

EL TEMA DEL MES

Nanomedicina y nanorrobots para el transporte de fármacos

Una nueva alternativa para la industria farmacéutica

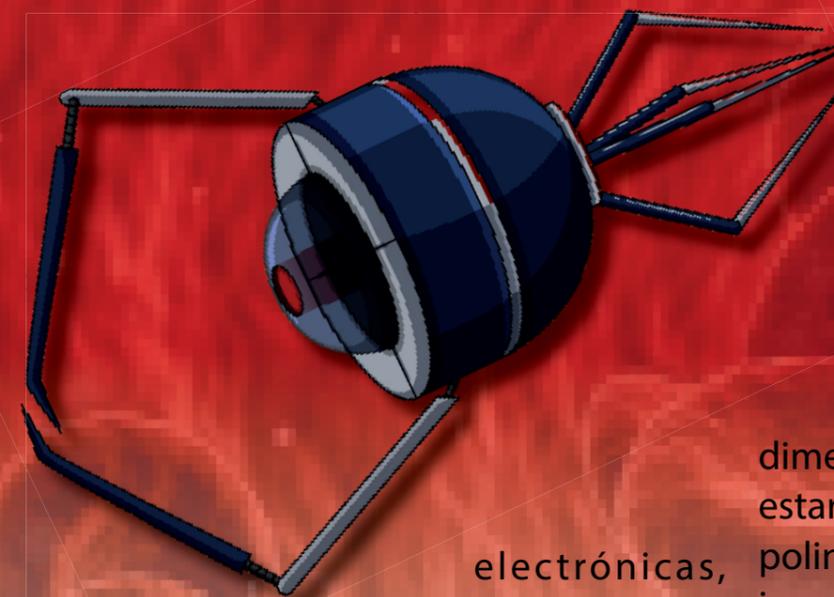
La ciencia de hoy es la tecnología del mañana.

Edward Teller

¿Qué es lo más pequeño que se puede imaginar? Para el campo de la nanotecnología objetos tan diminutos como el grosor de un cabello o las células de la sangre son más bien grandes, si se considera que la mayor parte de sus aplicaciones son a una escala tan pequeña como las dimensiones de un virus, e incluso a nivel molecular (por ejemplo, el diámetro de la hélice del DNA es alrededor de 2 nm). Al respecto, la nanotecnología se puede definir como el diseño, caracterización, producción y utilización de materiales, dispositivos y demás artificios para los que se controla su tamaño y su forma en el rango de 1 a 100 nm [1].

Trabajar a nivel nano resulta bastante conveniente para las aplicaciones biomédicas. La nanomedicina tiene como objetivo aprovechar las propiedades físicas de los nanomateriales para ser ocupadas en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades a nivel molecular. El tamaño de los materiales utilizados les confiere propiedades ópticas,

Diseño de nanorrobot



electrónicas, magnéticas y biológicas que pueden ser modificadas y controladas de forma eficaz y precisa por un ingeniero [1]. Desde luego, lo anterior permite su utilización en procedimientos de nanoterapias, en ingeniería de tejidos y en la generación de dispositivos (como nanosensores, agentes de contraste para imágenes de diagnóstico y vehículos de nueva generación para la entrega de fármacos hacia células objetivo) [2].

La miniaturización de la robótica supone una revolución para la nanomedicina. Pensar en una máquina de pequeñísimas dimensiones que pueda ser capaz de acceder a los lugares más remotos del organismo o que pueda entregar un medicamento hacia algún sitio particular, resulta una propuesta sumamente alentadora.

Esto es posible con el empleo de nanorrobots, concebidos como estructuras de pequeña escala capaces de desarrollar una tarea preprogramada mediante acciones mecánicas controladas [3].

Los nanorrobots tienen un diámetro de 0.5 a 3 μm (500 a 3000 nm) y están contruidos de partes con dimensiones de 1 a 100 nm. Pueden estar elaborados a partir de proteínas o polinucleótidos, o bien de materiales inorgánicos como carbono en forma de diamante y fullereno, o metales como plata y titanio [4]. A partir de la función de los nanorrobots como agentes terapéuticos dirigidos en el organismo, es necesario que estos cuenten con sensores para la detección de las moléculas objetivo, además de un sistema de locomoción eficiente en forma de nanomotores para la propulsión del dispositivo en el organismo, los cuales utilizan la energía proporcionada por las reacciones químicas del medio, electricidad, campos magnéticos y campos acústicos. Adicionalmente, pueden estar equipados con un sistema de comunicación con el exterior y nanoactuadores para realizar una tarea específica [4,5].

La Ilustración 1 muestra los componentes que conforman la estructura básica de un nanorrobot.

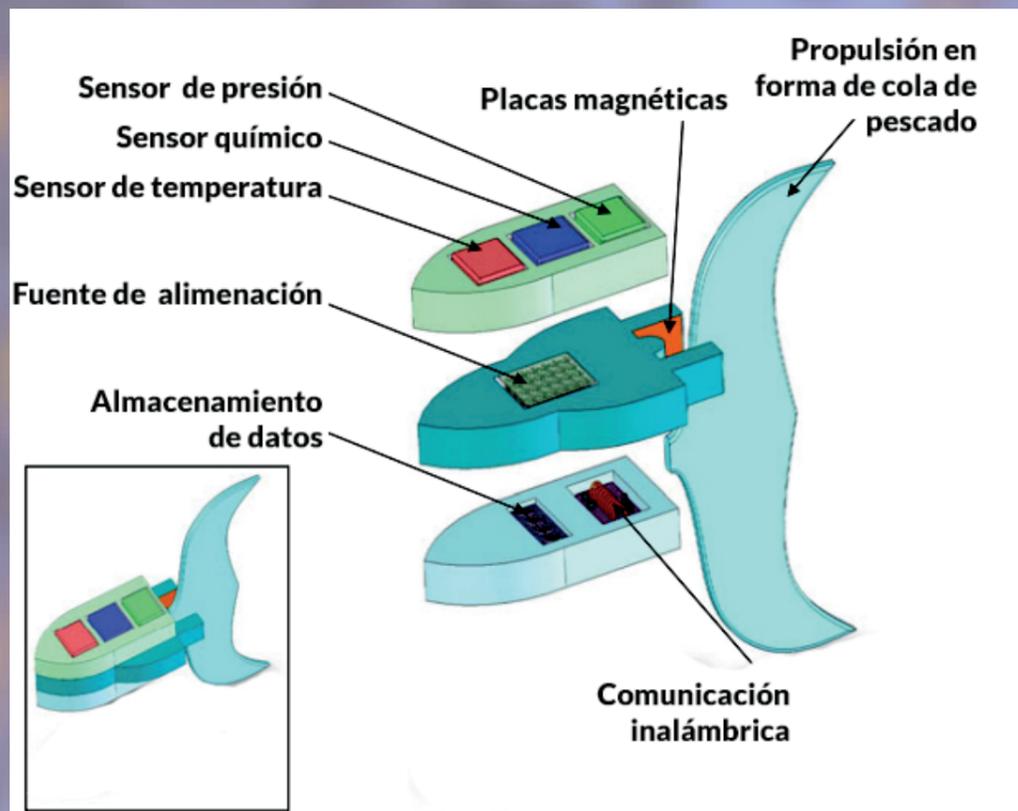


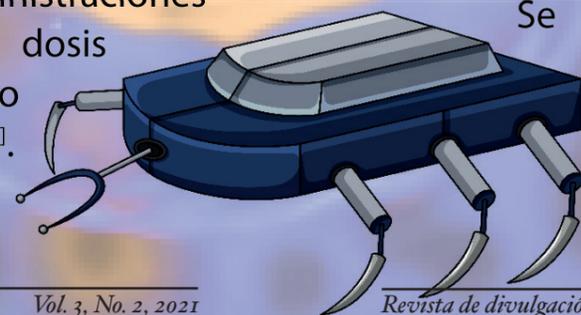
Ilustración 1. Componentes de un nanorobot (Modificada de Mavroidis y Ferrerira, 2013^[8]).

Las primeras aplicaciones de este tipo de robots en la nanomedicina fueron en la identificación y destrucción de células cancerosas, además en la entrega de fármacos para la quimioterapia contra esta enfermedad ^[5]. Es posible enlistar varias aplicaciones adicionales:

- Unión a los glóbulos blancos (leucocitos) para la protección contra agentes patógenos como bacterias y virus ^[5].
- Monitoreo y control de las concentraciones de nutrientes en la sangre, como la glucosa en el tratamiento de la diabetes ^[5].
- Agentes de diagnóstico para imágenes médicas ópticas, por ultrasonido, resonancia magnética y con radionúclidos ^[3].

- Biosensores y aislamiento de microorganismos ^[3].
- Herramientas quirúrgicas para biopsias, penetración de tejidos, entrega intracelular de fármacos y degradación de biopelículas ^[3].

Los nanorrobots se han utilizado ampliamente para el transporte y entrega de fármacos por su acción altamente específica. La eficacia de las formulaciones médicas convencionales se encuentra comprometida por su vida media corta, su biodistribución limitada y su depuración rápida por el organismo, lo cual requiere de administraciones repetitivas en altas dosis para lograr el efecto terapéutico deseado ^[5]. Con los nanorrobots



Diseño de nanorrobot

se logra que las dosis sean exactas sobre el órgano objetivo: las dosis podrían ser altas, pero únicas, lo cual no ocurre con los mecanismos de entrega habituales. Además, son de administración rápida y presentan movilidad dentro del organismo. Estas características presentan soluciones al problema de la toxicidad y efectos adversos de los medicamentos de la terapia tradicional.

El diseño de nanorrobots transportadores de fármacos debe considerar varios aspectos. En primer lugar, el estímulo que promoverá el movimiento de los nanomotores y la acción de liberación del fármaco, con lo que la utilización de sensores es de trascendental importancia. Así también, la unión del fármaco a la maquinaria móvil, que puede lograrse mediante interacciones electrostáticas o covalentes. Ciertamente, también deben contemplarse la inducción y el control de la entrega del fármaco ^[5].

Un ejemplo de la utilidad de los nanorrobots para la entrega de fármacos es para el tratamiento de la acidez estomacal, mediante el empleo de motores a base de magnesio. Se ha logrado la liberación del antibiótico claritromicina en el estómago de ratones

mediante nanorrobots impulsados por magnesio para el tratamiento de la infección con *Helicobacter pylori*, utilizando un polímero (ácido poliglicólico). La alta concentración de iones hidrógeno a niveles bajos de pH estomacal promueve la liberación del fármaco mediante la reacción con el magnesio, lo cual permite la neutralización del medio ácido ^[6]. Este proceso se esquematiza en la Ilustración 2 (Figura 2).

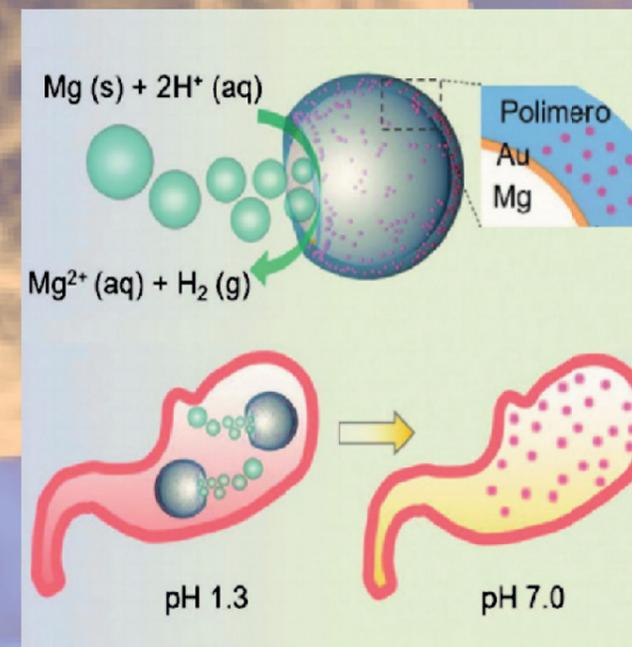


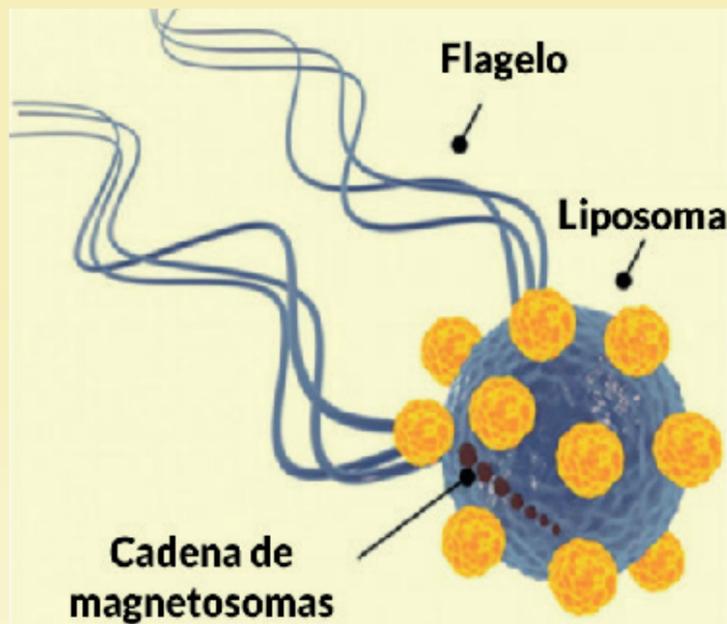
Ilustración 2. Nanorrobot impulsado por magnesio, que funciona liberando fármacos en el estómago para neutralizar la acidez causada por la infección por *Helicobacter pylori* (Modificada de Soto et ál, 2020 ^[3]).

También es posible mencionar el uso de bacterias magnetotácticas para la distribución de liposomas con fármacos contra células cancerosas, los cuales son impulsados en

respuesta a un campo magnético incidente sobre magnetosomas de óxido férrico [7] (Ilustración Figura 3). Este mecanismo puede ser emulado por motores biohíbridos, consistentes en células acopladas con la maquinaria de los nanomotores, como en el caso de células del alga *Chlamydomonas reinhardtii* y hasta espermatozoides [5].

Finalmente, debe recalcar que la utilización de los nanorrobots no solo se restringe a los fármacos, sino que también a productos biológicos como vacunas virales, proteínas y anticuerpos. Por ello, esta tecnología resulta una plataforma emergente de gran trascendencia que busca la optimización de las terapias contra un amplísimo campo de enfermedades.

Desde luego, pensar a escala nano ha permitido generar soluciones de impacto a escala macro. El desarrollo de la nanomedicina despliega un abanico de posibilidades para el mejoramiento de la calidad de vida en todos los contextos de desarrollo de la humanidad.



Cadena de magnetosomas

Ilustración 3. Modelo de bacteria magnetotáctica para el transporte de fármacos por medio de liposomas (Modificada de Soto et ál. 2020³¹).

c) Biohybrid micromotor consisting of a magneto-tactic bacterium transporting liposomes. Reproduced with permission. [4] Copyright AAAA, Springer Nature



Nanorrobots con diseño de cápsulas

Glosario de términos

Actuador: Dispositivo que realiza una tarea mecánica en respuesta a una señal de corrección de entrada.

Bacteria magnetotáctica: Bacteria sensible a la fuerza magnética que orienta su movimiento a lo largo de las líneas de campo.

Farmacocinética: Estudio de la interacción del organismo con un fármaco administrado.

Fullerenos: Molécula constituida por átomos de carbono en forma de malla cerrada esférica o con forma de tubo, constituida por anillos de cinco a siete átomos.

Sensor: Dispositivo que detecta las variaciones de las magnitudes físicas del medio y emite una respuesta particular

Vida media: Tiempo necesario para que la concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo se reduzca a la mitad.

Referencias:

- [1] Kim, B.Y.S., Rutka, J. T. & Chan, W.C.W. (2010). Nanomedicine. The New England Journal of Medicine, 363(25), 2434-2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>.
- [2] Lloyd-Parry, O., Downing, C., Aleisaei, E., Jones, C., & Coward, K. (2018). Nanomedicine applications in women's health: state of the art. International journal of nanomedicine, 13, 1963-1983. <https://doi.org/10.2147/IJN.S97572>
- [3] Soto, F., Wang, J., Ahmed, R., & Demirci, U. (2020). Medical micro/nanorrobots in precision medicine. Advanced Science, 7(21), 2002203. <https://doi.org/10.1002/advs.202002203>.
- [4] Vega-Baudrit, J.R., Gutierrez, B., Villalobos-Bermudez, C., Corrales-Urena, Y.R. & Vargas-Chacon, S. (2017). Nanobots: development and future. International Journal of Biosensors & Bioelectronics, 2(5), 146-151. <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2017.02.00037>
- [5] Sujatha, V., Suresh, M., & Mahalaxmi, S. (2010). Nanorobotics-A futuristic approach. SRM University Journal of Dental Sciences, 1(1), 86-90.
- [6] Li, J., Angsantikul, P., Liu, W., Esteban-Fernández de Ávila, B., Thamphiwatana, S., Xu, M., Sandraz, E., Wang, X., Delezuk, J., Gao, W., Zhang, L., & Wang, J. (2017). Micromotors Spontaneously Neutralize Gastric Acid for pH-Responsive Payload Release. Angewandte Chemie (International ed. in English), 56(8), 2156-2161. <https://doi.org/10.1002/anie.201611774>
- [7] Felfoul, O., Mohammadi, M., Taherkhani, S., de Lanauze, D., Zhong Xu, Y., Loghin, D., Essa, S., Jancik, S., Houle, D., Lafleur, M., Gaboury, L., Tabrizian, M., Kaou, N., Atkin, M., Vuong, T., Batist, G., Beauchemin, N., Radioch, D., & Martel, S. (2016). Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. Nature nanotechnology, 11(11), 941-947. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.137>
- [8] Mavoroidis, C. & Ferreira, A. (2013) Nanorobotics: Past, Present, and Future. En: Mavoroidis, C. & Ferreira, A. (Eds.). Nanorobotics. Current Approaches and Techniques. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-2119-1>

Universidad Tecnológica de Tecámac

Dr. **M**arcos I. Jiménez Zúñiga

mjimenez@uttecamac.edu.mx

ESCRITO POR: