

per a **vèncer** la

revista de l'associació catalana de **fibrosi quística**



Nuevos tiempos para la Fibrosis Quística

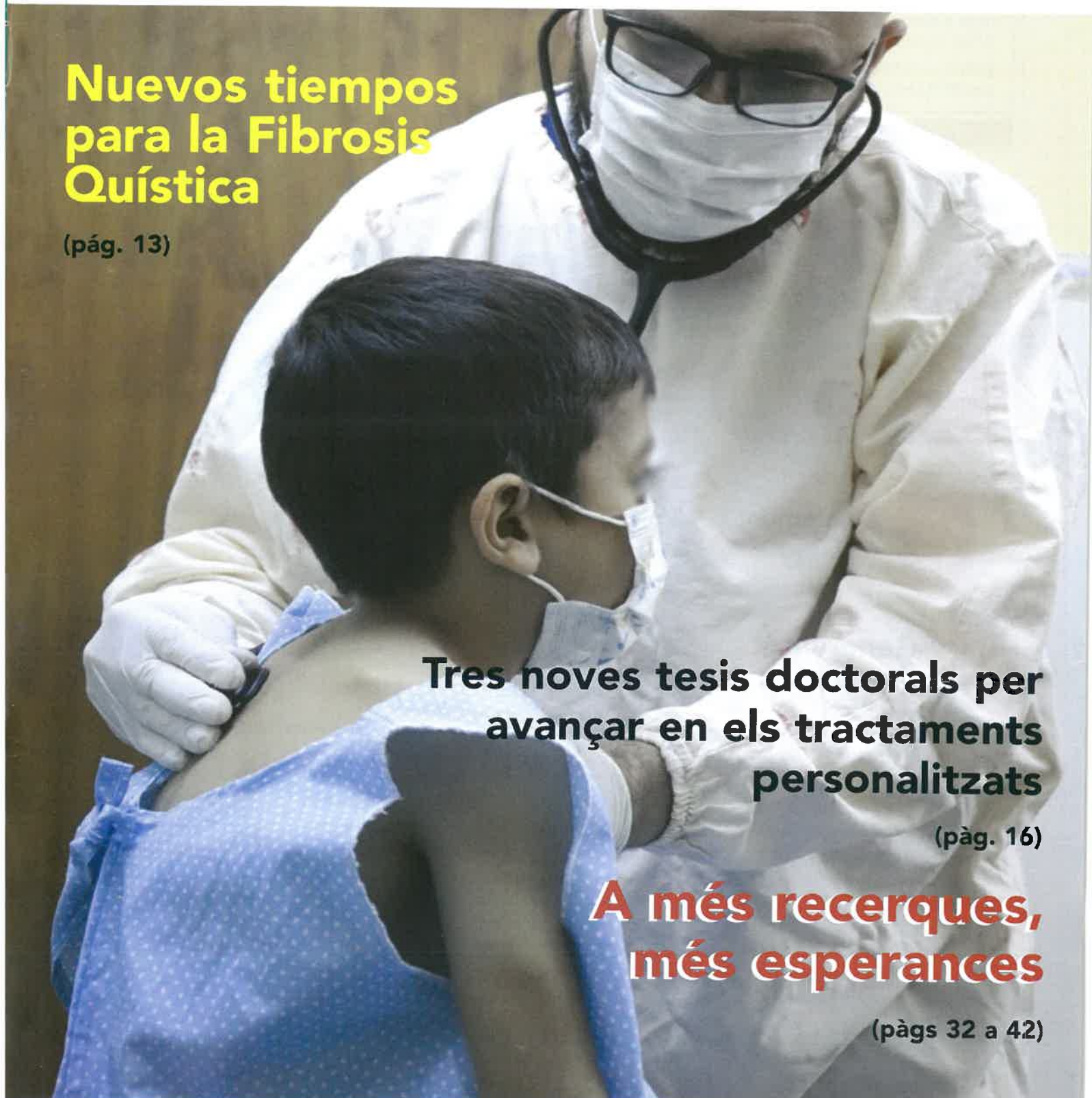
(pág. 13)

**Tres noves tesis doctorals per
avançar en els tractaments
personalitzats**

(pàg. 16)

**A més recerques,
més esperances**

(pàgs 32 a 42)



Terapia antimicrobiana con fagos ¿realidad o ficción?

Ángela Martínez

Bacterial Infections: Antimicrobial Therapies group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain.

Dr. Eduard Torrents

Bacterial Infections: Antimicrobial Therapies group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain.

Microbiology Section, Department of Genetics, Microbiology, and Statistics, Biology Faculty, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Los antibióticos han supuesto uno de los mayores descubrimientos de la medicina moderna. Sin embargo, las bacterias patógenas presentan una gran versatilidad funcional y genética que les permite poder escapar fácilmente de las terapias antimicrobianas actuales, suponiendo un riesgo para la salud de muchos pacientes con diversas patologías de base. Por ello, otros tratamientos totalmente diferentes, como la **terapia fágica o fagoterapia** suponen un esperanzador avance de cara a combatir dichas infecciones.

Los bacteriófagos o fagos son virus que tienen la capacidad de atacar específicamente a las bacterias, o sea que no pueden invadir nuestras células como lo harían otro tipo de virus como el del SARS-Cov2 o citomegalovirus, etc. Se cree que hay 10 veces más

fagos (se estima alrededor de 10^{31} partículas fágicas sobre la Tierra) que bacterias, por lo que su función en el ecosistema no es menospreciable.

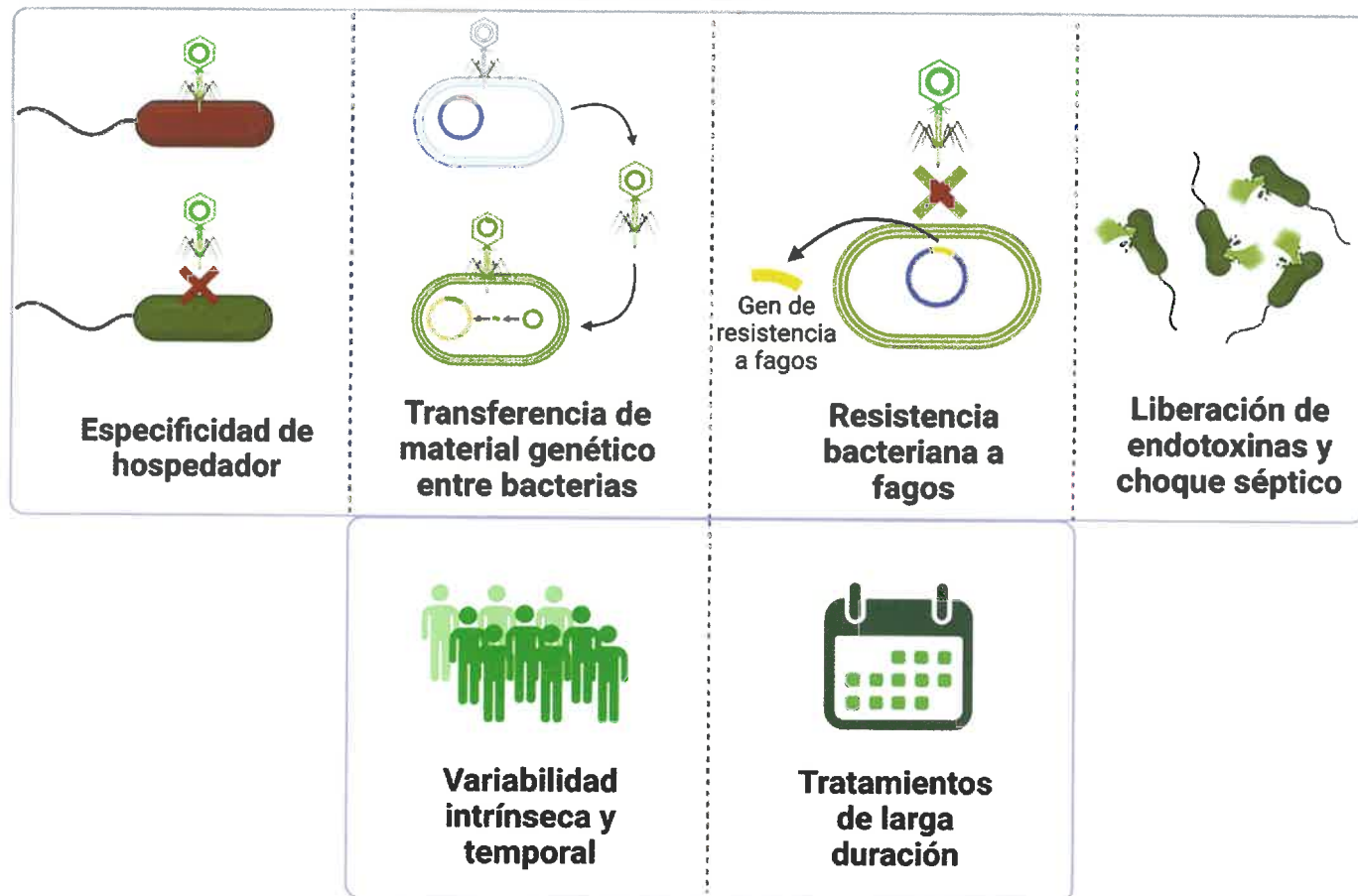
La fagoterapia, que se aprovecha de esta capacidad inherente de los fagos para combatir infecciones bacterianas, se lleva utilizando desde principios del siglo pasado, pero la aparición

de la penicilina y posteriores antibióticos la relegó a un segundo plano. Sin embargo, debido al creciente aumento de las resistencias a los antimicrobianos, la terapia fágica ha vuelto a suponer una prometedora terapia para pacientes que no responden a los antibióticos y están infectados por bacterias que son resistentes a todas las armas quimioterapéuticas de las que disponemos.

Los bacteriófagos o fagos-virus son un recurso útil para combatir infecciones bacterianas, por la resistencia de las bacterias a los antibióticos

Sin embargo, la fagoterapia no está libre de desventajas o problemáticas (**figura 1**). Una de las principales desventajas es que los virus son muy específicos de bacterias o géneros bacterianos concretos, por tanto, para su utilización en terapia fágica es imprescindible conocer el microorganismo que está generando la infección en dicho paciente a nivel muy específico de cepa. Otra de

Figura 1. Desventajas que supone la terapia con fagos.



las desventajas, es que los fagos son capaces de transferir ADN (material genético) entre bacterias, pudiendo transferir resistencias a quimioterápicos entre ellas. Pese a estos dos fenómenos, tanto el avance en tecnologías de identificación de especies bacterianas y modificación de fagos, como la posibilidad de llevar a cabo una terapia basada en combinados de fagos, permiten resolver estas desventajas.

Otro de los mayores problemas que el empleo de fagos plantea es que hay bacterias que presentan mecanismos de resistencia a dichos fagos, tal y como ocurre con las resistencias a

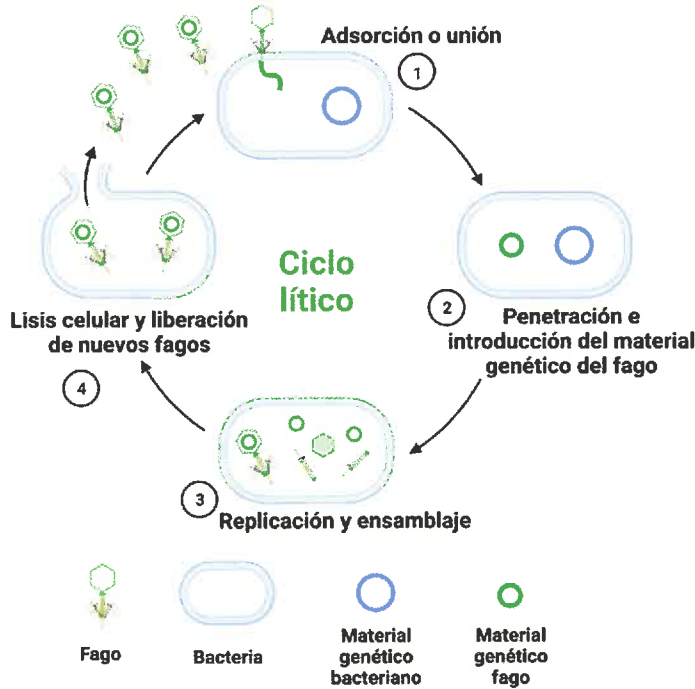
los antimicrobianos (ver figura 1). Sin embargo, actualmente también se está investigando el empleo de la terapia fágica de manera conjunta con los antimicrobianos ya existentes actualmente. De hecho, se ha observado cómo dicha terapia combinada, reduce la aparición de resistencia a fagos y bacterias resistentes a antimicrobianos.

Recientemente se ha publicado el caso de una paciente con una fractura infectada por *Klebsiella pneumoniae* que fue tratada fallidamente durante más de 700 días con terapia antibiótica y que una vez se procedió a la terapia combinada con un bacte-

riófago y 3 antibióticos, pudo mejorar su condición y recuperarse. En otro caso publicado en mayo del 2022, una persona con fibrosis quística que sufría una infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus* fue tratada con dos fagos específicos para micobacterias durante un año, permitiendo así el posterior trasplante pulmonar y la eliminación de la bacteria patógena.

Una de las mayores preocupaciones al respecto de la terapia fágica es que, una vez los fagos han lisado las bacterias, los componentes celulares de estas se liberan al exterior. Uno de los componentes que encontramos es el

Figura 2. Ciclo de vida de un bacteriófago o fago.



LPS o lipopolisacárido que es una endotoxina que puede producir choque séptico. Sin embargo, se estima que la liberación de endotoxinas debida al efecto de los fagos es menor que en el caso de algunos antibióticos utilizados actualmente y, por tanto, existe menor probabilidad de choque séptico (ver figura 1).

Otro inconveniente es que, el buen resultado del uso de la fagoterapia depende del momento de administración y del paciente, ya que no todos los pacientes con infecciones crónicas responden y se recuperan de la misma manera después del tratamiento. Además, son tratamientos planteados para larga duración.

Actualmente, aún hay muchas incógnitas al respecto sobre la

dosis y ruta de administración, por lo que quedan por esclarecer muchos detalles antes de que la fagoterapia sea una terapia alternativa a los antibióticos actualmente utilizados.

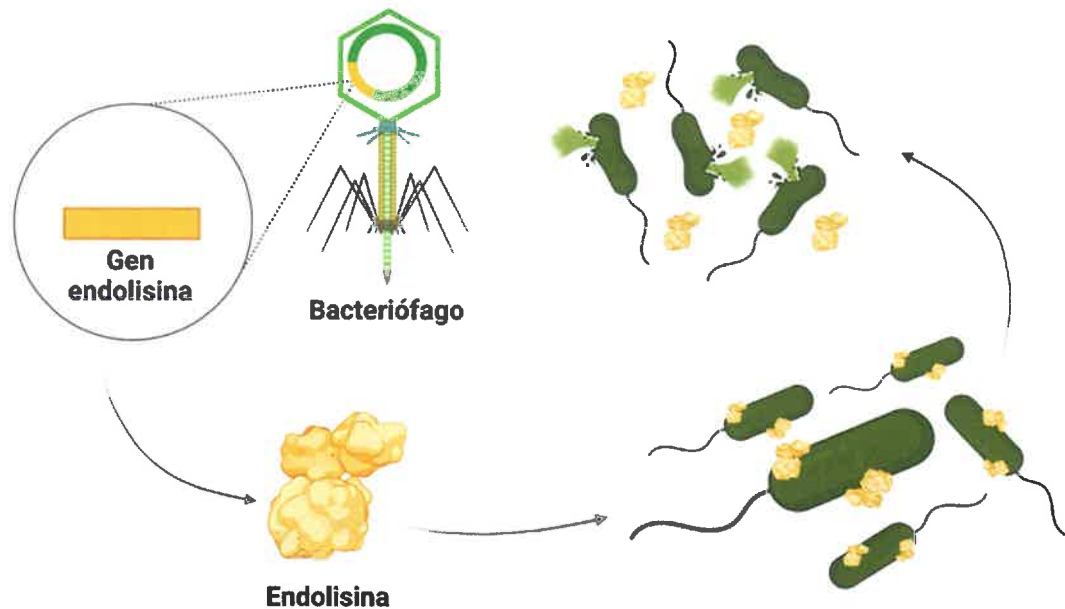
Los fagos virulentos o fagos líticos son fagos capaces de multiplicarse dentro de las bacterias y lisarlas al final de su ciclo (figura 2). Su ciclo se corresponde de diversas fases. La primera, la adsorción o unión, es la fase más importante ya que requiere un reconocimiento específico entre el fago y la bacteria. Seguidamente, el fago introduce su material genético dentro de la bacteria (fase de penetración) a partir del cual podrá generar nuevos fagos en la fase de replicación y ensamblaje. Finalmente, los fagos formados dentro de la bacteria son capaces de lisarla y poder salir,

El trabajo del IBEC se dirige a usar las endolisinas como un método nuevo de lisar las bacterias sin que se reconozcan específicamente virus y bacterias

pudiendo infectar más bacterias vecinas. Dicha lisis es capaz de producirse gracias a un grupo de enzimas que presentan estos fagos: las **endolisinas**. Las endolisinas permiten hidrolizar la pared celular de las bacterias y subsiguientemente permiten la liberación de las nuevas partículas fágicas formadas durante su ciclo.

En el grupo de investigación de **Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT)** del **Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)**, en nuestro afán por buscar nuevas terapias antimicrobianas eficaces y con recorrido clínico, estamos investigando el uso de la terapia fágica para poder combatir las infecciones bacterianas resistentes a todos los antibióticos actuales. Nuestra investigación no pretende replicar o hacer el mismo trabajo que se ha estado realizando hasta el momento, sino que pretende ir más allá del conocimiento actual y utilizar una terapia que evite todos los problemas que presenta el uso de la fagoterapia en estos momentos. Nuestra estrategia es

Figura 3. Terapia antimicrobiana basada en endolisinas.



utilizar específicamente las endolisinas, previamente comentadas, con el objetivo de emplearlas de manera independiente al fago y así poder lisar las bacterias patógenas sin la necesidad de tener un reconocimiento específico entre el fago y la bacteria (figura 3). De esta manera, una única enzima o la combinación de ellas, podrán eliminar la infección sin la necesidad de tener o aislar un fago específico.

Concretamente, lo que hemos hecho en el laboratorio hasta el momento, es aislar más de 200 fagos a partir de muestras ambientales y de muestras humanas como, por ejemplo, de diferentes esputos suministrados por personas con FQ. Estos fagos tienen la capacidad de infectar diferentes cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*,

Mycobacterium abscessus, *Escherichia coli*, *Burkholderia cenocepacia*, etc. Muchas de estas cepas, de gran importancia en la FQ.

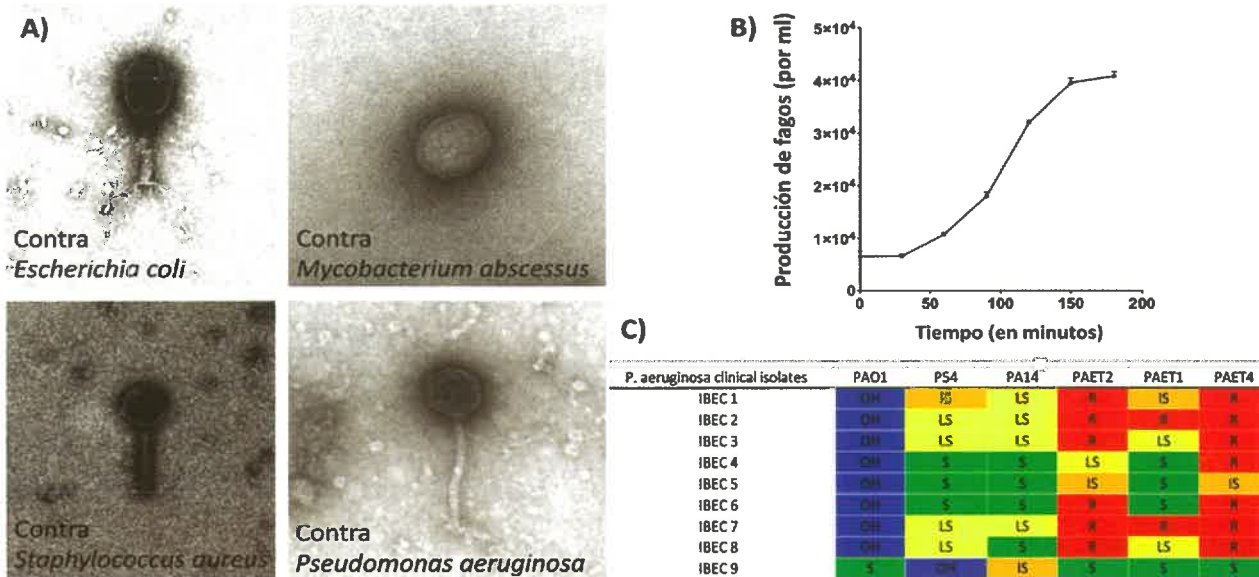
Durante este proceso de investigación, hemos caracterizado su estructura vírica para determinar la familia de fagos a la que pertenecen mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), su ciclo de infección en cada una

Se han aislado más de 200 fagos muy importantes para la FQ y se ha caracterizado su estructura vírica para determinar la familia y su ciclo de infección

de las diferentes bacterias y su capacidad de infección cruzada estudiado en diferentes cepas de una misma especie bacteriana (figura 4). Hay que mencionar y destacar, como ya se ha dicho previamente, que la infección de un fago es específica de una cepa determinada, por lo tanto, a título de ejemplo, tener un fago que ataque a la *Pseudomonas aeruginosa* de un paciente, no significa que este pueda funcionar para otro paciente infectado por la misma bacteria *Pseudomonas*. De hecho, esto supone una de las mayores limitaciones a la hora de utilizar la terapia fágica.

En este punto, se han escogido unos 80 fagos que han demostrado tener una capacidad muy alta para destruir a las bacterias (fagos virulentos) y se han enviado a la Universidad de Northumbria en Newcastle

Figura 4. Trabajo experimental en el grupo de Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT) del Instituto de Bioingeniería de Catalunya (IBEC). A) Imágenes de microscopio electrónico de transmisión de diferentes bacteriófagos, B) Producción de fagos durante la infección en *Pseudomonas aeruginosa*. C) Ejemplo de reactividad cruzada de fagos aislados en diferentes cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.



(Inglaterra) para secuenciar su genoma. Ahora mismo estamos esperando la secuenciación de estos genomas y a partir de ahora tendremos que identificar sus endolisinas para poder trabajar con ellas desde el punto de vista

de toxicidad, actividad y eficacia, en modelos animales que simulen infecciones bacterianas crónicas.

Dado el preocupante contexto actual, la comunidad científica debe explorar otras vías alternati-

vas a las terapias antimicrobianas utilizadas hasta ahora, y el uso de endolisinas de fagos puede ser, sin ninguna duda, una vía a seguir explorando.



GRÀCIES
GRACIAS

