

Microbots y nanobots para el tratamiento de tumores cancerígenos

Microbots and nanobots for the treatment of cancer tumors

Camila Clavijo Cruz Luz¹. Camila Fernandez Rodriguez².

¹. Estudiante de Ingeniería Biomédica. Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia. ccl2019714@est.univalle.edu

². Estudiante de Ingeniería Biomédica. Universidad Privada del Valle, Cochabamba, Bolivia. frc2019374@est.univalle.edu

RESUMEN

El uso de nano y microbots como tratamiento para tumores cancerígenos, tuvo avances acelerados durante los últimos años, debido a esto se consideró pertinente realizar esta revisión documental. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva del avance de su aplicación actual, su funcionamiento y las ventajas y desventajas de su utilización. Varios modelos nano y microbots están inspirados en bacterias y otros organismos vivos, por sus propiedades en el tratamiento del cáncer. Por su parte, las nanomedicinas tienen ventajas en comparación con la administración convencional de fármacos, la combinación de estos conceptos da como resultado, un tratamiento de tumores cancerígenos más efectivo. Actualmente los desafíos a los que se enfrentan los nano y microbots son: sobrevivir, por ejemplo, al sistema inmunológico; localizar al tumor y ser ubicados por operadores humanos, realizar la operación específica de liberación de fármacos y ser eliminados del cuerpo una vez completada su misión. En la evolución de los micro y nanobots, cada vez existen modelos más eficientes y esto puede traducirse en grandes beneficios, siendo el principal la reducción de efectos secundarios, debido al sistema de liberación precisa del fármaco.

Palabras clave: Microbots, Nanobots, Cáncer, Administración de fármacos.

ABSTRACT

The use of nano and microbots as a treatment for cancerous tumors had accelerated advances during the last few years, for this reason it was considered pertinent to carry out this documentary review. An exhaustive search was carried out on the progress of their current application, their operation and the advantages and disadvantages of their use. Several nano and microbots models are inspired by bacteria and other living organisms for their properties in cancer treatment. Nanomedicines have advantages over conventional drug delivery, and the combination of these concepts results in more effective treatment of cancerous tumors. Currently, the challenges faced by nano and microbots are: surviving, for example, the immune system; locating the tumor and being located by human operators; performing the specific operation of drug release; and being eliminated from the body once their mission is completed. In the evolution of micro- and nanobots, there are increasingly more efficient models and this can translate into great benefits, the main one being the reduction of side effects, due to the precise drug release system.

Citar como: Clavijo Cruz, L. C., & Fernandez Rodriguez, C. Microbots y nanobots para el tratamiento de tumores cancerígenos. *Journal Boliviano de Ciencias*, UNIVALLE, 18(52), 94-113. <https://doi.org/10.52428/20758944.v18i53.372>

Revisado: 24/11/2022

Aceptado: 06/12/2022

Publicado: 30/12/2022

Declaración: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la publicación de este documento.

Fuentes de financiamiento:
No hubo fuentes de financiamiento.

Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la Creative Commons. Licencia de atribución (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Derechos de autor 2022 Luz Camila Clavijo Cruz, Camila Fernandez Rodriguez



Keywords: Microbots, Nanobots, Cancer, Drug delivery.

1. INTRODUCCIÓN

Un rasgo distintivo del cáncer es la rápida multiplicación de células anormales, estas pueden extenderse más allá de sus límites habituales e invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, a este proceso se le denomina metástasis, y suele ser la principal causa de muerte por cáncer (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) atribuyó casi 10 millones de muertes al cáncer en 2020 (Ferlay et al., 2020). En las próximas dos décadas, se espera que las nuevas incidencias de cáncer en el mundo aumenten de 14 millones en 2012 a hasta 22 millones (Wicki et al., 2015). La mortalidad por cáncer puede ser reducida si los casos son detectados y tratados a tiempo, actualmente los esfuerzos están enfocados principalmente en la prevención de este.

El diagnóstico y tratamiento de tumores cancerígenos es importante para el área de la salud, por consiguiente, para la ingeniería biomédica. Desde el descubrimiento de estos se ha dado una lucha constante para entender, descubrir y curar esta enfermedad. “La quimioterapia sistémica sigue siendo el pilar de muchos tratamientos contra el cáncer. Debido a su naturaleza no dirigida y los efectos secundarios graves que puede causar, se han desarrollado numerosos enfoques de nanomedicina para superar estos problemas. Sin embargo, la administración dirigida de terapias sigue siendo un desafío. La ingeniería de microbots está recibiendo cada vez más atención respecto a esto” (Schmidt et al., 2020).

La idea de micro y nanorobótica fue contemplada por Richard Feynman en su charla de 1959 “There’s Plenty of Room at the Bottom” [Hay mucho espacio en el fondo] donde sugirió la posibilidad de maniobrar las cosas átomo por átomo para ensamblar una máquina a nanoescala de la forma deseada. Igualmente, la película viaje fantástico de 1966 inspiró una idea científica mediante su trama sobre la reducción de un submarino a una escala microscópica y la aventura en el torrente sanguíneo humano para tratar una vida (Ng et al., 2019). Los nanorobots diseñados que pueden vagar por el interior del cuerpo para detectar y tratar tumores, han sido una visión durante el último medio siglo y la premisa de usar bacterias para combatir el cáncer es incluso más antigua. Esta idea se está convirtiendo en realidad combinando bacterias con enfoques clásicos en robótica e ingeniería (Schuerle & Danino, 2020).

El concepto de uso de bacterias como terapia contra el cáncer fue estudiado hace diez décadas por W. Colley en Estados Unidos, luego de enterarse que un paciente que padecía cáncer de cuello se recuperó al infectarse con erisipela, se descubrió que la célula bacteriana podía penetrar más profundamente en el tejido tumoral en la región hipóxica y necrótica, también proporcionó información importante sobre los estados cancerosos y la eficacia terapéutica por detección externa (Akhter & Nomani, 2019).

Durante más de dos décadas, los avances en la comprensión de la biología del cáncer se han traducido lentamente en mejoras significativas en su atención, en el último tiempo la principal característica estudiada de los nano y microbots es su potencial de modular tanto la cinética como la dinámica de los fármacos, mejorando así su índice terapéutico. Debido al aumento exponencial de información

sobre el tema, en estos últimos años se considera pertinente realizar la presente recopilación documental. A partir de este trabajo se sintetizará y dará a conocer información acerca de la aplicación de los micro y nanobots para tratamiento de tumores cancerígenos, el avance de su aplicación actual, las ventajas y desventajas que trae consigo el uso de estos mismos. Otro motivo de importancia acerca de la realización de esta investigación se debe a que el tema es indispensable para el progreso de los tratamientos convencionales actuales en la terapia del cáncer.

2. METODOLOGÍA

El trabajo de investigación fue realizado en base a una revisión bibliográfica exhaustiva, dado que el objetivo fue recopilar y sintetizar la información reciente sobre el avance del uso de microbots y nanobots para el tratamiento de tumores cancerígenos. A fin de realizar una revisión sistemática acerca del tema, en este artículo se ha analizado la información disponible, para transmitir e informar sobre los aspectos más importantes de la investigación en este tema actualmente.

Estrategia de búsqueda y selección

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar y PubMed, el sistema de búsqueda quedó regido por palabras clave como: microbots, nanobots y cáncer; encontrando artículos de revistas científicas en inglés. Se tomó información de un periodo determinado desde 2004 hasta 2021, tratando siempre de que la información sea la más actual posible, dado que el tema se encuentra en constante desarrollo y expansión durante estos últimos años. Todos los artículos relevantes para la elaboración de esta revisión bibliográfica se seleccionaron mediante el descarte, a partir de la lectura del título y resumen de los mismos.

La información encontrada inicialmente fue dividida en cuatro grupos de interés, empezando por la administración de fármacos inspirados en las bacterias, funcionamiento de los microbots, ventajas del uso de microbots y el estado actual de los microbots facilitando el análisis de la información posteriormente. Además de apoyar a la hora de contestar las siguientes interrogantes formuladas a un inicio de la investigación:

- ¿Cómo utilizar microbots y nanobots en el tratamiento y diagnóstico de tumores?
- ¿Qué avances se tienen actualmente el uso de microbots y nanobots para terapias dirigidas hacia el tratamiento de tumores?
- ¿Qué objetivos se quieren alcanzar actualmente con el uso de microbots y nanobots en el diagnóstico de tumores?
- ¿Qué ventajas trae consigo el uso de microbots y nanobots para el tratamiento y diagnóstico de tumores?

En busca de una mejor comprensión de los artículos escogidos en inglés, se realizó un análisis estructural parte por parte, con el fin de seleccionar la información a distribuir en los cuatro grupos de interés y así brindar conocimiento sencillo de comprender para el lector; además de difundir la idea original que los diferentes autores buscaban plasmar en sus artículos. Uno de los principales artículos utilizados a la hora de la descripción del funcionamiento de los microbots debido a su información actual fue "*Engineering microbots for targeted cancer therapies*

from a medical perspective" [Ingeniería de microbots para terapias dirigidas contra el cáncer desde una perspectiva médica] de Schmidt et al., 2020, debido a que daba la posibilidad de facilitar la comprensión a los futuros lectores del artículo a través de gráficos, por lo mismo se adaptaron algunas de sus figuras.

En el componente de las ventajas como desventajas los artículos utilizados fueron de los autores Paciotti et al., 2004, Ferrari, 2005, Champion et al., 2007, Aillon et al., 2009, Cunha et al., 2013, Ferrando-Climent et al., 2014, Mostaghaci et al., 2017, Shi, et al., 2017, Sonntag et al., 2019 y Wang & Zhou, 2021, principalmente para poder contrastar tanta información actual con información de años anteriores.

Se seleccionaron figuras en relación con su relevancia a la hora de complementar y clarificar de manera visual la información presentada. En la adaptación de diferentes figuras se utilizó el programa Paint adecuando las palabras de inglés al español, tomando en cuenta la importancia de que la traducción fuera consecuente con el significado que el escritor original deseaba transmitir. A la hora de adaptar información de tablas se seleccionó la información relacionada al grupo de interés, para posteriormente ordenar y sintetizar los aspectos relevantes de las tablas presentadas en los artículos revisados. Esto se realizó con el objetivo de presentar la información de una manera ordenada, para facilitar la lectura y comprensión por parte del lector.

3. DESARROLLO

Los microbots tienen dimensiones en el rango de los micrómetros. Este rango de tamaño introduce nuevos retos notables en la construcción, el accionamiento y el suministro de energía, que no se ven en la macrorobótica convencional (Diller & Sitti, 2011).

Según Palagi & Fischer (2018), como los microbots deben ser capaces de moverse (o nadar) a través de lo microscópico, la mayoría de los modelos se diseñan basándose en la naturaleza, las estrategias de natación utilizadas por los microorganismos son la fuente de inspiración para crear microbots artificiales mediante un enfoque biomimético.

Administración de fármacos inspirados en las bacterias

La naturaleza, innovadora por necesidad, a través de la adecuación de sus mecanismos y capacidades, ha ayudado a los humanos a comprender los fenómenos y principios relacionados al diseño de nuevos dispositivos. A través de la evolución, la naturaleza ha experimentado con los principios de la física, química, ingeniería mecánica, ciencia de los materiales, movilidad, control, sensores y muchos otros campos que reconocemos como ciencia e ingeniería, este proceso ha implicado también el escalamiento desde lo nano, como en el caso de las bacterias; hasta lo macro, incluyendo nuestra escala de vida (Bar-Cohen, 2005).

Los componentes biológicos han sido un enfoque muy atractivo para las aplicaciones biomédicas de micromotores en los últimos años, existen razones obvias para esto, como la biocompatibilidad, el funcionamiento en condiciones fisiológicas, el movimiento eficiente en la microescala, la interacción con la materia viva y otras interacciones biológicas y farmacéuticas específicas (Sonntag

et al., 2019). Inspirados en las bacterias, actualmente se busca lograr una manera más eficiente de administración de fármacos en tumores cancerígenos para lograr mejores resultados que los obtenidos por terapias convencionales.

Según Min et al. (2010), Liu et al. (2014) y Felgner et al. (2016) el papel de las bacterias como agentes anticancerígenos fue reconocido hace más de cien años por el médico estadounidense William Coley, quien observó a uno de sus pacientes que padecía cáncer de cuello, recuperándose tras infectarse con erisipela. Las células bacterianas poseen características únicas que las hacen ideales para la terapia del cáncer. Pueden penetrar profundamente en regiones tumorales remotas y colonizar regiones hipóxicas y necróticas.

Por otro lado, acorde con Schmidt et al. (2020), una ventaja sorprendente de las nanomedicinas es su mayor propensión para dirigirse pasivamente a los tejidos tumorales y acumularse en ellos a través del efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR, por sus siglas en inglés "*enhanced permeability and retention*"). Este fenómeno se basa en el mal drenaje linfático de los tumores sólidos, combinado con vasos tumorales permeables que contienen poros más grandes en comparación con los vasos normales.

La unión de ambos conceptos da lugar a la idea de administrar fármacos dirigidos a tumores cancerígenos de manera más eficiente, a comparación de terapias contra el cáncer convencionales, con el uso de bacterias como portadoras de nanomedicinas, los cuáles actualmente son llamados microbots y nanobots.

De acuerdo con las investigaciones realizadas por Akin et al. (2007) y Sonntag et al. (2019) las bacterias portadoras de carga (microbots) son una estrategia eficiente para suministrar una carga terapéutica específica. Sus múltiples apéndices móviles permiten el transporte de la carga adherida y las capacidades de taxis de las bacterias ofrecen muchos mecanismos de guía y control. Hasta ahora, la quimiotaxis, aerotaxis, magnetotaxis y la pH-taxis han sido exploradas, dejando mucha libertad para explorar en el futuro el control por termotaxis, fototaxis, trigmotaxis y galvanotaxis, por nombrar algunas.

Según Sonntag et al. (2019), las bacterias se han empleado para la terapia del cáncer como unidades estructurales, de carga o de propulsión. En los primeros trabajos sobre micromotores biohíbridos bacterianos, las partículas se unían a las bacterias móviles por adsorción (Behkam & Sitti, 2008). También se fabricaron bacteriabots fijando micro o nanopartículas mediante la conjugación de biotina y estreptavidina (Akin et al., 2007). Posteriormente, se propuso una terapia anticancerosa con bacterias magnetotácticas decoradas con nanoliposomas que contenían fármacos (Felfoul et al., 2016). Estas bacterias móviles fueron dirigidas a las regiones hipóxicas de los sitios tumorales por aerotaxis. En este caso, las bacterias funcionan como componentes magnéticos, unidades de propulsión y unidades de carga.

En la Tabla N°1 se tiene una visión general de algunos ejemplos representativos de las bacterias que se han empleado para la administración de fármacos.

Tabla N°1. Micromotores con bacterias como portadoras de nanomedicinas para la terapia del cáncer.

Portador	Fármaco	Objetivo	Propulsión	Guía	Modo de liberación	Velocidad de propulsión [µm/s]
bacteria magnetotáctica MC-1	SN-38	células de cáncer de colon (HCT116)	flagelos bacterianos	magnética aerotaxis	endocitosis de liposomas	
bacteria <i>Salmonella typhimurium</i>	paclitaxel	células de cáncer de mama 4Z T1	flagelos bacterianos	magnética	endocitosis de liposomas	3
bacteria <i>Escherichia coli</i>	doxorubicina	células de cáncer de mama	flagelos bacterianos	magnética quimiotaxis	difusión dependiente del pH	10
Bacteriobot bioadhesivo <i>Escherichia coli</i>	Polimetilmetacrilato	células de carcinoma de vejiga humano	flagelos bacterianos	-	adhesión a superficies celulares que expresan manosa	

Fuente: Adaptada a partir de Sonntag et al., 2019.

Funcionamiento de los microbots

La administración de fármacos dirigida tiene como objetivo administrar un agente terapéutico o un fármaco, donde se necesita medicación, sin afectar otras partes sanas del cuerpo humano (Chen et al., 2015).

Wang & Zhou (2021), plantean una misión para los nanobots en la terapia dirigida contra el cáncer de “sobrevivir, ubicar, operar y terminar”, donde primero sobreviven en el ambiente hostil del cuerpo, como segundo paso ubican su objetivo, además de ser localizado por operadores humanos, posteriormente se lleva a cabo operaciones específicas y finalmente terminar después de que se complete la misión (Figura 1).

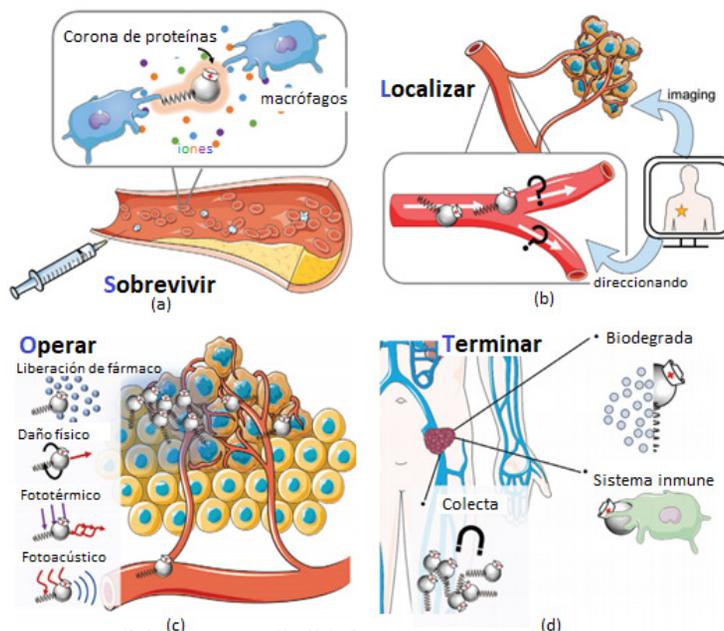


Figura 1. Misión de los nanobots en la terapia dirigida contra el cáncer. Fuente: Traducido de Wang & Zhou, 2021

Los tumores pueden aparecer en casi cualquier lugar del cuerpo, incluidos los lugares de difícil acceso situados en las profundidades del cuerpo. Se puede distinguir la focalización de largo y corto alcance. La focalización a largo plazo es particularmente importante para los medicamentos que se aplican sistémicamente, cuando necesitan llegar a los tumores a través del torrente sanguíneo (Schmidt et al., 2020).

Luego, se debe elegir si el nanomotor ingresa al tracto digestivo o el torrente sanguíneo. Esta decisión ciertamente depende del tipo de misión del nanomotor y afectará profundamente los tipos de desafíos que siguen. Hay tres desafíos principales que los investigadores intentan superar en el diseño de nanomáquinas artificiales: (1) autopropulsión eficiente, demostrada por la descomposición catalítica de H_2O_2 por Pt, catalizadores, níquel y enzima catalasa contenida en nanomotores; (2) control de movimiento, logrado mediante la incorporación de segmentos de Ni o Fe y posteriormente utilizando campos magnéticos externos u otros medios para orientar los nanomotores y; (3) el desarrollo de tareas útiles como el transporte de carga como micropartículas y nanoplacas en un fluido. (Sanchez et al., 2011)

Por otro lado los nanomotores también tienen desafíos al internarse al cuerpo humano, uno de los retos que se presentan al ingreso de los nanomotores al vaso sanguíneo, es la amplia variedad de proteínas en el plasma sanguíneo que cubren fácilmente la superficie de un nanomotor, esto desactiva la mayoría de los nanomotores impulsados por reacciones químicas, sumado a esto la alta fuerza iónica del fluido corporal; como la sangre y los fluidos intersticiales, plantea otro desafío crítico para los nanomotores. Igualmente se enfrentan al sistema inmunológico hostil que elimina activamente nanopartículas y micropartículas de varios tamaños y materiales (Wang & Zhou, 2021).

Según Wang & Zhou (2021) para aumentar las posibilidades de supervivencia de los nanomotores, deben estar fabricados con materiales biocompatibles y en tamaños y formas adecuados. Solo 1% de las nanopartículas administradas alcanzan tumores sólidos. Estos inconvenientes limitan significativamente la eficacia clínica de los nanoportadores actuales, lo que explica el bajo número de nanomedicinas que se han aprobado como tratamientos contra el cáncer hasta la fecha.

Los microbots que combaten el cáncer se pueden dividir según Schmidt et al. (2020) en tres tipos principales: (1) microbots celulares (activados biológicamente) que constan exclusivamente de componentes hechos por células y están diseñados con precisión para exhibir efectos anticancerígenos, (2) microbots sintéticos (activados química y/o físicamente) que contienen solo materiales, estructuras y componentes artificiales, y (3) microbots híbridos, que consisten en componentes artificiales y celulares que pueden ser propulsados por medios biológicos o artificiales (Figura 2).

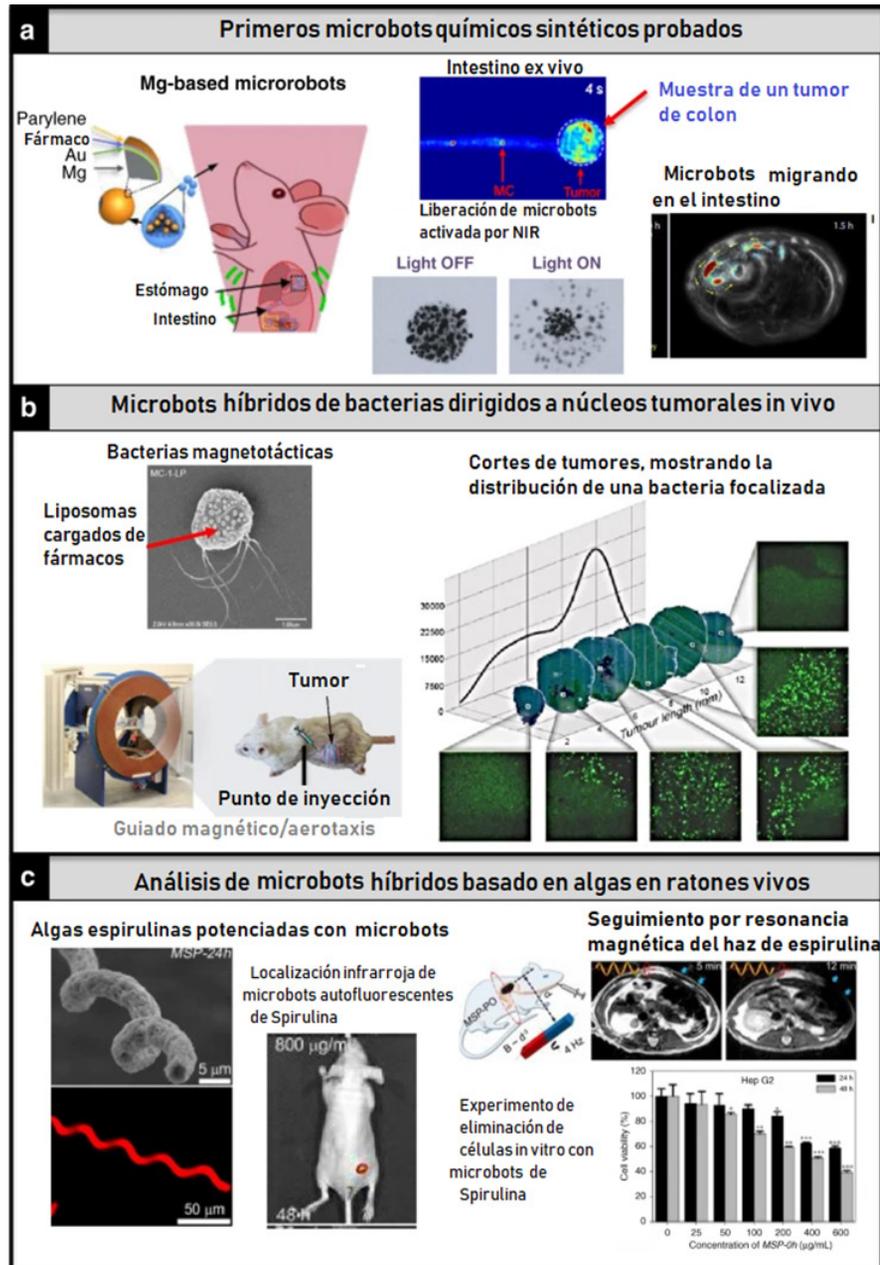


Figura 2. Ejemplo de microbots sintéticos e híbridos. Fuente: Traducido de Schmidt *et al.*, 2020.

Desde la perspectiva de Krishna et al. (2019) los nanobots se pueden clasificar según el tipo de material y técnica de construcción en: (1) nanobots de ADN (Figura 3a), donde los científicos relacionan la adenina, timina, guanina y citosina para fabricar nanomateriales autoensamblables con usos extensivos, (2) nanobots

biohíbridos que implican la fusión de moléculas biológicas y ondas generadas electrónicamente que permiten un movimiento rápido del bot a varias ubicaciones según los requisitos, y (3) nanobots diamondoides (Figura 3b) mecosintetizados, que ayuda a construir estructuras precisas en las micro y nanoescalas gracias al proceso de manipulación de los enlaces covalentes usando fuerzas mecánicas.

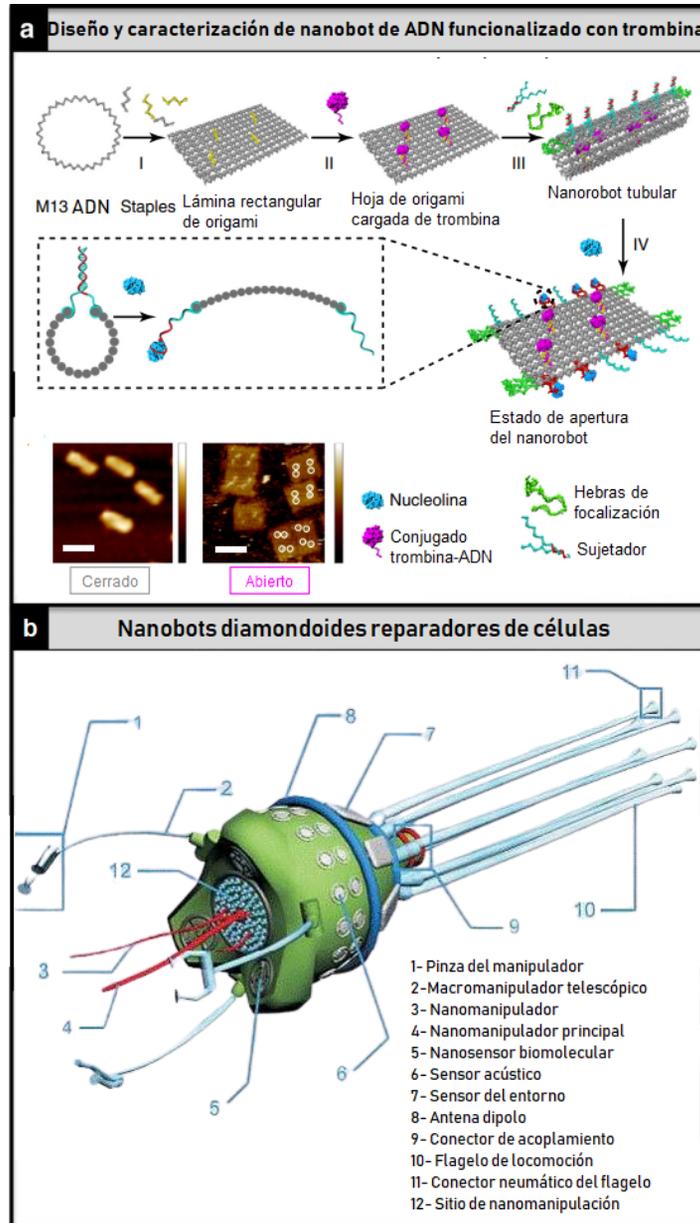


Figura 3. a) Nanobots de ADN b) Nanobots diamondoides. Fuente: a) Traducido de Kumar et al., 2018. b) Li et al., 2018.

Dutta & Sailapu (2020) con base en la fuente de la fuerza impulsora esencial para el movimiento de los nanobots, los clasifican en dos grupos: (1) aquellos por el uso de combustible químico/bioquímico local (propulsión a base de combustible) y (2) a través de estímulos externos como campo magnético, campo eléctrico, luz o ultrasonidos (propulsión sin combustible).

La propulsión de microbots sintéticos se puede lograr por medios físicos o químicos: la actuación física puede estar mediada por la variación de campos físicos externos, por ejemplo, mediante el uso de campos magnéticos, ultrasonido o luz, así como termogradientes inducidos por la luz; mientras la actuación química se basa en reacciones catalíticas que convierten la energía del combustible químico en un movimiento mecánico independiente, estos últimos suelen incluir un catalizador en su composición que reacciona con los combustibles del medio circundante (Figura 4) (Schmidt et al., 2020). Sin embargo, Medina-Sánchez & Schmidt (2017) además de las dos formas propuestas anteriormente añaden una tercera, la propulsión de manera biológica o biohíbrida que combina un agente biológico como una bacteria, un músculo o un espermatozoide con una parte sintética.

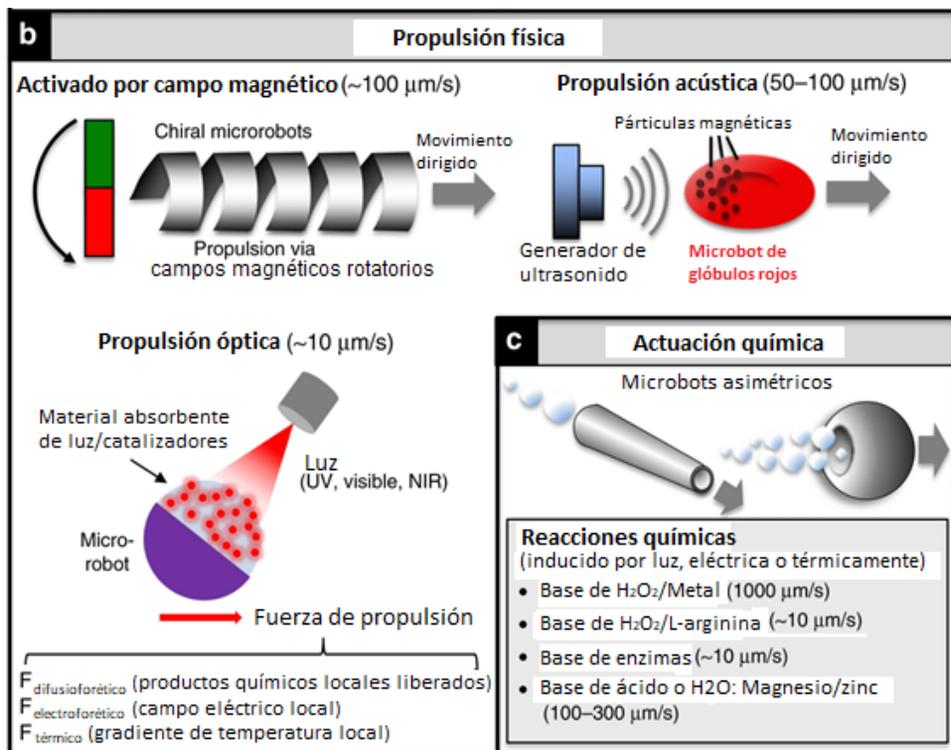


Figura 4. Mecanismos de actuación de los microbots. Fuente: Traducido de Schmidt et al., 2020.

Hasta esta etapa, el concepto se extiende a las características de los nanorobots en cuanto a su potencia y navegación, su capacidad de biodetección y su equipamiento computacionalmente para manejar un cambio de bits de información. Tienen diseñada una cámara mecánica para contener los medicamentos necesarios o una combinación de medicamentos, que puede ser desbloqueada para liberar su carga en el momento y destino correctos de manera controlada (Dolev et al., 2019). Se

han explorado los medios químicos, bioquímicos, enzimáticos y físicos para este objetivo. La liberación química se ha logrado mediante la integración de materiales sensibles al pH (Tu et al., 2017a), redox (Tu et al., 2017b) u ósmosis en microbots.

Los mecanismos de liberación bioquímica se pueden aprovechar al integrar materiales biodegradables en microbots, como los poliésteres alifáticos susceptibles a la degradación hidrolítica. Los mecanismos de liberación física basados en magnetoelectricidad, ultrasonido, el calentamiento por campos magnéticos, la irradiación con luz infrarroja cercana y los efectos mecánicos representan enfoques alternativos. Los fármacos también se pueden cargar en materiales sensibles al calor de microbots, como gelatina u otros polímeros. Por último, los mecanismos biológicos de liberación de fármacos, como la fusión célula-célula entre células cancerosas y microbots basados en células, representan estrategias atractivas que deben explorarse más a fondo (Schmidt et al., 2020).

Para Dolev et al. (2019) y Sonntag et al. (2019) un gran desafío también será el desarrollo de una forma eficiente de eliminar los micromotores del cuerpo una vez completada su tarea, una forma para eliminarlos sería de la misma manera en que se introdujeron, utilizando su autopropulsión, otra opción que se discute a menudo, pero que parece poco práctica para la sangre, es filtrar los nanomotores del torrente sanguíneo. Siendo realistas, el costo y la invasividad de las acciones de filtrado inhiben principalmente su uso.

La estrategia de recuperación probablemente más prometedora que se ha presentado hasta ahora se basa en la acumulación magnética de los nanobots. Una última alternativa a la recuperación de nano y micromotores es la fabricación de micromotores totalmente biocompatibles. Sin embargo, es probable que pequeñas cantidades de material inorgánico dentro del cuerpo humano no sean dañinas y puedan ser absorbidas (Dolev et al., 2019; Sonntag et al., 2019). La degradación o reabsorción de materiales también sería el método menos invasivo, idealmente, con productos no tóxicos mientras se mantiene la funcionalidad completa y no causaría efectos secundarios (Chen et al., 2015; Dolev et al., 2019; Sonntag et al., 2019).

Ventajas y desventajas del uso de microbots

Las ventajas asociadas a un nano y microbot en aplicaciones oncológicas son:

- Entrega dirigida de fármacos de una manera específica de tejido, célula u órgano y mejora de las propiedades farmacéuticas (por ejemplo, estabilidad, solubilidad, vida media circulante y acumulación de tumores) de moléculas terapéuticas (Shi, et al., 2017).
- Reducción de la concentración de fármacos gracias a las posibilidades de focalización específica, lo que se traduce en la reducción de toxicidad, por lo tanto, existen menos efectos secundarios (Shi, et al., 2017; Sonntag et al., 2019).
- Una cantidad reducida de productos farmacéuticos activos conduce consecuentemente a una cantidad reducida de productos de desecho. Por lo general, los productos farmacéuticos son metabolizados o simplemente excretados por el cuerpo después de su uso, lo que conduce a altas concentraciones en las aguas residuales, que a menudo son difíciles de procesar en las plantas de tratamiento de aguas. Esto no es sólo el caso de los medicamentos contra el cáncer, sino que debido a la alta citotoxicidad de estos compuestos son especialmente peligrosos para los organismos vivos en los sistemas acuáticos (Ferrando-Climent et al., 2014).

- La gran variabilidad entre los nano y micromotores permite la incorporación de diferentes características proporcionadas por la comunidad de suministro de fármacos, como la protección del fármaco mediante encapsulación (Champion et al., 2007; Cunha et al., 2013).
- Coadministración de múltiples fármacos para mejorar la eficacia terapéutica y superar la resistencia a los fármacos, proporcionando un control más preciso de la exposición espaciotemporal de cada fármaco y la administración de la proporción de fármaco adecuada al objetivo de interés (Ferrari, 2005).
- Visualización de los sitios de administración del fármaco mediante la combinación de agentes terapéuticos con modalidades de imagen y/o retroalimentación en tiempo real sobre la en vivo eficacia de un agente terapéutico (Ferrari, 2005).
- Dispositivos médicos miniaturizados para el diagnóstico del cáncer, la detección de fármacos y la entrega (Bagalkot et al., 2007).

El uso de nano y microbots es uno de los enfoques más prometedores y avanzados en el desarrollo del tratamiento del cáncer. Existe un amplio registro de publicaciones que sugieren que las terapias asociadas a los nano y microbots son eficaces en el tratamiento del cáncer, tanto in vitro como in vivo. Sin embargo, pocos tratamientos oncológicos basados en nano y microtransportadores han entrado con éxito en ensayos clínicos. Por lo tanto, a continuación, se abordarán los retos y desventajas que plantea el uso de estos.

De acuerdo con Fubini et al. (2010) y Huwyler et al. (2013) en general, las principales características fisicoquímicas de los nano y microtransportadores son estructura, composición, tamaño, propiedades superficiales, porosidad, carga y comportamiento de agregación. Las desventajas más relevantes asociadas a estas características pueden ser:

- Dificultad de caracterización de los productos de nanomedicina antes y después de su administración (Wicki et al., 2015).
- Pequeñas variaciones en cuanto a la heterogeneidad de las partículas con respecto al tamaño, la forma o la masa y en las características fisicoquímicas de estas, pueden provocar cambios drásticos en propiedades secundarias como la biocompatibilidad, la toxicidad y los resultados in vivo (Paciotti et al., 2004; Aillon et al., 2009).

Otras desventajas del uso de los micro y nanobots, están relacionadas a la interacción de los mismos al momento de ingresar al cuerpo humano, las principales asociadas a esta interacción pueden ser:

- La variedad de proteínas en el plasma sanguíneo, cubren fácilmente la superficie de un micro o nanomotor a su ingreso, esto logra desactivar la mayoría de los que son propulsados químicamente (Wang & Zhou, 2021).
- La alta fuerza iónica tanto de la sangre, los fluidos intersticiales, y otras sustancias como el moco intestinal entre otros dificulta la motilidad de los micro y nanobots en su camino hacia las células cancerígenas (Mostaghaci et al., 2017; Wang & Zhou, 2021).
- Los nano y microbots enfrentan al sistema inmunológico hostil al ingresar al cuerpo, por lo que en varios de los casos este elimina activamente nanopartículas y micropartículas de varios tamaños y materiales (Shi, et al., 2017; Wang & Zhou, 2021).

Estado actual de la investigación sobre nano y microbots

El número de publicaciones anuales en investigación nanomédica ha incrementado de manera exponencial desde el año 2000 (Figura 5a). Dentro de este ámbito la administración de fármacos es una de las áreas más importantes, dado que representa el 49% de las publicaciones en los últimos 20 años, por otro lado, la investigación sobre administración de fármacos y farmacoterapias representa el 76% de toda la investigación nanomédica (Figura 5b). El país líder en investigación nanomédica continúa siendo Estados Unidos, con el 26% de las publicaciones científicas en este campo durante los últimos 20 años, mientras que China lo sigue de cerca con el 22%, Europa aporta más del 16% de las publicaciones y Japón e India contribuyen con el 5% y el 6%, respectivamente (Figura 5c) (Zhang et al, 2020).

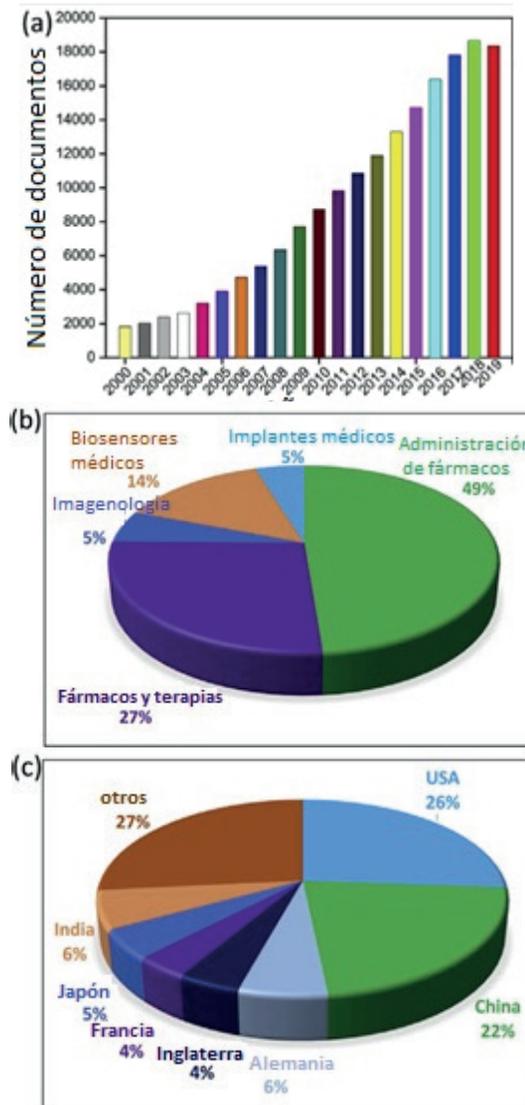


Figura 5. Análisis estadístico de las publicaciones en nanomedicina. Fuente: Traducido de Zhang et al., 2020.

Un gran número de nanoterapéuticos han recibido aprobación para su comercialización o en ensayos clínicos. Algunos fármacos comunes como el aclitaxel y la doxorrubicina, siguen planteando problemas complejos de toxicidad cuando se utilizan en combinación con nanoterapias y nanoportadores novedosos. Los ligandos y recubrimientos de nanoportadores pueden tener efectos significativos en toxicología (Zhang et al., 2020). La Tabla N° 2 muestra las nanoterapias mediante nanobots que se encuentran en uso clínico o en ensayos clínicos.

El número de nanoterapias en proceso de desarrollo de fármacos está creciendo rápidamente, sin embargo, la baja eficiencia de la traducción clínica de nanoterapias indica que siguen existiendo problemas que deben abordarse. La mayoría de las alternativas de nanoterapia enfrentan los mismos desafíos: seguridad, desafíos biológicos, costo, regulación y falta de financiamiento. A pesar del arsenal de sistemas dirigidos a nanopartículas actualmente en desarrollo preclínico o en ensayos clínicos, es indiscutible que los liposomas son dominantes en el mercado de nanomedicinas. (Hua et al., 2018; Zhang et al., 2020)

Tabla N°2. Nanomedicina para tratamiento de cáncer en estado clínico

Modalidad de terapia	Nombre genérico y/ o denominación social	Plataforma de nanotecnología	Ingredientes farmacéuticos activos	Tipo de cáncer	Estado	
Hipertermia	NanoTherm	Nanopartícula de óxido de hierro	No aplicable	Glioblastoma	Aprobado en Europa	
	AuroLase	Núcleo de silice con nanoconcha de oro	No aplicable	Cáncer de cabeza y cuello, y tumores pulmonares primarios y metastásicos	Estudio piloto	
Radioterapia	NBXR3	Nanopartícula de óxido de hafnio	No aplicable	Sarcoma de tejido blando en adultos	Fase II/III	
Terapia de genes o ARNi	SGT53	Liposoma dirigido-Tfr	Plásmido codificador humano salvaje-tipo de ADN p53	Glioblastoma recurrente y cáncer de páncreas metastásico	Fase II	
	PNR2258	Liposoma	Oligonucleótido de ADN contra BCL-2	Linfoma no Hodgkin en recaída o refractario y linfoma difuso de células B grandes	Fase II	
	SNS01-T	Nanopartícula de polietilimina	ARNip contra eIF5A y plásmido que expresa eISA-K50R	Neoplasias malignas de células B en recaída o refractarias	Fase I/II	
	Atu027	Liposoma	ARNip contra la proteína quinasa N3	Cáncer de páncreas avanzado o metastásico		
	TKM-080301	Nanopartícula lipídica	siRNA contra PLK1	Tumores neuroendocrinos, carcinoma adrenocortical y carcinoma hepatocelular avanzado	Fase I/II	
	DCR-MYC	Nanopartícula lipídica	Sustrato Dicer siRNA contra MYC	Carcinoma Hepatocelular	Fase I/II	
	MRX34	Liposoma	miR-34 mimic	Cáncer primario de hígado, tumores sólidos y neoplasias hematológicas.	Fase I	
	CALAA-01	Nanopartícula polimérica dirigida-Tfr	ARNip contra ribonucleótido reductasa M	Tumores sólidos	Fase I	
	ALN-VSP02	Nanopartícula lipídica	ARNip contra KSP y VEGFA	Tumores sólidos	Fase I	
	siRNA-EPHA2-DOPC	Liposoma	ARNip contra EPHA2	Cáncer avanzado	Fase I	
	pbi-shRNA STMN1 LP	Nanopartícula lipídica	ARNhc contra estatmina 1	Cáncer avanzado y / o metastásico	Fase I	
	Inmunoterapia	Tecemotide	Liposoma	antígeno MUC1	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Fase III
		Dher2 + AS15	Liposoma	Recombinación del antígeno HER2 y el adyuvante AS15	Cáncer de mama metastásico	Fase I/II
DPX-0907		Liposoma	Antígenos asociados a múltiples tumores	Cáncer de ovario, mama y próstata en estadio avanzado HLA-A2 positivo	Fase I	
Lipovaxin-MM		Liposoma	Antígenos de melanoma	Antígenos malignos	Fase I	
JVRS-100		Nanopartícula lipídica	ADN plasmídico	Leucemia recidivante o refractaria	Fase I	
	CYT-6091	Nanopartícula de oro coloidal	TNF	Tumor sólido avanzado	Fase I	

Fuente: Adaptada a partir de Shi et al., 2017

4. CONCLUSIONES

Los microbots tienen un enfoque biomimético, dado que existen varios modelos inspirados tanto en bacterias como en otros organismos vivos. Desde el descubrimiento de las propiedades de las bacterias en el tratamiento del cáncer, se ha trabajado en poder explotar estas mismas para obtener terapias más eficientes, sumado a estos esfuerzos, se descubre que las nanomedicinas tienen una ventaja por encima de otro tipo de administración de fármacos, gracias al efecto de permeabilidad mejorada, por lo que unir estos dos descubrimientos puede ayudar a administrar fármacos dirigidos a tumores cancerígenos de una manera eficiente.

Existen varias investigaciones en relación con el transporte y control de los micro y nanobots dentro del cuerpo humano, sin embargo, aún existen opciones que quedan sin explorar, para poder ser analizadas en estudios próximos. Se logra observar la evolución de los micro y nanobots en cuanto a las investigaciones realizadas por diferentes autores, concluyendo así que cada vez existen modelos más eficientes para la administración de fármacos.

Actualmente los principales objetivos de los micro y nanobots en la terapia dirigida contra el cáncer son sobrevivir, por ejemplo, al torrente sanguíneo, sistema inmunológico, los fluidos intersticiales. Otro objetivo es el de localizar al tumor y ser ubicados por operadores humanos, en diferentes nano y microbots esto puede observarse mediante sus diferentes formas propulsión. Como siguiente objetivo se tiene el realizar operaciones específicas, en este caso el principal interés de este artículo fue la liberación de fármacos para terapia oncológica, para el cual existen diferentes métodos de liberación entre los cuales se pueden resaltar: liberación química, bioquímica, física y biológica, siendo estas las que han sido exploradas con éxito hasta el momento. Finalmente, como cuarto objetivo se busca que los micro y nanobots sean eliminados del cuerpo una vez completada su misión, para lo cual igualmente existen diferentes mecanismos entre los cuales se encuentran: filtración del torrente sanguíneo, degradación o reabsorción en el cuerpo humano, acumulación magnética o por autopropulsión.

La administración de fármacos dirigida a tumores cancerígenos mediante micro y nanobots podría traer grandes beneficios a la reducción de los efectos secundarios que se tiene con las terapias convencionales, dado que al administrar el fármaco de manera directa en la zona afectada se produce un tratamiento más eficiente, gracias al sistema de liberación precisa del fármaco. Otro aspecto positivo dentro de las ventajas que ofrece este tratamiento es la reducción de productos farmacéuticos activos, en consecuencia, se obtiene una cantidad reducida de productos de desecho y se ocasionan menos problemas ambientales, dado que los fármacos serían metabolizados o excretados. Una ventaja adicional es que pueden aplicarse múltiples fármacos al mismo tiempo, lo cual mejoraría su eficacia terapéutica. A pesar de estas ventajas, y que la evolución de la administración de fármacos mediante nano y micromotores ha sido exponencial durante la última década, pocos diseños son viables tomando en cuenta los desafíos a los que se enfrentan como la complejidad de su funcionamiento, su seguridad, costo y regulaciones.

Finalmente se concluye que la investigación acerca de los nano y microbots es de gran relevancia para el progreso en la terapia contra el cáncer, además de impulsar a los investigadores a concentrarse en las grandes ventajas que trae consigo este tratamiento. Por otro lado, se deben redoblar esfuerzos en el desarrollo de nuevos

modelos de micro y nanobots funcionales, tomando en cuenta los logros obtenidos hasta el momento, para llegar al desarrollo completo de un modelo funcional, mediante la dotación de mayores recursos en la investigación y difusión del tema, para el desarrollo y formación de nuevas investigaciones.

REFERENCIAS

Aillon, K. L., Xie, Y., El-Gendy, N., Berkland, C. J., & Forrest, M. L. (2009). Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(6), 457–466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.03.010>

Akhter, M. H., & Nomani, M. S. (2019). Bio-Inspired nanomedicine an emerging trend for drug targeting into cancer cells. *Pharma focus Asia*. Recuperado de: <https://www.pharmafocusasia.com/articles/bio-inspired-nanomedicine-an-emerging-trend-for-drug-targeting-into-cancer-cells>

Akin, D., Sturgis, J., Ragheb, K., Sherman, D., Burkholder, K., Robinson, J. P., Bhunia, A. K., Mohammed, S., & Bashir, R. (2007). Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells. *Nature Nanotechnology*, 2(7), 441–449. doi: <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.149>

Bagalkot, V., Zhang, L., Levy-Nissenbaum, E., Jon, S., Kantoff, P. W., Langer, R., & Farokhzad, O. C. (2007). Quantum dot–aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. *Nano Letters*, 7(10), 3065–3070. doi: <https://doi.org/10.1021/nl071546n>

Bar-Cohen, Y. (2005). Biomimetics: biologically inspired technology. II ECCOMAS THEMATIC CONFERENCE ON SMART STRUCTURES AND MATERIALS. C. A. Mota Soares et al. (Eds.) Lisbon. Portugal. July 18-21.

Behkam, B., & Sitti, M. (2008). Effect of quantity and configuration of attached bacteria on bacterial propulsion of microbeads. *Applied Physics Letters*, 93(22), 223901. doi: <https://doi.org/10.1063/1.3040318>

Champion, J. A., Katare, Y. K., & Mitragotri, S. (2007). Particle shape: A new design parameter for micro- and nanoscale drug delivery carriers. *Journal of Controlled Release*, 121(1–2), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.03.022>

Chen, Y., Kosmas, P., Anwar, P. S., & Huang, L. (2015). A touch-communication framework for drug delivery based on a transient microbot system. *IEEE transactions on nanobioscience*, 14(4), 397–408.

Cunha, D., Ben Yahia, M., Hall, S., Miller, S. R., Chevreau, H., Elkaïm, E., Maurin, G., Horcajada, P., & Serre, C. (2013). Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous metal–Organic frameworks. *Chemistry of Materials*, 25(14), 2767–2776. <https://doi.org/10.1021/cm400798p>

Debbage, P., & Jaschke, W. (2008). Molecular imaging with nanoparticles: giant roles for dwarf actors. *Histochemistry and Cell Biology*, 130(5), 845–875. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0511-y>

Diller, E. & Sitti, M. (2011). Micro-Scale mobile robotics. *Foundations and Trends in Robotics*, 2(3), 143–259. doi: <https://doi.org/10.1561/23000000023>

- Dolev, S., Narayanan, R. P., & Rosenblit, M. (2019). Design of nanorobots for exposing cancer cells. *Nanotechnology*, 30(31), 315501. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab1770>
- Dutta, D., & Sailapu, S. K. (2020). Biomedical applications of nanobots. In *Intelligent Nanomaterials for Drug Delivery Applications* (pp. 179-195). Elsevier. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817830-0.00010-2>
- Felfoul, O., Mohammadi, M., Taherkhani, S., de Lanauze, D., Zhong Xu, Y., Loghin, D., Essa, S., Jancik, S., Houle, D., Lafleur, M., Gaboury, L., Tabrizian, M., Kaou, N., Atkin, M., Vuong, T., Batist, G., Beauchemin, N., Radzioch, D., & Martel, S. (2016). Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nature Nanotechnology*, 11(11), 941-947. doi: <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.137>
- Felgner, S., Kocijancic, D., Frahm, M., & Weiss, S. (2016). Bacteria in Cancer Therapy: Renaissance of an Old Concept. *International Journal of Microbiology*, 2016, 1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8451728>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., Bray, F. (2020). Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today>
- Forbes, N. S. (2010). Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 10(11), 785-794. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2934>
- Ferrando-Climent, L., Rodriguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2014). Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: From hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environmental Pollution*, 193, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.07.002>
- Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 161-171. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1566>
- Feynman, R. (29 de diciembre de 1959). *There's Plenty of Room at the Bottom* [Curso principal]. Charla dirigida a la Sociedad Estadounidense de Física, Instituto Tecnológico de California.
- Fubini, B., Ghiazza, M., & Fenoglio, I. (2010). Physico-chemical features of engineered nanoparticles relevant to their toxicity. *Nanotoxicology*, 4(4), 347-363. doi: <https://doi.org/10.3109/17435390.2010.509519>
- Hosseinioust, Z., Mostaghaci, B., Yasa, O., Park, B. W., Singh, A. V., & Sitti, M. (2016). Bioengineered and biohybrid bacteria-based systems for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 106, 27-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.09.007>
- Hua, S., De Matos, M. B., Metselaar, J. M., & Storm, G. (2018). Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines: pathways for translational development and commercialization. *Frontiers in pharmacology*, 9, 790. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00790>

- Huwlyer, J., Kettiger, H., Schipanski, A., & Wick, P. (2013). Engineered nanomaterial uptake and tissue distribution: from cell to organism. *International Journal of Nanomedicine*, 3255. doi: <https://doi.org/10.2147/ijn.s49770>
- Krishna, G., Mary, L. R., & Jerome, K. (2019, March). Nanobots for biomedical applications. In *Proceedings of the 2019 9th International Conference on Biomedical Engineering and Technology* (pp. 270-279).doi: <https://doi.org/10.1145/3326172.3326189>
- Kumar, S. S., Nasim, B. P., & Abraham, E. (2018). Nanorobots a future Device for Diagnosis and Treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutics*, 5(1), 44-49. doi: <https://doi.org/10.15436/2377-1313.18.1815>
- Li, S., Jiang, Q., Liu, S., Zhang, Y., Tian, Y., Song, C., ... & 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. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.4071>
- Liu, S. Xu, X. Zeng, X. Li, L. Chen, Q. & Li, J. (2014). Tumor-targeting bacterial therapy: A potential treatment for oral cancer (Review). *Oncology Letters*, 8(6), 2359–2366. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2525>
- Medina-Sánchez, M., & Schmidt, O. G. (2017). Medical microbots need better imaging and control. *Nature News*, 545(7655), 406. doi: <https://doi.org/10.1038/545406a>
- Min, J. J., Nguyen, V. H., & Gambhir, S. S. (2010). Molecular imaging of biological gene delivery vehicles for targeted cancer therapy: beyond viral vectors. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 44(1), 15-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s13139-009-0006-3>
- Mostaghaci, B., Yasa, O., Zhuang, J., & Sitti, M. (2017). Bacteriabots: bioadhesive bacterial microswimmers for targeted drug delivery in the urinary and gastrointestinal tracts (Adv. Sci. 6/2017). *Advanced Science*, 4(6). doi: <https://doi.org/10.1002/advs.201770031>
- Ng, W. M., Teng, X. J., Guo, C., Liu, C., Low, S. C., Chan, D. J. C., ... & Lim, J. (2019). Motion control of biohybrid microbots under low Reynolds number environment: Magnetotaxis. *Chemical Engineering and Processing-Process Intensification*, 141, 107530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cep.2019.107530>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021, 3 marzo). *Cáncer*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Paciotti, G. F., Myer, L., Weinreich, D., Goia, D., Pavel, N., McLaughlin, R. E., & Tamarkin, L. (2004). Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Delivery*, 11(3), 169–183. doi: <https://doi.org/10.1080/10717540490433895>
- Palagi, S., & Fischer, P. (2018). Bioinspired microrobots. *Nature Reviews Materials*, 3(6), 113–124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0016-9>
- Sanchez, S., Solovev, A. A., Schulze, S., & Schmidt, O. G. (2011). Controlled manipulation of multiple cells using catalytic microbots. *Chemical Communications*, 47(2), 698-700. doi: <https://doi.org/10.1039/C0CC04126B>

Schuerle, S. & Danino, T. (2020). Bacteria as living microrobots to fight cancer. *The Scientist*. Recuperado de: <https://www.the-scientist.com/features/bacteria-as-living-microrobots-to-fight-cancer-67305>

Schmidt, C. K., Medina-Sánchez, M., Edmondson, R. J., & Schmidt, O. G. (2020). Engineering microrobots for targeted cancer therapies from a medical perspective. *Nature Communications*, *11*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19322-7>

Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews cancer*, *17*(1), 20. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>

Sonntag, L., Simmchen, J., & Magdanz, V. (2019). Nano-and micromotors designed for cancer therapy. *Molecules*, *24*(18), 3410. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24183410>

Tu, Y., Peng, F., André, A. A. M., Men, Y., Srinivas, M., & Wilson, D. A. (2017a). Biodegradable hybrid stomatocyte nanomotors for drug delivery. *ACS Nano*, *11*(2), 1957–1963. doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b08079>

Tu, Y., Peng, F., White, P. B., & Wilson, D. A. (2017b). Redox-Sensitive stomatocyte nanomotors: destruction and drug release in the presence of glutathione. *Angewandte Chemie*, *129*(26), 7728–7732. doi: <https://doi.org/10.1002/ange.201703276>

Wang, W., & Zhou, C. (2021). A Journey of nanomotors for targeted cancer therapy: principles, challenges, and a critical review of the State-of-the-Art. *Advanced Healthcare Materials*, *10*(2), 2001236. doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001236>

Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, *200*, 138–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>

Zhang, C., Yan, L., Wang, X., Zhu, S., Chen, C., Gu, Z., & Zhao, Y. (2020). Progress, challenges, and future of nanomedicine. *Nano Today*, *35*, 101008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101008>