

Virus per a tractar infeccions bacterianes

Els virus bacteriòfags podrien substituir els antibiòtics davant l'emergència actual de les resistències bacterianes

Cristina Cantalops Vilà



La imatge de la dreta no es tracta d'una estranya aranya de la selva amazònica profunda. Tampoc d'un nanorobot ni d'un alienígena de la última pel·lícula de ciència ficció. Es tracta d'un virus, en concret, d'un bacteriòfag, i la seva mida extremadament petita (unes 100 vegades menor que una cèl·lula humana!) fa que es necessiti un microscopi electrònic per a poder-lo veure. Els bacteriòfags infecten i maten bacteris i, per això, es pensa que podrien ser uns bons substituïts dels antibiòtics en un futur.

Model digital tridimensional d'un bacteriòfag sobre la superfície d'un bacteri. Imatge obtinguda de *XVIVO Scientific Animation*.

La resistència als antibiòtics ens força a buscar-ne substituïts

Els antibiòtics són molècules antimicrobianes que s'utilitzen per a combatre infeccions bacterianes des que van ser descoberts per Alexander Fleming el 1928. Actuen o bé matant el bacteri o bé evitant que es reproduïxi. L'ús dels antibiòtics en la medicina ha suposat un declivi importantíssim en la mortalitat a nivell mundial, ja que amb ells s'ha pogut curar malalties infeccioses que el nostre sistema immunitari no és capaç de combatre i que altrament serien letals.

Sabies què?

L'Organització Mundial de la Salut estima que els antibiòtics i les vacunes ens han permès allargar la vida 20 anys!

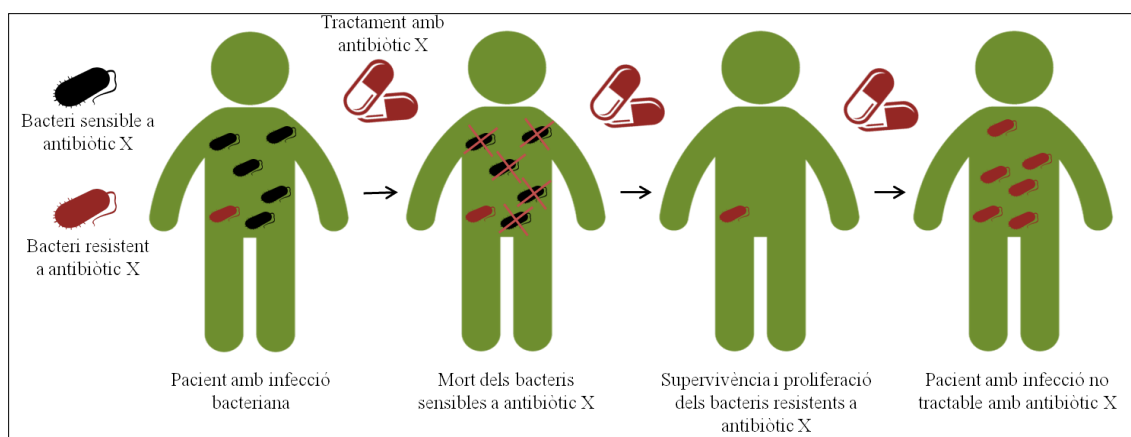
Degut a les característiques literalment salvavides dels antibiòtics i a la seva facilitat i barator de producció a l'engròs, aquests s'han estat prescrivint i administrant sense massa miraments en les últimes dècades. Arrel d'aquest ús en excés, però, sorgeix un problema que ens ho fa replantejar tot: les resistències als antibiòtics. Es diu que els bacteris són resistents a un antibiòtic quan aquest ja no els hi fa efecte i, per tant, el tractament pel pacient infectat ja no és eficient.

Els bacteris que adquireixen resistència són immunes als antibiòtics

Per posar-nos en context, els bacteris són organismes molt petits amb una alta taxa de replicació, la qual cosa significa que es reproduïxen molt ràpidament i, a partir d'un sol bacteri, en poques hores o dies poden haver-hi milions.

Aquests bacteris no seran completament idèntics, ja que hi ha certa diversitat deguda a mutacions de l'ADN que apareixen cada vegada que aquest es replica. La majoria dels errors en l'ADN no suposen cap canvi fisiològic, però algunes mutacions, per atzar, poden fer que el bacteri adquireixi mecanismes per a que un antibiòtic no li afecti. Això significa que aquest bacteri (i la colònia de bacteris que provinguin d'ell) serà resistent a aquell antibiòtic i, per tant, no morirà i es podrà seguir propagant sense problemes.

La presència de l'antibiòtic és el que afavoreix la propagació de la resistència, ja que fa seleccionar els individus que no moren. Aquest procés sol donar-se al cos d'un pacient infectat i medicat (com a l'esquema de sota), i per això els bacteris resistents són comuns en hospitals. Però també pot ocórrer en animals domèstics o de granja si se'ls administra antibiòtics, o en la natura: si els medicaments i les aigües residuals no són tractats adequadament, els antibiòtics persisteixen en el medi ambient, de manera que s'afavoreix l'emergència de noves resistències i la difusió d'existents.



Esquema del procés mitjançant el qual una població bacteriana esdevé resistent a un fàrmac antibiòtic gràcies a una mutació espontània determinada i un ambient de selecció (presència de l'antibiòtic).

Un cop el pacient està infectat amb bacteris resistents a un antibiòtic, habitualment la solució és administrar altres tipus d'antibiòtics fins que s'aconsegueix eliminar la infecció. Per fer això possible, constantment s'està investigant per a obtenir nous antibiòtics, ja sigui naturals o sintètics.

Una tècnica comuna per a tractar infeccions és administrar un cocktail d'antibiòtics des d'un primer moment, és a dir, una combinació d'antibiòtics diferents per tal d'assegurar l'efectivitat del tractament: un bacteri hauria de ser resistent a tots els antibiòtics a la vegada per ser insensible al tractament, la qual cosa és molt poc probable.

Aquestes solucions, però, no fan front al problema, ja que així es promou l'aparició de múltiples resistències, és a dir, bacteris que no només són resistents a un antibiòtic, sinó a la majoria d'antibiòtics convencionals. Aquest tipus de bacteris ja existeixen actualment i es

coneixen com a “superbugs” (es podria traduir com a “superbitxos” en català). Suposen una amenaça cada vegada més gran i causen unes 33.000 morts per any només a Europa segons la ECDC, ja que són incurables per la falta d'antibiòtics eficients.

Sabies què?

Experts de Nations Unides (ONU) diuen que pel 2050, els “superbugs” podrien ser més mortífers que el càncer, causant unes 10 milions de morts.

Sabies què?

No totes les infeccions són causades per bacteris: els refredats comuns solen ser causats per virus, i alguns fongs poden ser patògens. En aquests casos, els antibiòtics no són efectius i no s'haurien de prendre.

L'ús massiu d'antibiòtics accelera el problema de les resistències i és per això que moltes institucions de la salut com ara la ONU tenen campanyes d'informació i de sensibilització per assegurar que es fa un ús adequat, regulat i no excessiu dels antibiòtics.

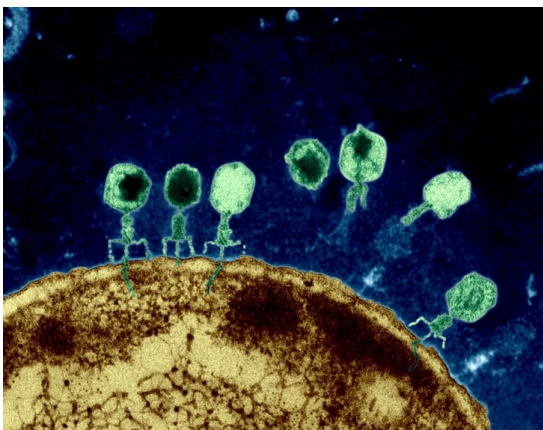
Per tal d'evitar la necessitat d'utilitzar antibiòtics, es podria potenciar la prevenció fent recerca en vacunes i promocionant la seva administració a la població.

Finalment, una alternativa als antibiòtics que està agafant molta importància en els darrers anys és utilitzar els enemics naturals dels bacteris: els bacteriòfags.

Els bacteriòfags són els virus que infecten i maten els bacteris

Els bacteriòfags (també anomenats simplement “fags”) són virus que infecten exclusivament a bacteris. Hi ha una gran diversitat de fags, tot i que la majoria es classifiquen en l'ordre dels Caudovirals, els quals tenen ADN com a material genètic (com les cèl·lules humanes).

Els fags consisteixen bàsicament en un recobriment de proteïnes que envolta el material genètic. La seva estructura és força simple comparada amb la de qualsevol cèl·lula, ja que no tenen una membrana cel·lular ni orgànuls. Tot i això, hi ha una gran varietat de morfologies dins dels bacteriòfags. El bacteriòfag de les imatges és el fag T4 i usualment s'empra com a model. Aquest té una forma peculiar, ja que a més del “cap” que conté l'ADN, presenta una espècie de “potes” que li donen estabilitat en la unió al bacteri.



Un grup de bacteriòfags T4 (en verd) ataquen un bacteri *E. coli* (en marró) injectant el seu ADN a través de la membrana cel·lular. Imatge de microscòpia electrònica obtinguda de ScienceSource.

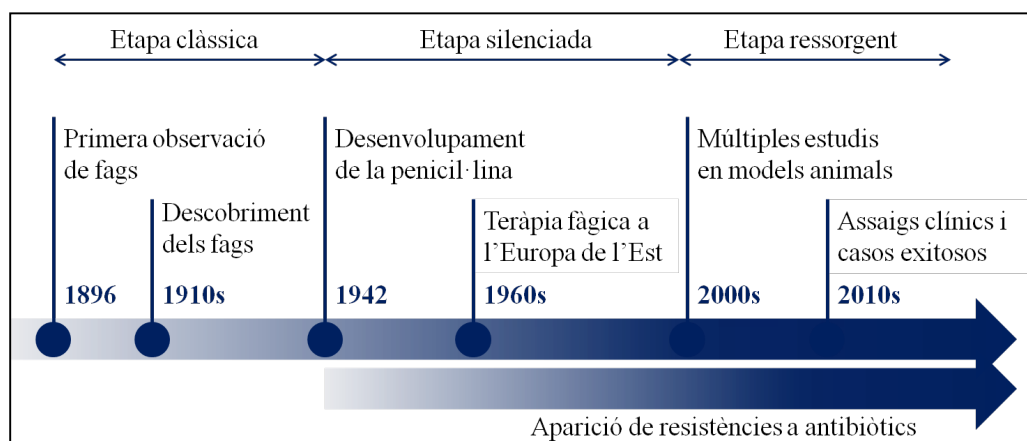
Com que els virus no tenen els orgànuls essencials per la reproducció (ribosomes que permeten fabricar proteïnes i enzims, o mitocondris que proporcionen l'energia), necessiten infectar una cèl·lula hoste (en el cas dels fags, l'hoste és el bacteri) per utilitzar la seva maquinària i recursos. Existeixen diversos mètodes de replicació segons el tipus de virus, però en teràpia antimicrobiana interessa el cicle lític.

Quan un fag entra en contacte amb una molècula determinada de la superfície del bacteri hoste (receptors), aquest s'hi adhereix i el material genètic entra dins la cèl·lula bacteriana. L'ADN víric es copiarà múltiples vegades gràcies a uns enzims (ADN polimerasa) i, en paral·lel, l'ADN proporcionarà la informació genètica necessària per fabricar proteïnes en els ribosomes bacterians. Aquestes proteïnes majoritàriament són les que formaran l'estructura dels nous fags, però algunes proteïnes poden ser enzims lítics, és a dir, enzims que trenquen o perforen algun component de la cèl·lula infectada.

Un cop el citoplasma bacterià està ple de còpies d'ADN i de proteïnes víriques, aquests components es munten fins obtenir els nous virus. Per tal que aquests fags puguin sortir de la cèl·lula bacteriana i infectar altres cèl·lules, enzims lítics d'origen víric (endolisines) actuaran en aquest moment per destruir la membrana cel·lular o la paret del bacteri. Així, els fags sintetitzats són alliberats i podran propagar-se novament. El bacteri, amb la paret cel·lular perforada, mor.

La teràpia fàgica és segura i eficient contra infeccions bacterianes?

La teràpia amb bacteriòfags no és pas res nou. De fet, ja s'utilitzaven com a antimicrobials abans que els antibiòtics fossin descoberts. Durant la Segona Guerra Mundial, països de la Unió Soviètica van estudiar les seves propietats i van començar a utilitzar-los com a tractament. El desenvolupament dels antibiòtics va evitar la difusió de la tècnica cap a la resta del món, però països de l'Europa de l'Est que no tenien accés als antibiòtics, van seguir usant (i segueixen usant actualment) els bacteriòfags per a tractar infeccions bacterianes. La seva eficiència i seguretat no s'han desmentit encara i per això es creu que podrien ser una bona alternativa als antibiòtics.



Línia del temps dels fets més rellevants en el desenvolupament de la teràpia fàgica. Adaptada i traduïda de *Encyclopedia of Microbiology*.

Sabies què?

L'Eliava Institute de Geòrgia (1916) és un dels centres que més ha contribuït a l'estudi dels bacteriòfags com a eines terapèutiques. Actualment, a més de tenir una potent activitat investigadora en l'àmbit, també desenvolupen preparacions comercials de fags per prendre via oral.

L'especificitat d'hoste que tenen els fags suposa una gran avantatge en la seva aplicació, ja que no resulta perjudicial ni per les nostres cèl·lules (els fags només poden infectar cèl·lules bacterianes) ni per la nostra microbiota, ja que el bacteriòfag que s'administraria ataca només al bacteri patogen i no als microorganismes beneficiosos que formen part del nostre cos.

Per altra banda, el fet que la majoria de fags només puguin infectar un cert tipus de bacteris, fa que es requereixi d'un diagnòstic exhaustiu, la qual cosa no sempre és possible o idoni degut a la necessitat de materials i personal mèdic, diners i temps.

A més, igual que bacteris poden adquirir mecanismes per evadir els antibiòtics, també podrien esdevenir resistents als bacteriòfags. Però la gran diferència que fa tan interessants als fags per a vèncer els "superbugs" és que, mentre els antibiòtics són molècules estàtiques que no canvien, els bacteriòfags són entitats biològiques amb material genètic que es repliquen i que, per tant, són susceptibles a l'evolució.

Així, de la mateixa manera que un bacteri podria fer-se resistent als fags de la teràpia, algun dels fags podria adquirir un mecanisme que el tornés a fer virulent contra el bacteri. És a dir, com en la natura, es dona una coevolució entre bacteris i fags fins que una de les poblacions es fa més forta que l'altra i "guanya". Per qüestió de probabilitats, la població que "guanyarà" serà la que tingui una taxa de replicació més elevada, perquè tindrà més individus i més diversitat (mutacions potencials). Per la naturalesa infecciosa dels virus, aquests estan "dissenyats" per a reproduir-se i propagar-se amb una velocitat i eficiència major a la dels seus hostes, i per això el desenvolupament de resistències a fags es sol considerar un handicap menys preocupant.

No obstant, les mateixes estratègies que s'usen per a minimitzar les resistències a antibiòtics, es poden utilitzar en la teràpia amb bacteriòfags.

I no acaba aquí. Gràcies al fort interès que estan rebent actualment els bacteriòfags i a les noves tecnologies punteres, s'ha estat desenvolupant tècniques basades en el disseny genètic de fags i la selecció de les variants que es necessiten. L'enginyeria de fags permet modificar el modus operandi del virus o canviar el recobriment del bacteriòfag que determina quin serà el seu hoste. Així, es creu que en un futur proper es podria disposar d'una llibreria o col·lecció de fags, que permetria tractar pràcticament cada tipus d'infecció de la manera més adient possible. El ventall de possibilitats terapèutiques sembla il·limitat.

Sabies què?

A diferència de l'enorme ventall d'opcions que ofereixen els bacteriòfags, cada vegada costen més de trobar i desenvolupar nous antibiòtics.

Sabies què?

Phagoburn (2013-2017) és un projecte d'assaigs clínics fundat per la Comissió Europea, que es basa en l'ús de cocktails de fags per a tractar cremades infectades per *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*, dues espècies bacterianes típiques de la pell que poden ser patògenes. És aviat per extreure conclusions definitives, però de moment els resultats són esperançadors i el projecte marca la tendència de la medicina en aquest àmbit.

més lenta i costosa. No obstant, els beneficis que atorguen són indubtables i per això la comunitat científica aposta pels bacteriòfags com els substituïts o complements dels antibiòtics en la lluita contra les “superbugs”.



Model digital de bacteriòfags (en rosa) infectant un bacteri (en blau). Imatge obtinguda de *Design Cells*.

Bibliografia:

Green, S., Ma, L. & Maresso, A. (2019). Phage Therapy. in *Encyclopedia of Microbiology (Fourth Edition)* 485–495.

Domingo-Calap, P., Georgel, P. & Bahram, S. (2016). Back to the future: bacteriophages as promising therapeutic tools. *HLA* 87, 133–140.

Nilsson, A. S. (2014). Phage therapy—constraints and possibilities. *Ups. J. Med. Sci.* 119, 192–198.