ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD

NANORROBOTS PROGRAMADOS PARA SU USO EN LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER. PROGRAMMED NANOROBOTS FOR CANCER DETECTION AND TREATMENT.

Realizado por
MARTA VEGAS GARCÍA

Tutorizado por
JUAN MANUEL ROMERO JEREZ

Departamento
DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA ELECTRÓNICA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, Septiembre 2019

Fecha defensa: Septiembre 2019
El Secretario del Tribunal

Resumen: El trabajo desarrollado pretende ampliar el enfoque que actualmente se le ha atribuido al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Se pone de manifiesto la posibilidad del uso de máquinas o robots a escala nanométrica, que programadas mediante inteligencia enjambre, sean capaces de detectar células cancerígenas en la sangre y atacarlas de forma selectiva. El principal desarrollo que requiere este trabajo, es examinar y evaluar la tecnología y literatura que existe actualmente disponible relacionado con la nanomedicina, para así, desarrollar de forma práctica la simulación de nanorrobots en el sistema circulatorio, basando su comportamiento en el mismo que se experimenta en la inteligencia enjambre, concretamente en la colonia de hormigas. Finalmente se realiza una evaluación de los resultados obtenidos y discusión de las posibles líneas futuras que abre este proyecto.

Palabras claves: Inteligencia enjambre, nanotecnología, nanomedicina, nanorrobots, nanomáquinas, cáncer, algoritmo de la colonia de hormigas, algoritmo enjambre, nanodispositivos, nanobots.

Abstract: The project developed aims to broaden the approach that has currently been attributed to the diagnosis and treatment of cancer. The possibility of the use of machines or robots at the nanometric scale, programmed by swarm intelligence, can detect cancer cells in the blood and attack them selectively. The main purpose of the project is to examine and evaluate the available technology and literature about nanomedicine as well as develop a simulation of nanorobots in the circulatory system, based on a swarm algorithm, specifically, Ant Colony Optimization (ACO).

Keywords: swarm intelligence, ant colony optimization, medicine, cancer, simulation, nanorobots, nanomedicine, nanotechnology, nanobots

Índice general

1. Introducción **1**

1.1. Motivación 1

1.2. Descripción del problema 2

1.3. Estado del arte 3

1.4. Objetivos 4

2. Investigación: Nanomedicina y nanorrobótica **6**

2.1. Aplicaciones médicas de la nanorrobótica 7

2.2. Nanorrobots 9

2.2.1. Funciones 9

2.2.2. Sistema de propulsión. Biomotores 10

2.2.3. Componentes de los nanorrobots 11

2.2.4. Control, Navegación y Comunicación 13

2.2.5. Biocompatibilidad 15

3. Sistema Circulatorio **17**

3.1. Función 17

3.1.1. Sangre 18

3.1.2. Vasos saguíneos 18

3.1.3. Aparato circulatorio 20

4. Técnicas computacionales **21**

4.1. Inteligencia enjambre 22

4.1.1. Colonia de hormigas 22

4.1.2. Colonia de abejas . . . 23
4.1.3. Enjambre de partículas . . . 23
4.2. Introducción al algoritmo de la colonia de hormigas . . . 24

5. Requisitos de funcionamiento del nanorrobot 28
5.1. Función . . . 28
5.2. Sistema de propulsión . . . 29
5.3. Componentes . . . 29
5.3.1. Energía . . . 29
5.3.2. Forma y composición . . . 30
5.3.3. Actuadores . . . 31
5.4. Control y Navegación . . . 31
5.4.1. Técnica Computacional . . . 32

6. Simulación 34
6.1. Introducción a Netlogo . . . 34
6.2. Conceptos básicos de NetLogo . . . 35
6.3. Arquitectura de simulación . . . 37
6.4. Simulación del sistema circulatorio . . . 38
6.5. Asignación sentido sanguíneo . . . 41
6.6. Nanorrobots . . . 42
6.7. Cáncer . . . 44
6.8. Simulación . . . 46
6.9. Encendido y funcionamiento de la simulación . . . 48

7. Resultados 49
7.1. Gráficas . . . 49
7.2. Monitores . . . 52

8. Conclusión 53
8.1. Líneas futuras . . . 55

Referencias 56

Agradecimientos

Me gustaría dedicar esta página como agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible el llegar hasta aquí.

Primeramente agradecer a mis padres que siempre han confiado en mí y me han apoyado en cada decisión que he tomado.

Dedico especiales agradecimientos a mis compañeros que considero amigos, por sus incansables ánimos hacia mi persona.

Por supuesto, no puede faltar el agradecimiento a mi tutor Juan Manuel Romero Jerez, por confiar en mí para el desarrollo de este proyecto.

Por último dedicar unas palabras a Fernando Sancho Caparrini, un gran docente perteneciente a la Universidad de Sevilla que conocí a través de internet. Él, sin tener necesidad ninguna de ayudarme con mi proyecto, lo ha hecho sin embargo, en repetidas ocasiones. No podré expresar nunca lo agradecida que me siento por su parte. Ha sido una pieza clave en este proyecto, ya que me proporcionó información acerca de NetLogo, el software usado en este proyecto.

Capítulo 1

Introducción

Incluye la motivación, descripción del problema, estado del arte y los objetivos principales que han sido tenidos en cuenta a la hora de la realización del proyecto.

1.1. Motivación

Como bien es sabido, el cáncer, es una enfermedad que se inicia cuando las células de una determinada zona del cuerpo humano, comienzan a proliferar de forma descontrolada. Esta terrible enfermedad, ha convivido con el ser humano desde el origen de los tiempos, siendo las evidencias más antiguas las encontradas en tumores fosilizados de momias humanas del Egipto antiguo. [6]

Sin embargo, por contra a lo que cabría pensar a priori, a lo largo del tiempo la incidencia de nuevos casos de cáncer es cada vez mayor.

Según la Organización Mundial de la Salud, la cifra de nuevos diagnósticos de cáncer sumará un total de 29,5 millones en 2040, lo que supone un 63,1 % más respecto a 2018 [11].

En la imagen 1.1 se puede apreciar claramente, el incremento abismal en la incidencia del cáncer, sobre la población mundial, en ambos sexos.

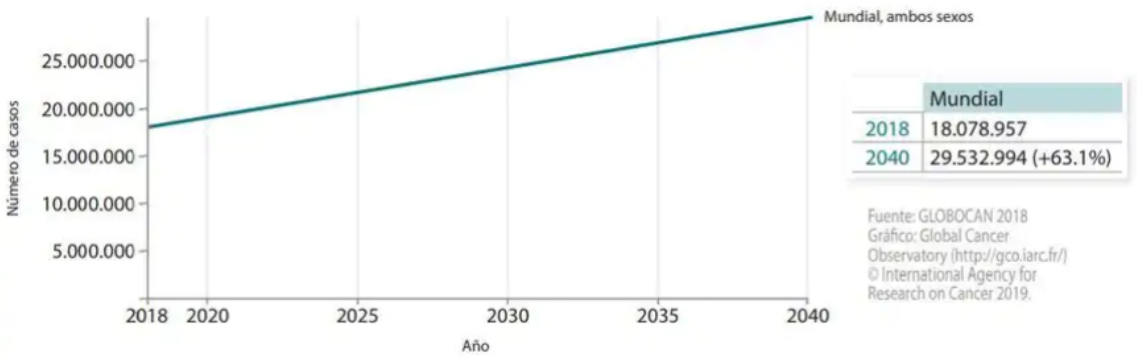


Figura 1.1: Nuevos casos de cáncer previstos mundialmente entre 2018-2040. Fuente: [13]

De esta manera, queda constatada la enorme importancia de hacer frente a esta -cada vez más frecuente- grave enfermedad, considerándose un gran problema de salud pública.

1.2. Descripción del problema

Como se ha visto en el punto anterior, el cáncer es una enfermedad muy frecuente actualmente, pero el problema no es sólo la enfermedad en cuestión, sino los tratamientos que se aplican para hacer frente a la enfermedad.

Existen diversas maneras de tratar el cáncer, pero entre las más frecuentes se encuentran:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia

Poseyendo estas técnicas un elevado grado de invasividad y agresividad para el paciente, lo cual se traduce en un brusco decremento de la calidad de vida del enfermo.

Por ello, el principal objetivo de las sociedades actuales, en cuanto a medicina se refiere, debería ser, aparte de la prevención del cáncer, la investigación en nuevas técnicas de tratamiento de cáncer, que ataquen de forma selectiva a las células tumorales, permitiendo así una mayor calidad de vida del enfermo.

1.3. Estado del arte

En este punto se tratará de comparar y evaluar los diferentes tratamientos que existen en la actualidad contra el cáncer así como exponer las ventajas que poseería el uso de nanorrobots para el mismo fin.

Como se introdujo en el punto anterior, los tratamientos contra el cáncer, en general, se caracterizan por ser muy agresivos para el paciente, sin embargo, no todos ellos poseen el mismo grado de invasividad como veremos a continuación [3]:

- Cirugía: se emplea para la extracción íntegra del tumor y zona colindante que pueda estar afectada.
- Radioterapia: tratamiento consistente en el uso de dosis muy altas de radiación para la eliminación de células cancerígenas, conllevando a su vez también la eliminación de células sanas.
- Quimioterapia: tratamiento consistente en el uso de fármacos para la eliminación de células cancerígenas, conllevando a su vez también la eliminación y destrucción de células sanas.
- Inmunoterapia: consiste en la mejora del sistema inmunitario del paciente, con el fin de capacitarlo para que haga frente a la enfermedad por sí solo.
- Terapia dirigida: es un tipo de tratamiento que consiste esta vez, en atacar a los cambios celulares que hacen posible el crecimiento y proliferación de las células cancerígenas.
- Terapia hormonal: tratamiento usado exclusivamente en ciertos tipos de cáncer en concreto; como son el de próstata y seno. Se usan hormonas para detener o ralentizar el crecimiento del tumor.
- Transplante de células madre: consiste en la regeneración de las células madre presentes en el riego sanguíneo de enfermos con cáncer.

- Medicina personalizada: procedimiento que posibilita al médico a elegir el mejor tratamiento para el paciente, de acuerdo a la genética propia del cáncer o enfermedad en cuestión.

Como se ha visto, en este punto y el punto anterior, los tratamientos más agresivos son la quimioterapia y radioterapia, además de ser los que más se aplican actualmente. Estos tratamientos, afectan a todo tipo de células, ya sean cancerígenas o no. De ello surge la necesidad de estre proyecto, en el que se propone el uso de nanotecnología como tratamiento efectivo y carente de invasividad y agresividad para el resto de células sanas.

Queda constatado así, la ventaja principal de este novedoso tratamiento frente a los tratamientos tradicionales: el ataque selectivo a las células cancerígenas, proveyendo así una mejor calidad de vida de los pacientes.

1.4. Objetivos

En este punto se presentará el ojetivo a conseguir con el desarrollo del proyecto.

Como se ha ido introduciendo en los puntos anteriores, el principal objetivo del proyecto, se podría resumir como la demostración de las ventajas y posibilidades del uso de la nanodispositivos y nanotecnología en el ámbito médico, concretamente en el tratamiento contra el cáncer.

Este proyecto, que pretende poner en práctica una novedosa terapia, aún en investigación, relaciona conceptos de diversa índole como son: biología, física, química e informática. De ello surge el propósito del proyecto; combinar y relacionar las diversas ideas de las diferentes áreas de conocimiento implicadas, con el fin de realizar el diseño informático y simulación del funcionamiento que gobernaría al nanorrobot.

El tratamiento propuesto en cuestión consiste en el estudio del comportamiento enjambre de agentes que se coordinan y comunican entre sí para la realización de una determinada tarea, haciendo uso de la inteligencia enjambre. La tarea a realizar por el nanorrobot es

buscar una célula cancerígena presente en el torrente sanguíneo y destruírla mediante procedimientos únicamente mecánicos. De esta forma, cada agente realiza una tarea sencilla y juntos son capaces de realizar tareas complejas.

Los cánceres admisibles que se encuentran dentro del posible alcance del proyecto son: metástasis y leucemia, ya que, los nanorrobots se inyectaría de forma directa en el flujo sanguíneo, siendo así su unica zona de trabajo, la sangre.

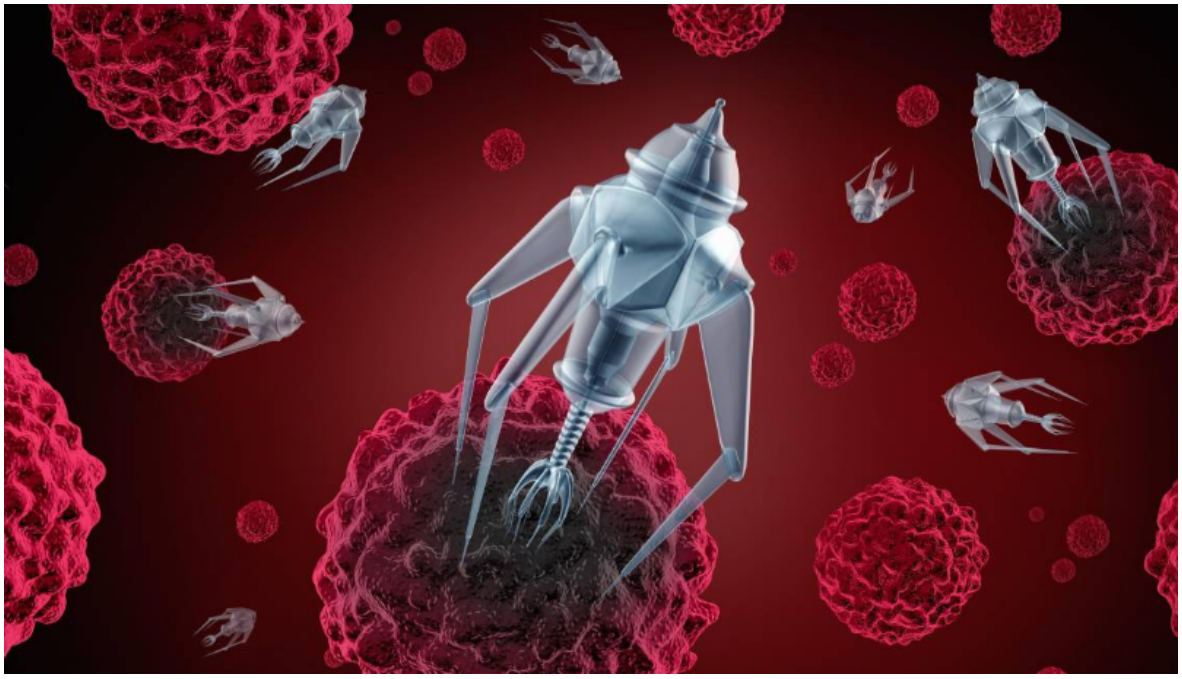


Figura 1.2: Esquema provisional de funcionamiento. Fuente: [17]

Capítulo 2

Investigación: Nanomedicina y nanorrobótica

La nanotecnología en general, es un concepto que comprende una multitud de disciplinas inmersas en él y cuyo origen es relativamente novedoso.

Richard Feynman fue el primer científico que hizo referencia al ámbito de la nanociencia y nanotecnología, en 1965, pero no fue hasta 1974 cuando Norio Taniguchi usó por vez primera el término "nanotecnología". La definió como : "La nano-tecnología consiste principalmente en el procesado, separación, consolidación y deformación de materiales átomo por átomo, molécula por molécula"[20] [21] [15] [19].

Se centrará este punto ahora, en los conceptos más relevantes para el proyecto: nanomedicina y nanorrobótica.

Existen diversas definiciones, sin embargo nos valdrá contar con tan sólo una. La nanomedicina es, según [16] "la aplicación de la nanotecnología en el campo de la medicina, incluyendo de igual modo la futura aplicación de la nanotecnología molecular, y es empleada para mejorar la calidad de vida de los seres humanos, combatiendo las enfermedades de una forma innovadora."

Por su parte, según [14] [12] [5], "la nanorrobótica es es el campo de las tecnologías

emergentes que crea máquinas o robots cuyos componentes están o son cercanos a escala nanométrica (10^{-9} metros). De una forma más específica, la nanorrobótica se refiere a la ingeniería nanotecnológica del diseño y construcción de nanorrobots, teniendo estos dispositivos un tamaño de alrededor de 0,1 a 10 micrómetros y están construidos con componentes de nanoescala o moleculares. También han sido usada las denominaciones de nanobots, nanoides, nanites, nanomáquinas o nanomites para describir a estos dispositivos que actualmente se encuentran en investigación y desarrollo."

Una vez definidos los conceptos más importantes, se presentan las posibles aplicaciones de la nanorrobótica en el campo de la nanomedicina.

2.1. Aplicaciones médicas de la nanorrobótica

El campo de aplicación de la nanorrobótica y nanotecnología es muy amplio. Sin embargo; una de las aplicaciones potenciales es precisamente en el campo de la medicina, como iremos viendo a lo largo de este punto.

La puesta en práctica de esta novedosa tecnología, engloba, a groso modo, desde el diagnóstico preliminar y dosificación de fármacos o procedimientos mecánicos, como ataque a células cancerígenas (es de hecho, el alcance de este proyecto) hasta instrumentación biomédica, monitoreo de diferentes enfermedades y farmacocinética, no sin pasar por el cuidado de la salud. [14]

Se irán mencionando a continuación las diferentes posibles aplicaciones terapéuticas de la nanorrobótica en medicina:

- Transporte y liberación de fármacos.
- Destrucción de células enfermas.
    - Perforación mecánica, señales acústicas, fármacos...
- Transporte de oxígeno en el interior del organismo.

    - Glóbulo rojo artifical (respirocito).

- Curación de enfermedades tópicas, cremas que contienen nanorrobots para:
    - Eliminar la adecuada cantidad de piel muerta.
    - Retirar el exceso de grasa.
    - Añadir los aceites necesarios para la piel.
    - Aplicar las cantidades adecuadas de compuestos hidratantes.
    - Lograr el difícil objetivo de alcanzar la limpieza profunda de los poros.
- Limpieza dental en regiones de difícil acceso.
- Eliminación de virus y bacterias.
- Eliminación de depósitos del sistema circulatorio.
- Reparación de tejidos.
- Microcirugía.
- Diagnóstico temprano.
- Monitorización.
- Reemplazar dañadas funciones neuronales.

Otra importante aplicación de la nanorrobótica en medicina es también, por ejemplo, la reparación de células tisulares. Consiste en el secuestro de glóbulos blancos y su transporte hacia la zona tisular afectada. Los nanorrobots incluso podrían llevar en su interior algún tipo de sustancia aceleradora de la curación o cicatrización.

Estas son sólo algunas de las múltiples e importantes apliaciones de este campo tan prometedor y alentador.

2.2. Nanorrobots

En este punto se tratará de aclarar el concepto de nanorrobot (también llamado nanobot). También se considerarán algunos aspectos de los mismos, como son por ejemplo: los componentes que lo integrarían, el sistema de propulsión, sistema de control y navegación en el interior del cuerpo humano.

En primer lugar, se definirá el concepto principal. Un nanorrobot o nanobot se puede definir como cualquiera estructura "inteligente" con capacidad de actuación, detección, señalización, procesamiento de información y manipulación, a escala nanométrica. Más adelante concretaremos a que se refiere en este punto, con "estructura inteligente". Deben tener un diámetro de aproximadamente 0,5 a 3 micras, y ser construidos a partir de piezas con dimensiones en el rango de 1 a 100 nanómetros. Así, permite la interacción precisa con objetos de la misma escala. De forma eventual y en casos concretos, los nanorrobots deben ser capaces de cooperar entre sí, como es el caso.

Existe gran cantidad de información acerca de cómo deberían ser los nanorrobots, demostrando así un crecimiento en el interés por la nanorrobótica. Ello refleja así el enorme potencial de la tecnología y de los últimos avances técnicos. Sin embargo, a pesar de los grandes avances tecnológicos y científicos, los nanorrobots artificiales aún no existen a día de hoy, principalmente debido a las dificultades que presenta la construcción de las nanoestructuras necesarias.

2.2.1. Funciones

Anteriormente se introdujeron una serie de diferentes posibles funciones de la nanorrobótica en nanomedicina. Sin embargo, los nanorrobots con aplicaciones médicas van un poco más allá, añadiendo:

- Capacidad de diagnóstico autónomo
- Comunicación con el exterior del organismo

- Recibir instrucciones

Aunque la ventaja principal de tener un nanorrobot in situ es que podría ser sensible a las condiciones locales *in vivo* y podrían localizar el origen exacto de la enfermedad.

2.2.2. Sistema de propulsión. Biomotores

El principal requisito que debería tener un nanorrobot es el de desplazarse hacia el lugar de acción. En cuanto a esto se refiere, la tarea podría basarse en el movimiento controlado de los organismos vivos, ya que se puede entender el cuerpo humano como un conjunto de nanobots biológicos, lo cual puede servir de base de inspiración para la construcción de componentes de nanorrobots.

Por ejemplo, muchos tipos celulares poseen flagelos que giran a altas velocidades para propulsarse a través de la sangre o cualquier medio líquido. Los flagelos están compuestos de flagelina, una proteína que se encuentra de forma natural en la composición de estructuras tubulares. Las dimensiones y longitud de los flagelos pueden variar dependiendo del tipo celular que la posea, pero generalmente, el diámetro del mismo suele ser de 20nm, mientras que la longitud puede llegar hasta 10 μm. Sin embargo, a pesar de lo que a priori se podría pensar sobre las posibles ventajas que aportarían el diseño de flagelos, en la actualidad no ha sido posible replicar el motor de los flagelos de forma artificial, y tampoco se ha logrado su uso fuera de su propio entorno celular.

Otro mecanismo a imitar por la naturaleza como sistema de propulsión, es la kinesina, proteína que se desplaza a lo largo de los microtúbulos, que forman parte del citoesqueleto celular. Este sistema mueve cargas entre el núcleo celular y el borde exterior de la célula. Este sistema de transporte es muy bien conocido y existen, de hecho, técnicas avanzadas para controlar este transporte.

Por su parte, los biomotores presentan también grandes desventajas como son por ejemplo:

- Trabajan en un rango de condiciones, de temperatura y PH, muy concreto.

- Su control es díficil.
- Los materiales que se necesitan para su construcción son blandos y de baja durabilidad.
- El rendimiento es muy bajo.
- Aún no se conoce con la exactitud y el detalle necesarios las características biomecánicas de estos mecanismos moleculares.

Por todo lo expuesto anteriormente, aún no se ha desarrollado ningún sistema de propulsión adecuado para implatarlo en nanorrobots artificales.

2.2.3. Componentes de los nanorrobots

Para el funcionamiento correcto del nanorrobot y con el objetivo de que realice su tarea de forma correcta, deben considerarse una serie de componentes y atributos clave en su diseño, como son por ejemplo:

- Tamaño y forma.
- Propulsión. Como se vio en el apartado anterior.
- Toma o generación de energía.
- Control y navegación.

Energía

Para que el movimiento del nanobot sea posible, se necesita de una fuente de energía. La potencia o energía que se requiere a escala nanométrica es muy baja, dependiendo de las funciones a realizar, y puede ser generada de forma externa o interna.

- Externa: generada con microondas, señales ultrasónicas o campos magnéticos.

- Interna: El nanobot uede incluir una fuente de energía como puede ser:
  - Formar una batería usando los electrolitos presente en la sangre.
  - Crear reacciones químicas con el propio flujo sanguíneo para generar energía. Por ejemplo, a partir del metabolismo de glucosa y oxígeno.
  - Utilizando el calor del propio organismo del paciente para generar así energía.

Actuadores

Las nanomáquinas pueden presentar diversos actuadores para llevar a cabo sus funciones principales. Entre ellos pueden encontrarse:

- Sondas: Tales como micro-bisturíes, nanopinzas, para sujetar alguna molécula y destruirla.
- Emisores de microondas: Con el objetivo de destruir células indeseadas.
- Electrodos: Podrían generar corriente eléctrica para la eliminación y destrucción de tejido indeseado.
- Láseres: Con el objetivo de la quema de material dañino. No se debería dañar el tejido sano circundante.

Forma y composición

La forma y composición del nanorrobot, estarán condicionadas por el entorno en el que se desenvolverá, así como de la función que debe realizar. Partiendo de esto, existen dos clasificaciones posibles en cuanto a forma se refiere:

- Esférica: Esta forma se emplea para nanobots sin sistema autónomo de movimiento, es decir, para aquellos que se mueven a merced del flujo sanguíneo, dependiendo así de forma estrecha del mismo.

- Tubular: Se emplea para nanobots con movimiento basado en flagelos. Poseen esta forma debido a la necesidad de almacenar en su interior la posible batería que le proporcionaría la fuente de energía para moverse en el interior del organismo.

En cuento a la composición de los nanorrobots, el material principal que se ha usado en el ámbito es el carbono a nivel nanométrico, como son los fullerenos. Es de los mejores materiales actualmente debido a su robustez y a su estructura cristalina, que le aporta la característica de ser inertes químicamente. Se están investigando también el uso de biomateriales.

2.2.4. Control, Navegación y Comunicación

Otro punto de vital importancia a considerar, es el de control y navegación de los nanobots, ya que de no ser así podrían realizar funciones indeseadas en el organismo. Un aspecto básico a tener en cuenta es la posibilidad de poder eliminar los nanorrobots del organismo una vez que hayan cumplido su función, o que por contra, se hayan deteriorado y ya no estén disponibles para ser usados. Una solución para ello es programarlos de manera que se dirijan hacia una zona del organismo del paciente desde la cual puedan ser expulsados, por ejemplo el sistema excretor o respiratorio. Además, el facultativo debe de tener siempre la posibilidad de parar el funcionamiento de los nanobots, por si dado el caso, se produjese un mal funcionamiento de los mismos, o un efecto secundario no previsto. Este último requisito es una de las limitaciones más importantes y probablemente se hará de obligado cumplimiento para todos los nanodispositivos médicos.

Navegación

Los nanorrobots, podrían llevar un sistema de navegación incorporado, tales como sensores químicos o incluso una videocámara en miniatura. Aunque también podrían tener el sistema de navegación de externamente a ellos, usando por ejemplo, señales ultrasónicas, campos magnéticos, inyección de algún tinte radiactivo, etc.

También se podría optar por la instalación de una red de navegación en el cuerpo, lo que podría ofrecer una alta precisión en la posición de todos los nanorrobots que pasan por una región concreta.

Otra consideración importante en este punto es el hecho de que todos los nanorrobots deberán trabajar en un entorno líquido, y el movimiento de estructuras tan pequeñas en un líquido, es muy diferente al de un objeto macroscópico. Los agentes a escala nanométrica, están dominados y sujetos por la agitación térmica y colisiones, a lo que se le denomina movimiento browniano. Esto se debe a los choques y colisiones de las nanomáquinas con las moléculas del fluido, sometidas a su vez a una vibración térmica. Todo ello supone un verdadero desafío a la hora de impulsar y dirigir un objeto a escala nanométrica de forma controlada, ya que las numerosas colisiones harán cambiar la trayectoria del nanobot de forma prácticamente impredecible. Es por eso que a veces, se opta por la difusión, una mejor estrategia para estos casos.

Control

Actualmente, dotar de inteligencia a cualquier estructura inanimada, no ha sido posible al 100 %, además de las minúsculas dimensiones que en este caso, deben de tener los nanorrobots, la capacidad de computación debe de ser muy baja. Sin embargo, como veremos en el siguiente capítulo, sí que es posible, hacer que los nanobots trabajen y se coordinen entre sí para trabajar de forma conjunta por un mismo fin.

Comunicación

Los nanorrobots deben incorporar algún sistema de comunicación con el exterior, con el objetivo de detectar qué células son sanas y cuáles no.

Con este propósito expuesto, existen diferentes alternativas, como son: el direccionamiento magnético o direccionamiento biológico.

El direccionamiento magnético se realiza mediante el uso de nanopartículas magnéti-

cas, las cuáles son direccionadas hacia el lugar deseado mediante un campo magnético externo.

Por otro lado, el direccionamiento biológico consiste en recubrir a los agentes o nanorrobots con moléculas que se unan selectivamente a los receptores de células tumorales. Estas moléculas pueden ser: anticuerpos, aptámeros, péptidos y folatos. Gracias a que las células cancerígenas son capaces de generar en su superficie antígenos específicos al tipo de cáncer, pueden diseñarse anticuerpos específicos para atacar de forma selectiva a estas células.

2.2.5. Biocompatibilidad

La biocompatibilidad puede definirse como la capacidad que posee un material para provocar una respuesta apropiada de su receptor en una aplicación específica. Es por esta razón que cuando pensamos en los nanorrobots, también se debe de tener en cuenta que el cuerpo humano es un sistema muy complejo que posee su propio mecanismo de defensa ante agentes externos. La introducción de un elemento externo como las nanomáquinas puede causar severos problemas, es por ello que debe tenerse en cuenta a la hora de abordar este proyecto.

Actualmente, existe numerosos dispositivos médicos externos, que se colocan de forma exitosa en el organismo de un paciente que lo necesite. Ejemplos de ello son: prótesis de todo tipo, implantes...etc. Por ello, el problema de biocompatibilidad en nanodispositivos no difiere de la biocompatibilidad de otros tipos de dispositivos médicos.

Una solución para hacer que los nanodispositivos sean biocompatibles podría ser el uso de el carbono, en forma de nanocompuestos como diamante o fullerenos,como principal elemento usado en la construcción de nanorrobot, debido a la biocompatibilidad, fuerza e inercia química que presentan estos compuestos.

Otra opción aun más interesante, es el uso de biomateriales encapsulados. Existes diversos biopolímeros altamente biocompatibles, que han sido aplicados principalmente en

ingeniería de tejidos. Por ello una buena opción podría ser el recubrimiento del nanodispositivo con algún biopolímero.

También como veremos en el siguiente punto, los nanorrobots se programarán de tal forma que cuando el desgaste acumulado en ellos, debido a su intenso trabajo, sea elevado, deben ser eliminados del organismo, con el objetivo de asegurar que su posible malfuncionamiento debido al desgaste, no dañen al paciente bajo ningún concepto. Por ello, también se debe definir una solución para la eliminación de los nanorrobots cuando así se requiera. Para llevar esto acabo, una buena solución que se implenta en este proyecto es la de permitir que se eliminen a través de los canales excretores humanos, a los que pueden acceder por medio de venas, arterias y capilares.

Capítulo 3

Sistema Circulatorio

Una de las principales tareas a realizar en este proyecto, es la simulación del movimiento de los nanodispositivos por el sistema circulatorio. Es por ello, que es de vital importancia estudiar con precisión los componentes y la anatomía del mismo, con el objetivo de que la simulación desarrollada sea lo mas fiel posible a la realidad. Por este motivo, en este punto se desarrollarán las principales características y funcionalidades del sistema circulatorio humano.

3.1. Función

El sistema circulatorio está formado por un conjunto de órganos cuya función es la de distribuir tanto el oxígeno que respiramos así como los nutrientes de los alimentos que ingerimos, a lo largo de todo el organismo. A su vez, también se encarga de recolectar el dióxido de carbono así como productos de desecho que proceden de las células, y eliminarlo del organismo. El sistema circulatorio se compone de la sangre, el corazón y los vasos sanguíneos.

3.1.1. Sangre

La sangre se trata de un fluido corporal especializado, que como se ha explicado anteriormente, es el responsable de entregar nutrientes y oxígeno al organismo así como recoger sustancias de desecho con el objetivo de eliminarlas del organismso. A su vez, la sangre se compone de diversas células sanguíneas, tales como los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. La función principal de los glóbulos rojos o eritrocitos, es la de transportar oxígeno a los diferentes tejidos del cuerpo, mientras que la función de los glóbulos blancos es defender al organismo de posibles agentes patógenos externos como virus o bacterias, es un componente del sistema inmunológico humano. Las plaquetas por su parte desempeñan la función del proceso de coagulación de la sangre

3.1.2. Vasos saguíneos

Los vasos sanguíneos se pueden visualizar como un canal, o conducto a través del cual la sangre fluye y se distribuye a los diferentes tejidos y órganos del cuerpo. Pueden clasificarse en arterias, venas y capilares, dependiendo de su estructura y función. En la imagen 3.1 pueden apreciarse a simple vista los principales tipos de vasos sanguíneos.

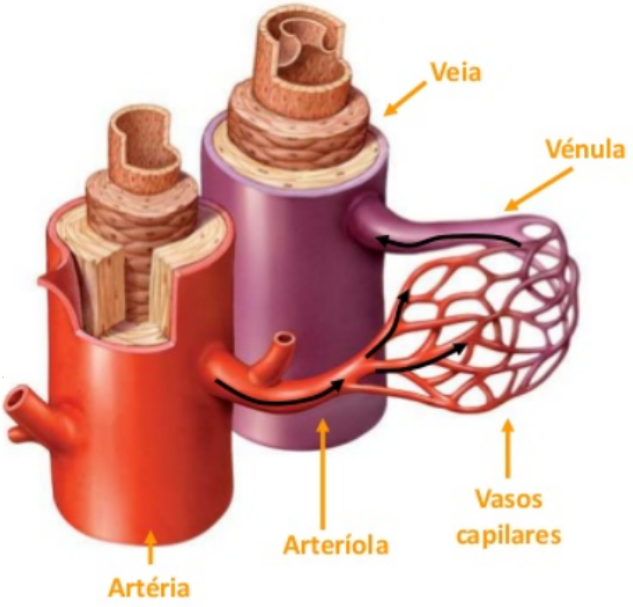


Figura 3.1: Diferentes clases de vasos sanguíneos. Fuente: [10]

Arterias

Las arterias son vasos sanguíneos que llevan la sangre al corazón y la distribuyen a los diversos tejidos. Esta sangre se oxigena normalmente. Estos vasos no presentan válvulas internas.

Venas

Las venas transportan sangre desoxigenada desde los tejidos, de regreso al corazón. Las venas difieren de las arterias en su estructura y función. Las arterias presentan un tejido más musculado que las venas, que a menudo se encuentran más cerca de la piel y presentan válvulas para ayudar a mantener la sangre fluyendo hacia el corazón, (Consultar figura 3.2). Las venas por su parte también, tienden a tener paredes más delgadas que las arterias.

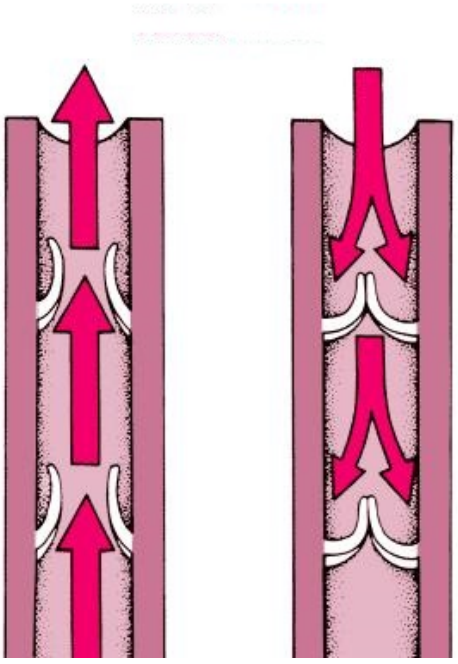


Figura 3.2: Funcionamiento de las válvulas en venas. Fuente: [8]

Capilares

Los capilares son los vasos sanguíneos más pequeños del organismo y forman parte de la microcirculación. Estos vasos forman una red que conecta las arterias a las venas, permitiendo el intercambio de agua, oxígeno, dióxido de carbono y muchos otros nutrientes y sustancias. En algunas áreas del cuerpo, existen también conexiones directas entre venas y arterias, tales como en los dedos de manos y pies.

3.1.3. Aparato circulatorio

El conjunto de todos los vasos sanguíneos junto con el corazón conforman el aparato circulatorio, formándo así un circuito circulatorio complejo, repartido a lo largo de todo el organismo, pero que puede modelarse de una forma más sencilla como veremos en la siguiente imagen 3.3.

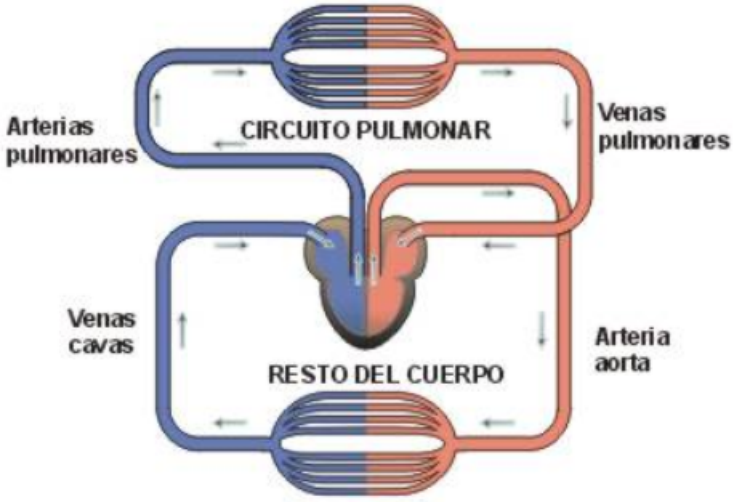


Figura 3.3: Circuito sanguíneo simplificado. Fuente: [2]

Capítulo 4

Técnicas computacionales

Como se ha ido explicando a lo largo del proyecto, el objetivo final, no es el de usar un solo nanobot para el uso en la erradicación de células tumorales, sino que, se trata del uso simultáneo de un gran número de nanorrobots, de forma que cooperen y trabajen de forma conjunta, para lograr un fin común.

Por la razón expresada anteriormente, hacer uso de técnicas computacionales será de vital importancia a la hora de controlar de forma simultánea a todos los nanorrobots.

Sin embargo; las diferentes variedades de técnicas computacionales existentes son numerosas y muy diversas entre sí, es por eso, que se debe definir cuál de ellas es más factible usar de acuerdo al fin que el proyecto requiere.

Se propone así, el uso de la llamada inteligencia enjambre, que basa sus algoritmos y funciones en el comportamiento de insectos o animales sociales, con el objetivo de conseguir un efectivo y robusto control de un conjunto de agentes, en este caso, nanorrobots.

4.1. Inteligencia enjambre

Si se observa el comportamiento de ciertos insectos o incluso animales, es inmediato percartarse de que, en algunos casos en los que los animales o insectos trabajan cooperadamente, éstos son capaces de conseguir un objetivo complejo, siguiendo cada agente unas reglas sencillas. Es decir, cada agente es capaz de obedecer unas reglas de comportamiento muy básicas y fácilmente asumibles, y sin aparentemente existir una estructura de control robusta y centralizada que ordene el comportamiento de cada agente, y sin embargo, las interacciones y relaciones locales de cada uno de ellos, conduce a un comportamiento final y global muy complejo.

Algunos ejemplos naturales en donde este tipo de comportamiento es observable, incluyen las colonias de hormigas, el alineamiento de las aves en el vuelo, las abejas o incluso el crecimiento bacteriano.

La inteligencia enjambre, conforma así una rama de la *inteligencia artifical*, en la que se han desarrollado una gran variedad de algoritmos, muchos de ellos basados en el comportamiento animal, como se ha presentado anteriormente.

De esta forma, es sencillo suponer que existirán distintas opciones en las que basarse a la hora de desarrollar o poner en práctica la inteligencia enjambre, ya que existen numerosos comportamientos animales, y cada uno de ellos, posee diferencias significativas con respecto a los demás. Sin embargo, son sólo unos pocos los más frecuentemente usados, por esta razón y a modo de ejemplo, se expondrán a continuación los algoritmos más ampliamente usados para el empleo de esta técnica:

4.1.1. Colonia de hormigas

Las colonias de hormigas presentan un comportamiento determinado. Existen algoritmos que se han inspirado en este comportamiento. Éste tipo de algoritmos de caracterizan por ser especialmente útiles para problemas que requieren de la búsqueda de itinerarios hacia una meta concreta. Se emplean para encontrar óptimas soluciones, de igual forma

que lo hacen las hormigas, en este caso, moviéndose atraídas por las feromonas de otras hormigas vecinas. Se modelan como agentes moviéndose por un espacio de distintos parámetros, representando así las potenciales soluciones posibles.

4.1.2. Colonia de abejas

De igual forma, las abejas presentan su particular comportamiento. Los algoritmos que se basan en él, simulan mediante tres fases, dicho comportamiento. Cada fase posee una actividad diferente, y el algoritmo funciona apoyándose en las interacciones entre las diversas funciones que realizan las abejas. Las fases son [18]:

- Abeja obrera: recogen el alimento y vuelven hacia su colonia para transmitir esta información al resto de abejas.
- Abeja observadora: estado no ocupado ni por abeja obrera ni exploradora.
- Abeja exploradora: busca fuentes de alimento, para así, cambiar su rol hacia abeja obrera.

4.1.3. Enjambre de partículas

Es un algoritmo empleado principalmente en problemáticas en las que un punto o una superficie, requieren ser representadas como un espacio n-dimensional. En este algoritmo, las partículas se moverán en el espacio de posibles soluciones y se evalúan de acuerdo a un criterio de aptitud a medida que pasa el tiempo, con lo que las partículas se aceleran hacia las partículas que mejor evaluadas han sido. [18]

Una vez se han visto los algoritmos más usados, y resaltando el hecho de que, cualquiera de ellos podría servirnos para el cometido que acontece este proyecto, se decidirá sin embargo, basar el funcionamiento del nanobot en el algoritmo de la colonia de hormigas, (que a continuación se explica con más detalle) ya que se ha considerado que, encontrar

la ruta óptima -al igual que lo hacen las hormigas- hacia una célula enferma objetivo, es de vital importancia, cuando se trata de una enfermedad tan grave como es el cáncer.

4.2. Introducción al algoritmo de la colonia de hormigas

Con una alta probabilidad, muchos de nosotros, seguro que alguna vez hemos visto como las hormigas son capaces e incluso expertas en encontrar comida en cualquier lugar que haya. Pues bien, este comportamiento puede servir como fuente de inspiración para construir algoritmos de búsqueda heurística en ciencias de la computación, y es por eso, que se va a basar el comportamiento del nanorrobot del presente proyecto, en este comportamiento.

Se trata de un algoritmo propuesto por Marco Dorigo en 1992 en su tesis doctoral [7] [5] con el que trató de buscar un camino óptimo en un grafo. Más tarde y con el tiempo, este algoritmo se ha usado para resolver una gran y amplia variedad de problemas.

Comportamiento

Para construir un algoritmo basado en la naturaleza del comportamiento de determinados insectos, en este caso, las hormigas, debemos en primer lugar conocer y estudiar de forma correcta como es la relación entre ellas, cómo actúan y como se comportan. Ello es bien conocido actualmente y a continuación se presenta una explicación de la conducta de estos pequeños insectos.

Inicialmente, estos insectos vagan de forma aleatoria y sin orden, hasta que encuentran algún resto de comida, que es entonces cuando regresan a su colonia, dejando así tras ellas un rastro de *feromonas*. En esta situación, si otras hormigas pasan cerca de la zona, son capaces de reconocer dicho rastro y seguirlo, regresando de nuevo y reforzando así el rasto inicial, siempre y cuando encuentren también comida. [7]

Con el paso del tiempo, el rastro de feromonas comienza a desaparecer, de tal forma que deja de ser atractivo para otras hormigas cercanas. Así, cuanto más tiempo tarde una hormiga en seguir el camino "de vuelta a casa", antes se evaporarán las feromonas. Por contra, un camino más corto, desaparece más dificultosamente, ya que es más frecuentado. (Consultar figura 3.1).

Además, la evaporación de feromonas tiene otras ventajas añadidas y es que, si no existese dicha evaporación, los caminos elegidos por la hormiga primera, tenderían a ser elegidos de nuevo por las siguientes, de tal forma que el espacio de búsqueda de soluciones quedaría limitado, es por ello que "la evaporación de feromonas evita la convergencia a óptimos locales". [7]

Se ha demostrado que, las habilidades cognitivas de cada hormiga de forma individual, son limitadas pero que sin embargo, todas ellas en conjunto son capaces de buscar el camino más corto existente entre la fuente de alimento y su colonia.

Las hormigas usan su entorno como medio de comunicación, intercambian información indirectamente al dejar el rastro de feromonas por su trayectoria y solamente otra hormiga local es capaz de reconocerlas. Esto ocurre en muchas sociedades de animales y se basa en una retroalimentación tanto positiva como negativa. Positiva en el sentido de que el rastro de feromonas atrae a otras hormigas a su vez y negativa debido a la evaporación de las rutas no óptimas. [7]

Programación de los agentes

Como se ha explicado anteriormente, la inteligencia de cada nanorrobot de forma individual, es pequeña cuando se compara con el conjunto de nanorrobots que actúan de forma conjunta para realizar una tarea. Esto podría incluso contribuir a que la realización de la labor sea más eficiente y consuma menos recursos. Cada nanorrobot estaría implementado con el mismo hardware y software, con el objetivo de hacer posible la comunicación entre ellos.

Aunque hemos visto la potencialidad del algoritmo de las hormigas, debido a la diferente

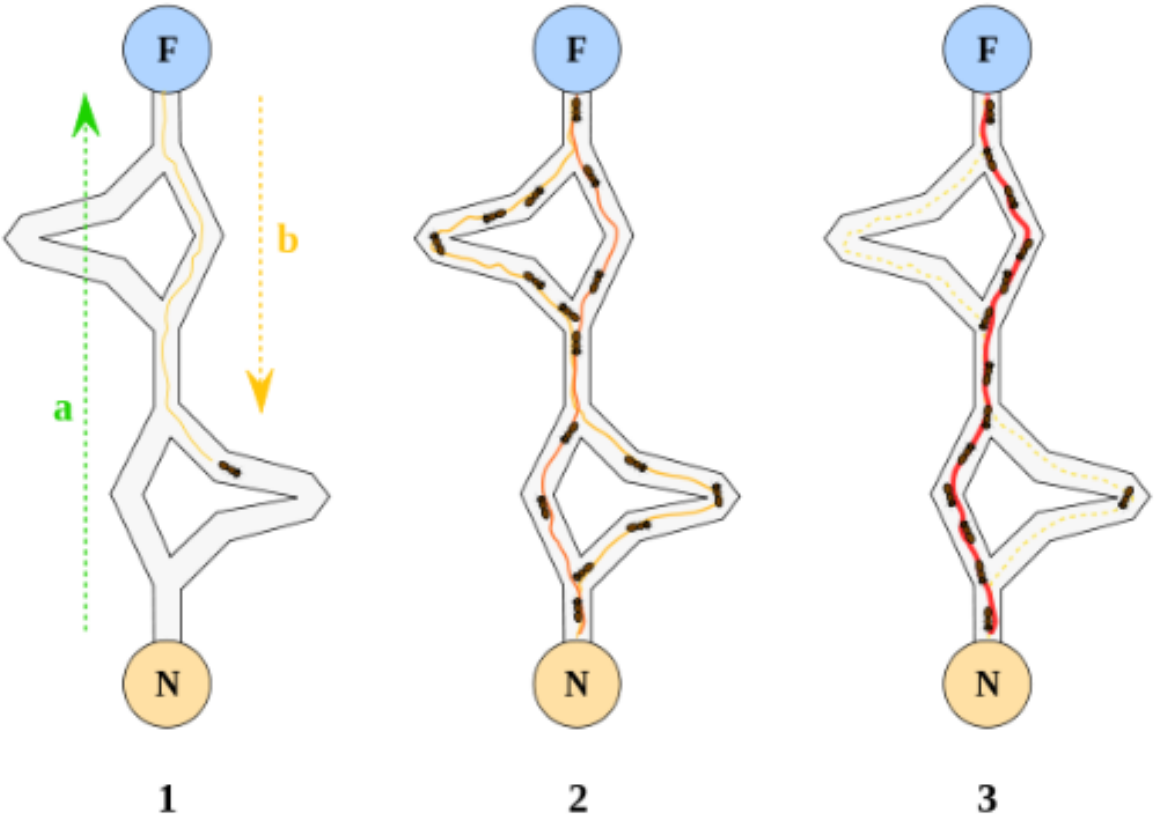


Figura 4.1: Heurística seguida según el algoritmo de hormigas. Fuente: [7]

naturaleza de este proyecto, el algoritmo deberá ser adaptado a este caso concreto.

Previo al desarrollo del algoritmo, se deben tener en cuenta algunos aspectos importantes que debe de cumplir el algoritmo resultante final como son: robustez, flexibilidad y escalado.

- Robustez: Requiere que el sistema implementado siga funcionando a pesar de posibles fallos o errores en nanobots concretos. De esta forma, si se produce cualquier malfuncionamiento o pérdida de algún agente, debe ser sustituido por otro. De igual forma, si se produce una destrucción de una cierta parte del sistema, debe seguir funcionando de forma coordinada.

- Flexibilidad: Exige que el sistema en su conjunto, desarrolle soluciones para tareas diferentes. Esto ha sido demostrado por las hormigas, las cuales, participan en tareas muy distintas, tales como formación de cadenas, recuperación de presas..etc

- Escalado: Exige que un sistema basado en inteligencia enjambre tenga la habilidad de funcionar bajo condiciones diferentes de tamaño. Esto quiere decir, que el funcionamiento del enjambre en su conjunto, no debe mermarse por cambios en el tamaño del grupo.

Capítulo 5

Requisitos de funcionamiento del nanorrobot

Como se desarrolló en el capítulo 2, existen diferentes alternativas con respecto al diseño y características de nanomáquinas.

En este capítulo se fijarán tanto los requisitos de diseño tanto como las condiciones de funcionamiento para su programación y simulación para esta aplicación concreta.

5.1. Función

Ya se ha visto, que las aplicaciones que requieren el uso de los nanorrobots en el mundo de la medicina, puede ser numerosas. Sin embargo; el uso que en este proyecto se plantea es claro y conciso: detectar células cancerígenas y eliminarlas del torrente sanguíneo. Así, esto constituye uno de los requisitos fundamentales a desarrollar posteriormente en la simulación del proyecto.

5.2. Sistema de propulsión

A pesar de que existen varias posibilidades a la hora de propulsar un nanorrobot por el organismo humano, en este punto, se ha considerado que el nanorrobot no será necesario que incorpore un sistema de propulsión propio, ya que el movimiento que realizarán los nanodispositivos será en el mismo sentido y dirección que lo haga la circulación sanguínea, es decir, los nanorrobots se moverán por el sistema circulatorio como si de un eritrocito se tratase, movidos por el propio torrente sanguíneo.

Esta decisión cuenta con importantes ventajas, la principal es el ahorro de espacio en el nanorrobot -lo cual es vital- así como de energía, alargando así mucho más el tiempo de funcionamiento del mismo. Otra gran ventaja es la disminución que ello conllevaría a su precio final. Los biomotores suponen una de los componentes más caros de estos diminutos sistemas y en ocasiones su uso es prescindible, como es este caso.

5.3. Componentes

A continuación se detallan diversos requisitos técnicos respecto a los diferentes elementos que compondrán a los nanorrobots.

5.3.1. Energía

Ya hemos adelantado que en cuanto a energía se refiere las posibilidades pueden diferir desde incluir una pequeña batería a bordo que puede ser alimentada de diferentes formas, o puede ser alimentado de forma externa, mediante señales o campos magnéticos. En cualquier caso, la potencia que se requiere para ello, es muy baja, requiere apenas decenas de picovatios.

Sin embargo en este punto, se ha optado por una mezcla entre una fuente de energia interna y externa. Y es que inicialmente los nanorrobots poseerán una batería interna

cargada completamente, con la posibilidad que recargarse mediante un campo magnético externo, en caso de que la batería restante sea baja. De este modo, el nanorrobot incluirá una pequeña bateria que se recargará mediante un campo magnético externo en caso de ser necesario. Asimismo, esta decisión implica la incorporación de un receptor de campo magnético, con el propósito de transformar la energía que recibe del campo magnético externo en electricidad para recargar su batería interna. Se trata de una recarga inalámbrica.

Las ventajas con las que cuenta esta elección es la de alargar la vida útil del sistema, permitiendo que aunque la batería de los dispositivos sea baja, puedan ser recargados y continuar con sus tareas médicas, siendo únicamente eliminados del organismo cuando el desgaste que acumulen los nanodispositivos sean elevados y puedan suponer un peligro para el paciente.

5.3.2. Forma y composición

Como se vio, la forma y composición de los nanorrobots es otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de poner en práctica alguna terapia haciendo uso de los mismos. Es por ello que a pesar de que este punto, no puede demostrarse en el alcance de este proyecto, que es en definitiva, la simulación del comportamiento de los mismos en el sistema circulatorio, sí es importante proponer qué forma y composición debieran tener, para que cumplan con diversos requisitos como el de la biocompatibilidad, o el de la posibilidad de ser eliminados por medio del aparato excretor, por ejemplo.

La forma que tendrá el nanorrobot dependerá en gran medida del entorno en el que se desenvolverá, así como de la función que realizará, como se explicó en el capítulo 2. En este caso, la estructura que presentará el nanorrobot tendrá una forma esférica, que es la que se emplea para nanorrobots sin sistema de propulsión a bordo. Por otra parte, el elemento que se empleará principalmente para la fabricación de los nanorrobots será el carbono, de alta biocompatibilidad, en su forma de fullerenos. Si se requiriese un envoltorio formado por biopolímeros compuestos por biomateriales también se podrían

incluir en caso de ser necesario.

5.3.3. Actuadores

Los actuadores son dispositivos cuya función es transformar energía de cualquier tipo para activar algún proceso con el objetivo de generar algún efecto. En el capítulo 2 se propusieron algunos ejemplos prácticos en este campo, como eran sondas, electrodos...etc.

Los actuadores cobran vital importancia en este trabajo en concreto, ya que los nanorrobots de los que se hará uso en este proyecto, tratarán de destruir las células tumorales por medio de procedimientos puramente mecánicos, ello se hará posible con la inclusión de actuadores, en este caso se incluirán micro-bisturís y pinzas, de tal forma que sean capaces de descomponer el material cancerígeno.

Incluir estos métodos en lugar de algún fármaco en el interior del nanorrobot hace que de alguna forma sea inagotable la fuente de curación de células, ya que si se incorpora un fármaco antitumoral, de esta forma se corre el grave peligro de que se agote y no se pueda volver a rellenar.

5.4. Control y Navegación

En este punto se tratarán aspectos más relativos a las propias condiciones de funcionamiento de los nanorrobots.

En primer lugar, la introducción de los nanobots en el cuerpo se realizará mediante inyección arterial, un procedimiento bastante habitual y semejante a una extracción sanguínea. Como también se desarrolló en el capítulo 2, se podrán eliminar los nanobots siempre que el facultativo así lo considere necesario. Y como también se ha explicado con anterioridad, cuando se acumule un elevado valor de degaste del nanorrobot debido al uso continuado, los nanorrobots serán programados para que acudan a una zona

específica, con el objetivo de ser eliminados por el sistema excretor, evitando así que el malfuncionamiento causado por un desgaste, pueda causar consecuencias negativas en el usuario que los porta.

No será necesaria la incorporación de un sistema de navegación a bordo, ya que los nanobots viajaran de forma libre por el organismo a merced del torrente sanguíneo, siendo capaces de eliminar cualquier célula cancerígena que encuentre a su paso.

Comunicación

Con el objetivo de que los nanorrobots sean capaces de detectar qué células son sanas, y cuáles están enfermas, se propone en este proyecto el uso del direccionamiento biológico de los nanodispositivos, haciendo uso de anticuerpos específicos al cáncer del paciente. De esta forma, se recubrirán a los nanorrobots de anticuerpos que de forma selectiva reconocerán las células tumorales, para unirse a ellas y destruirlas mediante procedimientos mecánicos.

A su vez, se incluirá en cada nanorrobot una cantidad específica de marcador, para que exista una comunicación entre los nanodispositivos entre sí, así se dotará de "inteligencia" a los nanorobots. De esta forma se pretende que una vez que un nanorrobot haya detectado una célula enferma, la sanará de acuerdo a una probabilidad, y en el caso de que no haya sido sanada, deje la célula marcada, con la intención de que el resto de nanorrobots pueda detectarla más fácilmente y atacar así a dicha célula de una forma más efectiva.

5.4.1. Técnica Computacional

Aunque ya se ha explicado que el funcionamiento y comportamiento de los nanorrobots está basado en la inteligencia enjambre y de forma más concreta, en el algoritmo de la colonia de hormigas, la programación de los agentes que se llevará a cabo, sufre una serie de modificaciones que no son totalmente fieles al comportamiento de una colonia de hormigas. Esto es, debido a las restricciones que presenta el contexto biológico en el

que se desarrolla este proyecto. Al tratarse de un circuito fijado, con una ruta marcada, como es el circuito sanguíneo, los nanorrobots no van a presentar la libertad de moverse en un territorio amplio de forma totalmente libre, sino que van a ser guiados por el propio torrente sanguíneo. Es por ello, que los nanorrobots, no podrán volver atrás ya que las venas presentan válvulas, además de que el torrente sanguíneo en buenas condiciones de salud, en raras ocasiones vuelve atrás. Además no podrán quedarse anclados en zonas concretas, sino que van a estar en contínuo movimiento hacie adelante, eso sí, arrollando a su paso toda célula maligna que encuentren.

Sin embargo, la inteligencia y comunicación entre los agentes, tales como lo haría una colonia de hormigas, han sido tenidas en cuenta a la hora de realizar el diseño infórmatico que gobierna el comportamiento de la simulación. Al igual que las hormigas se comunican haciendo uso de feromonas, en nuestro caso los agentes se comunicarán entre ellos gracias a marcadores. El funcionamiento es el siguiente: los nanodispositivos navegarán por el sistema circulatorio a merced del torrente sanguíneo, y con una probabilidad en torno al 80 % serán capaces de unirse a células tumorales y eliminarlas. La probabilidad de sanación no es de un 100 % , debido a que no siempre los nanodispositivos pueden acoplarse a células enfermas dada la imposibilidad de abarcar zonas lejanas del vaso sanguíneo en cuestión, a lo que se le puede sumar otros motivos como podría ser la falla puntual de los actuadores a bordo del nanorobot. En este caso, los agentes deberán ser capaces al menos de marcar las células que no han sido capaces de sanar, con el fin de que otros nanorobots detecten de manera más eficaz las células marcadas anteriormente, y así eliminarlas de forma definitiva.

El concepto y la base del funcionamiento de la inteligencia enjambre (cada agente realiza una tarea pequeña y en conjunto son capaces de conseguir algo grandioso) se conserva, ya que cada nanorrobot eliminará las células que vayan cruzándose en su camino, y en conjunto, en el mejor de los casos, serán capaces de eliminar la totalidad de células cancerígenas presentes en el torrente sanguíneo del usuario que los porta, curando así al paciente.

Capítulo 6

Simulación

En este capítulo se describirá en primera instancia, el software que ha sido utilizado para la simulación desarrollada en este proyecto, NetLogo. También se describirá todo el proceso que se ha realizado, basado en las reglas y requisitos descritos en el capítulo 5, con el objetivo de simular el comportamiento de los nanorrobots en el sistema circulatorio.

6.1. Introducción a Netlogo

La importancia de las herramientas de modelado, con el objetivo de comprender y predecir fenómenos, es cada vez mayor. Es por ello que también crece la aparición de software y lenguajes de programación más específicos cada vez, lo que posibilita que el modelado de problemas sea cada vez más fácil. Un ejemplo de ello es precisamente este software, NetLogo, que ofrece un entorno de programación de simulación muy intuitivo y de fácil acceso. Posee su propio lenguaje de programación así como un entorno de simulación muy visual y accesible.

NetLogo, como ya hemos adelantado, es un lenguaje de programación simple y un entorno enfocado al modelado y simulación de fenómenos en los que intervienen numerosos individuos interactuando entre sí. Por ello es muy válido y adecuado para [9]:

- modelar sistemas complejos que evolucionan en el tiempo.
- modelar miles de agentes que interactúan entre sí y con el entorno.
- permite explorar la conexión que existe entre las interacciones locales a nivel de individuo y los patrones macroscópicos que emergen de dichas interacciones y que se pueden medir de forma completa.

Por todo ello resulta evidente que una de las grandes ventajas de NetLogo es que nos permite, en una sola herramienta, abordar prácticamente todo el proceso de modelado.

Además otra gran ventaja de este software, es que es gratuito, por lo que no requiere de ningún coste económico su uso.

Por todos las razones expuestas con anterioridad, NetLogo resulta el software perfecto para usar en este proyecto.

Figura 6.1: Logotipo del software NetLogo. Fuente: [4]

6.2. Conceptos básicos de NetLogo

NetLogo basa su funcionamiento en un modelado basado en agentes. Un agente es un individuo sintético, autónomo y con reglas o características propias que gobiernan su comportamiento y toma de decisiones. Los agentes interactúan entre sí y con el medio ambiente, obedeciendo un conjunto de reglas.

Existes cuatro tipos de agentes diferentes [9]:

- Agentes móviles o tortugas: son los agentes que se mueven por el mundo. El mundo es 2D y se encuentra dividido en una malla de patches.
- Agentes inmóviles o patches: representa cada una de las divisiones cuadradas del mundo.
- Agentes conectores o links: agentes que conectan entre sí a los agentes móviles.
- Agente observador: no está localizado pero puede interactuar con todos los elementos del mundo. De alguna forma, representa al superagente que puede controlar todos los demás.

A continuación se representan los diferentes tipos de agentes en Netlogo. (Consultar figura 6.2).

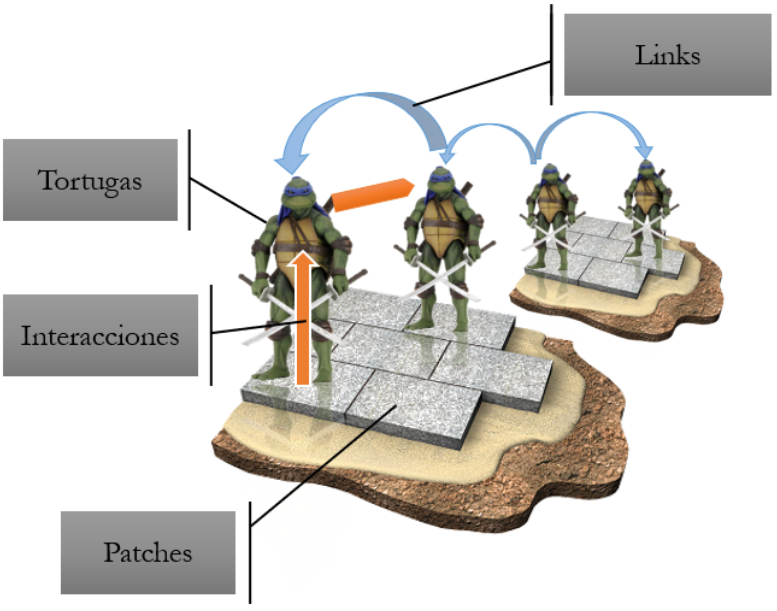


Figura 6.2: Representación de los diferentes tipos de agentes en Netlogo. Fuente: Imagen proporcionada por Fernando Sancho Caparrini

Un modelo de NetLogo puede ser controlado por medio de botones, interruptores, deslizadores, etc. Además el sistema ofrece la posibilidad de controlar los modelos haciendo uso del centro de comandos, desde el cuál se pueden ejecutar comandos sobre un modelo y modificar sus parámetros. [9]

6.3. Arquitectura de simulación

Como se ha visto en el punto anterior, existen diferentes tipos de agentes en NetLogo. Por ello, a lo largo del proyecto como se irá viendo a continuación se ha hecho uso de principalmente, agentes móviles (tortugas) y agentes fijos (patches).

Asimismo, se han creado numerosas funciones y variables para lograr el objetivo inicial. A continuación se muestra un diagrama de clases en el que se representan los principales agentes desarrollados, sus funciones y variables, con el propósito de que todo ello en conjunto en el mismo entorno de simulación, se logre el objetivo propuesto inicialmente. (Consultar figura 6.3).

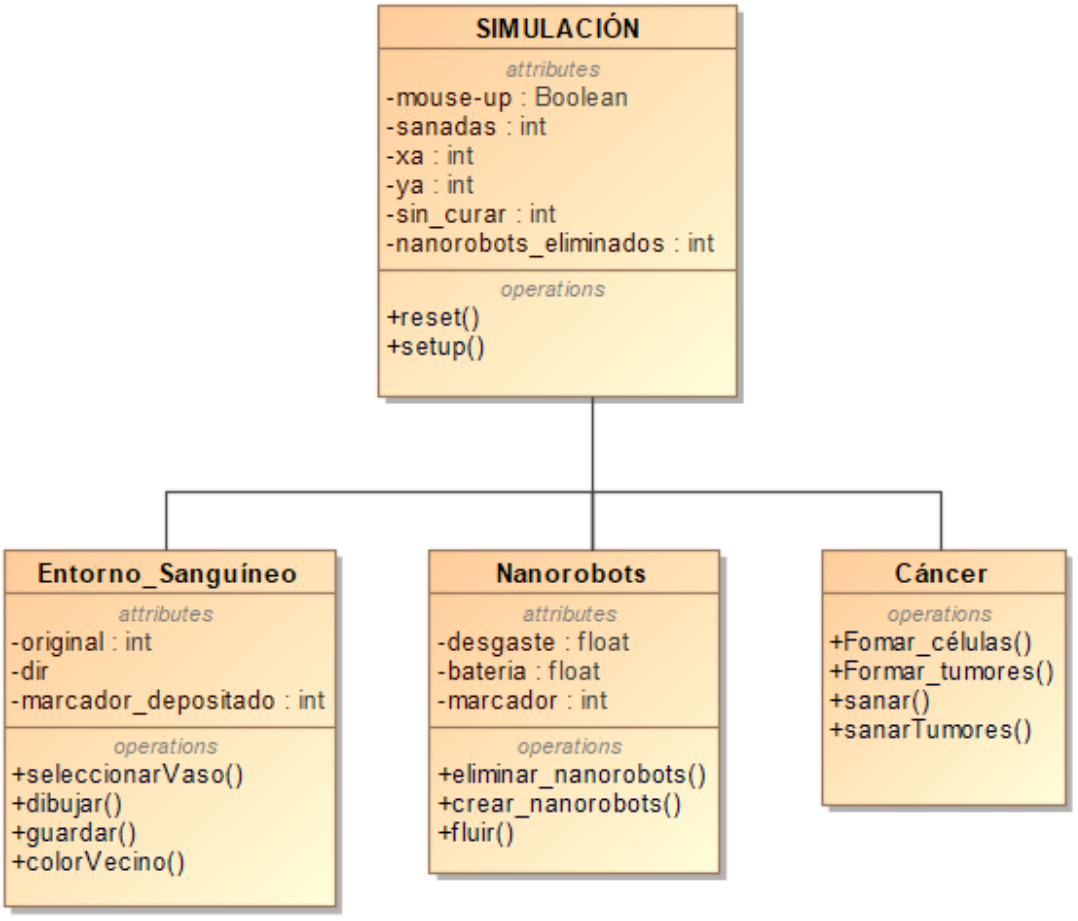


Figura 6.3: Arquitectura de simulación. Fuente propia mediante MagicDraw

6.4. Simulación del sistema circulatorio

En primer lugar, se tenía que diseñar el sistema circulatorio, el entorno sobre el cuál van a fluir, más tarde, los nanorrobots. Esto será posible creando una función que nos permita dibujar con el ratón del ordenador, el diseño del sistema circulatorio, todo lo simple o complejo que se quiera. Se ha creado para esta tarea dos funciones principales: dibujar y colorVecino.

Dibujar

Dibujar es la responsable de mientras que se esté pulsando con el ratón del ordenador, el mundo del sistema, pedirle a los patches que cambien de color, según la función colorVecino.

colorVecino

La función colorVecino por su parte, posee una variable "seleccionarVaso"que puede presentar 5 valores diferentes: arteria pulmonar, vena, arteria resto, borrar e inyección. Dependiendo de cuál se elija, el color del trazo que se dibuje variará de entre los siguientes posibles colores: rosa, azul, violeta, negro y amarillo, respectivamente.

Guardar

Adicionalmente, se ha creado una tercera función: guardar. El objetivo de la misma es simplemente exportar el mundo diseñado con el nombre que se le quiera poner. De esta forma, una vez tengamos el circuito diseñado a nuestro gusto, solo bastará clicar este botón para tenerlo almacenado siempre en memoria.

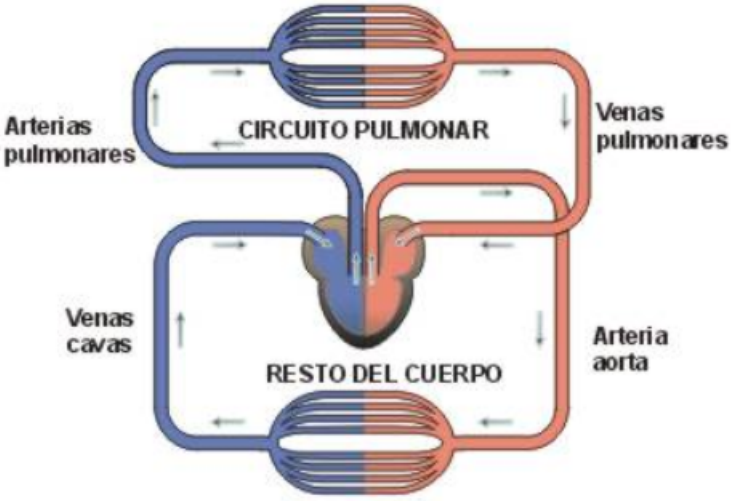
Así, para dibujar el entorno que se desee, solo hay que presionar el botón "dibujar" y seleccionar el vaso que se desee. Luego clicamos en el mundo, y ya se podrá dibujar lo

que se desee.

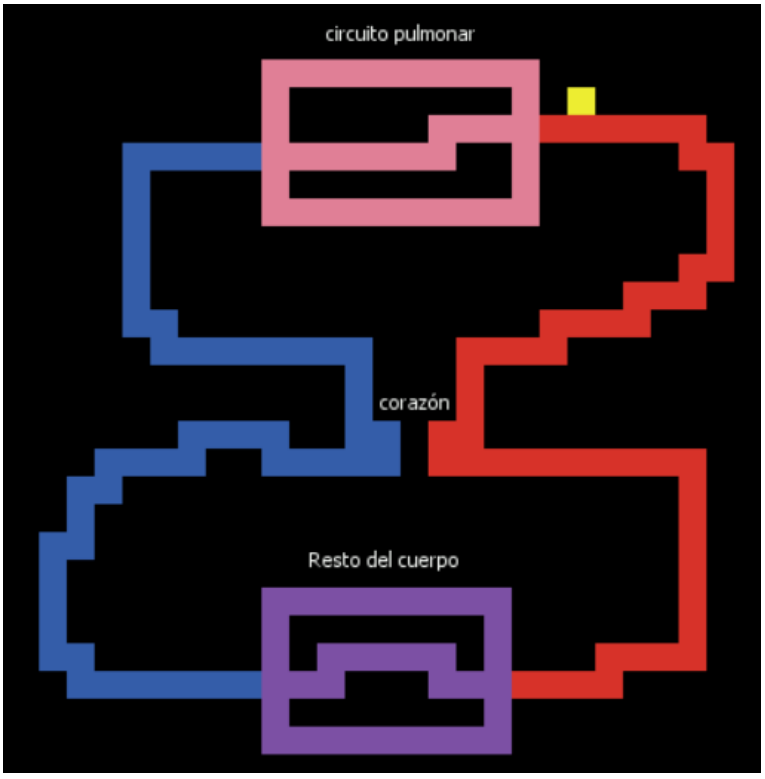
Figura 6.4: Selector y botones en entorno sanguíneo. Fuente propia

En este proyecto se ha optado por dibujar dos circuitos sanguíneos diferentes: uno más simple y otro con un poco más de complejidad.

El primer circuito que se ha dibujado representa a un circuito sanguíneo muy simple, se compone únicamente de: un corazón, venas, arterias y dos zonas capilares: pulmonar y resto del cuerpo. (Consultar figura 6.5).



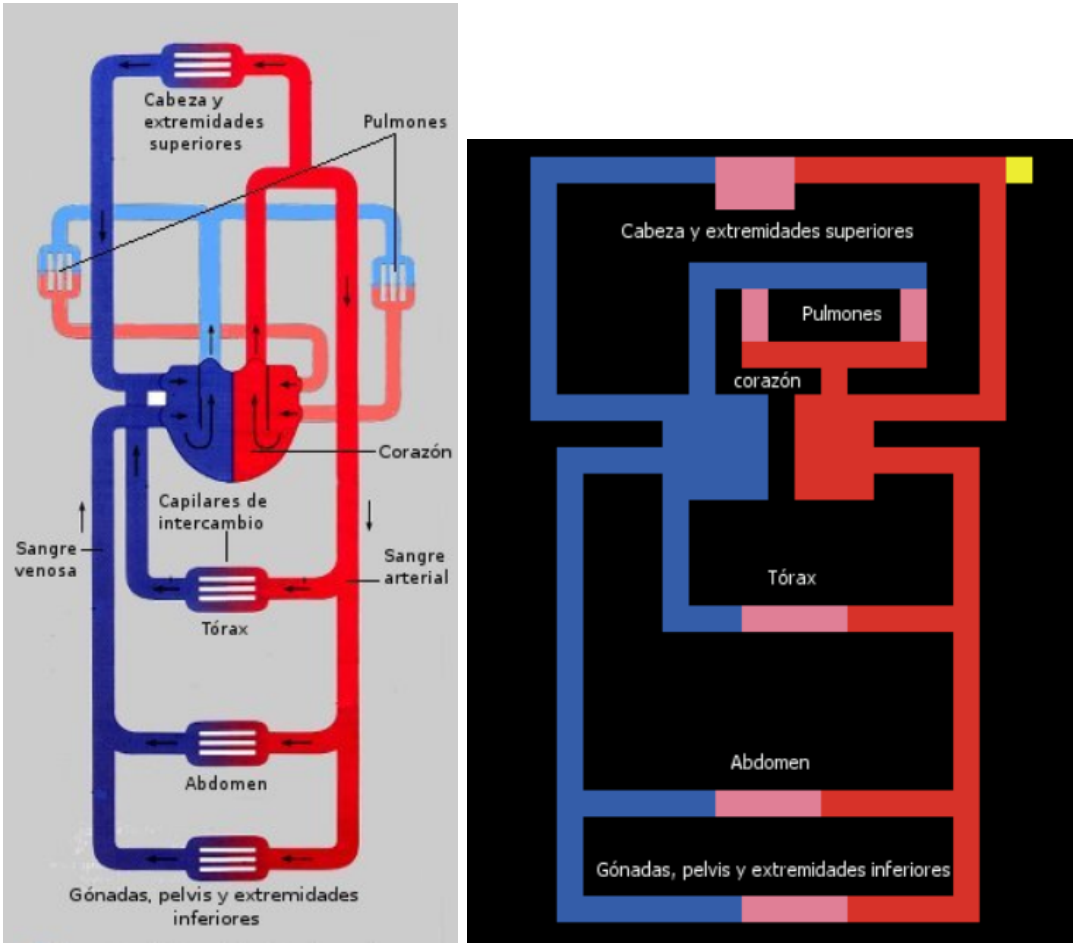
(a) Circuito ejemplo. Fuente: [2]



(b) Circuito diseñado. Fuente propia.

Figura 6.5: Primer circuito sanguíneo diseñado

El segundo circuito, entraña algo más de complejidad, ya que se han añadido capilares correspondientes a: la cabeza y extremidades superiores, pulmones, tórax, abdomen, gónadas, pelvis y extremidades inferiores. (Consultar figura 6.6).



(a) Circuito ejemplo. Fuente: [1] (b) Circuito diseñado. Fuente propia.

Figura 6.6: Segundo circuito sanguíneo diseñado.

La casilla que se encuentra de color amarillo, representa la zona de entrada de los nanorrobots al torrente sanguíneo. Se han creado las variables: "xa" e "ya" en las que se almacenan las coordenadas x e y de cualquier casilla en la que se dibuje de amarillo, de tal forma que dicha casilla actue como el punto de entrada de los nanorrobots.

6.5. Asignación sentido sanguíneo

La segunda tarea que se debía realizar, antes de insertar a los nanorrobots, es asignar un recorrido fiel al del torrente sanguíneo, de tal forma que los nanorrobots fluyan por el circuito en el mismo sentido que lo haría la sangre. Para ello, se ha creado la variable

"dir" que representará la dirección o direcciones permitidas en cada patch del mundo del sistema. Dir, es una variable que admite cuatro posibles valores, representando así cuatro posibles movimiento en cada patch. Los valores son:

- [0 1]: Representa un movimiento hacia arriba.
- [0 -1]: Representa un movimiento hacia abajo.
- [1 0]: Movimiento hacia la derecha permitido.
- [-1 0]: Movimiento hacia la izquierda.

Así, se asignan las direcciones posibles y permitidas en cada patch del mundo, de acuerdo a la dirección y sentido de la circulación sanguínea.

6.6. Nanorrobots

Ahora es el momento de crear los nanorrobots y hacer que fluyan por el sistema circulatorio. Se ha creado una variable denominada "num-nanorobots". Se trata de un deslizador en el cuál se puede elegir el número de nanorrobots que se desee crear en cada momento. Para esta simulación, el intervalo de elección se ha acotado entre 0 y 100 nanorrobots, a modo visual, pero es lógico que quizá sólo 100 nanorrobots en un cuerpo humano adulto quizá no es suficiente. Los intervalos son modificables. Además de esta variable, se han creado 3 funciones principales: crearNanorobots, borrarNanorobots y fluir. (Consultar figura 6.7)

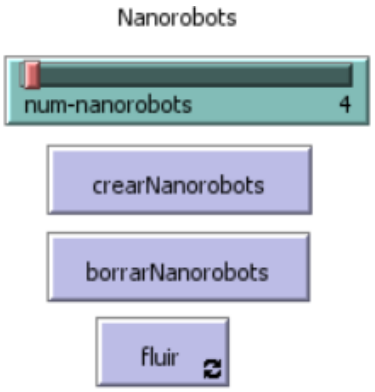


Figura 6.7: Selector y botones en nanorrobots. Fuente propia

crearNanorobots

El objetivo de esta función es crear el número de nanorrobots que se haya escogido previamente en la variable "num-nanorobots", asignarle la forma correspondiente, posicionarlos en su lugar de inyección determinado por la casilla amarilla, y por último asignar valores de bateria, desgaste y marcador. Los valores iniciales son los siguientes:

- Batería: 500 + un valor aleatorio entre 0 y 50.
- Desgaste: 0
- Marcador: 250 + un valor aleatorio entre 0 y 50

Estos valores, irán modificandose durante el transcurso de la simulación del sistema, en función de los movimientos y tareas que realicen las nanomáquinas.

Fluir

"Fluir" se trata de una de las funciones más importantes del proyecto, ya que es la que gobierna el movimiento que hacen los robots dentro del entorno sanguíneo, además de otras cuestiones que vemos a continuación.

Esta función hace posible que los nanorrobots fluyan por el sistema, dentro de los patches coloreados y respetando las direcciones asignadas con anterioridad en cada patch.

Asimismo, por cada movimiento que realice, el desgaste aumentará en una unidad. La batería no sufrirá modificaciones en este punto, ya que los nanodispositivos serán movidos por el flujo sanguíneo.

Esta función también controla el desgaste de los nanorrobots, es decir, impone la condición de que cuando se detecte en algun nanorrobot un valor mayor de 1000 unidades de desgaste, una vez que el nanorrobot se acerque a los capilares del resto del cuerpo (en el primer circuito sanguíneo dibujado), sean eliminados. Para el segundo circuito sanguíneo dibujado, la zona en la que serán excretados una vez el destaste sea considerable, corresponde a los capilares del abdomen.

Por último, en "Fluir" también se ha fijado la condición de recarga de los nanorrobots con batería baja. Es decir; cuando el valor de la batería sea menor de 15 unidades, los nanorrobots acuden a la zona de los capilares pulmonares, en los cuales serán recargados por un campo magnético externo.

borrarNanorobots

Por supuesto, y como se ha expuesto en este documento con anterioridad, un requisito fundamental es la posibilidad de desactivar el funcionamiento de los nanorrobots cuando el facultativo así lo requiera, es por eso que se ha incluido una función llamada borrarNanorobots a la que se le encomienda esta tarea.

6.7. Cáncer

Por supuesto, no puede faltar en este proyecto un espacio en la simulación dedicado al cáncer. En este punto se han creado cuatro funciones con importantes características: formaciónCelulas, formacionTumores, sanarTumores y sanar. (Consultar figura 6.8)

Figura 6.8: Selector y botones en cancer. Fuente propia

formaciónCelulas

Esta función crea patches aleatorios dentro del sistema cirulatorio de color marrón, representando así células tumorales.

formacionTumores

Es la encargada de formar en el interior del sistema circulatorio acúmulos de células marron oscuro, que simbolizan tumores internos en el torrente sanguíneo.

sanar

"Sanar" es un función con bastante importancia, ya que es la responsable de que los nanorrobots, al pasar por patches coloreados de marrón, sean capaces con una probabilidad del 80 % de devolverle su color original, simulando así la eliminación de células tumorales. En caso de no ser capaces de sanar el tejido, lo marcarán, para que así sea más reconocible para el resto de nanorobots.

Para ello se crea una variable llamada "original" en la que se almacena el color previo del patch antes de ser coloreado de marrón debido a la aparición de una célula tumoral.

De esta forma el nanorrobot, cuando pase por una zona y detecte que hay una célula maligna, en caso de sanarla, colorea esa zona de su color original, almacenado en la variable.

Se crean también las variables marcador y marcador-depositado, con el objetivo de que cuando el nanodispositivo detecte una célula pero no sea capaz de sanarla, deje un marcador en ella, de igual forma que harían las hormigas con feromonas, acudan otros nanorrobots cercanos.

Este proceso supondrá un consumo de batería y desgaste importantes. La eliminación de células, supone hacer uso de métodos mecánicos, que con el uso continuado, pueden producir un desgaste importante, a la vez que suponen un decremento de la batería significativo.

Se ha asignado que por cada célula sanada, supondrá un total de tres unidades de desgaste, a su vez, ello produce un descenso en la batería de dos unidades.

sanarTumores

El tratamiento de los tumores, aunque parecido al de las células simples, diferirá un poco.

El color de los tumores será un marrón más oscuro, además de aparecer éstos en cúmulos, en lugar de forma aislada, como era el caso anterior.

Por otro lado, el desgaste y el consumo de batería, serán también mayores en la curación de tumores, que en la de células, ya que supone un mayor esfuerzo sanar un tumor, que una célula. El desgaste supondra un aumento de cinco unidades mientras que la batería descenderá tres unidades.

6.8. Simulación

Por último, en este punto se presenta el espacio dedicado a la simulación del entorno.

Se crean dos funciones principales: reset y setup. (Consultar figura 6.9)

Figura 6.9: Selector y botones en simulacion del sistema. Fuente propia.

reset

Esta función simplemente tiene la función de borrar el mundo de la simulación. A continuación se inserta una imagen del mundo en el caso de pulsar reset. (Consultar figura 6.10)

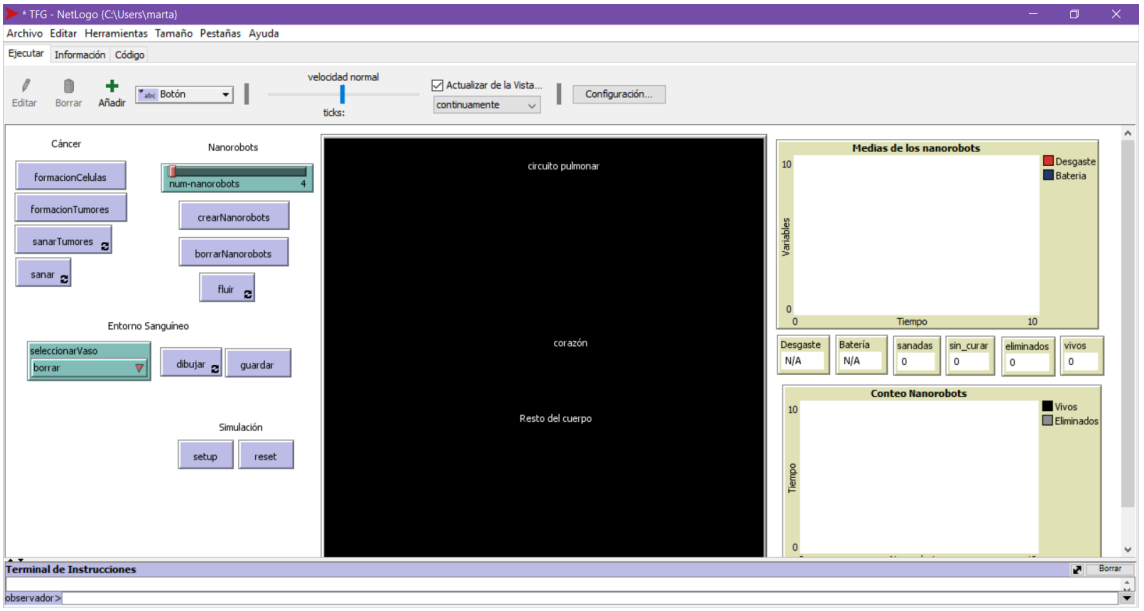


Figura 6.10: Entorno del sitema cuando se clica reset. Fuente propia.

setup

Setup tiene la principal función de importar el mundo que hayamos dibujado con anterioridad así como almacenar en las variables "xa" e "ya" las coordenadas x e y de la casilla amarilla, zona de inserción de los nanorrobot.

A continuación se muestra una imagen del sistema cuando se clica el botón setup, cargando en memoria el diseño que tengamos guardado con anterioridad, en este caso, el primer circuito sanguíneo dibujado. (Consultar figura 6.11).

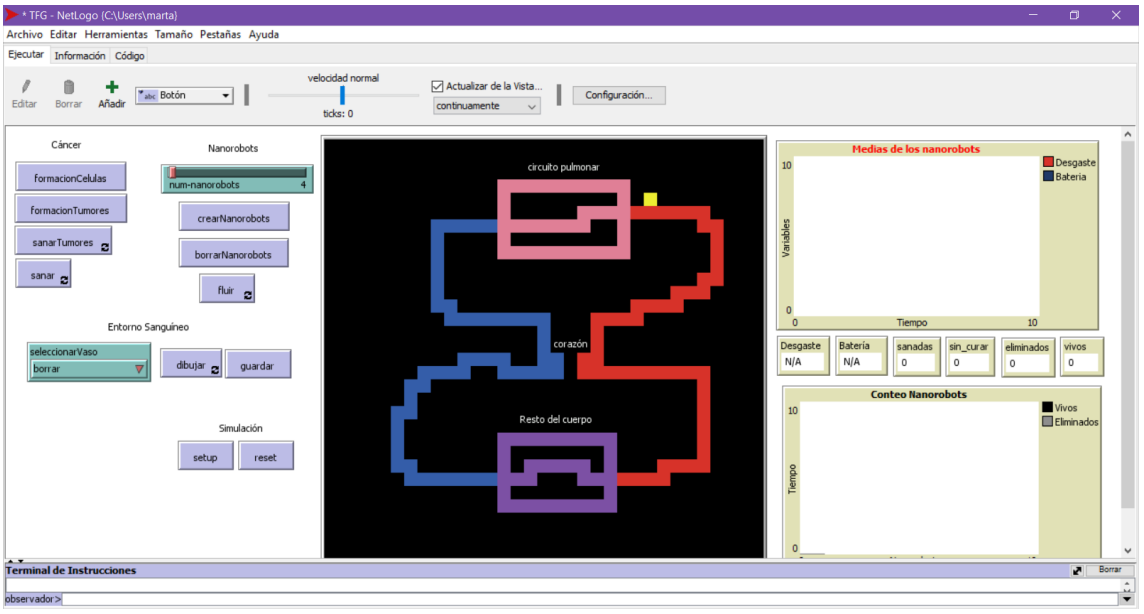


Figura 6.11: Entorno del sistema cuando se clica setup. Fuente propia.

6.9. Encendido y funcionamiento de la simulación

Una vez que se ha desarrollado el funcionamiento de la simulación en su totalidad, es preciso conocer, cómo hacerla funcionar. Esta sección dará respuesta a dicha cuestión.

En primer lugar, una vez que se ha abierto el archivo que contiene la simulación, el primer botón a clicar es "reset", que se encargará de presentar en el mundo el sistema sanguíneo modelado con anterioridad y que se encuentra almacenado en el sistema.

Luego, elegimos qué número de nanorrobots queremos introducir en la simulación y clicamos "crearNanorobots". A continuación creamos algunas células tumorales y tumores, clicando en sus respectivos botones, cuantas veces se quiera. Y por último clicamos en sanar, sanarTumores y fluir. Así la simulación ya estaría funcionando.

Capítulo 7

Resultados

En este capítulo, se presentan las diferentes herramientas de las que se han hecho uso con el objetivo de visualizar como funciona esta simulación y observar los resultados de la misma.

7.1. Gráficas

En primer lugar, se ha hecho uso de una tradicional y muy visual herramienta: las gráficas. Las gráficas en NetLogo representan una información del modelo en 2D en tiempo real, y admiten un acceso a ellas por medio de código de programación.

Para este proyecto concretamente, se han insertado tres gráficas en la simulación del sistema: la primera de ella nos muestra a través del tiempo, como varían tanto el desgaste de las nanomáquinas, como la batería. La segunda gráfica por su parte, nos muestra el número de nanorrobots que siguen en funcionamiento (vivos) así como la cantidad de nanorrobots que han sido eliminados del medio. Por último, la tercera gráfica representa el número de células tumorales (células simples y tumores) que han sido destruidas en el transcurso de la simulación.

En la gráfica 7.1 se muestran los valores medios del desgaste y de la batería del conjunto

de nanorrobots que se encuentre en ese instante circulando por el sistema sanguíneo. Así, gracias a la observación de esta gráfica, se tiene la capacidad de analizar el gasto que realizan los nanorrobots, lo que posibilita a su vez la opción de la modificación de la batería o las condiciones de desgaste, de cara a realizar futuras simulaciones más óptimas que la que se realiza en el momento.

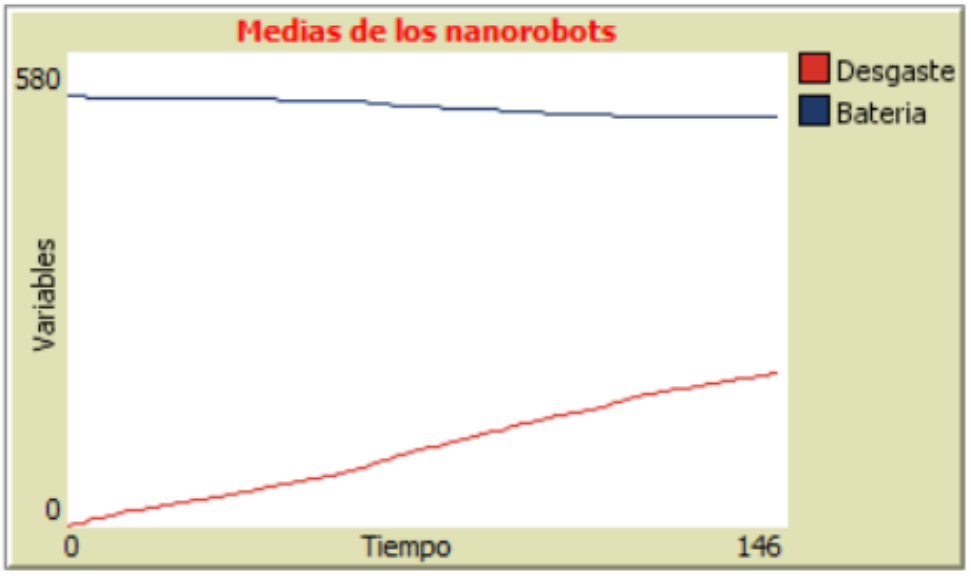


Figura 7.1: Gráfica de gastos medios de los nanorrobots. Fuente propia.

Como puede observarse en la gráfica 7.1 en azul, se representa el gasto de batería, mientras que en rojo se observa el aumento del desgaste de los nanorrobots. Como es lógico, durante el transcurso del tiempo, la batería va disminuyendo, mientras que el desgaste de las nanomáquinas aumenta debido a su uso. Como se expuso en el capítulo anterior, la batería solo es consumida cuando los nanorrobots necesitan eliminar células tumorales, es por eso que el gasto de la batería es tan reducido.

En la segunda gráfica, mostrada en la figura 7.2 se muestra a lo largo del tiempo, como varía el número de nanorrobots presentes en el sistema circulatorio en esa simulación concreta. En negro se representan el número de nanorrobots en funcionamiento, mientras que en gris, se muestra la cantidad de nanorrobots que han siso eliminados del medio, debido a un desgaste excesivo de los mismos.

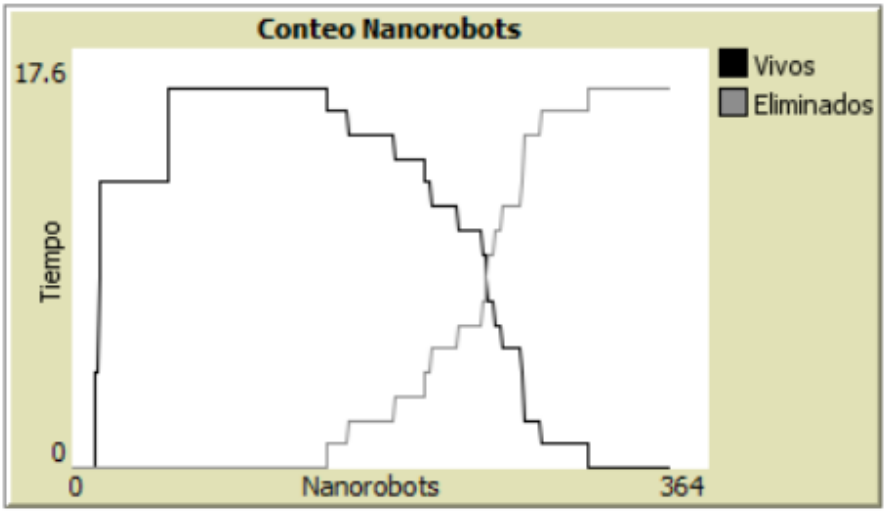


Figura 7.2: Gráfica de conteo de nanorrobots. Fuente propia.

Por último, se ha hecho una representación gráfica tanto del número de células sanadas como de tumores, a lo largo del tiempo. Esta representación sirve de gran ayuda a la hora de observar el tiempo transcurrido en eliminar la gran mayoría de células enfermas del organismo, o su totalidad, en el mejor de los casos. De esta forma, un largo tiempo de curación nos podría indicar la necesidad de mejora de los componentes del nanorrobot o podría intuirse la necesidad de mejora del algoritmo, entre otras posibles razones.

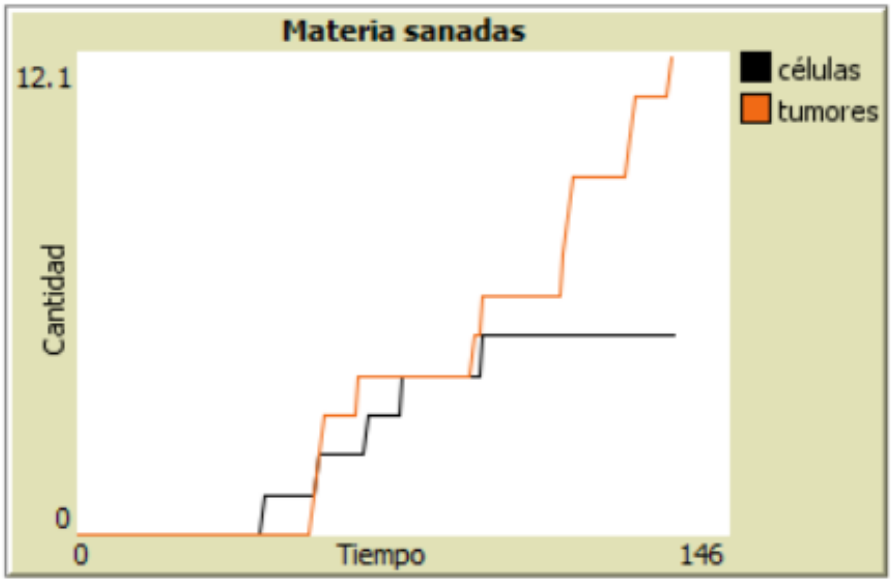


Figura 7.3: Gráfica de conteo de materia que ha sido sanada. Fuente propia.

7.2. Monitores

Otra de las herramientas que presenta NetLogo para la representación de datos y evaluación de la simulación, son los monitores.

Los monitores son muy intuitivos y útiles, ya que muestran valores numéricos provenientes de variables globales de la simulación. Se puede fijar la precisión de los decimales, lo que conlleva una representación numérica muy exacta.

Así, los monitores pueden usarse como contadores específicos de alguna variable de simulación que se quiera tener bajo control. En esta simulación, se ha hecho uso de un total de 6 monitores. (Consultar figura 7.4)

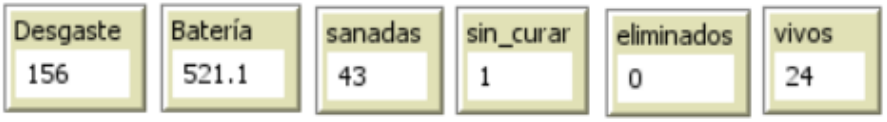


Figura 7.4: Monitores que recopilan diferentes informaciones. Fuente propia.

Estos monitores representan los valores medios de la batería y desgaste de las nanomáquinas en su totalidad. Si se desea consultar algún valor de un nanorrobot en concreto, solo bastará con clicar botón derecho del ratón en el nanorrobot que se desee, y aparecerán de este modo, todas sus diferentes variables con sus valores correspondientes.

Gracias a la insercción de distintos monitores en la simulación, se puede observar de forma rápida y precisa la evolución y estado de la simulación. En el ejemplo insertado en la figura 7.4 se puede ver como en esa simulación concreta, se han creado 24 nanorrobots, que hasta ese momento todos estaban en funcionamiento, que han curado un total de 43 células enfermas con un desgaste de 156 unidades, acumulando una media de 521 unidades de batería disponibles.

El análisis de estos datos, junto con los provenientes de las gráficas anteriormente presentadas, nos muestran la situacion en tiempo real del estado de la simulación y nos permite así modificar caulquier variable o condición, con el objeto que conseguir una simulación cada vez más óptima.

Capítulo 8

Conclusión

Una vez realizada la simulación y observando los resultados obtenidos, se pueden obtener diferentes conclusiones interesantes.

La primera observación trata acerca del modelo de nanorrobots que se ha implementado. Dicho modelo, está algo lejos de ser una implementación real, ya que esta tecnología está en sus inicios, a pesar de que se han planteado y desarrollado muchas ideas en este proyecto. Algunas de las ideas propuestas son realmente prometedoras, mientras que otras se tratan simplemente de una hipotética solución a problemas que han ido surgiendo a lo largo del proyecto. Otro aspecto a destacar es el hecho de que todos las características del modelo que se ha simulado se han elegido teniendo en cuenta lo que la nanotecnología podría logar realmente en un futuro no muy lejano, siempre seleccionando la idea más posible a implementar

Otra importante conclusión a la que se ha llegado tras la realización del proyecto, es la correlación existente entre el número de nanorrobots y el tiempo de curación de la enfermedad. Es decir, se comprueba que a mayor número de agentes involucrados en el proceso, el tiempo empleado en la eliminación de las células tumorales es mucho menor. Desgraciadamente, el número de agentes disponibles no es infinito, es por ello que debido a la cantidad limitada de nanodispositivos que pueden inyectarse en el cuerpo del paciente, el rendimiento del enjambre dependerá de la cantidad de agentes que

lo compongan, así como de la efectividad de los actuadores de los mismos. Por esta razón, lo más coherente y plausible es decidir el número de nanorrobots ideal a inyectar dependiendo de la dimensión de células cancerígenas objetivo que posea el paciente en concreto.

En cuanto al comportamiento de enjambre del proyecto, mención requiere el hecho de que se ha modificado el ACO (Ant Colony Optimization) ya que como se explicó en capítulos anteriores, los agentes al presentar un movimiento azaroso y en función del torrente sanguíneo, realmente aunque los nanorrobots sean capaces de depositar una cantidad de marcador en células cancerígenas, los demás nanodispositivos solo podrán acudir al lugar si así lo decide el torrente sanguíneo, de forma también aleatoria. El comportambien global y en conjunto de la simulación, sin embargo, sí que puede afirmarse que está basado en inteligencia enjambre, ya que todos los agentes en conjunto logran una tarea común, además de presentar una comunicación entre ellos gracias a la presencia de una cantidad de marcador en el interior de los mismos. Esta imposibilidad de hacer más efectiva el ACO, se debe exclusivamente al contexto biológico en el que se desarrolla el marco del proyecto, en el cual, los agentes ya poseen unas rutas guiadas formadas por el sistema circulatorio, en el cuál, los dispositivos no poseen capacidad de decidir que camino escoger ni tampoco volver atrás. La modificación de este enfoque podría dar lugar a otro proyecto diferente, en el cuál se pueda proponer desde un principio que los dispositivos naveguen a merced de sus propias decisiones.

Es destacable la importancia de el estudio de la anatomía del sistema circulatorio, previo al desarrollo y simulación del sistema, lo cual es indispensable para desarrollar esta técnica. Es por ello que se ha dedicado de forma específica un capítulo en este proyecto, en el cual se destacan las características más importantes del sistema circulatorio sanguíneo.

En conclusión, el desarrollo de este proyecto me ha permitido aprender y estudiar acerca de aspectos realmente interesantes y prometedores de una tecnología aun no desarrollada, que se encuentra en su etapa inicial y presenta un gran potencial. Personalmente, creo firmemente y espero que la ciencia pueda lograr tales resultados y cambiar el enfoque actual de tratamiento de enfermedades, ya que como se explicó al inicio del proyecto, las

aplicaciones del uso de la nanotecnología en la medicina, son muy numerosas y variadas.

8.1. Líneas futuras

Para finalizar este proyecto, me gustaría añadir diferentes posibilidades que surgen como extensión o modificación de este proyecto.

En primer lugar y como se ha comentado previamente, la inclusión de un motor que pueda ser dominado por las propias decisiones de los agentes, podría ser una posible implementación futura a tener en cuenta.

Otro enfoque que se le podría dar a este proyecto, es el tratamiendo de cánceres localizados en el interior de órganos, es decir, que a través de los capilares los nanorrobots fuesen capaces de introducirse en diferentes órganos con el objetivo de detectar y destruir células tumorales. Este enfoque, aunque bueno, no difiere en gran medida de la simulación que se ha desarrollado en este proyecto, pues si bien se ha simulado el sistema circulatorio en su totalidad, solo se trataría de simular algún órgano o órganos en concreto y aplicar la misma metodología que se ha desarrollado en este modelo.

Por otra parte, el proyecto desarrollado admite la inclusión de diferentes parámetros comoo pudieran ser resistencia variable de los diferentes tejidos a analizar, tales como células y vasos, que podrían hacer que los nanorrobots circulasen de forma más lenta por ciertas zonas concretas.

En definitiva, el modelo que aquí se presenta, admite la aplicación de cualquier posibilidad que se quiera o que se deba tener en cuenta, es decir, se puede completar y dificultar todo lo que se desee.

Referencias

[1] Anatomía del sistema circulatorio. Recuperado de: "http://www.sabelotodo.org/anatomia/sistemacirculatorio.html".

[2] El aparato circulatorio y la circulación. Recuperado de: "http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/09circulatories.htm".

[3] Instituto nacional del cáncer. Recuperado de: "https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos".

[4] NetLogo Web. Recuperado de: "https://www.netlogoweb.org/".

[5] A review of research in the field of nanorobotics. u.s. department of energy - office of scientific and technical information oak ridge, tn.

[6] Mandal A. Historia del cáncer . En News Medical Life Sciences. Recuperado de: "https://www.news-medical.net/health/Cancer-History-(Spanish).aspx", (2016).

[7] M. Dorigo et V. Maniezzo A. Colorni. Distributed Optimization by Ant Colonies, actes de la première conférence européenne sur la vie artificielle, Paris, France, Elsevier Publishing., 1991. pages: 134-142.

[8] Proyecto Bioesfera. Aparatos circulatorio y excretor. Recuperado de: "http://recursostic.educacion.es/ciencias/biosfera/web/alumno/3ESO/aparato_circulatorio/contenidos3.htm", página 3.

[9] Fernando Sancho Caparrini. NetLogo: Conceptos Básicos. Recuperado de: "http://www.cs.us.es/~fsancho/?e=179", 2019.

[10] Catir. Tipos de vasos sanguíneos. Recuperado de: "https://www.slideshare.net/catir/024-vasos-sanguneos", 2013.

[11] Organización Mundial de la Salud (OMS). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. . Recuperado de: "https://www.iarc.fr/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018/".

[12] Fischer P. Ghosh, A. Controlled Propulsion of Artificial Magnetic Nanostructured Propellers., 2006. Nano Letters 9 (6): 2243-2245. PMID 19413293. doi:10.1021/nl900186w.

[13] Centro internacional de investigaciones sobre el cáncer. GLOBOCAN (2018) .

[14] Vaughn JR. Over the Horizon: Potential Impact of Emerging Trends in Information and Communication Technology on Disability Policy and Practic. National Council on Disability, Washington DC, 2006. pages 1-55.

[15] M. Alan Kazlev. History of Nanotechnology, (24 de mayo de 2003). Consultado el 23 de Julio de 2019.

[16] Tessy María López-Goerne. Nanotecnología y Nanomedicina: La ciencia del futuro...hoy. ISBN 98-60-7781-20-2, 2011.

[17] Laura Martín. Crean nanorobots para combatir el cáncer. Recuperado de: AS "https://as.com/deporteyvida/2018/02/20/portada/1519116734_324425.html", 2018.

[18] Nelson Piedra. Teoría de Enjambres: grillos mormones, no moverse puede ser mortal. Recuperado de: "https://nopiedra.wordpress.com/category/enjambre/", 2018.

[19] Norio Taniguchi. On the Basic Concept of 'Nano-Technology'. Proceedings of the International Conference on Production Engineering, Tokyo, 1974. Part II (Japan Society of Precision Engineering).

[20] Chris Toumey. Apostolic Succession. Engineering and Science, 2005. 1/2: 16-23.

[21] Chris Toumey. Reading Feynman into Nanotechnology: A Text for a New Science, 2008. Techné 13 (3): 133-168. Archivado desde el original el 19 de septiembre de 2009.