

Virus contra bacteris: els bacteriòfags

Pau Clavell Revelles

Aquest article és una edició d'un reportatge publicat originalment a @cienciaoberta.

Ciència Oberta és un projecte de divulgació científica en català iniciat per 5 estudiants de la Facultat de Biologia de la UB, en el qual actualment hi participen més de 15 persones. Al web, cienciaoberta.cat, hi podràs trobar un **reportatge** nou setmanalment, a més d'altres seccions com els **contes científics** o les **experiències**. També pots seguir el projecte a les xarxes socials, tant a [Twitter](https://twitter.com/cienciaoberta) com a [Instagram](https://www.instagram.com/cienciaoberta) (@cienciaoberta), on també es crea contingut divers i atractiu diàriament!



CIÈNCIA OBERTA

DIVULGACIÓ EN CATALÀ

cienciaoberta.cat

Sabries endevinar quina és l'entitat biològica més abundant a la Terra? Potser no et sorprendrà si et dic que són els virus i, concretament, els virus que infecten bacteris: els bacteriòfags. Aquestes estructures, amb una forma ben curiosa, podrien convertir-se en la nostra millor arma contra els [bacteris resistent als antibiòtics](#) en un futur no molt llunyà.

Un món de virus

El [món víric](#) té una gran complexitat. Parlant només de virus que infecten bacteris, és a dir, bacteriòfags, ja n'hi ha més de nou mil caracteritzats (cinc mil dels quals en els darrers cinc anys). Si ens fixem en la seva abundància, només als oceans es calcula que hi habiten més de 10^{30} partícules virals (un 1 amb trenta zeros al darrere), una xifra equivalent al pes de 75 milions de balenes blaves. De tots aquests, una part immensa correspon als bacteriòfags, que són responsables de la mort de fins a un cinquè de tots els bacteris marins diàriament!

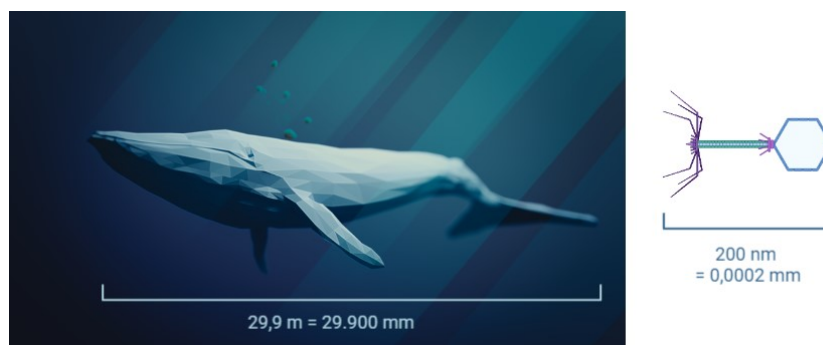


Figura 1. Comparació de la mida d'una balena blava i un bacteriòfag T4. Creat amb Biorender.com.

Darrerament, el desenvolupament de les tècniques moleculars i les eines bioinformàtiques han permès analitzar mostres d'aigua o terra de l'entorn per descobrir quins microorganismes hi habiten. Aquesta disciplina anomenada metagenòmica ens ha donat una nova visió del món víric, que ha resultat ser més abundant i complex de l'esperat.

Un gran descobriment

Els bacteriòfags ("menja bacteris") van ser descoberts a inicis del segle XX com uns agents capaços de matar bacteris. Des d'un bon principi que els bacteriòfags van resultar atractius pels científics, tant per la seva estructura com pel seu funcionament. La seva simplicitat ha estat clau en investigacions per confirmar que el DNA és la molècula que conté la [informació genètica](#), o que les [mutacions](#) són espontànies i atzaroses. Però, com són i com funcionen aquests bacteriòfags? Per què ens poden ser útils en l'àmbit sanitari?

Com és un bacteriòfag?

En primer lloc, els bacteriòfags o fags són virus i, per tant, són paràsits obligats. Depenen d'un organisme hostatger que els proporcioni la maquinària molecular i materials necessaris per crear còpies de si mateixos, ja que no ho poden fer per si sols. Malauradament, aquest parasitisme acaba provocant danys prou severos a les cèl·lules hostatgeres per matar-les; en el cas dels bacteriòfags, les víctimes són els bacteris.

De la mateixa manera que la resta de virus, els bacteriòfags presenten una gran variabilitat, encara que molts bacteriòfags o fags tenen un aspecte icònic que podria recordar a una aranya.

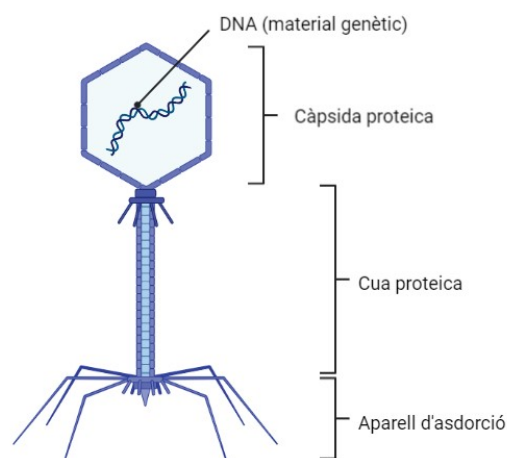


Figura 2. Estructura d'un bacteriòfag. Adaptat de Biorender.com.

Estan formats per una càpsida proteica que conté al seu interior el material genètic, el seu genoma. Un genoma més gran requereix sovint una càpsida més voluminosa, és a dir, una caixa més gran per un objecte més gran. Aquest material genètic és DNA de doble cadena (com l'humà) en la majoria de fags, però en alguns tipus pot ser RNA (com el del SARS-CoV-2) en comptes de DNA.

La càpsida té unida una cua, també feta de proteïnes, que pot ser més curta o més llarga, i a vegades és contràctil. Durant la infecció, fa de canonada per on passa el material genètic per entrar a dins la cèl·lula.

Només queda un important element estructural: l'aparell d'adsorció. Aquest element està situat a l'extrem de la cua i serveix per reconèixer receptors específics dels bacteris hostatgers. En comparació amb l'estructura d'una cèl·lula, els fags són molt més simples.

Destrucció des de dins

Un cop el material genètic del fag ha entrat al bacteri, pot haver-hi dos comportaments completament diferents. O bé es comencen a fer proteïnes virals i a replicar el genoma del fag massivament per crear nous virus fins a destruir el bacteri, o bé el fag esdevé una infecció latent dins del bacteri, que passa desapercebuda de generació en generació. Aquestes dues estratègies o cicles són dependents del tipus de bacteriòfag i s'anomenen lític (trenquen els bacteris) o lisogènic (queden "inactius" temporalment dins del bacteri).

De fet, aquest cicle lític és el que van observar el microbiòleg francès Félix d'Herelle i el bacteriòleg anglès Frederick Twort quan va descobrir els bacteriòfags el 1915 i 1917.

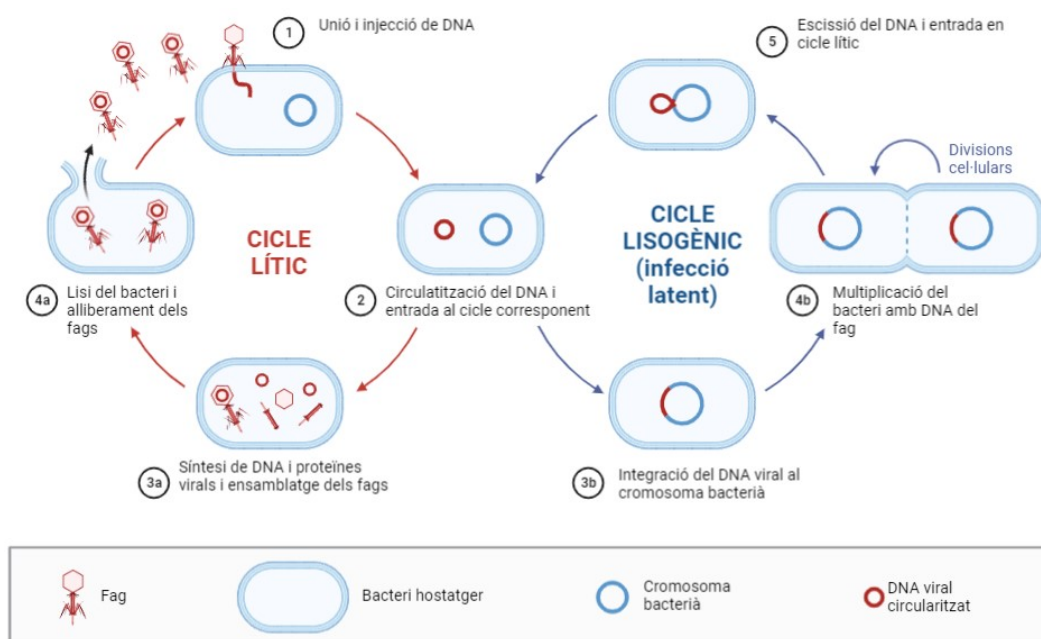


Figura 3. Cicles lític i lisogènic dels bacteriòfags. Adaptat de Biorender.com

Bacteriòfags, els aliats contra les resistències bacterianes

El mateix d'Herelle va plantejar que els bacteriòfags podrien servir per tractar les infeccions bacterianes, per les quals encara no existia cap tractament (encara havien de passar algunes dècades fins a la comercialització dels primers antibiòtics als anys 40). L'ús de fags amb objectius clínics es va batejar com a fagoteràpia.

Malgrat l'impuls inicial, l'aparició dels antibiòtics va desplaçar la fagoteràpia ràpidament, fins que va quedar reclosa a la Unió Soviètica i, finalment, a la República Socialista Soviètica de Geòrgia, tal com es va explicar extensament en [aquest reportatge](#).

Darrerament, però, el fantasma de les infeccions bacterianes (que realment no ha desaparegut mai) ha tornat en forma de resistències als antibiòtics. Per això, s'ha començat a reconsiderar el desenvolupament de la fagoteràpia.

Una "arma" que evoluciona

Per una banda, a diferència dels antibiòtics —compostos químics amb estructures concretes i constants— els bacteriòfags són entitats biològiques que van evolucionant. Això fa que, alhora que els bacteris evolucionen per ser resistents als bacteriòfags, els bacteriòfags també evolucionen per seguir sent efectius contra aquella població bacteriana. Es produeix, doncs, una coevolució. En canvi, els antibiòtics no ho poden fer i acaben esdevenint inútils contra soques resistents.

Per altra banda, els fags tenen mecanismes per atacar els biofilms. En aquests biofilms, els bacteris, a diferència dels bacteris lliures, es troben formant agregats inclosos dins d'una matriu de polímers, que els proporciona protecció contra el sistema immunitari i els antibiòtics. D'aquesta manera els bacteris són capaços de produir infeccions cròniques, com en la fibrosi quística. Així i tot, els fags són capaços de penetrar en els biofilms, destruir-ne la matriu, utilitzar els bacteris que el formen per generar més fags i acabar matant els bacteris.

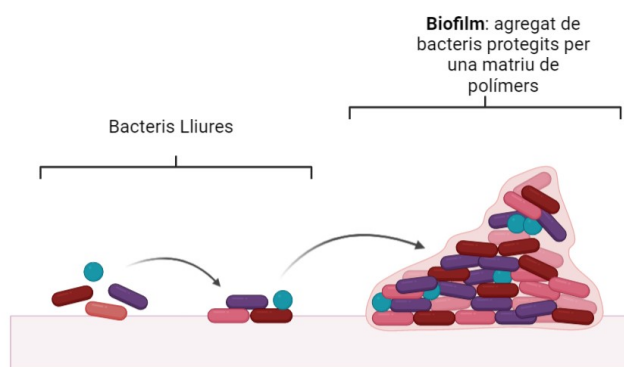


Figura 4. Bacteris lliures i en biofilm. Adaptat de Biorender.com.

A més, els bacteriòfags presenten una gran especificitat contra espècies bacterianes concretes, de manera que no malmeten la resta de la nostra microbiota (com fan els antibiòtics). També són innocus, és a dir, no són tòxics per a nosaltres. En canvi, els antibiòtics poden provocar efectes adversos que van des de reaccions al·lèrgiques a toxicitat renal o neuronal.

Però...

Evidentment, tot no podien ser flors i violes. Cal conèixer els bacteris responsables de les infeccions per tal d'utilitzar els fags adients, o bé utilitzar còctels amb diferents fags alhora, encara que són més difícils de produir. A més, els fags poden evolucionar, és a dir, canviar durant el procés de producció, fet que pot condicionar la seva efectivitat.

Podríem seguir amb llistes d'avantatges i desavantatges, però... què diuen els estudis més recents sobre la fagoteràpia?

Què diu l'evidència científica?

Mentre que la seguretat de la fagoteràpia està àmpliament demostrada tant en animals com humans, la seva eficàcia segueix generant dubtes. Hi ha pocs assajos clínics desenvolupats amb els estàndards actuals, tant pel marc legal on s'han inclòs els bacteriòfags com per falta de coneixement del seu funcionament dins dels animals, *in vivo*.

En animals s'han fet molts estudis on els bacteriòfags han estat efectius contra malalties intestinals, també com a profilaxi, és a dir, com a mesura preventiva. A més, hi ha investigacions on la fagoteràpia ha funcionat contra pneumònies i, fins i tot, contra els biofilms explicats anteriorment.

Pel que fa a humans, tant a l'[Institut Eliava de Geòrgia](#) com a alguns hospitals amb vincles amb l'Institut Hirsfeld de Breslau (Polònia) ja s'havia utilitzat la fagoteràpia en nombroses ocasions i amb resultats molt positius, especialment als anys 80. Tot i així, els darrers assajos clínics amb els estàndards actuals presenten resultats contraris. En primer lloc, un estudi fet el 2009 a Londres va demostrar l'eficàcia dels bacteriòfags per tractar otitis crònica provocada per bacteris resistents als antibiòtics. En canvi, un altre estudi fet a Bangladesh es va acabar aturant perquè no s'observava cap millora en els pacients amb una diarrea causada per *E.coli*.

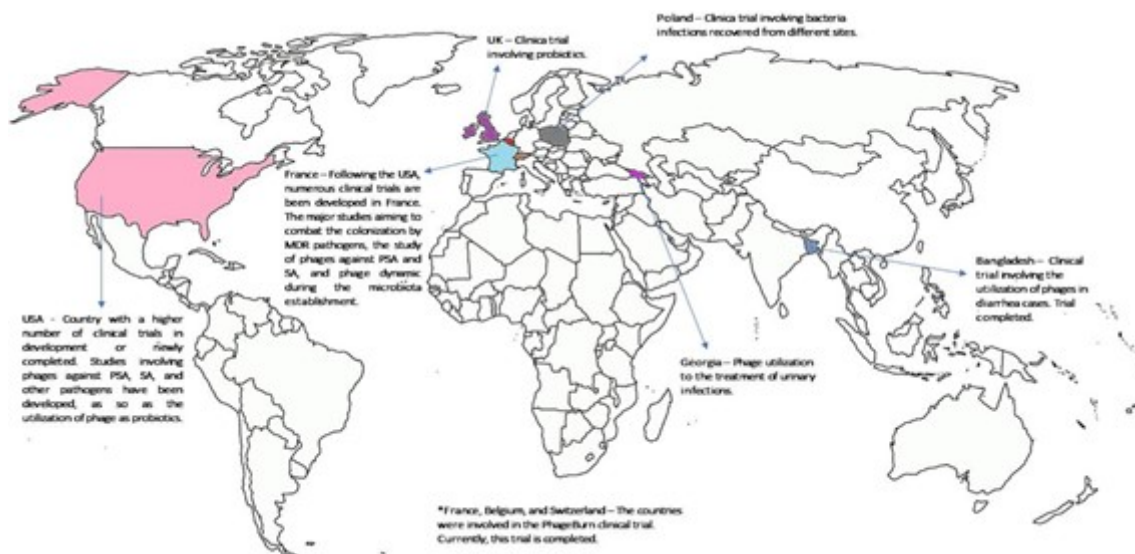


Figura 5. Mapa amb els països on s'ha utilitzat la fagoteràpia en assajos clínics o tractaments de pacients individualment. Obtingut de Martins et al. 2020.

La manca de resultats sòlidament positius que n'assegurin l'efectivitat fa que no hi hagi cap tractament de fagoteràpia aprovat ni a la Unió Europea ni als Estats Units. Així i tot, el seu ús com a últim recurs (anomenat ús compassiu), sí que es dona puntualment a llocs com França o als EUA, de forma molt personalitzada i amb l'autorització adequada.

Per exemple, el 2016 als Estats Units va haver-hi [un cas amb molt de ressò](#) d'un professor que va salvar la vida gràcies a un tractament amb un còctel de bacteriòfags per combatre una infecció de *A. baumannii* resistent als antibiòtics.

A Bèlgica també s'utilitzen puntualment dins del marc de "principis actius en preparacions magistrals", una consideració legal que permet preparar-los als mateixos hospitals i no requereix un origen industrial amb les restriccions típiques dels medicaments regulars. Tot i això, com ja deia, aquests èxits puntuals no són suficients per assegurar-ne el correcte funcionament.

Ja per acabar...

Encara que la fagoteràpia es va consolidar a la [Geòrgia soviètica](#) i que durant els darrers anys ha anat tenint un gran èxit en casos de pacients concrets, no hi ha suficients assajos clínics rigorosos per poder afirmar rotundament que la fagoteràpia és [el futur contra les infeccions bacterianes](#) resistents a antibiòtics. Malgrat això, sí que és vista com una teràpia prometedora i per això encara tindrà recorregut.

Finalment, els bacteriòfags no queden només a l'àmbit clínic, sinó que van aterrar a la indústria alimentària el 2006 quan la FDA (l'agència del medicament dels EUA) va aprovar la primera preparació de bacteriòfags per garantir la seguretat alimentària de certs aliments. Des de llavors, s'han aprovat preparacions en contra de patògens com la listèria o la salmonel·la per evitar intoxicacions alimentàries.

Bibliografia:

Górski, A., Borysowski, J., & Międzybrodzki, R. (2020). Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(11), 827. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110827>

Górski, A., Międzybrodzki, R., Węgrzyn, G., Jończyk-Matysiak, E., Borysowski, J., & Weber-Dąbrowska, B. (2020). Phage therapy: Current status and perspectives. *Medicinal research reviews*, 40(1), 459–463. <https://doi.org/10.1002/med.21593>

Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 8(3), 162–173. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i3.162>

Martins, W., Toleman, M. A., & Gales, A. C. (2020). Clinical utilization of bacteriophages: a new perspective to combat the antimicrobial resistance in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 24(3), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.010>