

Recibido: 22.01.2018 | Aceptado: 23.02.2018

Palabras clave: Bionanotecnología, cáncer, inteligencia artificial, nanopartículas de plata y redes neuronales artificiales.

La inteligencia artificial y la nanotecnología para combatir el cáncer



DORA LUZ FLORES GUTIÉRREZ

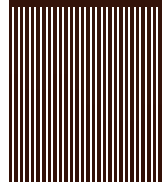
dflores@uabc.edu.mx

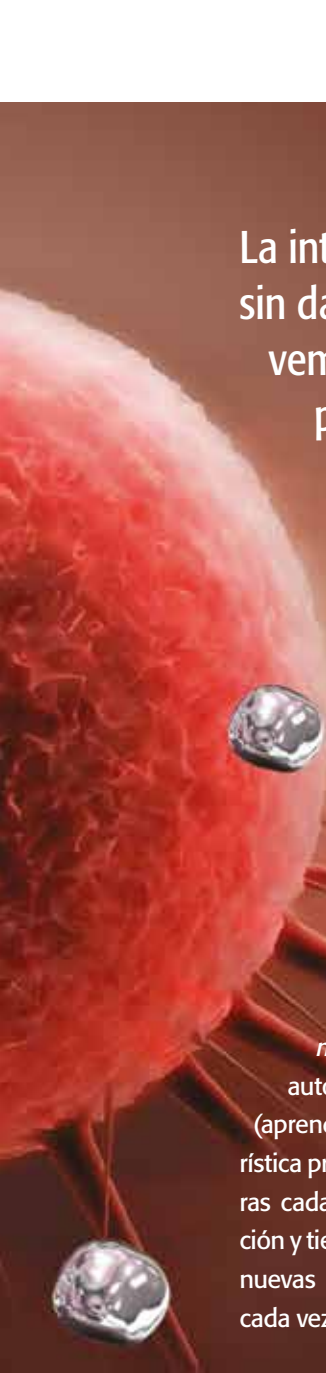
FIAD-UABC

KARLA OYUKY JUÁREZ MORENO

kjuarez@cnyunam.mx

CNYN-UNAM





La inteligencia artificial está presente en nuestra vida cotidiana, a veces sin darnos cuenta; por ejemplo, cuando utilizamos el teléfono celular, vemos la televisión, escuchamos canciones en Spotify o compramos por internet; detrás de éstas y otras actividades se llevan a cabo procesos computacionales que nos sugieren realizar tareas cada vez más específicas y acertadas. Te has preguntado ¿cómo sabe Facebook que en esta foto salgo yo, mi hermano o mi mascota?, es porque con toda la información que tiene de tu perfil puede identificar a cada persona o mascota, claro, a veces se equivoca.

Estos procesos son identificados como aprendizaje de computadora, algunos autores le llaman, *machine learning* (aprendizaje automatizado) o *deep learning* (aprendizaje profundo) y la característica principal es que las computadoras cada vez reciben mayor información y tienen la capacidad de aprender nuevas habilidades y dar respuestas cada vez más rápidas y acertadas.

La inteligencia artificial en grandes proyectos actuales

Algunas aplicaciones de la inteligencia artificial son, por ejemplo, los automóviles sin conductor, los robots que mantienen conversaciones de forma “natural” con un ser humano, la investigación sobre cómo se forma y desarrolla el cáncer, entre muchos otros.

Grandes compañías, como Google, utilizan el aprendizaje automatiza-

do para varios proyectos, por ejemplo: para organizar las fotos que tenemos en el celular, computadora o tableta, sin necesidad de haberlas etiquetado, podemos buscar una palabra específica y los algoritmos arrojarán un conjunto de fotografías relacionadas con ella.

Gracias a los datos que se colectan diariamente por los usuarios y la aplicación Waze, los algoritmos de inteligencia artificial pueden ofrecer a los usuarios rutas menos congestionadas en tiempo real y ubicar lugares para estacionar su automóvil.

IBM también ha apostado por la inteligencia artificial para apoyar la toma de decisiones en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, a partir del reconocimiento de imágenes medicas; al igual que la iniciativa Kaggle (<https://www.kaggle.com/>) que concentra el mayor número de datos científicos del mundo y proce-

sa información proveniente de pacientes para ayudar a entender a los médicos algunas enfermedades y, de esta forma, brindar el tratamiento más adecuado.

El cáncer y su importancia como enfermedad mundial

La Organización Mundial de la Salud ha declarado al cáncer como un problema de salud mundial, ya que es una de las principales enfermedades no infecciosas que ocasiona más muertes en el mundo. En el sexo femenino, el cáncer de mama es el más común, pues afecta a 1.38 millones de mujeres al año (Ferlay *et al.*, 2008).

Uno de los tratamientos convencionales para el cáncer es la quimioterapia, sin embargo, ocasiona graves efectos secundarios en los pacientes como la caída del cabello, adelgazamiento de la piel, irritación en las mucosas y otros efectos adversos que deterioran aún más la salud del paciente. A estos síntomas se les conoce como citotoxicidad (toxicidad de las células) y genotoxicidad (daño al material genético o ADN de las células). Un inconveniente de un tratamiento por quimioterapia prolongado es que los pacientes pueden desarrollar resistencia a diversos fármacos anticancerígenos, lo que ocasiona que sean costosos e inefectivos.

Por ello, es necesario desarrollar nuevos tratamientos que superen la inespecificidad y los efectos secundarios de la quimioterapia, pero ¿cómo puede lograrse? Diseñando fármacos que actúen de forma específica en las células de cáncer. O bien, si éstos fármacos no son específicos, que entonces ocasionen el menor daño posible a las células sanas que rodean al tumor, para que de esta forma se reduzcan los efectos secundarios tóxicos.



Los procesos de aprendizaje de computadoras se conocen como *machine learning* o *deep learning*

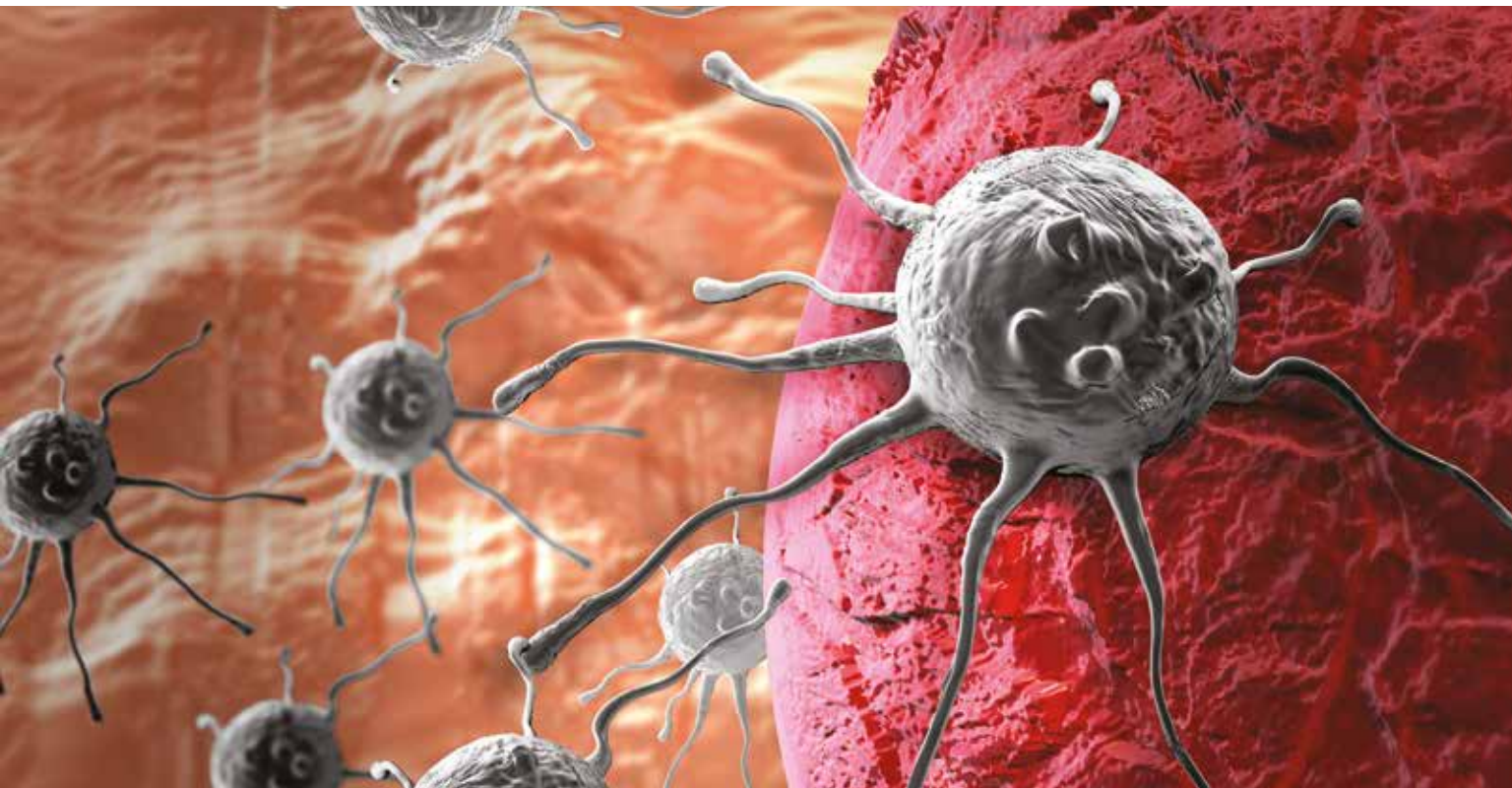
En ese sentido, la nanotecnología surge como una solución al ser un área de investigación y desarrollo prometedora para la obtención de nuevos y mejores agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer, pero ¿qué es la nanotecnología?

La nanotecnología, el futuro que ya llegó

La nanotecnología es conocida como la revolución industrial del siglo XXI, o “el futuro que ya llegó”. Esto se debe a que es una de las tecnologías más prometedoras y con grandes impactos en diversos ámbitos de la industria y la medicina. Se basa en el estudio, síntesis y modificación de materiales a escalas nanométricas (1-100 nm), a los que se les conoce como nanomateriales.

Las ventajas de los nanomateriales es que debido a su tamaño poseen propiedades fisicoquímicas únicas, por ejemplo: mayor área superficial, alta reactividad química, fácil penetración en los tejidos y una baja respuesta inmunológica por parte del sistema biológico, de ahí su importancia en el área biomédica.

Las nanopartículas de plata (AgNP) son uno de los nanomateriales más utilizados en la biomedicina (Ge *et al.*, 2014). Esto se debe a sus excelentes propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antiinflamatorias que han sido estudiadas extensivamente (Lara *et al.*, 2011). Diversos estudios *in vitro* han demostrado que las AgNP tienen un efecto anticancerígeno en diferentes tipos de células de cáncer debido a mecanismos de estrés oxidativo, lo que provoca la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y una muerte celular programada (AshaRani *et al.*, 2009).



Las nanopartículas de plata como agentes anticancerígenos

Al trabajar en conjunto con la Red Internacional de Bionanotecnología del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) se han sintetizado AgNP y recientemente reportamos como parte del proyecto Conacyt No. 269071 “Evaluación de la toxicidad de nanomateriales para su aplicación en biomedicina y bionanotecnología”, que la principal diferencia respecto a otras formulaciones existentes es la ausencia de daño genotóxico (daño al ADN) en líneas celulares de cáncer de mama y cervicouterino a concentraciones terapéuticas (Juárez-Moreno *et al.*, 2016). El daño genotóxico es el efecto de agentes químicos o físicos en el material genético, este efecto puede ser una alteración (mutación) o una aberración (por ejemplo ruptura, deleción, etcétera) del material genético de la célula. Las principales repercusiones del daño genotóxico es

que puede ser uno de los factores de muerte celular. Existen daños genotóxicos que pueden ser reversibles, cuando es posible reparar el material genético de la células, e irreversibles en donde el daño es tanto que la célula puede morir o bien tener grandes mutaciones que comprometan su función e integridad.

Esto es un hecho muy importante debido a que los tratamientos convencionales de quimioterapia son conocidos por generar graves daños al material genético de las células. Además, los tratamientos por quimioterapia no distinguen entre las células cancerígenas y aquellas que no lo son, por lo que al inducir grandes daños al ADN se corre el riesgo de provocar mutaciones en las células sanas, lo que en un futuro pudiera derivar en el desarrollo de otro tipo de enfermedades.

Por ello, nuestro descubrimiento tiene un impacto biomédico importante, al

ser el primer nanomaterial que actúa como un agente antiproliferativo —es un agente químico que impide la duplicación, crecimiento o proliferación de las células cancerígenas, y que son comúnmente utilizados en la terapia química contra el cáncer (llamada de forma general como quimioterapia)— que al mismo tiempo, no daña el material genético de las células. Cabe mencionar que este tipo de AgNP desarrolladas por la Red Internacional de Bionanotecnología cuentan con certificados internacionales para su uso veterinario y en cirugía en humanos, además se envió el 27 de febrero de 2017 una solicitud de patente al Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) (Juárez-Moreno *et al.*, 2016), la cual está en trámite.

La unión de la inteligencia artificial y la nanotecnología

Al conocer las extensas aplicaciones de la inteligencia artificial para el reconocimiento de datos y el aprendizaje de computadora, se decidió unir estas dos tecnologías del siglo XXI.

Para ello, utilizamos las herramientas de la inteligencia artificial, como las redes neuronales artificiales (RNA), las cuales se han utilizado en otras investigaciones para llevar a cabo predicciones y/o clasificaciones a partir de información proveniente de pacientes. La función principal de las RNA es imitar el comportamiento del cerebro humano para dar respuesta a estímulos recibidos por los diferentes sensores. Las RNA tienen como unidad básica el perceptrón, elemento que tiene varias entradas con un peso cada una; al sumarse las entradas multiplicadas por sus pesos, ofrece una salida. En nuestro caso, las entradas representan la concentración de AgNP y la salida simboliza la viabilidad de las células de cáncer; esto puede observarse gráficamente en la figura 1.

El fin de conjuntar la inteligencia artificial y la nanotecnología es utilizar datos calculados de viabilidad de dos líneas celulares, así disminuirá el tiempo y costo de los experimentos necesarios

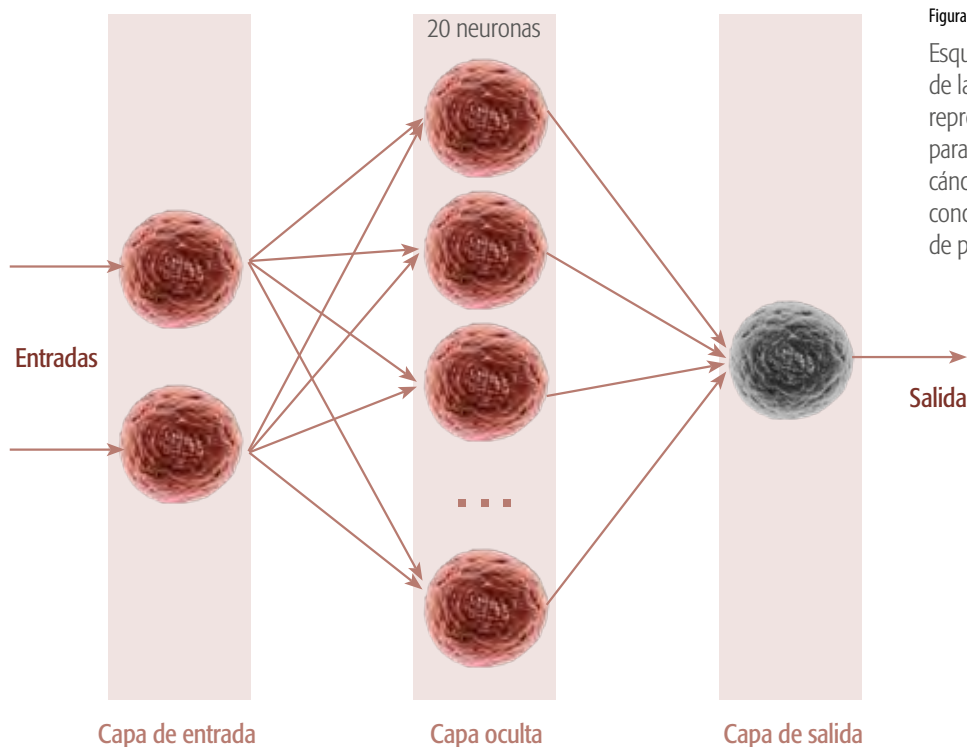


Figura 1.

Esquema de la configuración de la red neuronal artificial que representa el modelo de predicción para la viabilidad de células de cáncer (salida) con diferentes concentraciones de nanopartículas de plata (entrada).



Tabla 1.

Modelo	MCF-7			MDA-MB-231		
	MSE	R ₂	R ₂ ajustado	MSE	R ₂	R ₂ ajustado
Lineal	69.1254	0.8445	0.8408	100.7732	0.8368	0.8310
Polinomial	58.3903	0.8687	0.8655	65.1431	0.8945	0.8908
Red neuronal	41.5752	0.9065	0.9043	13.1141	0.9787	0.9780

MSE: Error estándar medio

Resultados de los modelos de predicción de la viabilidad de las dos líneas celulares de cáncer de mama: MCF-7 y MDA-MB-231 en presencia de los tratamientos con AgNP.

para determinar las concentraciones efectivas de las AgNP que ocasionan el mejor efecto de muerte de las células de cáncer.

Para ello se estudiaron dos tipos de cáncer de mama: la línea celular MCF-7 representa un tipo de cáncer conocido como hormo-dependiente, el cual es uno de los más comunes, mientras que a las células MDA-MB-231 se les conoce como cáncer de mama triple-negativo y se caracteriza porque no responde a los tratamientos con hormonas y es altamente invasivo y metastásico (se refiere a la capacidad de las células cancerígenas de invadir órganos o tejidos diferentes al lugar en donde se inició el cáncer).

Se utilizaron los datos calculados de la viabilidad de las dos líneas celulares: MCF-7 y MDA-MB-231. Se comparó la cantidad de muerte celular provocada por diferentes concentraciones de las AgNP 0, 2.5, 3.5, 4.5 y 5 microgramos por mililitro (µg/mL). Como salida de los datos, se obtuvieron las mediciones de la viabilidad celular o el porcentaje de células vivas.

En la investigación se realizaron tres tipos de modelos de predicción: 1) regresión lineal, 2) regresión polinomial y 3) redes neuronales artificiales. Para los tres modelos se utilizaron como entradas las concentraciones de AgNP y como salida la viabilidad celular. Para

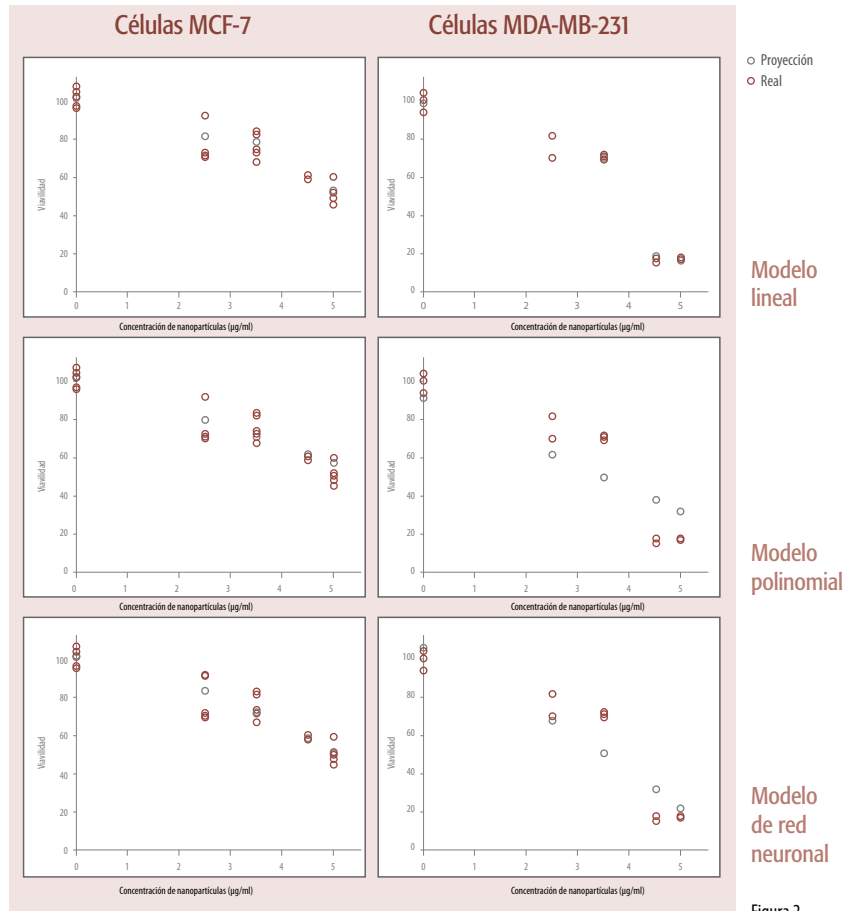


Figura 2.

Comparación de los modelos de predicción para la viabilidad de las líneas celulares de cáncer de mama hormo-dependiente MCF-7 y triple-negativo MDA-MB-231, en presencia de diferentes concentraciones de AgNP. En rojo se muestran los valores de viabilidad celular obtenidos (real) y en azul los generados por el modelo de predicción.

el modelo de regresión polinomial se utilizó un polinomio de segundo orden, es decir, una función como $f(x) = ax^2 + bx + c$ donde la variable x representa la concentración de AgNP y a , b y c son constantes; para la red neuronal se utilizó una configuración de tres capas: la de entrada, la de sa-



**DORA
LUZ FLORES**

Doctora en Ciencias por la Universidad Autónoma de Baja California, de donde es profesora de tiempo completo. Trabaja en el proyecto "Modelos predictivos para síntesis de nanomateriales con aplicaciones biomédicas".



lida y la oculta, en ésta se definieron 20 neuronas (variables locales a la red neuronal) como conectores entre las capas de entrada y salida.

Como se observa en la tabla 1, el modelo con redes neuronales tuvo mejores resultados en sus estadísticas, por lo tanto se tiene un mejor modelo de regresión con capacidad para predecir otros valores de entrada. También es importante destacar que en ambas líneas celulares el mejor método fueron las redes neuronales, seguido por el modelo polinomial y por último el modelo lineal. Aún así puede verse que la exactitud no es muy alta debido a la diferencia de valores reales para un mismo tratamiento, por lo que una predicción 100 por ciento correcta es difícil de lograr.

En la figura 2 puede verse que los valores obtenidos mediante los modelos de predicción tanto para la línea celular MCF-7 como para la MDA-MB-231 son muy cercanos a los valores reales obtenidos en el laboratorio. Por ello, a través del uso de estos modelos es posible predecir el comportamiento de la viabilidad celular bajo un esquema de tratamientos de AgNP y, por lo tanto, establecer de forma concreta el número de concentraciones de AgNP que se requiere evaluar para obtener datos estadísticamente significativos.

Las técnicas de *machine learning* se han usado desde hace muchos años por su poder predictivo, actualmente son muy utilizadas para el estudio y predicción de comportamientos en sistemas biológicos y, aunque son estructuras sencillas, su poder predictivo depende de la naturaleza de los datos,

es decir, de qué manera se almacenan y las unidades de medida para cada uno de ellos, así como la cantidad de datos; y de la robustez del modelo, cuántas capas ocultas se utilizan y cuántas neuronas por cada capa oculta se definen.

Es así como con este y otros experimentos, cuyos resultados estamos preparando para su publicación, vemos cómo la inteligencia artificial optimiza el diseño experimental y es capaz de predecir con gran exactitud el comportamiento de las células bajo condiciones de laboratorio. Con ello ha logrado diseñarse inteligentemente los experimentos para este y otros proyectos de investigación y evaluar su validez de poder predictivo de estos modelos en el laboratorio. Así, no sólo reducimos el tiempo dedicado a la implementación de los análisis en el laboratorio, sino los recursos humanos y monetarios dedicados al mismo. **IP**

Referencias bibliográficas:

- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127, pp. 2893-2917.
- Ge, L., Li, Q., Wang, M. et al. (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *International Journal of Nanomedicine*, 9, pp. 2399-2407.
- Lara, H. H., Garza-Treviño, E. N., Ixtapan-Turrent, L., et al. (2011). Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology*, 9(30).
- AshaRani, P. V., Low Kah Mun, G., Hande, M. P. et al. (2009). Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells. *ACS Nano*, 3, pp. 279-290.
- Juárez Moreno, K., González, E. B., Girón Vázquez, N., et al. (2016). Comparison of cytotoxicity and genotoxicity effects of silver nanoparticles on human cervix and breast cancer cell lines. *Human & Experimental Toxicology*, pp. 1-18.