



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

**DR. D. ORIOL VALLS PLANELL**

---

# **NANOROBOTS, LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO**

Discurso de presentación del Académico Numerario

**Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols**

Discurso de recepción como Académico correspondiente

**Ilmo. Prof. Dr. D. Oriol Valls Planells**

Leídos en Valencia el día 9 de abril de 2019

ACADEMIA DE FARMACIA  
DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

---

Presentación como Académico Correspondiente del

**Ilmo. Sr. Dr. D. Oriol Valls Planells**

Por el

**Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols**



Excelentísimas Autoridades,  
Ilustrísimos Srs. Académicos,  
Estimados compañeros y amigos,  
Señoras y Señores:

Me cabe hoy la satisfacción de presentar ante la Academia a un gran amigo con el que guardo una relación de muchos años que, recordando a Plutarco, podría en cierto modo definirse como de “Vidas Paralelas”

Oriol Valls nació en Barcelona el año 1942, en el seno de una familia acomodada. Era el menor de cinco hermanos. Su padre era ingeniero industrial, y el resto de sus familiares, todos ingenieros o abogados, pero ninguno relacionado con el tema de la salud.

Un día, Oriol vio en la caja de un medicamento la leyenda “Director Técnico Farmacéutico: Dr. Fulano de Tal”. Ello despertó su vocación hacia el mundo del medicamento y, unido al hecho de que sacaba buenas notas en Química, Física y Biología, le animó a iniciar los estudios

de Farmacia, siempre con la idea de preparar medicamentos y ver su nombre en las cajitas.

Su inquietud investigadora se despertó muy pronto, trabajando durante los cuatro últimos cursos de la carrera (que entonces duraba seis años), como alumno interno del Departamento de Química Orgánica con el catedrático Dr. García-Marquina y colaborando en la investigación de nuevos medicamentos antiacroléinicos (un nuevo tipo de antialérgicos).

Terminados los estudios de licenciatura, no dudó de iniciar su tesis doctoral, pero en el Departamento de Técnica Física y Fisicoquímica, debido a que las largas tesis de Química Orgánica, intentando difíciles síntesis, le parecieron excesivamente tediosas y, por otra parte, acababa de obtener la cátedra de Técnica Física y Fisicoquímica el Dr. Enrique Otero Aenlle, procedente de la Universidad de Santiago de Compostela, quien aportó el interesante tema de las “monocapas superficiales”. En este tema presentó su tesis doctoral en diciembre del año 1970, obteniendo la calificación de “sobresaliente cum laude”.

Simultáneamente inició su experiencia industrial, hasta llegar como Director Técnico Farmacéutico de laboratorios Basileos, donde pudo cumplir el deseo que le había llevado a estudiar Farmacia, ya que durante tres años vio su nombre escrito en las cajitas de este laboratorio. Por último, recibió una oferta de Ferrer Internacional, donde no se encontró a gusto. Fue su última experiencia de trabajo en un laboratorio fue una breve estancia en Ferrer Internacional.

Mientras tanto el catedrático Dr. Otero se había trasladado a Madrid. Un nuevo Profesor Agregado, el Dr. Vicente Vilas, aragonés, pero afincado y proveniente de Madrid, accedió al Departamento, y el ya Doctor Valls se incorporó a su equipo, iniciando una nueva línea de investigación sobre “cinética y estabilidad de medicamentos”.

El Dr. Vicente Vilas fue una persona fundamental en la vida académica de Oriol Valls y como él suele decir, fue el “culpable” de su dedicación a la Universidad. En efecto, en aquella época, se creó el cuerpo de Profesores Adjuntos de Universidad, para lo cual se convocaron oposiciones restringidas entre los docentes que tuvieran el doctorado y un mínimo de tres años de permanencia en la Universidad. El Dr. Oriol

Valls cumplía ambas condiciones por lo que Vicente Vilas lo convenció para que se presentara. La suerte estaba echada, el Dr. Valls sacó la plaza de profesor adjunto y gracias a una hábil gestión del propio Dr. Vilas pudo ejercer como tal en Barcelona.

Pocos años después se hizo cargo de la plaza de Catedrático de dicho Departamento, el Profesor Serafin García Fernandez, proveniente de la Universidad de Santiago de Compostela, quien quiso seguir investigando en el tema de las monocapas superficiales y en biopolímeros, en cuyo equipo se incorporó el Dr. Valls, aprovechando su experiencia en el tema. Además, con el apoyo una beca del gobierno francés, como “mois crecher”, se trasladó a Marsella colaborando en el “Centre National de la Recherche Scientifique” formándose en el uso de la técnica de los “estudios cinéticos en monocapas superficiales” que conjuntaba las dos líneas de investigación en que se había especializado hasta entonces.

Por circunstancias, el Dr Vilas se trasladó a Madrid, no sin antes fundar la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica anexa a la Facultad de Farmacia de Barcelona, para farmacéuticos postgraduados. El Dr. Valls se hizo cargo de la dirección de los estudios de dicha Escuela, desde el año 1976, el siguiente de su fundación, hasta su clausura, el año 1999, después de haber contribuido a la formación de 22 promociones de Farmacéuticos venidos de toda España, y en gran parte de la comunidad Valenciana, que se especializaron en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica. y donde organizó, también, numerosos cursillos y Másters complementarios en dicha Escuela.

Conocí al Dr. Oriol Valls a finales de los años 70 del pasado siglo con motivo de la publicación de un libro de Técnicas Instrumentales que él había escrito, y que me vinieron a presentar. Cuando me pidieron mi opinión, dije que me había gustado mucho, pero echaba en falta un capítulo dedicado a Técnicas Radioquímicas. A los pocos días, y ante mi sorpresa, recibí una carta del propio Dr. Valls invitándome a escribir dicho capítulo, que al final no fue uno, sino dos.

A principios de los años 80 del siglo XX ambos nos preparábamos para las oposiciones a los más altos niveles de docencia en nuestras respectivas universidades. Se dice que una de las causas principales de las enemistades mortales en España han sido las oposiciones

a Cátedra, sobre todo por las famosas “trincas” (afortunadamente pasadas a la historia). Sin embargo, yo puedo decir que mi amistad con el Dr. Valls procede de aquella etapa de nuestras vidas. En 1984, Oriol obtuvo, por fin, la plaza de Catedrático de Fisicoquímica y Técnicas Instrumentales de la Facultad de Farmacia de Barcelona. Con la jubilación del Dr. Serafín García se convirtió en el principal responsable del Departamento.

La nueva ley de Reforma Universitaria de 1983 propició la formación de grandes departamentos lo que obligó a que, en la Facultad de Farmacia de Barcelona se constituyera uno denominado de “Farmacia” que aunaba Fisicoquímica, Farmacia Galénica, Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia e Historia y Legislación. El Dr. Valls dirigió este “macro-departamento” desde 1993 a 1998. Luego, una vez vueltos a separar, continuó como director del Departamento de Fisicoquímica hasta el año 1999. Cosas curiosas de la vida, el pasado año 2017, se volvieron a unir formando un nuevo Departamento de Tecnología Farmacéutica y Fisicoquímica.

Terminada la época de colaboración con el Dr. Serafín García, el Dr. Valls, conjuntamente con la Dra. M<sup>a</sup> Luisa García y otros profesores del Departamento de Fisicoquímica, iniciaron una nueva línea de investigación en el marco de la nanociencia y la nanotecnología, sobre “vectorización de fármacos con nanopartículas” especialmente en su aplicación a terapia ocular, por su vinculación con la Escuela de Óptica. Contribuyeron, también, en 2002, a la creación del Instituto de Nanociencia y Nanotecnología de la Universidad de Barcelona.

Además de las responsabilidades en la Universidad citadas, el Dr. Valls fue también el introductor de la informática en la Facultad de Farmacia de Barcelona, creando la primera aula de informática en la Facultad, impartiendo numerosos cursillos de esta materia y ocupando el cargo de coordinador de informática en la Facultad de Farmacia de Barcelona desde 1975 a 1993.

Los años 1998 a 2000, participó en una red temática de intercambio de profesorado con Latinoamérica, que se concretó en un curso de postgrado compartido con el Dr. Benito del Castillo, sobre métodos instrumentales de control de medicamentos en la Universidad de Córdoba (Argentina) en agosto de 1998 y otro, sobre “Estabilidad de

medicamentos” en la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba (Bolivia) en agosto del año 2000.

Entre los títulos que ha sido merecedor Oriol Valls, además de los ya citados de licenciado y doctor en Farmacia, cabe citar los de Diplomado en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica por la Universidad de Barcelona (UB) (en 1978) y en Óptica y Optometría por la Universidad de Granada (en 1994); el título de Informática en Ciencias Experimentales y el de HTLM generador de páginas WEB por la UB (en 1969 y 2010); el diploma en Refraction and Optometry (London Course of Optometry) (en 1980); el Título de Supervisor de Instalaciones Radiactivas y Radiodiagnóstico por la UB (en 1985); el de Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica por el Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) en 2001; y el de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas también por el MEC en 2002.

Durante los 48 años que el Dr. Valls estuvo en la Universidad de Barcelona, ha desarrollado una importante labor docente, impartiendo numerosas y variadas materias. En la licenciatura de Farmacia dio clases de asignaturas troncales (Física, Fisicoquímica y Técnicas Instrumentales) y optativas (Efectos de la radiaciones solares en los seres vivos y Radioactividad y Radiofarmacia); en Ciencia y Tecnología de los Alimentos (Complementos de Fisicoquímica y Física de los Alimentos); y en la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica (Óptica Física y Óptica Instrumental). Además ha participado y sigue participando en numerosos cursos de postgrado y másters impartiendo asignaturas de óptica, informática y técnicas instrumentales.

Es autor del libro “Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud” al que nos referimos anteriormente, del cual se han hecho cuatro ediciones en España, las tres últimas en colaboración con el profesor Benito del Castillo y otros autores entre los que, como queda dicho, se cuenta el que os habla. También se ha publicado en tres países latinoamericanos Méjico, Perú y República Dominicana.

Su labor investigadora es también de alto nivel. Participó, en doce proyectos de investigación subvencionados por organismos públicos estatales o autonómicos, en algunos de ellos como investigador principal. Obtuvo también subvenciones oficiales para mejorar la estructura instrumental de su departamento con 7 proyectos de investi-



gación. Pero el mayor número de proyectos financiados, un total de 28, los obtuvo del programa de colaboración industria-universidad, con el que se rompió el tradicional aislamiento de la Universidad respecto al mundo industrial. Con ello, la industria se beneficia de la infraestructura y del personal formado de la Universidad y ésta consigue una mejora en la financiación de sus actividades.

Los resultados de sus investigaciones se han reflejado en más de 70 publicaciones científicas, 31 de ellas en revistas internacionales de prestigio; en más de un centenar de ponencias en congresos y reuniones científicas y numerosas conferencias.

Destacaremos, también, que ha dirigido o codirigido 16 tesis doctorales, y el reconocimiento, por parte del Ministerio de Educación y Ciencia de 5 tramos sexeniales de Investigación y 6 tramos quinquenales de docencia, en ambos casos el máximo posible para un profesor universitario.

Pero el curriculum del Dr. Oriol Valls no se limita a los aspectos industriales, docentes e investigadores, sino que también ha sido titular-propietario de oficina de farmacia comunitaria, siempre con la ayuda de uno o varios farmacéuticos sustitutos que le permitieran simultanear esta actividad con su dedicación a la Universidad.

Su afición por la Formulación magistral le llevó a presidir desde el año 2003 al 2008 la Asociación Profesional de Farmacéuticos Formuladores "Aprofarm". Desde 2008 hasta 2012 formó parte como vocal de formulación de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.

El año 1993 fue elegido Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid. El año 1995 Académico Correspondiente y el 1999 Académico de Número de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, donde ha ocupado diversos cargos. Actualmente sigue como Presidente de la sección primera: Física, Química y Geología, ocupándose además de las relaciones externas de la Academia,

En septiembre último fue nombrado Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón con la presentación de un discurso sobre "Nanociencia, salud y vida".

Su imparable labor científica y profesional ha culminado el año pasado con la publicación de un nuevo libro titulado “Energía Vital”, en el que, aprovechando sus amplios conocimientos sobre los campos electromagnéticos, analiza cómo las distintas formas de energía interfieren con nuestro cuerpo comunicándole la fuerza vital necesaria y cómo, al final de la vida, la energía abandona nuestro cuerpo.

El extenso curriculum científico y profesional del Dr. Oriol Valls, no habría sido posible sin la ayuda y colaboración de su familia. En especial de su esposa Carme y sus hijos Roger y Jordi que no sólo han seguido la profesión farmacéutica de su padre, sino que se han casado con sendas farmacéuticas. Veremos si sus nietos continúan la profesión y se ha iniciado una nueva saga de farmacéuticos.

Oriol, hoy nuestra joven Academia te recibe con pleno conocimiento de tus méritos y la seguridad de haber realizado la incorporación de un gran farmacéutico en las vertientes profesional, docente, investigadora, y sobre todo humana, que sin duda contribuirá a su engrandecimiento y prestigio. Así lo deseamos y esperamos de tí.

He dicho.



# NANOROBOTS, LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO

---

Discurso de ingreso como académico  
correspondiente en la Academia  
de Farmacia de la Comunidad  
Valenciana del Dr. Oriol Valls Planells



## INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana.

Ilustrísimos e ilustres señoras y señores académicos. Compañeros y amigos:

Ante todo quiero agradecer a los ilustrísimos miembros de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y en especial a los académicos que me han propuesto Dr. José Luis Moreno Frigols, Dr. Fernando Rius Alarcó y Dr. Agustín Llopis González, la deferencia que han tenido conmigo al proponerme como académico de tan ilustre corporación farmacéutica de esta querida tierra valenciana. No duden que sabré corresponder a tan inmerecido honor.

Mi relación con la comunidad farmacéutica valenciana viene de lejos. Conocí al Dr. Moreno, a principios de los años 80 del siglo pasado, en los años en que ambos luchábamos duramente por conseguir una cátedra en las Facultades de Farmacia de nuestras respectivas universidades, en la misma área de fisicoquímica. A partir de ahí nació una amistad que

aún hoy perdura, complementada por nuestra común afición por la ópera y nuestro interés por el efecto de las radiaciones electromagnéticas estudiadas desde diferentes puntos de vista. Nuestra colaboración se ha plasmado también en la participación del Dr. Moreno en el libro de texto “Técnicas instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud” que me honro en dirigir, conjuntamente con el Dr. Benito del Castillo, del cual se publicaron 4 ediciones en España y 3 en países latinoamericanos.

Recuerdo también, con especial cariño, el contacto y relación que tuve con numerosos farmacéuticos valencianos, durante mis años de director de estudios de la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica de la Facultad de Farmacia de Barcelona. Con algunos de ellos establecí, entonces, lazos de amistad que han perdurado en el tiempo.

Aprovecho la ocasión, también, para agradecer a todos los compañeros de la Universidad y profesionales farmacéuticos que me han ayudado en mi quehacer científico-profesional a lo largo de toda la vida.

Finalmente, no puedo tampoco dejar de agradecer a mi queridísima esposa Carmen, los desvelos y ayudas que siempre he encontrado en ella, a pesar de que mi quehacer científico y profesional, no siempre me haya permitido dedicarle todo el tiempo que se merece.

## NANOROBOTS, LA TERAPÉUTICA DEL FUTURO

### LOS NANOROBOTS

No voy hoy a hablarles de los robots humanoides novelados y llevados al cine en famosas series como “Stark Trek” o “La guerra de las galaxias”, sino de otros robots muchísimo más pequeños, tan pequeños que entran en el dominio de los nanómetros es decir, lo que denominamos hoy, la nanotecnología.

Sin lugar a dudas, puede afirmarse que la ciencia, hasta el siglo XIX era únicamente de tipo macroscópico. Los avances de la física, la química y la biología se basaron en la observación de los fenómenos empíricos, medibles mediante nuestros sentidos, capaces de determinar, con precisión un límite no inferior a la centésima de milímetro.

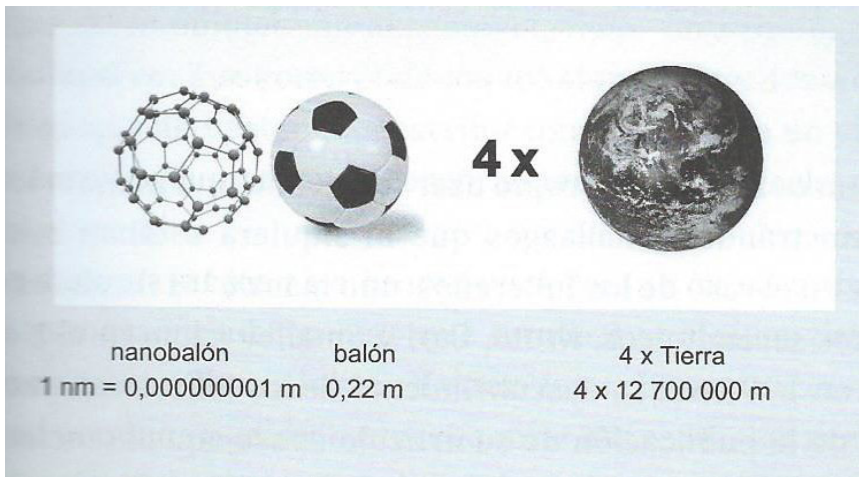
El descubrimiento de las modernas técnicas instrumentales como el microscopio electrónico por Ernst Ruska y Max Knoll, en 1925 y, sobre todo, de la microscopía de fuerzas atómicas (AFM) basado en el efecto túnel descubierto en 1986 por Gerd Binnig y Heinrich Rohrer han permitido el desarrollo de la moderna nanotecnología.

Los nuevos materiales nanométricos descubiertos mediante estas



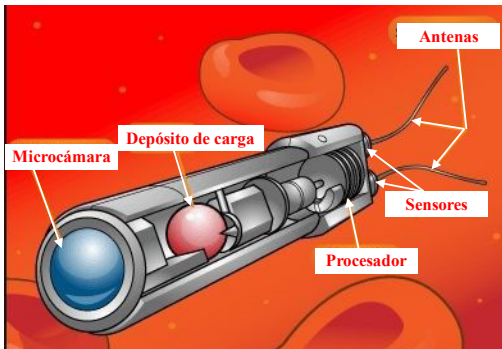
técnicas, como los nanotubos de carbono y el grafeno, están mostrando un mundo insospechado de posibilidades que nos permiten afirmar, sin lugar a dudas, que el siglo XXI va a ser el siglo de la nanociencia y la nanotecnología.

Un nanómetro es la milésima parte de un micrómetro, es decir, la milésima parte de la milésima parte de un milímetro. O sea que un nanómetro es igual a  $10^{-9}$  metros, o sea, una milmillonésima de metro. Para que nos hagamos una idea, si imaginamos una esfera de un nanómetro de diámetro y la comparamos con un balón de fútbol de 22 cm. de diámetro, sería lo mismo que comparar este mismo balón de fútbol con un planeta que tuviera un diámetro igual a cuatro veces el globo terráqueo



Son de tamaño nanométrico algunas macromoléculas, como la hemoglobina, interesantes orgánulos intracelulares, como los ribosomas; los priones y los virus.

Pues bien, los nanorobots, también llamados nanobots, nanomáquinas, nanites, o nanoagentes, son artificios bio-electromecánicos diseñados para realizar tareas específicas, con precisión, a escala nanométrica. Su ventaja sobre los instrumentos médicos tradicionales radica en su tamaño. Su diseño se basa en la imitación del comportamiento de organismos biológicos naturales como son las bacterias. Son, en muchos casos, auténticas máquinas biomoleculares que disponen de nanodis-



Elementos de un nanorobot.

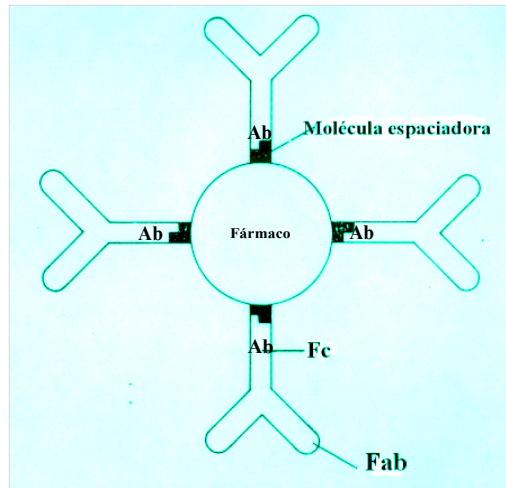
positivos que les permiten ejercer diversas acciones y manipular objetos en el nanomundo.

En el diseño de los nanorobots se pueden incluir biosensores, nanomotores, fuentes de alimentación, ordenadores moleculares, etc. Todo ello formando un microsubmarino capaz de navegar por el

torrente circulatorio de los pacientes. Es decir, consisten en llevar a la vida real, los biosubmarinos imaginados por los novelistas y cineastas de la ciencia ficción, como en la novela de Isaac Asimov, "Un viaje alucinante", llevada al cine por Richard Fleischer.

Posteriormente en la novela de 1987, "Engines of Creation", Eric Drexler describe nanorobots imaginarios, capaces de destruir células cancerígenas, recoger radicales libres o reparar el daño sufrido en los tejidos celulares.

Como en muchas otras ocasiones, la realidad supera a la ficción. En los últimos años se han desarrollado numerosos sistemas híbridos nanorobóticos destinados al transporte de fármacos al lugar de destino. Sin embargo, el concepto de vectorización de fármacos hacia el órgano diana no es realmente nuevo. Desde los años 70 del siglo XX, se ha propuesto la unión de anticuerpos monoclonales a liposomas y a nanopartículas que lleven incorporado el medicamento en su interior



Unión de anticuerpos monoclonales a vectores poliméricos

(figura). El anticuerpo actúa como vector, dirigiendo y concentrando el medicamento transportado al tumor o al órgano afectado, de forma específica.

Sin embargo, en la práctica, muchos de estos primitivos transportadores son eliminados, fagocitados o retenidos por el sistema reticuloendotelial, durante su trayecto. Hoy día, por el contrario, como iremos viendo, disponemos de sistemas transportadores mucho más eficaces que, además, son capaces de realizar diversas funciones como las de nanorobots biosensores, capaces de diagnosticar patologías y al mismo tiempo depositar el fármaco en el órgano afectado, de regenerar tejidos dañados por traumas o por envejecimiento o, por el contrario destruir “in situ” los tumores malignos. Es decir, sería, como se ha dicho, como “tragarse al cirujano”.

Soutik Betal, durante su investigación de doctorado en la Universidad de San Antonio de Texas, a principios del presente siglo, desarrolló partículas de nanocompuestos que pueden ser controlados de forma remota por un campo electromagnético.

Sin embargo, fue Richard Feynman (ganador del premio Nobel de Física en 1965) el primero en proponer la preparación de máquinas nanoscópicas o nanomáquinas, aunque fue su colaborador, estudiante graduado, Albert Hibbs, quien le propuso, el año 1959, la idea de un uso médico para las nanomáquinas teóricas de Feynman. Hibbs sugirió que ciertas máquinas de reparación podrían reducirse de tamaño hasta el punto de poderse administrar al interior del organismo para ejercer su actividad. Feynman predijo que un día sería posible construir máquinas tan diminutas que estarían formadas de sólo unos pocos miles de átomos.

Como puede imaginarse, los desafíos que enfrentan los ingenieros de nanorobótica son abrumadores. Un nanorobot viable debe ser lo suficientemente pequeño y ágil para navegar a través del sistema circulatorio humano, una red de venas y arterias increíblemente compleja. El robot también debe tener la capacidad de transportar medicamentos o herramientas en miniatura. Suponiendo que el nanorobot no esté destinado a permanecer en el paciente para siempre, también tiene que poder ser eliminado o salir del huésped.

En la mayoría de los casos no basta con la administración de un solo nanorobot, sino que, para obtener el efecto deseado, es necesario administrarlos en gran número, formando un enjambre o nube nanorobótica,.

# TIPOS DE NANOROBOTS

Existen, en la actualidad, diversos tipos de nanorobots, entre los que se encuentran los biochips, los nubots, los basados en bacterias, los denominados de nanoasamblaje posicional y los autorreplicantes.

- Los **biochips** son los más sofisticados y eficaces nanodispositivos electrónicos para aplicaciones terapéuticas. Existen desde el año 2008. Se obtienen mediante la utilización conjunta de la nanoelectrónica, la fotolitografía y los nuevos nanomateriales. Suelen estar dotados de sistemas de orientación y de tele-operación. Se han diseñado aplicaciones para usos médicos comunes, como micro- instrumentación quirúrgica, el diagnóstico de numerosas patologías y la administración de fármacos “in situ”.

- Los **nubots**, palabra con la que se denominan los “robots de ácido nucléico”, son diferentes tipos de nanomáquinas que incluyen en su estructura hebras de ADN. La compleja estructura del ADN permite ensamblarle dispositivos nanomecánicos bi o tridimensionales.

Las máquinas basadas en el ADN pueden activarse utilizando pequeñas moléculas, proteínas y otras moléculas de ADN. Los coplejos de nanocircuitos electrónicos con circuitos biológicos basadas en materiales de ADN se han diseñado, sobre todo, como máquinas moleculares para permitir la administración in vitro de medicamentos para problemas de salud específicos. Dichos sistemas funcionarían eficazmente, de forma autónoma, para la administración inteligente de sistemas nanoparticulares basados en biomateriales, mientras que no permitirían la teleoperación in vivo precisa propias de otros diseños.

Diferentes grupos de investigación como el de Ned Seeman de la Universidad de Nueva York, el de Niles Pierce del Instituto Caltech de

California, el de John Reif de la Universidad de Duke de Durham (Carolina del Norte), el de Chengde Mao en la Universidad de Purdue (West Lafayette, USA) y el de Andrew Tuberfield de la Universidad de Oxford, están desarrollando nubots para diversas aplicaciones especialmente biomédicas.

- Los nanorobots **basados en bacterias y virus**, desarrollados por Famin Quiu y Bradley J. Nelson del Institute of Robotics and Intelligent Systems (IRIS) del ETH de Zurich, utilizan bacterias principalmente del tipo de la *Escherichia coli* y de la *Salmonella typhimurium* aprovechando sus flagelos como método de propulsión. Normalmente se utilizan campos electromagnéticos para controlar el movimiento de estos dispositivos mecánico-biológicos. En la actualidad sus prometedoras posibilidades biomédicas están todavía en estudio.

Los retrovirus se pueden volver a entrenar para que se unan a las células y reemplazar su ADN. Ello se lleva a cabo por un proceso llamado de transcripción inversa, consistente en la entrega de un paquete genético transportado por un vector. Por lo general, estos dispositivos consisten en genes tipo “Pol-Gag” de los virus tratados con los sistemas “Capsid” y “Delivery”. Este proceso, que se denomina terapia génica retroviral, tiene la capacidad de rediseñar el ADN celular mediante el uso de vectores virales. Este proceder se ha aplicado en forma de sistemas de administración de genes retrovirales, adenovirales y lentivirales.

Estos vectores de terapia génica se han utilizado en gatos para transferir genes al organismo modificado genéticamente (OMG), lo que provoca que muestren un determinado rasgo modificado.

- Otro tipo de nanorobots denominados de **nanoasamblaje posicional** se está desarrollando conjuntamente por los grupos de Robert Freitas del Instituto para la Fabricación Molecular de Pablo Alto (California) y de Ralph Merkle de la Livermore High School (California). Están basados en la mecanosíntesis del “diamondoid” una estructuramolecular similar a la del diamante. Parece que estos nanorobots pueden tener en el futuro interesantes aplicaciones médicas.

- Los nanorobots denominados **auto-replicantes** son esencialmente nanobots capaces de duplicarse (autoreplicarse) a sí mismos a gran velocidad. Este tipo de duplicación ayuda a la construcción de aplicaciones a gran escala o despliegue de nanobots para tareas en que se precise un número elevado de ellos. Estos nanorobots también pueden ser una amenaza según los científicos. La “plaga gris” es una amenaza de un ejército de nanorobots autoreplicantes que, fuera de control, podrían llegar a destruir el planeta. En todo caso la replicación debe realizarse fuera del organismo del paciente.



*Nanorobots autorreplicantes.*

# HERRAMIENTAS

Trabajar en escala nanométrica para la elaboración de estos artificios tan pequeños no es fácil. Sin embargo, la moderna instrumentación permite operar con alta precisión en nanotecnología para preparar sofisticados nanorobots. Son los que podríamos denominar “instrumentos nanorobóticos”. Destacaremos como herramientas utilizadas para tal fin los “microscopios de fuerzas atómicas” y las “Impresoras 3D” de alta precisión.

En la década de los 80 del siglo XX, se empezaron a desarrollar los mal llamados “microscopios de campo cercano” (Scanning Probe Microscopes, SPM) literalmente “microscopios de sonda de barrido” caracterizados por la utilización de “sondas nanométricas”. En realidad, no se trata de verdaderos microscopios ya que en ellos no se “observa” la muestra, sino que se “toca”, por lo que deberían denominarse “tactómetros”, aunque proporcionen una imagen nanoscópica de la superficie de la muestra. Su funcionamiento se basa en el uso de una ultrafinísima aguja que acaba en una punta de unos pocos nanómetros de diámetro que se desliza de forma controlada con precisión por la superficie de la muestra, a la distancia de unos pocos nanómetros, con ello se produce una interacción de tipo cuántico entre la sonda y los átomos que forman la superficie de la muestra, lo que permite visualizar y dibujar un mapa de la estructura atómica superficial, el estudio de las interacciones atómico-moleculares a nivel nanométrico y la posibilidad de modificar la estructura atómica de la muestra. Su ventaja principal reside en la posibilidad de manipular los átomos, con lo

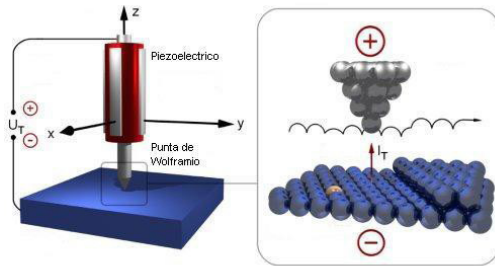


*Gerd Binnig y Heinrich Rohrer*

que se pueden remodelar las moléculas, es decir, transformar unas sustancias en otras.

El primer microscopio de campo cercano desarrollado fue el denominado de “efecto túnel” (Scanning Tunnelin Microscope, STM) diseñado en 1981 por dos científicos de IBM: Gerd Bining y Heinrich Rohrer, lo que les valió el premio Nobel de física el año 1986.

El efecto túnel consiste en la aparición de una débil corriente eléctrica entre la sonda y los átomos superficiales de la muestra, sin contacto físico. Esta corriente es más intensa cuando la sonda sobrevuela un átomo. Por ello, el procesamiento de las señales permite el diseño de imágenes de la distribución de los átomos en la superficie de la muestra.



*Microscopía de efecto tunel*

Sin embargo, el microscopio de efecto túnel tenía una limitación importante. Se requería que tanto la sonda como la muestra fueran conductoras, lo que no ocurre, por ejemplo, en las muestras biológicas que, normalmente son aislantes y, por lo tanto, no pueden ser analizadas mediante esta técnica.

El propio Gerd Bining resolvió este problema, diseñando, en 1989 el “microscopio de fuerzas atómicas” (Atomic Force Microscope, AFM) que no está basado en la medida de corrientes eléctricas, sino en las fuerzas de interacción que se establecen entre la sonda nanométrica y la superficie de la muestra cuando se acercan a distancias muy y muy cortas, de unos pocos nanómetros. Estas fuerzas son nulas cuando sonda y superficie están separadas, pero a medida que se aproximan son de atracción, primero, y de repulsión, después. Aparecen como efecto de las interacciones de las nubes electrónicas de los átomos de la sonda y la superficie de la muestra. Estas fuerzas, por lo tanto, no dependen de si la muestra es conductora o no.



Las técnicas de campo cercano se han mostrado de una gran utilidad en nanotecnología y en nanociencia en general, pero no están desprovistas de importantes dificultades. En primer lugar, la preparación de las sondas, cuya punta debe ser tan fina que termine en un solo átomo, lo que las convierte en << extraordinariamente frágiles. Hay que trabajar en un entorno absolutamente libre de vibraciones que podrían alterar los resultados e incluso estropear la sonda, por lo que el instrumento debe disponer de un sofisticado sistema anti-vibratorio. Además, la preparación de la muestra es también muy delicada, su superficie debe ser extraordinariamente plana y absolutamente libre de impurezas. Finalmente debe trabajarse habitualmente en condiciones de ultra alto vacío (inferior a 10<sup>-10</sup> mbars) para evitar las interacciones de las moléculas de aire con la sonda.

En otro orden de cosas tenemos las “impresoras 3D de alta precisión”. La impresión 3D es un proceso mediante el cual se construye una estructura tridimensional mediante diversos procesos de inyección aditiva de un material adecuado. Cuando esta impresión se realiza a nanoescala este proceso debe realizarse a un nivel muchísimo más pequeño.

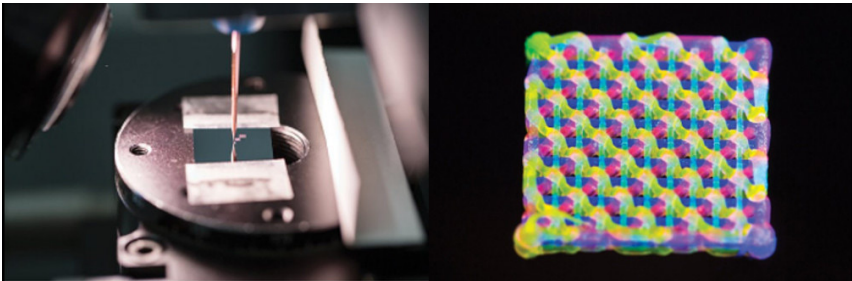
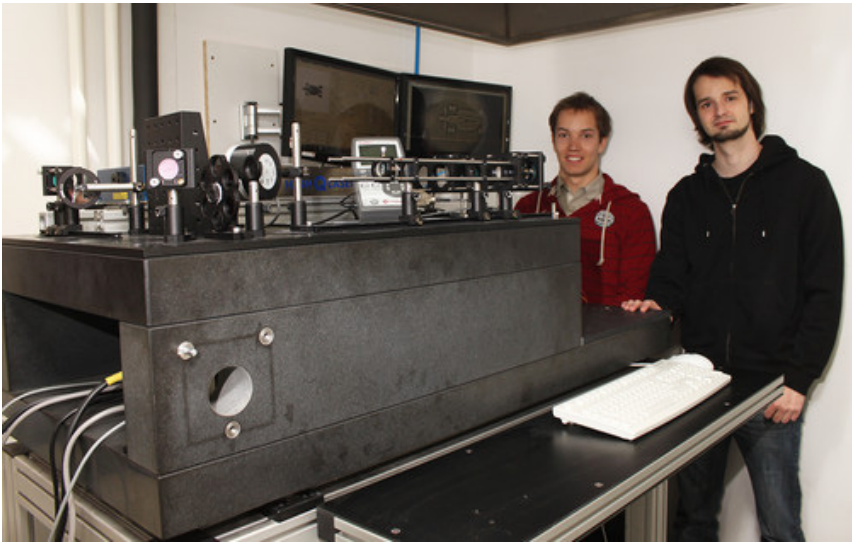
Para imprimir una estructura en una escala inferior a los 400 μm se ha de mejorar enormemente la precisión de la máquina de impresión. En estos casos proceso se realiza en dos etapas: un proceso de grabación laser de una microplaca base y la impresión 3D

propriadamente dicha. Por ello, cuando se realiza la impresora debe llevar incorporada una máquina de grabado laser que graba en una microplaca los detalles para cada segmento del nanorobot. La placa se transfiere, de forma automática a la impresora 3D que llena las regiones grabadas con el material adecuado. El proceso de impresión 3D se repite, de forma que se vaya construyendo el robot de abajo a arriba, hasta que quede completado.

El proceso se termina mediante la denominada “polimerización multifotónica”. La impresora 3D utiliza una resina líquida fotoactiva que se endurece en los puntos precisos enfocando un rayo láser. El punto focal del rayo láser se guía a través de la resina mediante espejos móviles, dejando una línea endurecida de polímero sólido, de unos pocos nanómetros de ancho. Esta fina resolución permite la creación de

estructuras pequeñísimas de tamaño nanométrico. El gel restante, no endurecido, se elimina mediante un lavado que se lleva acabo, también, de forma automática.

Este sistema de impresión 3D tiene muchas ventajas. En primer lugar, se puede realizar con gran precisión estructuras complejas de menos de 100 nm, con partes móviles y entrelazadas, de forma totalmente automatizada y, en segundo lugar, se puede crear cualquier elemento de un nanorobot que se haya programado previamente en un ordenador.



*Nanoimpresora 3D*

# CONFORMACIÓN DE UN NANOROBOT

Un nanorobot para aplicaciones terapéuticas debe comprender un bloque básico, como circuito integrado ASIC (Circuito integrado de aplicación específica) que a su vez soporte los elementos necesarios para su aplicación terapéutica concreta (antenas, sensores, nanoprocesador lógico, comunicador de ultrasonidos, interruptor, etc.) interconectados mediante interfaces adecuadas. Debe contener, además, en su caso, mecanismos de accionamiento, sistemas de orientación, de detección y control.

Los sensores, en algunos casos están adaptados a la detección de los pequeños cambios de temperaturas propios de los procesos inflamatorios o a determinadas proteínas generadas por los tumores cancerosos.

Para el diseño de un nanorobot es preciso llevar a cabo un software de simulación de las condiciones fisiológicas de los medios biológicos por los que debe desplazarse y prever los mecanismos de actuación en el órgano o tejido de destino, del nanoinstrumento terapéutico. Los parámetros generados a partir de la simulación, como, por ejemplo, velocidad, temperaturas, detección de citoquinas proinflamatorias en moléculas de adhesión, etc., se transmiten a una unidad central de procesos para ser incluidos en el entorno operativo del nanorobot. que debe ejercer una tarea predefinida en una área específica de la diana terapéutica. Se debe, además, activar un disparador, que debe ponerse en marcha cuando el nanorobot esté lo más cerca posible de la diana.

El mayor problema ahora mismo es dotar a los nanobots de movimiento autónomo y de un sistema de navegación. Algunos diseños utilizando el propio cuerpo del paciente como una manera de generar energía para los nanobots utilizando la corriente sanguínea o el calor del cuerpo humano. En cuanto al movimiento se está investigando en dotarles de cilios (extremidades en forma de pelillos) que vibren. La mayoría de los investigadores se fijan en los microorganismos (como las bacterias) para intentar dotar de movimiento a los nanobots. Incluso hay algunos que usan una simple hélice. Para guiar a los nanobots se están utilizando campos electromagnéticos externos al cuerpo humano.

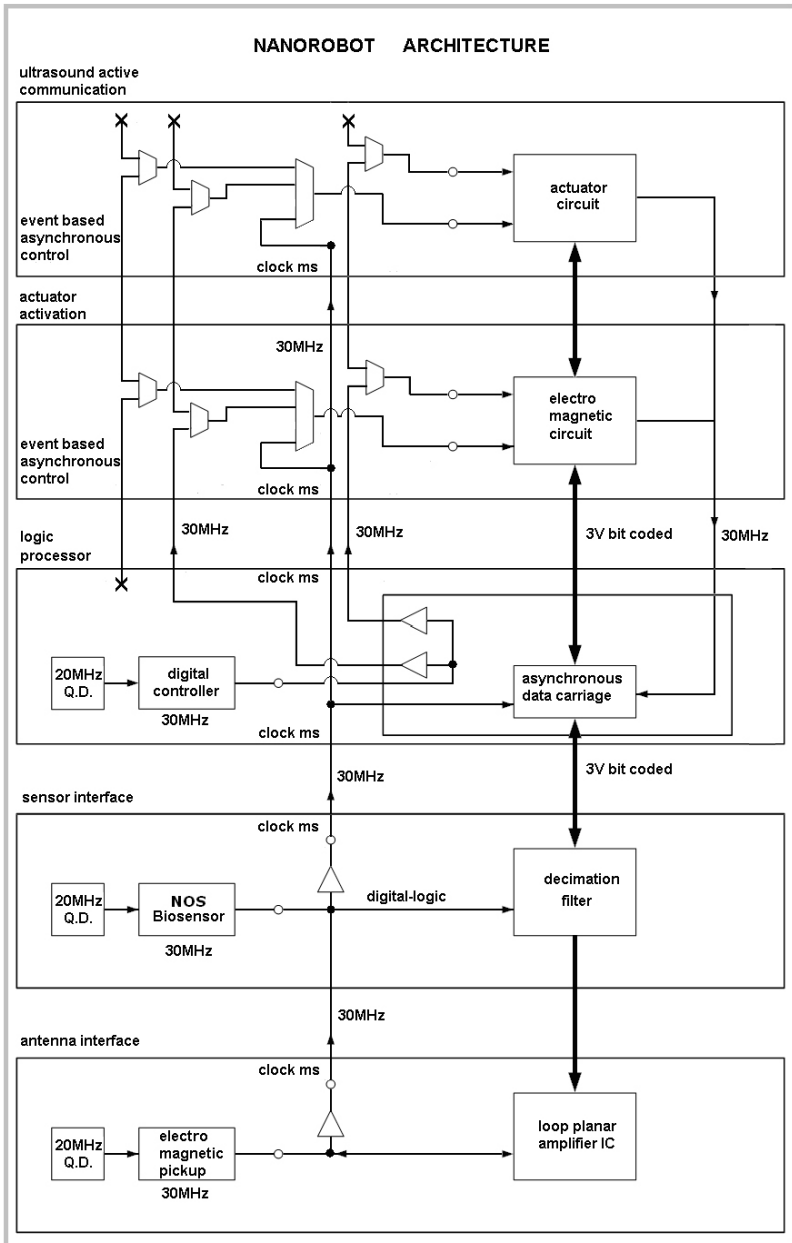


Diagrama de bloques de un circuito integrado de un nanorobot

El control de movimiento del nanorobot en las arterias debe preverse que se realice en las proximidades de la pared, aprovechando la ventaja de que esta región muestra velocidades de flujo significativamente más bajas con lo que se consigue un importante ahorro de energía. (Figura 10).

La optimización de los algoritmos de control y activación de disparadores es fundamental para la eficaz realización del proceso con un mínimo consumo de energía.

Equipos interdisciplinarios formados por médicos, farmacéuticos, físicos, químicos, ingenieros y bioquímicos de todo el mundo, están desarrollando nuevos y exitosos componentes que se puedan ensamblar y formar nanorobots capaces de desarrollar, dentro del organismo, las funciones citadas y otras nuevas, con gran precisión. Su mayor dificultad, en el momento actual, reside en su coste y en la dificultad de obtenerlos en masa para su aplicación terapéutica, como comentaré más adelante.

# APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los nanorobots encuentran su principal aplicación en el tratamiento de pacientes que sufren diversos tipos de patologías, provocando un cambio importante en la historia de la terapéutica médica. Las investigaciones que se están llevando a cabo en un gran número de centros de investigación, están demostrando la viabilidad de esta novedosa forma de terapia.

Por otra parte, la potencialidad demostrada de aplicación de los nanorobots en terapéutica ha facilitado que los gobiernos estén realizando importantes inversiones para propiciar la investigación y desarrollo en este campo. Tal es el caso de la Fundación Nacional de Ciencias de Estados Unidos que ha puesto en marcha una inversión multimillonaria en el programa denominado “Visualización Científica” destinado a las aplicaciones terapéuticas de la nanorobótica. Al mismo tiempo diversas empresas tecnológicas como IBM, PARC, Hewlett Packard, Laboratorios Bell e Intel Corporation, han mostrado su interés en participar en las investigaciones de este tipo.

El uso de los nanorobots que ha despertado mayor interés reside en su aplicación como sustitutivo de la cirugía tradicional de forma mínimamente invasiva, identificar y destruir células cancerosas. Otra aplicación potencial es la detección de químicos tóxicos y la medición de sus concentraciones en el ambiente. Pero también para otras muchas acciones en el campo de la salud como ayudar al control de pacientes que necesiten una supervisión continua de sus funciones vitales, facilitar el diagnóstico precoz de posibles patologías graves, identificar y destruir células cancerosas, propiciar el acceso de los fármacos como citostáticos o anti VIH a su nivel de acción, facilitar el transmigrado de células antiinflamatorias o leucocitos a las zonas inflamadas o lesionadas, el monitoreo de los niveles de glucosa para el control de la diabetes, facilitar la rotura y eliminación de cálculos renales y hepáticos, la detección de productos químicos tóxicos y la medición de sus con-

diciones en ambiente, etc.

También pueden utilizarse los nanorobots para facilitar el inicio de reacciones bioquímicas específicas que faciliten la curación de lesiones diversas.

Consideraremos con mayor detalle algunas de estas aplicaciones:

**Transporte de fármacos al órgano diana:** La nanotecnología proporciona una amplia variedad de nuevas tecnologías para el desarrollo de medios personalizados para optimizar el suministro de fármacos. En la actualidad, los efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos, como la quimioterapia, suelen ser el resultado de los métodos de administración de fármacos que no identifican con precisión las células diana previstas. Los investigadores de Harvard y del Instituto Tecnológico de Massachusetts, sin embargo, han podido unir a nanopartículas, hebras de ARN especiales, que miden casi 10 nm de diámetro, llenándolas con un medicamento de quimioterapia. Estas cadenas de ARN son atraídas por las células cancerosas. Cuando la nanopartícula se encuentra con una célula cancerosa, se adhiere a ella y libera el medicamento en la célula cancerosa.

Este método dirigido de administración de fármacos tiene un gran potencial para tratar a los pacientes con cáncer y, al mismo tiempo, evita los efectos negativos de esta terapia, comúnmente asociados con la administración inadecuada de medicamentos.

La primera demostración de nanomotores que operan en organismos vivos se llevó a cabo en 2014 en la Universidad de California, San Diego por el equipo de Gao y colaboradores.

En la actualidad, se están diseñando nanorobots, mucho más sofisticados, dotados de sensores específicos, con la finalidad de depositar la dosis adecuada de fármaco en la proximidad del lugar de acción, con ayuda de un interruptor que se dispara en el momento preciso para descargar el medicamento.

**Reparación de tejidos dañados:** Otra aplicación terapéutica de los nanorobots consiste en ayudar en la reparación de las células de los tejidos junto con la potenciación de la acción de los glóbulos blancos. El reclutamiento de células inflamatorias o glóbulos blancos (que incluyen granulocitos neutrófilos, linfocitos, monocitos y mastocitos) en el área afectada, es la primera respuesta de los tejidos a la lesión. Debido a su pequeño tamaño, los nanorobots podrían adherirse a la superficie de las células blancas reclutadas, para salir por las paredes de los vasos sanguíneos y llegar al sitio de la lesión, donde pueden ayudar en el proceso de reparación del tejido.

Ciertas sustancias podrían utilizarse para acelerar el proceso de recuperación. El funcionamiento de este mecanismo es bastante complejo. El paso de células a través del endotelio sanguíneo, un proceso conocido como transmigración, es un mecanismo que involucra el acoplamiento de los receptores de la superficie celular a las moléculas de adhesión, el esfuerzo activo de dilatación de las paredes de los vasos y la deformación física de las células que migran. Al unirse a las células inflamatorias migratorias, los robots pueden, en efecto, “engancharse” a ellas y ayudarles a su paso a través de los vasos sanguíneos, evitando la necesidad de un complejo mecanismo de transmigración propio.

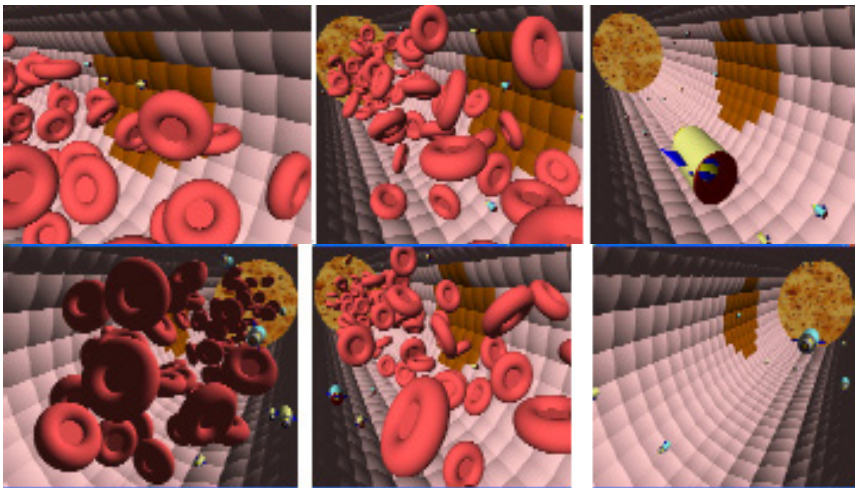
**Aplicaciones quirúrgicas:** Los nanorobots diseñados y programados para ejercer actividades quirúrgicas, se pueden introducir en el cuerpo, directamente, por inyección en el sistema vascular o mediante catéteres en diversos vasos, o en otras cavidades del organismo. Seguidamente pueden circular por el cuerpo guiados a distancia por un cirujano y actuar quirúrgicamente de forma semiautomática. Estos dispositivos pueden, además, realizar diversas funciones como la búsqueda de patologías y su diagnóstico y la corrección de lesiones por nano-manipulación, todo ello coordinado por un microprocesador de a bordo, mientras se mantiene el contacto con el cirujano supervisor mediante señales ultrasónicas codificadas.

Esta nanocirugía ya se está experimentando en la actualidad. Por ejemplo, Geppert L. ha diseñado una micropipeta dotada de un femtolaser, con un diámetro de punta inferior a un micrómetro, que vibra rápidamente, con la que ha conseguido cortar dendritas de neuronas



de lombrices sin dañar la viabilidad celular. El conjunto actúa como un conjunto de “nanotijeras” destruyendo el tejido de forma localizada, dejando ileso el tejido adyacente.

**Nanorobots en la detección y tratamiento del cáncer:** El cáncer puede ser tratado con éxito con las herramientas y tecnologías disponibles en la actualidad. Sin embargo, un factor decisivo para saber si un paciente de cáncer va a sobrevivir, es la prontitud en que se realiza su diagnóstico, si es posible, antes de que se haya iniciado el proceso de la metástasis. Otro factor decisivo para el éxito del tratamiento, consiste en que el medicamento citostático alcance, en concentración adecuada el tumor causante de la patología, sin que se produzcan efectos secundarios en el resto del organismo. Teniendo en cuenta la capacidad de los nanorobots para navegar por los conductos del torrente circulatorio, pueden ayudar en los dos conceptos citados para favorecer el tratamiento del cáncer. Se pueden utilizar nanorobots con biosensores fisicoquímicos incorporados para detectar las formaciones tumorales, en sus primeras etapas, dentro del cuerpo del paciente. Por ejemplo, pueden llevar incorporados sensores para determinar la intensidad de las señales de E- cadherina en las proximidades del tumor.



*Simulación 3D en tiempo real que proporciona la visualización del nanorobot en el torrente sanguíneo con o sin glóbulos rojos. Los nanorobots fluyen con el torrente sanguíneo detectando la sobreexpresión de proteínas tumorales.*

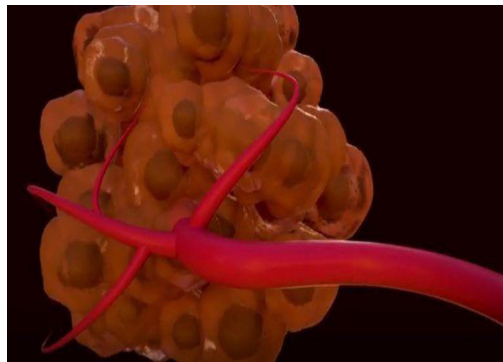
El diseño de estos sensores para nanorobots se obtienen mediante simulaciones, en tiempo real, de los procesos patológicos y la aplicación directa de los resultados a una impresora 3D.

Investigadores del Instituto de Tecnología de Israel (Technion) y la Escuela Politécnica Federal de Zúrich, han creado nanorobots fabricados con polímeros y nanocables magnéticos, capaces de ser introducidos en el torrente sanguíneo humano y teledirigidos en su interior para detectar células cancerígenas y liberar medicamentos sobre ellas.

Recientemente un grupo de investigadores de la Universidad del Estado de Arizona, dirigido por Jason Drees y del Centro Nacional de Nanociencia y Tecnología chino dirigido por Baoquan Ding, han desarrollado una nueva estrategia contra el cáncer, basada en la utilización de nanorobots de ADN. Estos investigadores se plantearon un objetivo simple y concreto para atacar al cáncer: bloquear el aporte de nutrientes y “matar de hambre” al tumor. La estrategia consiste en inducir la coagulación de la sangre en los vasos sanguíneos del tumor, mediante nanorobots de ADN que transporten agentes coagulantes a esta zona. Si la sangre encargada, entre otras funciones, de transportar nutrientes y oxígeno a las células, no puede acceder al tumor, éste no recibe refuerzos para llevar a cabo su metabolismo. En términos militares, sería algo así como iniciar un asedio a la ciudad a conquistar y evitar cualquier llegada de suministros y refuerzos desde el exterior.

Para llevar a cabo un asedio a nivel microscópico los investigadores han necesitado diseñar nanorobots que cumplieran dos características principales. En primer lugar, debían reconocer los vasos sanguíneos que nutren al tumor y diferenciar sus células de las células normales. En segundo lugar, tenían que ser capaces de liberar un agente coagulante una vez en su destino.

El ADN de estos nanorobots está compuesto por unidades que permiten

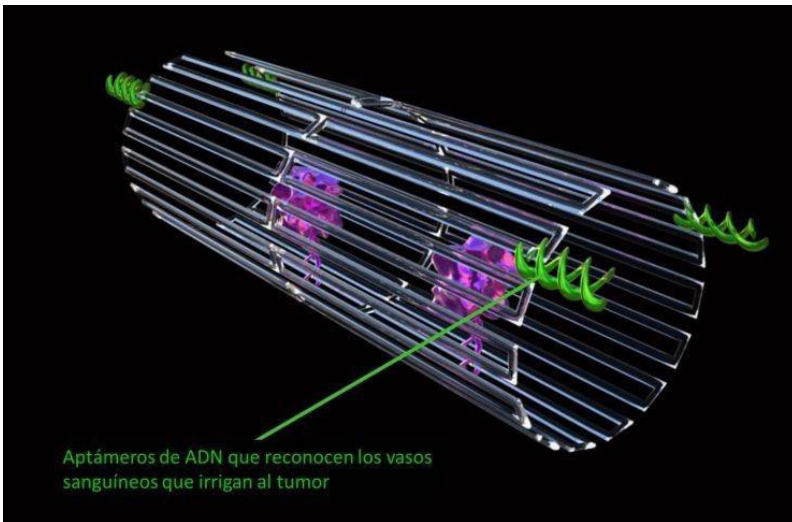


*Irrigación sanguínea de un tumor*

crear formas diversas con capacidad para plegarse. La creación de estas formas nanoscópicas ha sido denominada por los investigadores “Origami de ADN”, y sus propiedades pueden ser aprovechadas para diseñar estructuras con agentes terapéuticos en su interior que se despliegan y liberan estos agentes cuando llegan a su diana.

En este caso, el equipo desarrolló un tipo de nanorobot constituido por una hoja rectangular de ADN de 90 por 60 nanómetros (1.000 veces más pequeño que el ancho de un cabello), que en su superficie tenía unidas cuatro moléculas de trombina, una enzima coagulante. Esta lámina de ADN, además, presentaba la característica de poder plegarse de forma autónoma en un tubo, de manera que las moléculas de trombina quedaran en su interior.

Para asegurar que los nanorobots ejercieran su función únicamente en los tumores, los investigadores añadieron a la lámina de ADN unas moléculas denominadas aptámeros de ADN.



*Nanorobots con aptámeros de ADN que reconocen a la nucleolina de las células tumorales*

Estas moléculas reconocen a la proteína nucleolina que es producida en grandes cantidades por las células endoteliales de los tumores. Además, el reconocimiento entre los aptámeros de ADN y la nucleolina sirve como interruptor de activación para los nanorobots.

Así, el mecanismo es el siguiente: en primer lugar los investigadores inyectan nanorobots de ADN cargados con trombina en el torrente sanguíneo de animales modelo para el cáncer; al llegar los vasos sanguíneos que nutren al tumor, los nanorobots detectan la presencia de la nucleolina gracias a los aptámeros de ADN y se activan, pasando de la forma cilíndrica a la forma desplegada que deja expuestas las moléculas de trombina; finalmente, la trombina inicia un proceso de coagulación que termina bloqueando el flujo de sangre hacia el tumor.

El tratamiento con nanorobots no mostró signos de toxicidad en los animales modelo tratados. Además, el equipo comprobó que 24 horas tras la inyección la concentración de nanorobots en el organismo había disminuido, lo que significaba que las nanopartículas podían ser degradadas o eliminadas por el organismo de forma natural. Otro dato a su favor fue que no se detectaron nanorobots en el cerebro, lo que podría ocasionar efectos perjudiciales inesperados. La seguridad de los nanorobots también fue confirmada en cerdos Bama, que muestran mayor similitud a los humanos que los ratones en cuanto a anatomía y fisiología.

Además, para evaluar su eficacia frente a tumores en situación in vivo, los investigadores trataron diversos modelos animales de cáncer con los nanorobots de ADN. En tan solo 24 horas tras el tratamiento, el equipo observó la producción de trombosis en los vasos sanguíneos tumorales y en tres días, todos los vasos sanguíneos de los tumores analizados habían quedado bloqueados.

Según los autores del trabajo, los prometedores resultados de los nanorobots de ADN podrían inspirar el diseño de nuevos tratamientos contra el cáncer utilizando diferentes moléculas modificadas para mediar la administración de los agentes terapéuticos. La combinación de distintos nanorobots de diseño que transporten agentes variados, podría ayudar a erradicar los tumores sólidos y las metástasis derivadas, e incluso, señalan los investigadores, la estrategia podría ser modificada como una plataforma de administración de tratamientos para otras enfermedades.

Todo esto todavía está en fase de experimentación. El nano-robot ha sido empleado con éxito en ratones con distintos tipos de cáncer: mama, melanoma, ovario y pulmón, aunque no se ha probado todavía en seres humanos. Quizás aún falten unos años hasta que podamos hacer uso real de los nanobots en el tratamiento del cáncer, aunque en los últimos años

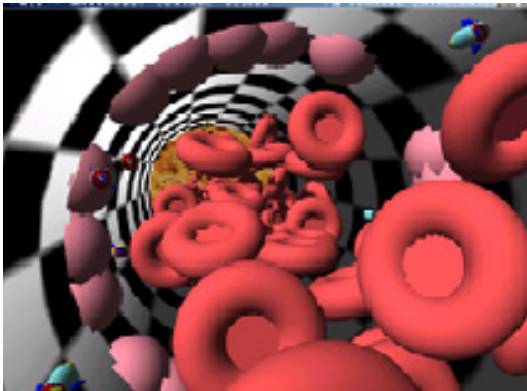
se ha avanzado enormemente en muchos de los campos necesarios para crear esta tecnología.

**Control y tratamiento de placas de ateroma:** Otra interesante aplicación de los nanorobots es su capacidad de localizar lesiones ateroscleróticas en los vasos sanguíneos estenosados, particularmente en la zona de circulación coronaria, así como tratarlos bien sea de forma mecánica o por procedimientos químicos o farmacológicos.

Es bien sabido que existen diferencias de temperatura entre las placas inflamadas y el resto del organismo, que pueden llegar a ser de hasta 2° C. En general las placas ateromatosas son más calientes. El gradiente de temperatura de las placas se ha encontrado recientemente que está estrechamente relacionado con la progresión de la arterioesclerosis coronaria.

Se pueden utilizar nanorobots dotados de sensores ultrasensibles para detectar pequeños cambios de temperatura, incluso dentro de la misma placa arterioesclerótica, relacionados con sus diferentes niveles de inflamación.

De forma similar, se ha comprobado que la concentración de algunas citoquinas proinflamatorias está relacionada con la progresión de



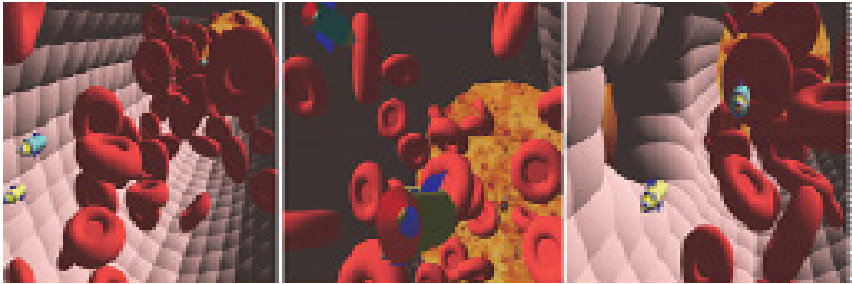
la formación de lesiones arterioescleróticas. Los nanorobots dotados de sensores de dichas citoquinas, progresión de las lesiones ateromatosas.

Con todo ello se pretende prever con anterioridad la oclusión de las arterias, tomando las medidas oportunas como la colocación de stents, etc.

*La lesión arterosclerótica se reduce por la activación de los nanorobots*

**Nanorobots para control del aneurisma cerebral:** Los nanorobots pueden realizar el pronóstico de un aneurisma cerebral mediante el seguimiento de la lesión endotelial, antes de que se produzca una hemorragia subaracnoidea.

En las etapas iniciales del proceso se producen cambios en la concentración de mediadores químicos que permiten al nanorobot detectar precozmente el riesgo de aneurisma.



*Nanorobot actuando en un aneurisma cerebral*

**Nanorobots en odontología:** El creciente interés en el desarrollo de nanorobots para su uso odontológico ha dado lugar a una nueva rama de esta tecnología denominada “nanodontología” (o “nanodentistry”).

Se han diseñado nanorobots para anestesia oral, desensibilizar los dientes, manipular los tejidos interdentarios para alinear y enderezar un conjunto irregular de dientes y para mejorar la dureza de los dientes.

Se ha previsto, también su uso para facilitar la instalación de trasplantes, incrementando el suministro de minerales y componentes celulares en las encías y tejido interdentario.

Se ha descrito, asimismo, la utilización de nanorobots para reemplazar las capas de esmalte dental por material artificial unido de forma covalente, generalmente se trata de zafiro que es mucho más duro que el esmalte. Este material suelen cederlo, en forma de nanopartículas, conjuntamente con otros materiales que aumentan la durabilidad del esmalte dentario. Este sistema se puede emplear, también, para rellenar huecos dentarios.

**Nanorobots en terapia génica:** Según Cavalcanti y colaboradores, del Computer Science Department at Darmstadt University of Technology de Alemania, se pueden tratar fácilmente enfermedades genéticas mediante nanorobots que comparan las estructuras moleculares de ADN y proteínas que se encuentran en las células con estructuras de referencia conocidas o deseadas. Posteriormente se pueden corregir las irregularidades detectadas o se pueden editar en su lugar las modificaciones deseadas. En algunos casos la terapia de reemplazo cromosómico citada es más eficaz que la cito-reparación.

El nanorobot actúa flotando en el interior del núcleo de una célula humana, comportándose como un buque de reparación ensamblador realizando su labor de mantenimiento genético. El estiramiento del enrollamiento de las hebras de ADN, lo llevan a cabo los brazos del robot, una nanomáquina tira suavemente de la hebra desenrollada, a través de una apertura en su proa, se separan las proteínas reguladoras de la cadena y las colocan en el puerto de entrada. Las estructuras moleculares de ADN y proteínas se comparan con la información almacenada en la base de una nanocomputadora colocada fuera del núcleo y conectada a la nave reparadora celular mediante un enlace de comunicaciones. Se corrigen las irregularidades en cualquier estructura y las proteínas se vuelven a unir a la cadena de ADN que se rebobina a su forma original.

El recipiente de reparación, con un diámetro inferior a 50 nm, es inferior a la mayoría de virus y bacterias y, sin embargo puede ser capaz de llevar a cabo curaciones genéticas más allá de las obtenidas por la mayoría de las terapias convencionales. Con un elevado número de estas nanomáquinas circulando por el torrente sanguíneo del paciente se podría hablar claramente de tratamientos con una “medicina interna”, atacando la enfermedad a nivel molecular.

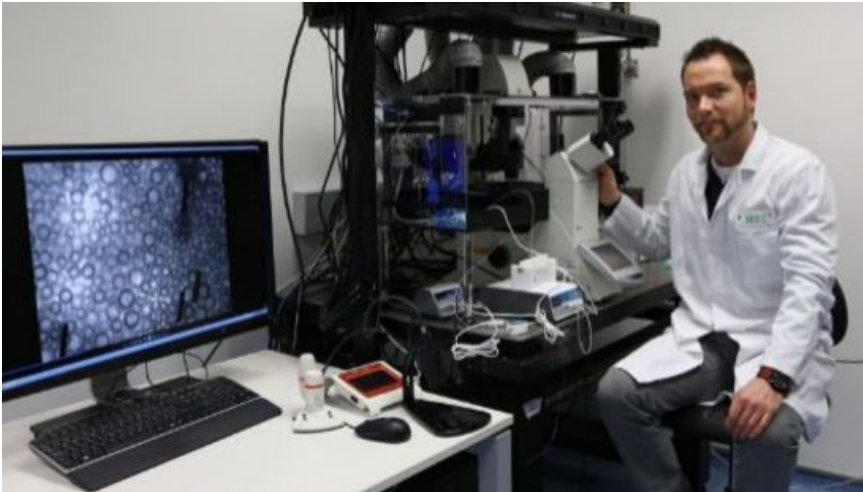
**Otras aplicaciones de interés sanitario:** El químico catalán de origen andaluz Samuel Sánchez espera constituir en breve una ‘start up’ con los proyectos de nano-robots en los que trabaja, con su equipo, en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). El proyecto fundamental consiste en limpiar con nano-robots en forma de tubo y del tamaño de una bacteria,

las aguas contaminadas de tanques en países menos desarrollados donde el agua es un bien escaso.

Samuel Sánchez ha sido reconocido por su proyecto con el Premio Fundación Princesa de Girona a la Investigación Científica 2015, cuenta con el apoyo de la Unión Europea que le otorgó el ERC Starting Grant, valorado en 1,5 millones de euros. Según afirma este joven investigador: “No vamos a limpiar el mar, pero sí un tanque en un lugar donde hay poca agua o las tuberías de casa”.

A corto plazo, el proyecto del agua es comercializable y, según dice, existen dos empresas interesadas. A su juicio, las ventajas están en que se puede reducir el coste y es posible la producción masiva de nanorobots para esta finalidad.

Actualmente Samuel Sánchez está desarrollando nuevos nanorobots destinados a usos terapéuticos destinados al transporte de fármacos a los órganos diana a través del torrente circulatorio. Utilizar estos dispositivos microscópicos en forma de esfera, producidos a base de platino, agua oxigenada y enzimas, entre otros, podría ser, también, de gran interés en el ámbito de la terapia médica, empleando estas cápsulas como vehículo de transporte conteniendo el fármaco de tratamientos contra el cáncer y otras patologías.



*Samuel Sánchez en su laboratorio del Instituto de Bioingeniería de Cataluña*





# CONSIDERACIONES FINALES

Las ciencias biomédicas avanzan a velocidad de vértigo, asistidas en parte por el desarrollo de la nanotecnología. En los próximos años se prevé un nuevo enfoque de la terapéutica por la aparición de los nanorobots autoguiados. Las investigaciones recientes en este campo están mostrando que estos artificios seguramente representarán un nuevo enfoque en la terapia del futuro, especialmente en el tratamiento de las enfermedades más graves como el cáncer, el VIH o el Alzheimer.

Podemos imaginar un día en que diversas patologías se traten inyectando en el organismo millares de estos nanorobots que, flotando por los conductos corporales, alcancen el órgano o tejido donde se está desarrollando la patología. Los nanorobots pueden allí liberar fármacos, reparar los tejidos dañados, limpiar conductos obturados, modificar genéticamente células alteradas o, incluso regenerar tejidos envejecidos.

De la misma manera que la investigación y el desarrollo de la tecnología condujeron a la carrera espacial y a la carrera de armamentos nucleares, se está produciendo, en la actualidad una carrera por la nanorobótica. Hay muchas posibilidades de que los nanorobots se incluyan entre las tecnologías emergentes. En la actualidad numerosos equipos de investigación de todo el mundo están trabajando en este tema, desarrollando nuevas nanomáquinas y sus aplicaciones, como lo demuestra el elevado número de publicaciones científicas sobre nanorobótica aparecidas los últimos años. Grandes corporaciones, como General Electric, Hewlett-Packard, Synopsys, Northrop Grumman y Siemens han estado trabajando recientemente en el desarrollo e investigación de nanorobots.

Los cirujanos se están involucrando y están empezando a proponer formas de aplicar nanorobots para tratamientos médicos comunes; las agencias gubernamentales han otorgado fondos a las universidades e institutos de investigación que, en los últimos cinco años, excedieron los 2 mil millones de dólares, para la investigación y desarrollo de nanodispositivos para la su aplicación terapéutica. Los bancos también están invirtiendo estratégicamente, con la intención de adquirir previamente derechos y patentes sobre la futura comercialización de nanorobots. Incluso ya han empezado a surgir algunos litigios sobre nanorobots y temas

relacionados con estos dispositivos.

Sin embargo, la aplicación futura de la terapia nanorobótica no está desprovista de desventajas y dificultades como son:

- El alto coste de su diseño y producción.
- La dificultad del diseño de nuevas nanomáquinas.
- El complejo software del interfaz de funcionamiento del nanorobot.

- La dificultad de su producción en masa para conseguir una óptima eficacia terapéutica. Para obviar esta dificultad, se está estudiando, como se ha citado antes, la posibilidad de crear nanorobots capaces de “auroreplicarse” lo cual facilitaría la producción en masa de nanorobots, aunque ello implique ciertos riesgos, como se ha dicho.

- Las posibles interferencias de los campos electromagnéticos propios del nanorobot con los campos externos.

- Los posibles efectos destructivos de los sistemas de defensa del organismo sobre el cuerpo extraño introducido.

- El posible mal uso de los nanorobots en manos de delincuentes y terroristas, que puedan utilizarlos para ejercer daños a la población.

A pesar de estas y otras dificultades que puedan aparecer en un futuro, no dudamos que los nanorobots tendrán dentro de pocos años un papel importante en el cuidado de la salud de la población. La investigación sobre el uso terapéutico de los nanorobots, en estos momentos, promete ser el próximo paso en la evolución de la técnica humana. Una revolución que simplemente no va a pasar desapercibida en un próximo futuro, pero que todavía hoy está en una etapa inicial de su desarrollo.

Muchas gracias señoras y señores por su atención





# BIBLIOGRAFÍA

*Adamson, P.B.; Conti, J.B.; Smith, A.L.; Abraham, W.T.; Aaron, M.F.; Aranda, J.M.; Baker, J.; Bourge, R.C.; Warner-Stevenson, L.; Sparks, B.* "Reducing events in patients with chronic heart failure (REDUCEhf) study design: continuous hemodynamic monitoring with an implantable defibrillator. *Clin. Cardiol.*, 30 (11), 567–575.,2007.

*Adelman L.M.*, "On Constructing a Molecular Computer", *DNA Based Computers II: Dimacs Workshop*, Jun. 10-12, 1996 (Dimacs Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, V. 44), American Mathematical Society, 1996, pp. 1-21.

*Ahuja, S.P.; Myers, J.R.* A "Survey on wireless grid computing". *J. Supercomput.* 37 (1), 3–21,2006

*Baraff D.*, "Fast contact force computation for nonpenetrating rigid bodies", in *Computer Graphics Proceedings, Annual Conf. Series. ACM SIGGRAPH*, pp. 23-34, 1994.

*Brendler, J.A.* *Tactical military communications.* *IEEE Commun. Mag.* 30 (1), 62–72, 1992

*Casal A., Hogg T., Cavalcanti A.*, "Nanorobots as Cellular Assistants in Inflammatory Responses", in *Proc. IEEE BCATS Biomedical Computation at Stanford 2003. Symposium, IEEE Computer Society, Stanford CA, USA, Oct. 2003.*

*Cavalcanti A., Hogg T., Kretly L.C.*, "Transducers Development for Nanorobotic Applications in Biomedical Engineering", *IEEE NDSI Conf. on Nanoscale Devices and System Integration, Houston TX, USA, April 2005.*

*Cavalcanti A. and Freitas R.A. Jr.*, "Autonomous multi-robot sensor-based cooperation for nanomedicine" *Int'l J. "Nonlinear Science Numerical Simulation"*, Vol. 3, No.4, pp.743-746, August 2002, <http://www.nanorobotdesign.com>.

*Cavalcanti A.*, "Assembly Automation with Evolutionary Nanorobots and Sensor-Based Control applied to Nanomedicine", *IEEE Transactions on Nanotechnology*, Vol. 2, no. 2, pp. 82-87, June 2003

*Cavalcanti A., Freitas Jr. R.A.*, "Nanorobotics Control Design: A Collective Behaviour Approach for Medicine", *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 4, no. 2, pp. 133- 140, June 2005.

*Cavalcanti A., Hogg T., Kretly L.C.*, "Transducers Development for Nanorobotic Applications in Biomedical Engineering", *IEEE NDSI Conf. on Nanoscale Devices and System Integration, Houston TX, USA, April 2005.*

*Cavalcanti A., Hogg T., Shirinzadeh B.*, "Nanorobotics System Simulation in 3D Wor-

**kspaces with Low Reynolds Number**", IEEE-RAS MHS Int'l Symposium on Micro- Nanomechanics and Human Science, Nagoya, Japan, Nov. 2006.

*Cavalcanti, A.; Shirinzadeh, B.; Freitas Jr., R.A.; Kretly, L.C.* "Medical nanorobot architecture based on nanobioelectronics". Recent Pat. Nanotechnol. Bentham Science, 1(1):1–10, 2007.

*Cavalcanti, A.; Shirinzadeh, B.; Fukuda, T.; Ikeda, S.* "Hardware architecture for nanorobot application in cerebral aneurysm". IEEE-Nano 2007 Int. Conf. Nanotechnol pp. 237–242, Hong Kong, Aug.2007

*Cavalcanti, L.; Rosen, L. C. Kretly, Moshe Rosenfeld, Shmuel Einav,* "Nanorobotic Challenges in Biomedical Applications, Design and Control", IEEE ICECS Int'l Conf. on Electronics, Circuits and Systems, Tel-Aviv, Israel, December 2004.

*Chatterjee B., Sachdev M.,* "Design of a 1.7-GHz Low- Power Delay-Fault-Testable 32- b ALU in 180- nm CMOS Technology", IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems, Vol. 13, no. 11, Nov. 2005.

*Check, E.,* "US urged to provide smallpox vaccines for emergency crews. News," Nature, 417 (6891): 775–776, 2002.

Chowell, G.; Ammon, C.E.; Hengartner, N.W.; Hyman, J.M. "Transmission dynamics of the great influenza pandemic" of 1918 in Geneva, Switzerland: assessing the effects of hypothetical interventions. J. Theor. Biol., 241 (2), 193–204, 2006

*Couvreur, P.; Vauthier, C.* "Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease". Pharm. Res. 23 (7), 1417–1450, 2006

*Curtis, A.S.G.; Dalby, M.; Gadegaard, N.* "Cell signaling arising from nanotopography: implications for nanomedical devices". Nanomedicine, 1 (1), 67–72.,2006.

*Das, S.; Gates, A.J.; Abdu, H.A.; Rose, G.S.; Picconatto, C.A.;Ellenbogen, J.C.* "Designs for ultratiny, special-purpose nanoelectronic circuits". IEEE Trans. Circuit's Syst. I- Regul. Pap.54 (11), 2528– 2540.,2002

*Drexler K.E.,* "Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation", John Wiley & Sons, 1992.

*Earhart, K.C.; Beadle, C.; Miller, L.K.; Press, M.W.; Gary, G.C.; Ledbetter, E.K.; Wallace, M.R.* "Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of US Navy ship". Emerg. Infect. Dis., 7(3):463–465, 2001.

*Fann J.I., Goar F.J.S., Komtebedde J., Oz M.C., Block P.C., Foster P.C., J. Butany, T. Feldman, T.A.Burdon,* "Beating Heart Catheter-Based Edgeto- Edge Mitral Valve Procedure

in a Porcine Model: Efficacy and Healing Response”, *Circulation*, 110: 988- 993, Aug 2004, [circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/8/988](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/8/988)

*Fienberg, S.E.; Shmueli, G.* “Statistical issues and challenges associated with rapid detection of bioterrorist attacks”. *Stat. Med.*, 24 (4), 513–529, 2007

*Fishbine G.*, “The Investor’s Guide to Nanotechnology & Micromachines”, John Wiley & Sons, 2001.

*Freitas R.A. Jr.*, “Nanomedicine”, Vol. I: Basic Capabilities” *Lands Bioscience*, 1999, <http://www.nanomedicine.com>.

*Fukuda T., Arai T.*, “Prototyping Design and Automation of Micro/Nano Manipulation System” *Proc. of IEEE Int’l Conf. on robotics and Automation (ICRA’00)*, Vol. 1, pp. 192-197, 2000.

*Geddes, A.M.* “The history of smallpox”. *Clin. Dermatol.* 24 (3), 152–157, 2006

*Geppert L.*, “The Amazing Vanishing Transistor Act” Cover story, *IEEE Spectrum Magazine*, pp. 28-33, October 2002.

*Goicoechea, J.; Zamarreño, C.R.; Matias, I.R.; Arregui, F.J.* “Minimizing the photobleaching of selfassembled multilayers for sensor applications”. *Sens. Actuator B- Chem.*, 126 (1), 41–47, 2007.

*Hagiya M.*, “From Molecular Computing to Molecular Programming”. *Proc. 6th DIMACS Workshop on DNA Based Computers*, pp. 198-204, Leiden, Netherlands, 2000.

*Hagiya M.*, “From Molecular Computing to Molecular Programming”. in *Proc. 6th DIMACS Workshop on DNA Based Computers*, Leiden, the Netherlands, and pp. 198-204. June 2004

*Hede, S.; Huilgol, N.* “Nano: the new nemesis of cancer”. *J. Cancer Res. Ther.* 2 (4), 186– 195.1998

*Hellemans A.*, “German Team Creates New Type of Transistor-Like Device”, *News Analysis, IEEE Spectrum Magazine*, pp. 20-21, January 2003.

*Hilleman, M.R.* “Overview: cause and prevention in biowarfare and bioterrorism”. *Vaccine*, 20(25-26): 3055–3067, 2002.

*Ito T., Ikeda U.*, “Inflammatory cytokines and cardiovascular disease”, *Current Drug Targets Inflammation and Allergy*, 2(3):257-265, Sep. 2003.

*Katz E., Ricin A., Heleg-Shabtai V., Willner I., Bückmann A.F.*, “Glucose Oxidase Electrodes via Reconstitution of the Apo-Enzyme: Tailoring of Novel Glucose Biosensors”, *Anal.*



Chim. Acta. 385, 45-58, 1999.

*Kim K.H.*, “The Distributed Time-Triggered Simulation Scheme Facilitated by TMO Programming”, IEEE Fourth Int’l Symposium on Object-Oriented Real- Time Distributed Computing, Magdeburg, Germany, May, 2001.

*Kitler, M.E.; Gavinio, P.; Lavanchy, D.* “Influenza and the work of the world health organization”. Vaccine 20, S5–S14, 2002

*Kube C.R. and Zhang H.*, “Task Modelling in Collective Robotics”, Autonomous Robots, 4(1), pp. 53-72, 1997.

*Kumar M.N.V.R.*, “Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices”, J. Pharmacy Pharmaceutical Science, 3(2):234-258, 2000.

*Leary, S.P.; Liu, C.Y.; Apuzzo, M.L.I.* “Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part III Nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery”. Neurosurgery , 58 (6), 1009– 1025.,2006

*MacNeil J.S.*, “Nanorobot Pioneer Reveal Status of Simulator, Stem Cell Work”, NanoBiotech News, Vol. 2, n. 36, pp. 4-5, September 2004, [www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.p df](http://www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.pdf)

*McDevitt M.R., Ma D., Lai L.T., Simon J., Borchardt P., Frank R.K., Wu K., Pellegrini V., Curcio M.J., Miederer M., Bander N.H., Scheinberg D.A.*, “Tumor Therapy with Targeted Atomic Nanogenerators” Science 294, 16 November 2001, pp. 1537-1540, Nov. 2001.

*Mitch B., Canny J.*, “Impulse-based simulation of rigid bodies”, Proc. of Symposium on Interactive 3D Graphics, pp. 392-398, 1995.

*Mokhoff N.*, “Education Overhaul Urged for Nanotech Revolution”, EE Times, Feb. 2003, <http://www.theworkcircuit.com/news/OEG20030206S0026>.

*Moore S.K.*, “Just One Word - Plastics,” Special R&D Report, Organic Electronics, IEEE Spectrum Magazine, pp.55-59, September 2002.

*Murphy, ; Challacombe, B.; Nedas, T.; Elhage, O.; Althoefer, K.; Seneviratne, L.; Dasgupta, P.* “Equipment and technology in robotics”. Arch. Esp. Urol.,60 (4), 349–354., 2006.

*Narayan, R.J.; Kumta, P.N.; Sfeir, C.; Lee, D.-H.; Olton, D.; Choi, D.* “Nanostructured ceramics in medical devices: applications and prospects”. JOM 56 (10), 38–43., 2004

*O’Toole, T.; Inglesby,* “T.V. Epidemic response scenario: decision making in a time of plague” Public Health Rep. 116, 92–103, 2001

*Ohki, T.; Ouriel, K.; Silveira, P.G.; Katzen, B.; White, R.; Criado, F.; Diethrich, E.* “Initial

results of wireless pressure sensing for endovascular aneurysm repair: the APEX trial—acute pressure measurement to confirm aneurysm sac exclusion”. *J. Vasc. Surg.* 45 (2), 236–242.,2007

*Oxford, J.S.; Sefton, A.; Jackson, R.; Innes, W.; Daniels, R.S.; Johnson, N.P.A.S.* “World War I may have allowed the emergence of “Spanish” influenza.” *Infect. Dis.*, 2(2):111– 114, 2002.

*Ramcke, T.; Rosner, W.; Risch, L.* “Circuit configuration having at least one nanoelectronics component and a method for fabricating the component”. 6442042US, Aug 2002.

*Reppesgaard L.*, “Nanobiotechnology: Die Feinmechaniker der Zukunft nutzen Biomaterialien als biomolekulare Motoren”, *Biomedical Microdevices*, 2:179-184, 2000.

*Requicha A.A.G.*, “Nanorobots, NEMS and Nanoassembly”, *Proceedings of the IEEE*, 91(11): 1922-1933, 2003.

*Roue, C.C.* “Aneurysm liner. 6350270US Feb.2008 31) *MacNeil J.S.*, “Nanorobot Pioneer Reveals Status of Simulator, Stem Cell Work,” *NanoBiotech News*, Vol. 2, n. 36, pp. 4-5, September 2004, [www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.pdf](http://www.nanorobotdesign.com/article/nanobiotech.pdf)

*Roue, C.C.* “Aneurysm liner”. 6350270 US Feb.2008

*Shmuel Einav*, “Nanorobotic Challenges in Biomedical Applications, Design and Control”, *IEEE ICECS Int’l Conf. on Electronics, Circuits and Systems*, Tel-Aviv, Israel, December 2004.

Stanford CA, USA, Oct. 2003. 34) *Katz E., Ricin A., Heleg-Shabtai V., Willner I., Bückmann A.F.*, “Glucose Oxidase Electrodes via Reconstitution of the Apo-Enzyme: Tailoring of Novel Glucose Biosensors”, *Anal. Chim. Acta.* 385, 45-58, 1999.

*Stefanadis C., Diamantopoulos L., Dermellis J., Economou E., Tsiamis E., Toutouzas K., Vlachopoulos C., Toutouzas P.*, “Heat Production of Atherosclerotic Plaques and Inflammation Assessed by the Acute Phase Proteins in Acute Coronary Syndromes”, *J Mol Cell Cardiol*, 32(1):43-52, Jan. 2000.

*Stefanadis C., Toutouzas K., Tsiamis E., Stratos C., Vavuranakis M., Kallikazaros I., Panagiotakos D., Toutouzas P.*, “Increased Local Temperature in Human Coronary Atherosclerotic Plaques: An Independent Predictor of Clinical Outcome in Patients Undergoing a Percutaneous Coronary Intervention”, *J Am Coll Cardiol*, 37(5):1277- 1283, Apr. 2001.

*Stracke R., Böhm K.J., Burgold J., Schacht H., Unger E.*, “Physical and Technical Parameters Determining the Functioning of a Kinesin-Based Cell-Free Motor System”, *Nanotechnology*, 11(2):52-56, Jun. 2000.

*Stracke R., Böhm K.J., Burgold J., Schacht H., Unger E.*, “Physical and Technical Parameters Determining the Functioning of a Kinesin-Based Cell-Free Motor System”, *Nanotechnology*, 11(2):52-56, Jun. 2000.

*Sun J., GAO M., Feldmann J.*, “Electric Field Directed Layer-by-Layer Assembly of Highly Fluorescent CdTe Nanoparticles”, *J. of Nanoscience and Nanotechnology*, 1(2):133-136, Jun. 2001.

*Vaughn, J.R.* “Over the horizon: potential impact of emerging trends in information and communication technology on disability policy and practice” National Council on Disability , Washington DC, Dec.25 (1),2006

*Wall C., Henrich D., and Wörn H.*, “Parallel on-line Motion Planning for Industrial Robots” 3rd ASCE Specialty Conf. on Robotics for Challenging Environments, Robotics 98, pp. 308-314, New Mexico, USA, 1998.

*Webby, R.J.; Webster, R.G.* “Are we ready for pandemic influenza?” *Science* 302 (5650), 1519– 1522, 2009

*Whitcomb L.L.*, “Underwater Robotics: Out of the Research Laboratory and Into the Field”, in Proc. IEEE Int’l Conf. on Robotics and Automation, San Francisco, CA, USA, pp. 709-716., apr 2002.

*Xu C., Wootton D.M.*, “Platelet Near-Wall Excess in Porcine Whole Blood in Artery-Sized Tubes Under Steady and Pulsatile Flow Conditions”, *Biorheology* 41(2):113-125, Apr. 2004.

*Yamamoto, N.* “Method and apparatus for detecting cancer, influenza, or HIV based on *N*-Acetyl- galactosaminidase detection”. 5998132US Aug 1999

*Yan, X.; Zou, Y.* “Optimal and sub-optimal quarantine and isolation control in SARS epidemics”. *Math. Comput. Model.*, 47 (1), 235– 245, 2008

*Zhang M., Saharawi C.L., Tao W., Tam T.J., Xi N., Li G.*, “Interactive DNA Sequence and Structure Design for DNA Nanoapplications”, *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 3, No. 4, Dec. 2004.



**Colegio Oficial  
de Farmacéuticos  
de la Provincia  
de Alicante**

**MICOF**

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL  
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF  
CS**



**Il·lustre  
Col·legi Oficial  
de Farmacèutics  
de Castelló**