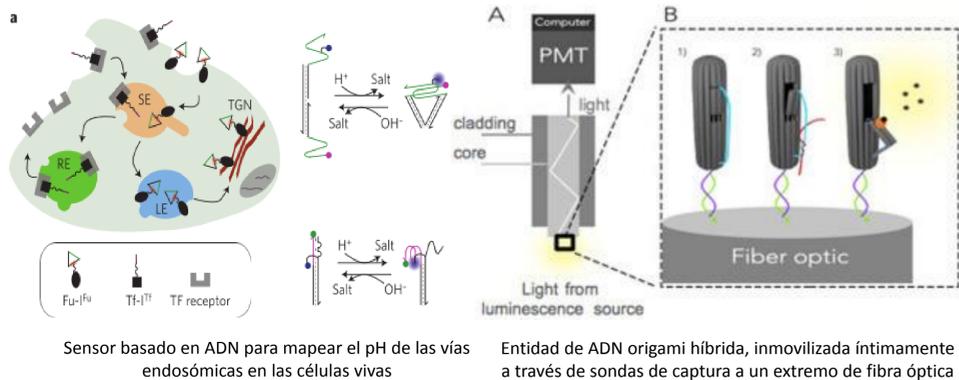


## Aplicaciones

### Biosensores

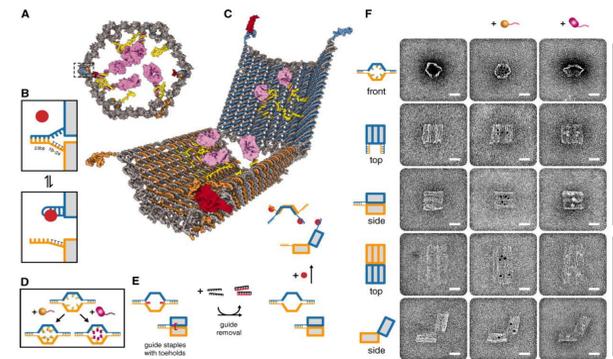
Ácidos nucleicos funcionales tales como las desoxirribosimas (DNAzymes) y los aptámeros se han usado de manera extensa en el campo de la biosensibilidad con el fin de detectar niveles de varias especies moleculares en entornos celulares.

Equipo investigador	Nanoestructura	Observaciones
Pei <i>et al</i> , 2012	Tetraedros de ADN	Viabilidad nanoestructura de ADN-sensor celular
Modi <i>et al</i> , 2013	Pinzas de ADN con sensor de pH	Mapeado de vías endosómicas en células vivas
Torelli <i>et al</i> , 2018	Genosensor híbrido fibra óptica-ADN origami	Detección de secuencias de ADN específicas



### Terapia antitumoral

Las nanoestructuras de ADN origami han sido objeto de numerosos estudios en los cuales se ha explorado la capacidad de transporte y liberación de fármacos antitumorales tales como la doxorubicina, la daunorrubicina o un derivado de carbazol (BMEPC). Empleándose diferentes tamaños y formas como triángulos, rectángulos y tubos, el ADN origami puede diseñarse para variar su capacidad de internalización y velocidad de liberación dependiendo del estado de relajación de su estructura interna; sin embargo, sigue sin ser concluyente qué diseño estructural es el más adecuado.



El tetraedro de ADN de 186 pares de bases fue el primero en administrarse en ratones. Los resultados muestran que los tetraedros aumentan la vida media del fármaco encapsulado y que su administración puede reducir el crecimiento tumoral y la toxicidad de los fármacos antitumorales utilizados (incluso en administraciones a altas dosis), sin embargo, los trabajos manifiestan discrepancias en algunos parámetros farmacocinéticos y de biodistribución.

## Conclusiones

Varias líneas de investigación han demostrado que las nanoestructuras de ADN poseen habilidades para mejorar la eficacia de la quimioterapia, reducir los efectos secundarios e incluso eludir la resistencia a los medicamentos, además de no mostrar citotoxicidad significativa *in vitro* o *in vivo*. Sin embargo, parece demasiado pronto para la implantación real de estos dispositivos en la práctica clínica habitual. En un futuro, los estudios *in vivo* de las nanoestructuras de ADN deberán explorar más a fondo aspectos clave como su integridad estructural, su retorno pasivo hacia los tumores y las interacciones con el sistema inmune, además de la citotoxicidad a largo plazo.

## Bibliografía

- Kshirsagar N, Patil S, Kshirsagar R, Wagh A, Bade A. Review on Application of Nanorobots in Health Care. World J Pharm Pharm Sci. 2014;3(5):472-80.
- Taniguchi N, Others. On the basic concept of nanotechnology. Proc Intl Conf Prod Eng Tokyo, Part II, Japan Soc Precip Eng. 1974;18-23.
- Okholm AH, Kjems J. The utility of DNA nanostructures for drug delivery in vivo. Expert Opin Drug Deliv. 2017;14(2):137-9.
- Chen Y-J, Groves B, Muscat RA, Seelig G. DNA nanotechnology from the test tube to the cell. Nat Nanotechnol. 2015;10(9):748-60.
- Feynman RP. There's Plenty of Room at the Bottom. Am Phys Soc. 1959;1-11.
- Drexler KE. Engines Of Creation 2.0. The coming Era of Nanotechnology. Anchor Books-Doubleday. 2006; 1986:576.
- Seeman NC. Nucleic acid junctions and lattices. J Theor Biol. 1982;99(2):237-47.
- Cavalcanti A, Shirinzadeh B, Freitas Jr R a, Hogg T. Nanorobot architecture for medical target identification. Nanotechnology. 2007;19(1):15103.
- Ummat A, Dubey A, Mavroidis C. Bio-Nanorobotics — A Field Inspired by Nature. Biomimetics Biol Inspired Technol. 2006;201-26.
- Udomprasert A, Kangsamaksin T. DNA origami applications in cancer therapy. Cancer Sci. 2017;108(8):1535-43.
- Parva Jani, Gunjan Patel, Priyanka Sharma, Rinkal Patel HJ and YP. DNA Nanorobots: The complete healthcare package. 2013;4(3):1-6.
- Xing Y, Liu B, Chao J, Wang L. DNA-based nanoscale walking devices and their applications. RSC Adv. 2017;7(75):47425-34.
- Rothemund PWK. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. Vol. 440, Nature. 2006. 297-302.
- Zhao Y-X, Shaw A, Zeng X, Benson E, Nyström AM, Högberg B. DNA Origami Delivery System for Cancer Therapy with Tunable Release Properties. ACS Nano. 2012;6(10):8684-91.
- Douglas SM, Bachelet I, Church GM. A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. Science (80- ). 2012;335(6070):831-4.
- Mikkilä J, Eskelinen AP, Niemelä EH, Linko V, Frländer MJ, Törmä P, et al. Virus-encapsulated DNA origami nanostructures for cellular delivery. Nano Lett. 2014;14(4):2196-200.
- Torelli E, Manzano M, Srivastava SK, Marks RS. DNA origami nanorobot fiber optic genosensor to TMV. Biosens Bioelectron. 2018;99:209-15.
- Amir Y, Ben-Ishay E, Levner D, Ittah S, Abu-Horowitz A, Bachelet I. Universal computing by DNA origami robots in a living animal. Nat Nanotechnol. 2014;9(5):353-7.