

NANOROBOTS DE DNA: UNA NUEVA ESPERANZA PARA LA BIOTECNOLOGÍA MÉDICA

DNA NANOROBOTS: A NEW HOPE FOR MEDICAL BIOTECHNOLOGY

Adrián Mendoza-Montalvo

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

adrian.mendozam@alumno.buap.mx

Resumen:

El cáncer es de las enfermedades más mortales a nivel mundial. El principal problema de los fármacos actuales es la inespecificidad en el tratamiento y el daño al tejido sano, actualmente la nanobiotecnología médica desarrolla métodos para tratar el cáncer de manera localizada y rápida mediante nanorobots de DNA, provocando la muerte del tumor y la liberación de fármacos de manera dirigida, esta nueva tecnología mejora cada año, presentando potencial para el tratamiento de diversas patologías relacionadas al sistema circulatorio y otras áreas.

Palabras clave: *Nanorobots de DNA; Biotecnología médica; Cáncer; origami de DNA.*

Abstract:

Cancer is one of the most deadly diseases worldwide. The main problem of current drugs is the lack of specificity of the treatment and the damage to healthy tissue. Currently, medical nanobiotecnology develops methods to treat cancer in a localized and rapid way through DNA nanorobots, causing the death of the tumor and the release of drugs in a targeted way; this new technology improves every year, presenting the potential for the treatment of various pathologies related to the circulatory system and other areas.

Keywords: *DNA nanorobots; Medical biotechnology; Cancer; DNA origami.*

1. Introducción

La salud pública y la medicina actual en la lucha contra el cáncer enfrentan diversos retos a nivel mundial, esta enfermedad se encuentra dentro de las tres principales causas de muerte en la población mexicana y se espera que en los años siguientes el número de casos aumente (Brau-Figueroa et al., 2020). Desarrollar un mecanismo eficaz en contra del cáncer de manera localizada es crucial para tratar dicho padecimiento; es por ello que hoy en día han surgido ingeniosas estrategias para tratar de una manera más eficaz y con el menor número de efectos secundarios esta devastadora enfermedad.

El origami de DNA es una tecnología novedosa que consta de la construcción de polímeros de DNA en nanoestructuras bien definidas que se pliegan en 2D o 3D; las estructuras resultantes son diseñadas mediante programas bioinformáticos y moléculas de DNA de corta longitud llamadas grapas, unidos a andamios de DNA de 7000 nucleótidos de longitud, este tipo de conformación permite la construcción de estructuras de manera automatizada generando polímeros de mejor calidad, robustez y complejidad (Dey et al., 2021).

La creación de estas nanoestructuras gracias a la nanobiología se dio a conocer por el Instituto Wyss de Ingeniería de Inspiración Biológica de la Universidad de Harvard (traducción para Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University) en el año 2012, estos nanorobots fueron capaces de atacar los tumores mediante la liberación localizada de fármacos; posteriormente en colaboración con el MIT (siglas para Massachusetts Institute of Technology) los nanorobots fueron marcados con fluoróforos y anticuerpos observando que estas nanoestructuras reconocían específicamente células cancerosas relacionadas a la leucemia (Martz, 2012), logrando así dar un gran paso en la medicina personalizada y abriendo la puerta a nuevas opciones del tratamiento de diversas patologías. Sin embargo, esta nueva tecnología comenzaba a desarrollarse y las nanoestructuras creadas no poseían una gran complejidad.

Posteriormente en 2018, la revista Nature Biotechnology publicó un artículo sobre estos nanorobots de DNA y su mecanismo de acción para tratar el cáncer en organismos modelo como ratones de laboratorio en donde se probó la acción de esta tecnología en

diversos tipos de cáncer, mediante un mecanismo que induce la obstrucción de irrigación sanguínea a los tumores provocando necrosis en los tejidos (S. Li et al., 2018).

Observando la eficacia del tratamiento específico que se puede conseguir con la ayuda de estos nanorobots de DNA, y dando pauta al desarrollo de nuevos y diversos tratamientos contra otras enfermedades o prevención de padecimientos, la nanobiotecnología es una de las ramas de la ciencia y la tecnología que prometen grandes avances en el presente siglo, siendo esta muy diversa, desde el diseño y generación de herramientas moleculares hasta el descubrimiento de nuevos materiales en diversas áreas de aplicación (Fakruddin et al., 2012).

En el presente trabajo se presenta una investigación y recopilación bibliográfica acerca del diseño y mecanismo de acción de los nanorobots de DNA contra el cáncer y su futuro impacto para el tratamiento localizado de diversas enfermedades.

2. El cáncer

Actualmente, los avances que ha traído el siglo XXI son de gran impacto, una de las grandes mejoras es el avance en la calidad de vida en países desarrollados, sin embargo, esta calidad de vida simboliza la prolongación del tiempo de vida, más no de la juventud y la salud; el cáncer es la segunda causa de muerte en muchos países y se encuentra dentro de los primeros lugares en los demás, siendo el cáncer de pulmón, mama, colon y recto los de mayor tendencia entre las poblaciones, además el 60% de las muertes a nivel mundial por cáncer se han dado en países del tercer mundo, subdesarrollados o con bajos recursos (Lifshitz, 2007).

El cáncer es la terminología médica para englobar un conjunto de enfermedades relacionadas con la formación de tejido anormal y la propagación celular descontrolada. Debido a lo anterior las células cancerosas pierden la capacidad de generar el proceso de la apoptosis o muerte celular programada, ocasionando neoplasias invasivas que pueden destruir tejidos, afectar funciones metabólicas básicas o generar un estrés en el organismo con graves consecuencias (Arroyo-Hernández et al., 2019).

Es necesario el desarrollo de un tratamiento sin provocar daños colaterales en los pacientes. Los problemas que enfrenta hoy la oncología consisten en evitar la

metástasis, el daño o traumatismo a tejido sano y la resistencia de los tratamientos (Raúl Pefaur, 2013).

3. Nanorobots de DNA

Los nanorobots de DNA poseen la capacidad de actuar de manera específica, reconociendo a las células cancerosas. Mediante una nueva estrategia, se plantea la liberación de sustancias de interés para atacar de manera directa los tumores. El mecanismo de acción se realiza al detener el suministro de nutrientes a las células cancerosas al inducir factores de coagulación que son provocados por estos nanorobots de DNA (Tasciotti, 2018).

En un sistema *in vivo* deben ser capaces de reconocer solo los vasos sanguíneos que pertenecen al tumor y ser extremadamente específicos al momento de la liberación del efector coagulante; habiendo mostrado esta tecnología una absoluta eficacia en este conjunto de tareas que son primordiales para asegurar la seguridad de la oncoterapia (S. Li et al., 2018).

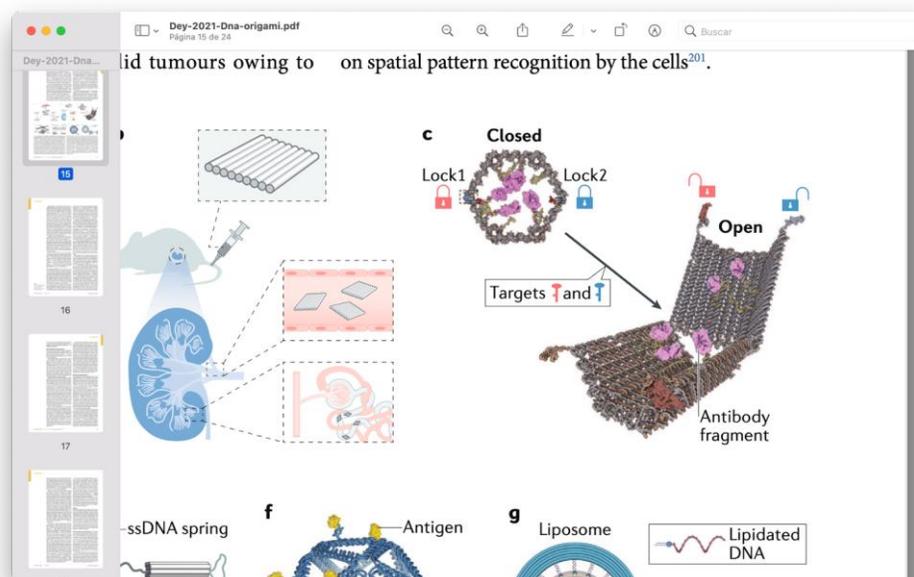


Figura 1. Estructura de un nanorobot de DNA de conformación cilíndrica y al centro posee las unidades de trombina. Imagen traducida y obtenida de Dey et al., (2021)

4. Diseño experimental de los nanorobots de DNA

El primer paso para la construcción de los nanorobots de DNA fue su diseño mediante programas bioinformáticos. En tiempo real, se realizaron simulaciones y posteriormente se usó una nanoimpresora fabricando así nanopolímeros (Castro, 2016).

Se ha probado y demostrado mecanismos de acción a base de la liberación de fármacos sobre los tumores de manera teledirigida, sin embargo innovaciones usando nanoestructuras más complejas han surgido recientemente; el nanorobot creado fue a partir de una lámina de DNA constituida por andamios de 7000 nucleótidos y unidos por fragmentos de DNA más cortos denominadas grapas, creando así una malla de 90 por 60 nanómetros, esta malla poseía la capacidad de anclar hasta cuatro unidades de la enzima trombina (Dey et al., 2021).

La lámina era capaz de plegarse para formar una nanoestructura de cilindro, entonces las enzimas quedaban protegidas en el interior hasta el momento de la liberación y activación del mecanismo. Para lograr que el mecanismo fuera efectivo y se reconociera solamente el tejido tumoral, fue necesario añadir aptámeros los cuales son ácidos nucleicos de cadena sencilla que poseen una alta capacidad en el reconocimiento de moléculas diana, en este caso se reconocería la presencia de la nucleolina (S. Li et al., 2018).

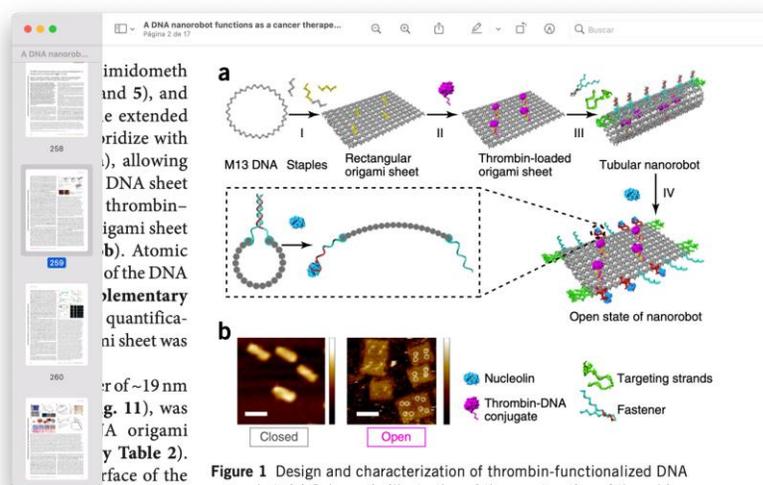


Figura 2. Mecanismo de activación de los nanorobots: **(A)** Conformación estructural de los nanorobots de DNA. **(B)** Imágenes del sistema cerrado-abierto y elementos que conforman a los nanorobots. Imágenes traducidas y obtenidas de (S. Li et al., 2018)

Las pruebas se realizaron *in vitro* en tejidos tumorales de ratones, cuando se observó por medio de marcaje fluorescente que los nanorobots reconocían únicamente tejido tumoral, se evidenció la eficacia del método, posteriormente se procedió a inyectar las nanoestructuras en ratones, se monitoreó el avance y acción de los nanorobots durante 72 horas al igual que los ratones y su neoplasia. Los resultados a las 24 hrs de aplicación no mostraron efectos colaterales o tóxicos, inclusive durante este periodo de tiempo la cantidad de nanorobots en el organismo había disminuido, dando a entender que el organismo es capaz de degradar los polímeros de ácidos nucleico, estos tampoco se encontraron en cerebro, el cual era un órgano de preocupación por la cantidad de vasos sanguíneos que contiene y la importancia de la irrigación sanguínea en este (H. Li et al., 2019).

Los resultados fueron prometedores, pues los tumores después de tres días habían sido bloqueados de cualquier suministro de nutrientes, además de frenar la metástasis y presentar alta efectividad en tipos de neoplasia que forman mayores vasos sanguíneos como son los melanomas; la eficacia y bioseguridad fue probada en cerdos Bama, un organismo modelo bastante emparentado con el ser humano para realizar pruebas médicas (S. Li et al., 2018).

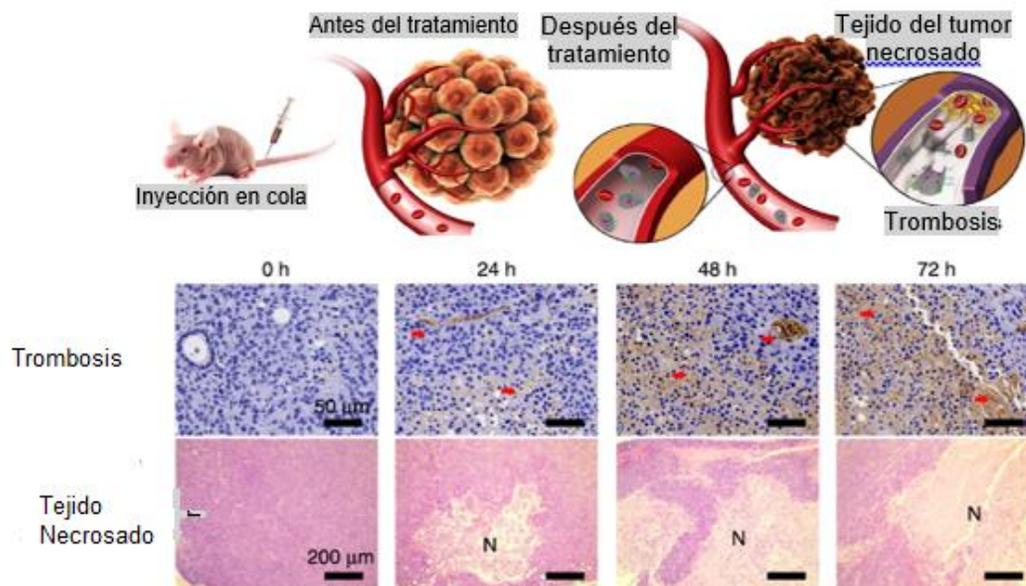


Figura 3. Mecanismo de acción *in vivo* de los nanorobots de DNA: **(A)** Ilustración del proceso de acción. **(B)** Imágenes al microscopio de los capilares del tumor. **(C)** Imágenes al microscopio del avance de la necrosis del tejido tumoral. Imágenes traducidas y obtenidas de (S. Li et al., 2018)

5. Aplicaciones futuras en la biotecnología médica

La nanobiotecnología constantemente está innovando y presentando nuevas tecnologías y herramientas (Fakruddin et al., 2012), dada la eficacia de los nanorobots de DNA para trasladarse por el sistema circulatorio, la primera idea de aplicación fue el uso de biomarcadores o sensores de mecanismo fisicoquímico para detectar la presencia o formación temprana de tumores, así tratar el cáncer de la mejor manera posible sin generar lesiones o traumatismos en pacientes.

Estos nanorobots han mostrado eficacia en el tratamiento de placas de ateroma en vasos sanguíneos estenosados de la circulación de las arterias coronarias del corazón, mediante un sistema sensible a cambios de temperatura para lograr eliminar oclusiones en estos vasos que irrigan dicho órgano. De la misma manera se observa potencial en la detección de aneurisma cerebral, odontología, terapia génica e incluso en bioremediación de sistemas de agua (Upadhyay et al., 2020).

6. Conclusión

La medicina presenta avances considerables para tratar una extensa variedad de enfermedades que en siglos pasados no había sido posible tratar con tanta eficacia y rapidez, sin embargo, aún existen retos y enfermedades que surgen día con día a medida que la calidad de vida en las personas aumenta.

Una de las mayores enfermedades que preocupa por el aumento en el índice de incidencia y letalidad es el cáncer; gracias a la medicina del presente siglo los tratamientos oncológicos van mejorando para generar tratamientos más especializados y menos dañinos que además actúan con prontitud y eficacia.

Se espera que en años posteriores este tipo de tecnologías adquieran un éxito dentro de la sociedad y sea cada vez más accesible entre las naciones con problemas de cáncer, también que el campo de la nanobiotecnología evolucione para mejorar métodos y procesos dando así un enfoque novedoso a diversas enfermedades, así como abriendo nuevas áreas de aplicación en donde se presente potencial.

Agradecimientos

Este trabajo fue elaborado gracias a la asesoría del Doctor Enrique González Vergara, docente de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla perteneciente al Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP).

Referencias

- Arroyo-Hernández, M., Zinser-Sierra, J. W., & Vázquez-García, J. C. (2019). Detección temprana de cáncer de pulmón en México. *Salud Pública de México*, 61(3, may-jun), 347. <https://doi.org/10.21149/10326>
- Brau-Figueroa, H., Palafox-Parrilla, E. A., & Mohar-Betancourt, A. (2020). El Registro Nacional de Cáncer en México, una realidad. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 19(3). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.20000030>
- Castro, C. E. (2016). The rise of the DNA nanorobots. *Mechanical Engineering*, 138(8), 44–49. <https://doi.org/10.1115/1.2016-aug-3>
- Dey, S., Fan, C., Gothelf, K. V, Li, J., Lin, C., Liu, L., Liu, N., Nijenhuis, M. A. D., Saccà, B., Simmel, F. C., Yan, H., & Zhan, P. (2021). DNA origami. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/s43586-020-00009-8>
- Fakruddin, M., Hossain, Z., & Afroz, H. (2012). Prospects and applications of nanobiotechnology: A medical perspective. *Journal of Nanobiotechnology*, 10, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-31>
- Li, H., Liu, J., & Gu, H. (2019). Targeting nucleolin to obstruct vasculature feeding with an intelligent DNA nanorobot. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(3), 2248–2250. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14127>
- Li, S., Jiang, Q., Liu, S., Zhang, Y., Tian, Y., Song, C., Wang, J., Zou, Y., Anderson, G. J., Han, J. Y., Chang, Y., Liu, Y., Zhang, C., Chen, L., Zhou, G., Nie, G., Yan, H., Ding, B., & Zhao, Y. (2018). A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. *Nature Biotechnology*, 36(3), 258–264. <https://doi.org/10.1038/nbt.4071>
- Lifshitz, A. (2007). Un clínico en el siglo XXI. *Gaceta Médica de Mexico*, 143(3), 279–283.
- Martz, L. (2012). DNA nanorobots. *Science-Business EXchange*, 5(9), 222–222. <https://doi.org/10.1038/scibx.2012.222>
- Raúl Pefaur, D. (2013). Imaginología actual del cáncer pulmonar. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(1), 44–53. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70128-7](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70128-7)
- Tasciotti, E. (2018). Smart cancer therapy with DNA origami. *Nature Biotechnology*, 36(3), 234–235. <https://doi.org/10.1038/nbt.4095>
- Upadhyay, V. P., Sonawat, M., Singh, S., & Merugu, R. (2020). NANO ROBOTS IN MEDICINE: A REVIEW. *International Journal of Engineering Technologies and Management Research*, 4(12), 27–37. <https://doi.org/10.29121/ijetmr.v4.i12.2017.588>