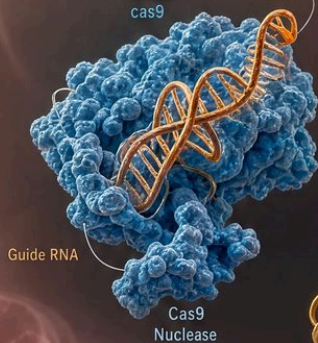
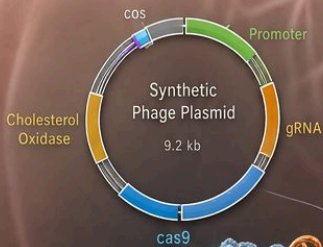


PHAGE THERAPY

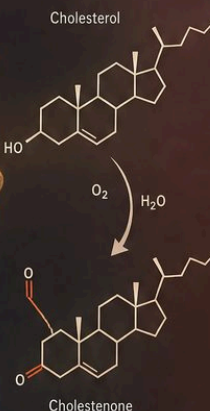
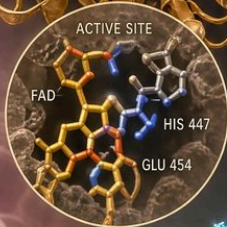
FOR LATENT TUBERCULOSIS

ENGINEERING ENZYMES.
TARGETING PERSISTENCE.

GENETIC ENGINEERING CRISPR-Cas SYSTEM



ENGINEERED ENZYME CHOLESTEROL OXIDASE



IMMUNE PERIMETER

Cytokines
Immune cells
Fibrous barrier

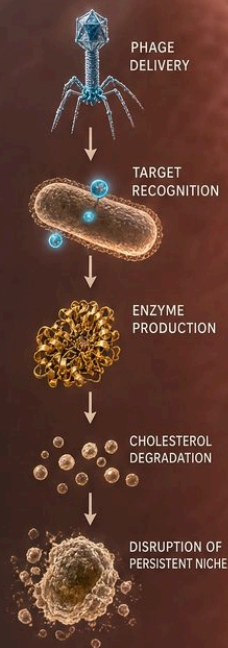
TRANSITION ZONE

Hypoxic niche
Stress response
Drug tolerance

LIPID-RICH CORE

Cholesterol
Persistent *M. tb*
Metabolic dormancy

THERAPEUTIC MECHANISM



TOWARD A CURE

Combining synthetic biology and phage therapy to eliminate persistent *Mycobacterium tuberculosis* in its protected niche.



Prospecto 3: Tuberculosis Latente (Enfermedad Crónica Transmisible)

Título del Proyecto: Erradicación del Reservorio de Tuberculosis mediante la Interrupción del Metabolismo del Colesterol del Granuloma con Bacteriófagos de Ingeniería.

Análisis del Fallo Actual: La tuberculosis latente afecta a casi un cuarto de la población mundial. El tratamiento actual (isoniazida por 6-9 meses) es largo, con baja adherencia y riesgo de hepatotoxicidad. Fracasa en erradicar completamente los reservorios porque la *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) se esconde dentro de una estructura llamada granuloma, en un estado metabólico latente y no replicativo, haciéndola resistente a los antibióticos que atacan la replicación. El fallo es usar armas diseñadas para bacterias en crecimiento contra una bacteria que está "durmiendo" en una fortaleza biológica.

Hipótesis Disruptiva (Lógica): La Mtb dentro del granuloma no está completamente inerte. Ha secuestrado el metabolismo del huésped y sobrevive alimentándose de lípidos, específicamente del colesterol. Su persistencia depende de esta dieta lipídica. Si podemos cortar su "línea de suministro" o interferir con su capacidad para usar el colesterol, el bacilo morirá de inanición sin necesidad de antibióticos tradicionales.

Propuesta de Tratamiento (No Evaluada): Utilizar bacteriófagos (virus que infectan bacterias) como "misiles biológicos de precisión".

Selección y Modificación del Fago: Identificar un fago que infecte eficientemente a la Mtb (ej., fago TM4). Ingeniería Genética del Fago (CRISPR-Cas en fagos): Modificar el genoma del fago para que, al infectar a la Mtb, no la destruya inmediatamente. En su

lugar, el fago insertará un circuito genético sintético que sobre-exprese una enzima específica. Target Terapéutico: La enzima introducida será una colesterol oxidasa altamente potente. Esta enzima cataliza la degradación del colesterol, la fuente de alimento de la Mtb latente. Resultado Esperado: Los fagos modificados son administrados (posiblemente vía nebulizada). Penetran los granulomas e infectan a las Mtb latentes. Dentro de la bacteria, el fago produce la colesterol oxidasa, destruyendo la fuente de alimento del bacilo desde adentro. La Mtb, incapaz de mantener su estado latente, muere de inanición. Sería un tratamiento corto, altamente específico (los fagos no afectan células humanas) y efectivo contra las bacterias resistentes y no replicativas.

Aviso: documento de divulgación científica e hipótesis de investigación del Dr. Alexander Figueredo. No describe tratamientos disponibles ni constituye consejo médico individual. Consulta siempre a tu médico.