

Viaje Fantástico con nanobots y fagos. La nueva era terapéutica con inteligencia artificial.

*Fantastic Voyage with nanobots and phages.
The new therapeutic era with artificial intelligence.*

Agustín Zerón*

La nanotecnología es la medicina del futuro.
SWI swissinfo.ch

Aún recuerdo con muchos detalles una película clásica de **Sci-Fi** de hace seis décadas, la historia es un viaje fantástico y espectacular al espacio interior de un cuerpo humano. En un futuro no muy lejano, la medicina había evolucionado más allá de las expectativas científicas y tecnológicas. En la película **Viaje Fantástico** (*Fantastic Voyage*), el profesor Jan Benes es un científico que, con fines de espionaje y procesos de inteligencia, había creado una fórmula que permitiría reducir temporalmente el cuerpo humano a un tamaño microscópico, logrando estabilizar un revolucionario proceso de miniaturización. Cuando el profesor Benes se dirigía al Pentágono para entregar los resultados de su investigación, unos espías rusos provocan un accidente de tránsito que deja al profesor herido, y con un hematoma en el cerebro de pronóstico reservado, quedando incapacitado para continuar con su labor científica. Pero gracias a su equipo de investigadores ponen en marcha un **Plan B** de fuerzas combinadas de miniaturización para viajar por el cuerpo del mismo profesor Benes para operarlo desde el interior de su cuerpo, los tripulantes científicos disponen de una hora para alcanzar los tejidos dañados del cerebro y lograr curar la trombosis antes de volver a su tamaño natural.

La película *Fantastic Voyage* de 1966 presenta una nave submarina llamada **Proteus**, que fue miniaturizada

e inyectada en el cuerpo del científico Jan Benes para reparar una lesión hemorrágica en su cerebro. La *Proteus* original tenía aproximadamente 12.8 metros (42 pies) de longitud y con el invento científico se miniaturizó a un tamaño micrométrico, aunque en la película no definieron el tamaño logrado, la nave pudo introducirse al sistema circulatorio del cuerpo humano a través de una jeringa hipodérmica. En resumen, mientras que la nave *Proteus* y sus tripulantes fueron miniaturizados en la película, hoy los nanobots y los bacteriófagos con fines terapéuticos son mucho más pequeños y operan en una escala nanométrica (*Figura 1*).

La medicina genómica, la nanotecnología, la nanobiología y la biología sintética dejan más amplio el horizonte de la medicina de precisión junto con la inteligencia artificial, para acercarnos a tratamientos personalizados más predictivos, incluso utilizando formas virales para la **terapia génica** como los adenovirus, y la **fagoterapia** de las infecciones empleando bacteriófagos. Los estudios de metagenómica han revelado la existencia de 189,680 especies de bacteriófagos de DNA en el microbioma humano, así como la presencia de millones de especies en los diversos ecosistemas.

Se estima que el cuerpo humano contiene entre 10 y 100 billones de células, pero un estudio de 2023 indica que el número de células varía según la edad y el sexo. Un hombre adulto tiene aproximadamente 36 billones de células. Una mujer adulta tiene aproximadamente 28

* Editor en Jefe de la Revista ADM. Endoperiodontólogo. ORCID: 0000-0003-2081-8072

Citar como: Zerón A. Viaje Fantástico con nanobots y fagos. La nueva era terapéutica con inteligencia artificial. Rev ADM. 2024; 81 (3): 133-137. <https://dx.doi.org/10.35366/116294>



billones de células. Un niño de 10 años tiene aproximadamente 17 billones de células, tan sólo 1,8 billones de células son inmunitarias, y la mayoría se encuentran en la médula ósea y el tejido linfático. Lo más sorprendente es que en nuestro cuerpo tenemos 10 veces más células bacterianas que células humanas. Por esta razón entendemos que el microbioma humano es nuestro genoma extendido.

La **nanotecnología** es una ciencia emergente que podría convertirse en la punta de lanza de la medicina personalizada del futuro. La nanotecnología permite manipular estructuras y propiedades a nanoescala, como células, virus o fragmentos de DNA. Gracias a las nanopartículas, es posible fabricar máquinas con múltiples usos en el ámbito médico, como dispositivos y robots a escala nanométrica para curar, diagnosticar o prevenir enfermedades.

Los **nanobots**, son diminutos guerreros tecnológicos, prácticamente son héroes invisibles que se codifican para la atención médica. El uso de estos microscópicos elementos es adentrarse en un viaje alucinante, donde la ciencia ficción se une con la ciencia real.

INICIA EL VIAJE FANTÁSTICO

Capítulo 1: el descubrimiento de una fórmula. El profesor Jan Benes, un visionario científico norteamericano, había sacado a la luz un secreto asombroso: la capacidad de reducir el cuerpo humano a una escala microscópica. Su fórmula revolucionaria permitiría que, en la estrategia de guerra, los soldados permanecieran diminutos durante un tiempo indefinido para poder infiltrar las tropas contra



Figura 1: Un Viaje Fantástico (*Fantastic Voyage*) es una película de Richard Fleischer presentada en 1966. Es una historia inspirada en las novelas de Julio Verne con un inspirado futurismo en la nanotecnología.



Figura 2: El viaje fantástico en la medicina del siglo XXI estará protagonizada por nanobots y fagos.

cualquier adversario. En términos de nanotecnología, los nanobots y los bacteriófagos son mucho más pequeños que la nave *Proteus* (Figura 2).

Capítulo 2: los nanobots. Son robots microscópicos diseñados a una escala más pequeña que una célula humana, y en esta historia están diseñados para ser los guerreros y héroes de una batalla. El equipo científico del profesor Benes actuó como nanomédicos transportados en una nave hasta el sitio blanco de tratamiento, fusionando ahora la nanotecnología, robótica y medicina, para que estos diminutos médicos puedan desembarcar en cualquier parte del cuerpo humano. Su misión: abordar desafíos terapéuticos desde adentro hacia afuera, incluso diagnosticar enfermedades con una precisión incomparable, administrar o aplicar tratamientos directamente a las células afectadas, incluso reparar tejidos a nivel molecular.

Los nanobots son robots diminutos que operan a escala nanométrica, generalmente entre 0.1 y 10 micrómetros (o 100 a 10,000 nanómetros) en tamaño. Para ser más precisos, los nanobots miden alrededor de 200 nanómetros en promedio. Están diseñados para interactuar con objetos a nivel molecular y se utilizan en campos como la medicina y la bioingeniería. Los nanobots son diminutas máquinas que en medicina pueden utilizarse para transportar y administrar medicamentos a células defectuosas, reparar tejidos, limpiar vasos sanguíneos y vías respiratorias, y potencialmente contrarrestar el proceso de envejecimiento.

El tamaño microscópico de los nanobots también podría tener amplias aplicaciones en odontología como en la anestesia, podrían usarse para controlar los impulsos nerviosos en un diente y adormecerlo sin agujas ni efectos secundarios. Esta anestesia sería de acción rápida y reversible. En endodoncia podrían usarse para desinfectar

los conductos radiculares durante la conductoterapia, principalmente en zonas difíciles de alcanzar con las técnicas convencionales. Los nanobots también podrían administrar medicamentos para matar bacterias en bolsas periodontales y generar calor para matar bacterias resistentes con otros tratamientos. En ortodoncia los nanobots podrían estimular los tejidos periodontales para enderezar los dientes y mejorar su estabilidad.

Los nanobots todavía están en desarrollo y sólo se han producido modelos hipotéticos. En el área médica también podrían funcionar mediante el metabolismo de la glucosa y el oxígeno, o mediante energía acústica suministrada desde el exterior del cuerpo. También podrían ser controlados por computadoras que puedan realizar miles de cálculos por segundo y podrían comunicarse entre sí mediante una red de señalización acústica.

Capítulo 3: los bacteriófagos y virus. Mientras los nanobots luchaban en el interior del cuerpo, los bacteriófagos como virus también desempeñan un papel defensivo. Los bacteriófagos literalmente son «devoradores de bacterias», y se han utilizado para combatir infecciones bacterianas específicas. Los virus, a menudo vistos como enemigos, se habían convertido en aliados en la terapia génica y la ingeniería genética. Corregían defectos genéticos a nivel del DNA y combatían el envejecimiento directamente en las células.

Los bacteriófagos, también conocidos como **fagos**, son virus que infectan y se replican dentro de bacterias y arqueas. Literalmente son virus buenos que comen bacterias malas. Los bacteriófagos son virus procariontes que infectan y se replican en las bacterias con alta especificidad contra la bacteria hospedera. Los fagos son virus que se encuentran en todo el planeta. En nuestro cuerpo forman parte del viroma y microbioma humano. Se estima que cada ser humano porta cerca de 10^{16} (10 000,000,000,000,000) fagos en su cuerpo. A diferencia de los virus que nos enferman, los fagos no atacan a las células humanas, sino a las bacterias. Reza un proverbio árabe «*El enemigo de mi enemigo es mi amigo*». Los virus bacteriófagos son nuestros aliados antibacterianos.

El descubrimiento de los bacteriófagos fue realizado en 1917 por el microbiólogo franco-canadiense **Félix d'Herelle**, que pudo comprobar que virus totalmente diferentes tenían una actividad lítica (acción destructiva) contra algunas bacterias, y con sus primeras aportaciones introdujo el concepto de «**terapia fágica**». Existen algunos autores que han sugerido que **Frederick W. Twort**, un científico inglés en 1915, pudo ser el verdadero descubridor, al reportar un «*virus bacteriolítico*»; sin embargo, él no pudo investigar más ni determinar su verdadero origen.

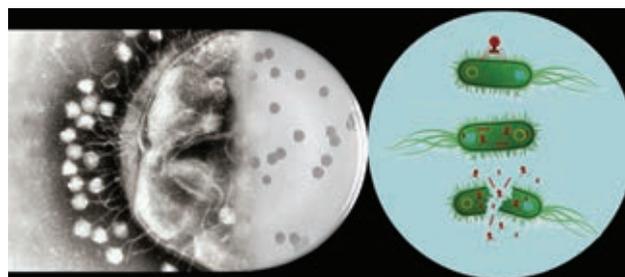


Figura 3: Micrografía electrónica de transmisión de múltiples bacteriófagos adheridos a una pared celular bacteriana y esquema Fago-bacteria. Aumento MET X200.000. Prof. G. Beards.

Entre los fagos más caracterizados, la gran mayoría tiene un solo genoma de DNA. Los fagos son los depredadores naturales de las bacterias, y cuando infectan a las células bacterianas, secuestran la maquinaria de la célula hospedera con un principio lítico (o virulento) para replicarse y destruir a hospedero bacteriano; por lo tanto, al mismo tiempo que producen progenie, matan a sus bacterias hospederas. La existencia de diversos fagos en la naturaleza proporciona un recurso valioso como agentes antibacterianos para el control de infecciones. Además, los investigadores ahora utilizan la tipificación de fagos para identificar los subtipos y la forma selectiva de las especies bacterianas. Los fagos tienen una estructura compuesta por proteínas que encapsulan un genoma de DNA o RNA. En promedio, los bacteriófagos miden entre 20 y 200 nanómetros (*Figura 3*).

LOS FAGOS PODRÍAN SER ÚTILES PARA COMBATIR INFECCIONES ORALES Y PERIODONTALES

Recientemente se han utilizado bacteriófagos para tratar infecciones de articulaciones protésicas y otras infecciones bacterianas. Los fagos son específicos, no tóxicos, se autoproliferan y pueden penetrar en el *biofilm* microbiano (acción específica que difícilmente logran los antisépticos y antibióticos). Hasta ahora se ha explorado una pequeña fracción de los fagos disponibles y sus lisinas. La actividad de los fagos debe explorarse en el contexto de multiespecie y probablemente en combinación con algún antimicrobiano. El uso de bacteriófagos para biocontrolar el *biofilm* microbiano en la cavidad oral es uno de los usos más prometedores, sabemos que las enfermedades del *biofilm* oral son altamente prevalentes y están relacionadas bidireccionalmente con la salud sistémica.

Actualmente se ha evaluado el uso de fagos y sus enzimas para la ingeniería del microbioma oral. Los *biofilms* orales causan las infecciones polimicrobianas más frecuentes, y el microbioma oral es uno de los hábitats asociados a enfermedades en el ser humano que encabezan múltiples líneas de investigación. Las bacterias orales, las arqueas, los virus, los hongos y los protozoos pueden residir y proliferar en el *biofilm*, que normalmente está regulado por variables como el flujo salival, las defensas inmunes del huésped y la calidad de la higiene bucal diaria. Los factores ambientales, como la dieta rica en carbohidratos, el tabaquismo, la quimioterapia o los tratamientos de radiación, y la genética del huésped, por ejemplo, los *single nucleotide polymorphism* (SNIPs) o polimorfismo de un solo nucleótido para el gen de lactoferrina (una proteína multifuncional con potencial para combatir la resistencia a los antibióticos), síndromes como el de Papillon-Lefèvre, pueden favorecer la expansión de los patógenos oportunistas para romper el equilibrio desde la salud oral hacia la disbiosis sistémica.

Dado que los bacteriófagos infectan selectivamente a las bacterias, tienen un enorme alcance para ser utilizados como estrategia terapéutica en la **periodontología traslacional**; recientemente, la terapia con fagos se ha utilizado con éxito para tratar infecciones sistémicas resistentes a los antibióticos. Su capacidad para disgregar a los *biofilms* favorece poder actuar contra los patógenos periodontales y los *biofilms* de la placa microbiana en la periodontitis. Las futuras investigaciones estarán centradas en la eficacia y seguridad del **fagoma oral** y la terapia de fagos en las nuevas modalidades en la terapia periodontal. Nuestra comprensión actual de los bacteriófagos y sus interacciones en el microbioma oral nos mantendrá

atentos por su potencial terapéutico en las enfermedades periodontales (Figura 4).

Fagoterapia en la actualidad: el descubrimiento de los fagos precedió al de los antibióticos y la resistencia a los antibióticos es un problema actual creciente. Los fagos ofrecen una alternativa prometedora, especialmente cuando las bacterias desarrollan resistencia a los antimicrobianos convencionales. Los fagos al ser depredadores naturales de las bacterias, se pueden movilizar dentro de las células bacterianas, inyectan su DNA y replicarse hasta que la bacteria estalla, liberando nuevas partículas virales que infectarán a otras bacterias (Figura 3). La fagoterapia tiene el potencial de cambiar los paradigmas en el tratamiento de las infecciones, especialmente en una era con aumento en el uso de dispositivos médicos y la creciente resistencia a los antibióticos.

Capítulo 4: el desafío ético. La integración de los **nanobots** en la práctica médica cotidiana estaba plagada de desafíos técnicos y éticos. La ética en el uso de nanobots se contemplaría en el campo de «**roboética**», refiriéndose a la moralidad de cómo los humanos diseñan, construyen y utilizan seres artificialmente inteligentes. La ética con robots atiende cómo los nanobots podrían beneficiar o dañar a los humanos bajo el principio de beneficencia y no maleficencia. La evidencia científica y los aspectos económicos son parte de la responsabilidad de su uso apegados en todo momento con nuestros valores humanos fundamentales. La investigación continúa para explorar su eficacia y seguridad en diferentes contextos clínicos.

Capítulo 5: el futuro de la curación. El viaje de estos médicos microscópicos estaba a punto de redefinir la curación. Las cirugías actuales tienden a ser mínimamente invasivas, y tanto las lesiones como las enfermedades se deben tratar con una mayor precisión; los tiempos de recuperación se han reducido a lo que eran antes. El futuro de la medicina no podrá continuar tratando sólo los síntomas o las secuelas, la prevención funciona con predicción. Y aún en el mismo proceso biológico de cicatrización, la reingeniería tisular contempla al mismo tejido en su proceso de reparación o regeneración. El viaje fantástico continúa, y la ciencia ficción se ha convertido en una realidad, incluso una realidad aumentada y realidad virtual.

LA REALIDAD AUMENTADA NO ESTÁ DISMINUIDA

Aunque el diseño de nanobots y bacteriófagos fue contemplado de forma aislada, actualmente con la investigación científica se diseña un **bacteriófago artificial** para

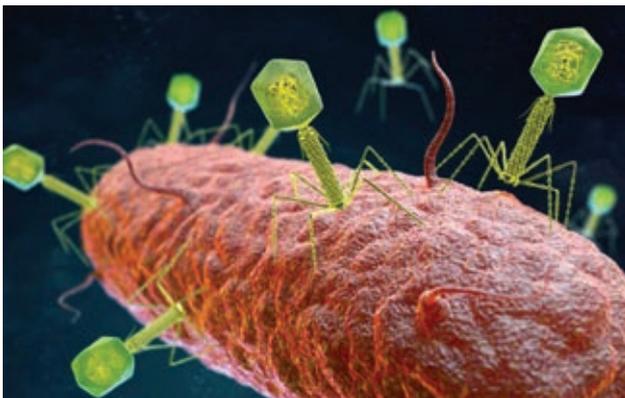


Figura 4: Bacteriófagos atacando unas bacterias. Credit: iLexx

el suministro de medicamentos, nutrientes, proteínas y otros tipos de moléculas, incluso modificaciones al DNA/RNA para tratar a las células enfermas o tejidos dañados. También se ha desarrollado un **cromosoma artificial bacteriano** (*bacterial artificial chromosome* o *BAC*) que es una molécula de DNA utilizada para clonar secuencias en las células bacterianas. De igual forma, existen **cromosomas artificiales de bacteriófagos** (*Chromosomes, artificial, P1 Bacteriophage*) que pueden transportar grandes cantidades (100-300 kilobases) de otras secuencias, para distintos usos en bioingeniería. Los diseños contemplan también la confrontación directa a bacterias patógenas dirigiéndose a la maquinaria de su citoplasma, traspasando su membrana celular a través de un poro de dicha membrana. Un bacteriófago artificial está basado en nanoestructuras de carbono y comprende un nanocontenedor de medicamentos, un canal de transporte de medicamentos y un pináculo junto con un arreglo de proteínas de enlace (*linkers*) con receptores de proteínas. La **biología sintética** permite una ingeniería eficiente del genoma del fago, los que tienen rango de hospedero sintonizable entregan una carga antimicrobiana útil que mejora la eficacia. En el futuro próximo, estaremos conociendo el desarrollo del **superfago vs superbacteria** guiado con enfoques computacionales de inteligencia artificial.

NUEVA GENERACIÓN DE ANTIBIÓTICOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Además de la bioingeniería con fagos, la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje profundo (*deep learning*) están revolucionando la medicina. La IA puede analizar una gran cantidad de datos clínicos, identificar patrones y ayudar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En la antibioticoterapia, la IA puede acelerar la búsqueda de nuevas formulaciones y predecir su eficacia contra bacterias resistentes. La combinación de fagoterapia y herramientas de IA podría ser una estrategia poderosa para combatir infecciones microbianas y en un futuro combatir y prevenir la resistencia bacteriana. Los avances en secuenciación genética e inteligencia artificial representan un significativo avance en la búsqueda del fago adecuado para cada tipo de infección, lo que haría que los tratamientos sean más predecibles.

La **robótica** y la **automatización biológica** pueden agilizar procedimientos médicos y odontológicos, las tecnologías de **realidad virtual y aumentada** mejoran la educación del paciente y la visualización del tratamiento. La IA en odontología promete avances significativos en el diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones

orales como la periodontitis. Además, su aplicación podría ayudar a comprender mejor la relación entre estas infecciones y estados de **disbiosis sistémica**.

La IA podría llevar a una mejor comprensión de las enfermedades en diferentes poblaciones y en individuos específicos mediante el análisis informático y la extrapolación de datos. Esto se traduciría en una **medicina de precisión**, considerando diferencias individuales como el **perfil genético y epigenético**, el estilo de vida, la nutrición y antecedentes familiares.

Los fagos a menudo viven en lugares sucios, como las aguas residuales, por lo que **los científicos primero deben aislarlos y purificarlos**. En el campo de las **StarUp**, compañías que se basan en las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), están ganando fuerza en los últimos años: la *Adaptive Phage Therapeutics, BiomX* <https://www.biomx.com/> están evaluando la inteligencia artificial para personalizar los tratamientos con bacteriófagos para diseñarlo a cada paciente. Otra *StarUp, AmpliPhi* <https://ampliPhi.io/about/> está utilizando la secuenciación del DNA para asegurarse de que no quede material genético errante de agentes patógenos potencialmente dañinos. Ya han desarrollado un **algoritmo de aprendizaje automático (*machine learning*) utilizando datos de los genomas de los fagos y las bacterias**. Resumiendo, los investigadores están entrenando al sistema bioinformático para que distingan qué bacteriófagos infectan a cada cepa bacteriana específica. Según la *MIT Technology Review* <https://www.technologyreview.com/>, si estos nuevos enfoques funcionan, **la terapia con virus bacteriófagos podría convertirse en el tratamiento principal contra las infecciones bacterianas**. Estas empresas están planificando ensayos clínicos para evaluar si sus terapias son mejores que los antibióticos actuales para derrotar a las bacterias patógenas. Los primeros resultados de estos estudios podrían conocerse este mismo año.

En este editorial hemos logrado tener un viaje en 3C, pasando por la ciencia ficción, la ciencia básica y la **ciencia translacional**. En este viaje hemos visto el traslado de los conocimientos de las ciencias básicas a la búsqueda de las intervenciones terapéuticas con precisión, y con la visión de acciones preventivas eficaces para llegar a una medicina personalizada, donde finalmente los nuevos conocimientos y la práctica clínica basada en la evidencia permitirán que la ciencia redunde significativamente en beneficio de los pacientes.

Correspondencia:

Agustín Zerón

E-mail: periodontologia@hotmail.com