



SENSORES MICRO BIOELECTRÓNICOS

INGERIBLES PARA EL SEGUIMIENTO *Y* DIAGNÓSTICO *DE ENFERMEDADES*

Por **RABIA TUGCE YAZICIGIL**
Universidad de Boston

Las interfaces biomiméticas, como los sensores cutáneos o los que se pueden ingerir, han revolucionado nuestra capacidad para monitorizar tejidos humanos de forma mínimamente invasiva y continua, y ofrecen grandes oportunidades para avanzar en el conocimiento y tratamiento de muchas enfermedades. En la 12.^a edición del **Ciclo de conferencias y debates en Ciencia**, organizada con Springer Nature, los expertos debatieron acerca de Sensores biomiméticos: su uso y potencial en Medicina.

La Dra. Rabia Tugce fue una de las ponentes.

LOS AZÚCARES, LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS, LOS ANTIBIÓTICOS, LOS METALES PESADOS Y LA SANGRE SON LAS PRINCIPALES DIANAS DE LOS SENSORES BIOLÓGICOS EN DESARROLLO, DANDO LUGAR A CÉLULAS BACTERIANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE

LOS DISPOSITIVOS electrónicos ingeribles son un avance tecnológico muy prometedor para el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades gastrointestinales. Las mejoras en el diseño microelectrónico de potencia ultrabaja han permitido que se pueda evaluar el tracto gastrointestinal a través de imágenes y medir niveles de gases, temperatura y pH.

En colaboración con expertos del Massachusetts Institute of Technology y de la Universidad de Boston, hemos desarrollado una cápsula microelectrónica ingerible capaz de detectar y medir biomarcadores en el tracto gastrointestinal para establecer un tratamiento temprano.

El origen de este recurso parte del objetivo de cumplir una necesidad no satisfecha y del creciente interés por la monitorización de la salud por medio de dispositivos conectados inalámbricos. En los últimos años, se han multiplicado estas tecnologías *wearables* destinadas a detectar parámetros fisiológicos en el cuerpo de una manera continua. Estos aparatos se usan diariamente para el seguimiento del estado físico y la monitorización de señales vitales. También hacen mediciones indirectas de marcadores fisiológicos usando un transductor de gran capacidad, o efectúan

mediciones eléctricas para estimar la actividad cerebral (electrocardiograma).

Un cambio de paradigma

La mayoría de las mediciones bioquímicas proporcionan información muy detallada sobre la salud, y gracias a ellas es posible localizar marcadores para detectar precozmente la presencia de una enfermedad renal, hepática o cardíaca, una infección, enfermedad de Crohn u otros trastornos. Sin embargo, la mayor parte de estas pruebas bioquímicas se han creado a nivel de laboratorio o para uso domiciliario (como las pruebas de embarazo), y muchas de ellas se llevan a cabo en intervalos de muestreo muy largos.

Además, muchas de estas pruebas no tienen una parte electrónica involucrada (*zero electronics*).

Este déficit en las pruebas bioquímicas convencionales contrasta con el hecho de que hoy día ya es posible recoger mucha información de este tipo de manera continua; además, esto ahorraría costes y molestias. Se propuso diseñar un dispositivo que monitorizara de manera constante algunos de estos marcadores bioquímicos, evitando ir al doctor y sin que esto implicase que el paciente estuviera desinformado y, además, haciéndolo de una manera conectada. Sin embargo, se precisaba una interfaz que permitiese interactuar con el organismo, con algún fluido corporal, para su monitorización continua.

Para lograrlo se necesitaba un dispositivo ingerible o implantable, que pudiese beneficiarse considerablemente de las aportaciones de la electrónica. La electrónica permite trasladar información desde dentro hacia fuera del cuerpo, aunque en realidad no sirve adecuadamente para medir las constantes



bioquímicas. De ahí la necesidad de contar con una buena interfaz, para la captación y transducción de señales del dominio químico al eléctrico.

Mejorando el diagnóstico de la EII

La construcción de este sistema informático en bacterias para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se fundamenta en un aparato ingerible que puede registrar, almacenar y seguir la trayectoria de factores inflamatorios en el tracto gastrointestinal, de forma continua y mínimamente invasiva. Puede instalarse en zonas de difícil acceso y se amolda a las características de cada paciente, se puede personalizar.

Trabajos de Inda y Cols. han permitido demostrar la eficacia y seguridad de los biosensores basados en células vivas, genéticamente modificadas, que se utilizan para detectar analitos con alta sensibilidad y especificidad de una manera rentable y no invasiva. En sus

estudios, indican que los sistemas naturales que detectan los biomarcadores de inflamación, como el óxido nítrico, el tiosulfato y el tetrationato se han adaptado con éxito para estos sensores.

En el dispositivo microbioelectrónico ingerible ideado por nuestro equipo se aplica esta tecnología de diseño genético de bacterias intestinales.

En general, los azúcares, los marcadores bioquímicos, los antibióticos, los metales pesados y la sangre son las principales dianas de los sensores biológicos en desarrollo, dando lugar a células bacterianas modificadas genéticamente. Estas células son muy fáciles de producir, se pueden crear en masa y hacerlas de la manera deseada. Funcionan en ambientes muy complicados y hostiles, en comparación con otras formas de detección como los anticuerpos.

La lectura posterior de la información que ofrecen estas bacterias se puede realizar por

medio de procedimientos (electroquímica, colorimétrica, fluorescencia o luminiscencia). Nosotros usamos la luminiscencia ya que implica el uso de electrónica y energía de bajo coste. Con ella es posible detectar la luz que proviene de la célula bacteriana y utilizarla para procesar la información y transmitirla fuera del cuerpo.

Tras explorar la utilidad de la microelectrónica de bajo coste y bajo consumo de energía con sensores microbianos de células enteras genéticamente modificadas nuestro equipo diseñó un sensor ingerible para la detección de hemorragias en el tracto gastrointestinal.

Introducción de mejoras

Nuestros trabajos iniciales se sustentaron en mediciones *in vivo* de la cantidad de energía en el tracto gastrointestinal necesaria para el sensor ingerible, recogiendo esta información con electrodos metálicos que reaccionan con el contenido del estómago para generar energía.

De esta forma, se demostró que 0,23 [mu]W de potencia media por mm² de área de electrodo se podía suministrar en una carga durante una media de 6,1 días. A continuación, diseñamos un oscilador de relajación de energía ultrabaja. El oscilador se puede utilizar como fuente de reloj lento para activar el sensor ingerible desde el modo de reposo y para ejecutar mediciones analógicas lentas. El oscilador central utiliza una arquitectura que minimiza el cortocircuito y consume solo energía de conmutación en un amplio rango de voltaje y de bajas frecuencias.

Igualmente, se diseñó un sistema de lectura de energía ultrabaja para biosensores de células enteras genéticamente modificadas. Se utiliza un esquema de cruce de umbral basado

en el tiempo (*time-based threshold-crossing*) para cuantificar la bioluminiscencia incidente de baja intensidad en el detector fototransistor. El sistema incluye un transmisor de 900 MHz y soporte electrónico en el chip para la detección de moléculas a bits inalámbricos en condiciones de nanovatios.

Se diseñaron biosensores probióticos sensibles al hemo, que demostraron un diagnóstico preciso de sangrado gastrointestinal en cerdos; además, se integraron biosensores alternativos para evidenciar la modularidad y extensibilidad de la plataforma de detección.

Partiendo de este hecho, se ha intentado detectar este tipo de sangrados con sensores basados en elementos de la sangre. El detector se fundamenta en un promotor sintético que se regula utilizando la sensibilidad al hemo del represor transcripcional. ChuA, que es el transportador que traslada el hemo del medio extracelular al citoplasma. El transportador permite que atraviese la membrana celular, creando la bioluminiscencia que se emplea para recoger la información. Este detector se caracterizó, inicialmente, usando un lector de placas, un lector óptico, y la emisión se encontraba en un rango de longitud de onda de 490 nm (luz azul). De esta forma, se cuantifica la cantidad de luz producida por este sensor bacteriano. Si hay sangrado, la bioluminiscencia aumenta 100 veces. Esto ocurre con un tiempo de inducción de 60 minutos. No se tienen que hacer mediciones continuas durante esa hora, sino que se puede hacer un muestreo periódico, que permite diseñar dispositivos que consumen poca energía.

Otro aspecto a destacar es la sensibilidad que se necesita para este biodetector bacteriano. Para ello, se realizaron cuantificaciones absolutas de la luminiscencia que provenía de las células bacterianas, usando el detector de recuento de fotones basado en fotodiodos de



avalancha (*avalanche-based photon counting detector*). Así, se ha podido observar que la radiancia fotónica es comparable a la que hay en el cielo durante la noche, con lo que la luminiscencia es baja.

Esto es algo difícil de detectar si se quiere hacer con poca energía. Por ello, se está intentando desarrollar un sistema de diagnóstico que use la bioluminiscencia biológica y con un tamaño de cápsula lo más pequeño posible. A día de hoy, se utilizan equipos grandes (como plate reader) para realizar mediciones de luminiscencia muy sensibles, pero que trabajan con una escala muy grande y requieren conexión a la corriente eléctrica. Pero el nivel de luminiscencia de las células que expresan luxCDABE es en realidad lo suficientemente alto como para ser localizado por detectores de mucho menor coste y potencia.

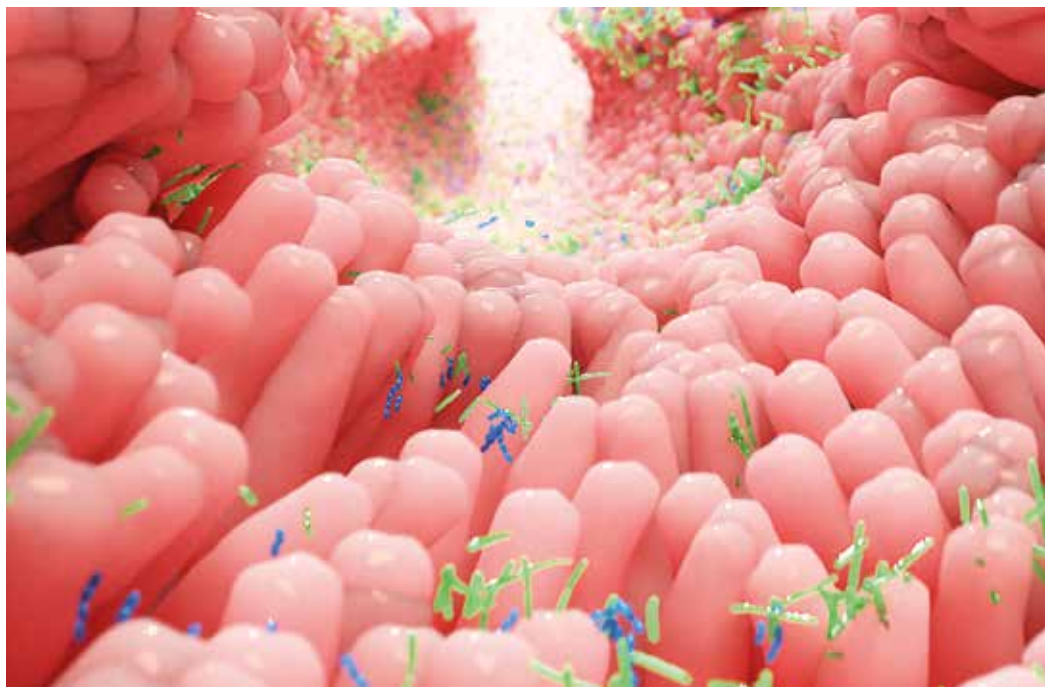
Un biosensor de última generación

Conseguir mayor potencia y autoalimen-

tación es esencial para tener sensores pequeños, que se puedan enviar a determinadas partes del organismo y realizar la biodetección.

El fin es conseguir una cápsula pequeña que no suponga un problema al ingerirla (milímetros), que sea autosostenible (escala de microvatios o, incluso, nanovatios en el futuro) y que se autoalimente en el tracto gastrointestinal, mediante la recogida de energía presente en el medio; de esta forma, no haría falta una batería y su supervivencia en el cuerpo humano sería indefinida.

Para tratar de alcanzar estos objetivos, se está avanzando en un sistema electrónico básico, que detectaría la señal, los datos serían procesados parcialmente, transmitiéndola posteriormente al exterior. Está compuesto por dos partes, una de ellas es la recolectora de energía, que detectará la cantidad de energía disponible en el tracto intestinal, mientras que la segunda parte será la responsable de detectar la bioluminiscencia con el menor consumo posible de energía.



Estamos desarrollando un innovador sistema microbioelectrónico, compuesto por cuatro sensores bacterianos, detectores ópticos y circuitos.

En lo que respecta a la transmisión de información al exterior del cuerpo humano —la parte electrónica de esta cápsula—, uno de los aspectos más sobresalientes es la inclusión de un microchip (Readout Test Chip) con tecnología y tamaño en miniatura para hacerlo más útil en la clínica.

Con todas estas mejoras, se diseñó hace un par de años el primer prototipo de cápsula ingerible, aunque la versión original aún resultaba demasiado grande, lo que hacía difícil su ingestión. Actualmente, se está trabajando para llegar a la escala de milímetros. Pero ya se podía observar la microelectrónica, donde están las células junto con todos los detectores ópticos, y también una pequeña batería.

Completamente cargado, podía funcionar durante un mes y medio, y resistir en el intes-

tino más de un mes. Tiene una vida media de unos 9 meses, durante los que puede realizar numerosas mediciones.

Algunos hallazgos publicados, como los de Mimee y cols., mostraron que este primer prototipo de cápsula podía detectar señales sanguíneas.

Pero también se analizaron otros biomarcadores, como el disulfuro (biomarcador de inflamación para la colitis) o la AHL (moléculas de bacterias gramnegativas que indican si hay un agente infeccioso en la microbiota del intestino), que fueron detectados eficazmente por este primer prototipo. Ello ha abierto la posibilidad a ir incorporando nuevos biosensores para detectar muchos más biomarcadores.

En cuanto al modo de transmitir la información desde el intestino de manera inalámbrica a dispositivos fuera del cuerpo, los trabajos iniciales con un modelo de cerdo para detectar el sangrado gástrico han sido positivos.

CON LA NUEVA VERSIÓN DEL DISPOSITIVO MICROBIOELECTRÓNICO INGERIBLE SEREMOS CAPACES DE OFRECER UNA DETECCIÓN DE BIOMARCADORES MÍNIMAMENTE INVASIVA, RÁPIDA Y COSTE-EFECTIVA PARA EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Se administró el dispositivo microbioelectrónico ingerible a los animales, alojándose la cápsula en la cavidad gástrica. Se recogieron mediciones tras unas 2 horas. Ya a los 15 minutos se empieza a detectar la presencia de sangre, y a los 120 minutos se documenta un incremento 5 veces superior a la capacidad normal que existía para detectar la presencia de sangre.

Se observó también que la detección mejora con el tiempo: tras 1 hora, se puede detectar la presencia de sangre con un 80% de especificidad y sensibilidad, y a las 2 horas se puede alcanzar el 100% de sensibilidad.

Para hacer aún más práctico este recurso, se ha creado una aplicación móvil.



RABIA TUGCE YAZICIGIL

Es actualmente profesora asistente del Departamento de Ingeniería Eléctrica e Informática de la Universidad de Boston desde agosto de 2018. Dirige el Laboratorio de Sistemas Integrados Inalámbricos y Circuitos Extremos (Circuitos WISE). Sus investigaciones se han centrado en el desarrollo de sensores de espectro innovadores, rápidos y energéticamente eficientes que explotan de forma exclusiva el muestreo comprimido junto con las innovaciones de la arquitectura de RF. Esta arquitectura ofrece un enfoque novedoso para atacar la búsqueda de la detección rápida de interferencias en un espectro de banda ancha de una manera eficiente en energía. Dichos sistemas detectores de interferencia son pilares fundamentales para futuras soluciones de acceso de espectro compartido de múltiples niveles con detección dinámica de espectro.