



FAGOS: LA INNOVACIÓN DE LAS BACTERIAS

Los bacteriófagos (fagos) son parásitos intracelulares obligados que se multiplican al interior de las bacterias, haciendo uso de algunas o todas sus maquinarias biosintéticas (por ejemplo los virus que infectan bacterias).



ANDREA ROMERO LÓPEZ,
Directora Konexio Biotech Consulting.

Los fagos son esenciales para los ciclos biológicos de la naturaleza; se les puede detectar en cualquier ecosistema, habiéndose calculado que son capaces de infectar a más de 140 géneros bacterianos distintos y se considera que son las entidades biológicas más abundantes del planeta con cerca de 1031 fagos como masa biológica.

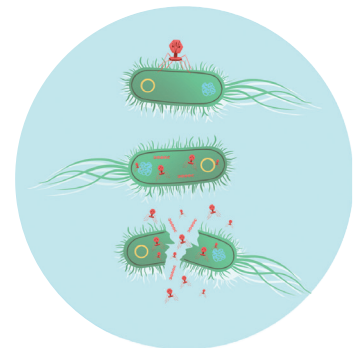
Históricamente, los fagos fueron descubiertos de manera independiente por Frederick Twort y Félix d'Hérelle. En 1915, analizando cultivos de *Staphylococcus sp.*, Twort observó regiones libres de cultivo en forma de halos causadas por lo que él denominó "agente bacteriolítico" (Twort, 1930, 1915). Casi simultáneamente, fue d'Hérelle quien acuñó el nombre de bacteriófagos, tras examinar el mismo efecto sobre *Salmonella gallinarum* en heces de gallina. Además, d'Hérelle fue el primero en aplicar los fagos en pacientes, tratando niños con disentería en Francia y cólera en India de manera exitosa (d'Herelle, 1936; D'Herelle, 2007).

En lo que a su estructura se refiere, los genomas de fagos pueden constar de ADN o ARN, y pueden contener tan solo cuatro genes o tantos como cientos. La cápside de un bacteriófago puede ser icosaédrica, filamentosa o en forma cabeza-cola. La estructura cabeza-cola parece ser exclusiva de los fagos y sus parientes cercanos. Los bacteriófagos, como otros virus, deben infectar a una célula anfitriona u hospedera para reproducirse. Los pasos que componen el proceso de la infección se llaman colectivamente el ciclo de vida del fago. Algunos fagos solo pueden reproducirse por medio de un ciclo de vida lítico, en el cual hacen estallar y matan a sus células anfitrionas. Otros fagos pueden alternar entre un ciclo de vida lítico y un ciclo de vida lisogénico,

donde no matan a la célula anfitriona, sino que se copian junto con el ADN del hospedero cada vez que se divide la célula. Por ello, se les considera elementos antibacterianos capaces de regular las poblaciones bacterianas naturales.

El incremento actual en la incidencia de resistencia antibiótica en las bacterias humanas ha favorecido el estudio de los fagos como alternativa terapéutica (fagoterapia). La necesidad de desarrollar alternativas a los antibióticos ha puesto en el punto de mira a los fagos, aunque la falta de regulación en los países occidentales hace que su uso esté restringido a casos concretos como terapia compasiva. Hay que mencionar que la FDA ha autorizado recientemente el uso de fagos en pacientes COVID-19 en unidades de cuidados intensivos en EEUU, debido a las altas tasas de mortalidad asociadas a infecciones secundarias producidas por bacterias nosocomiales en este tipo de pacientes.

Los estudios previos habían demostrado la eficacia de estos elementos en las infecciones cutáneas e intestinales, pero, sin embargo, hasta 2005 no se realizó un estudio sobre la seguridad humana en la administración de preparaciones de fagos. En 2013, se puso en marcha el estudio *Phagoburn*, bajo el paraguas de la Comisión Europea, destinado a evaluar la fagoterapia en las quemaduras infectadas por *E. coli* y *P. aeruginosa*. Posteriormente, se inició un ensayo clínico para comparar las eficacias del tratamiento convencional combinado con fagoterapia frente a la terapia sin fagos en el tratamiento de las úlceras del pie diabético infectadas por *S. aureus* (NCT02664740).



En la naturaleza, los fagos y las bacterias conviven y coevolucionan. Si bien es cierto que las bacterias pueden generar mecanismos de resistencia a los fagos, los fagos son capaces de contrarrestar las resistencias, adaptándose a las nuevas condiciones y evolucionando para volver a ser capaces de infectar a la bacteria diana. Por este motivo, los fagos pueden considerarse como “medicamentos adaptativos”. En contra, los antibióticos son moléculas químicas estables, incapaces de responder a los sistemas de resistencia bacterianos. En general, los fagos presentan una gran polivalencia, pudiéndose utilizar para una amplia variedad de funciones, tanto solos como formando parte de cócteles, en combinación con antibióticos o haciendo uso de enzimas derivadas de los mismos. A pesar de todas estas ventajas, la ausencia de legislación y de medidas regulatorias específicas para el uso de los fagos en los países occidentales limitan su aplicación en clínica. Aunque si bien es cierto que el estudio Phagoburn permitió demostrar que estas terapias podían fabricarse bajo estándares GMP.

El empleo de fagos en clínica presenta múltiples ventajas frente a los antibióticos, lo que los convierte en una potente alternativa. Una de sus principales características es su elevada especificidad, ya que cada fago es capaz de reconocer una cepa hospedadora concreta, que presente los receptores específicos para ese fago. Los antibióticos, en oposición, son muy generales y suelen afectar no solo a la cepa patógena, sino también a otras bacterias, incluyendo bacterias que forman parte de la microbiota beneficiosa dando lugar a complicaciones secundarias.

Además, la especificidad de los fagos puede complementarse con una ampliación de su rango de acción mediante la elaboración de “cócteles de fagos”, es decir, preparaciones que contienen una combinación de fagos que pueden infectar cepas diferentes. En este mismo sentido, no hay que olvidar la capacidad intrínseca de los fagos de replicarse en el interior de sus hospedadores, multiplicándose en el lugar de la infección, lo que favorece que su producción sea relativamente sencilla y económica, pues estos se aíslan del ambiente y su tiempo de producción es corto.

Profundizando en las potenciales aplicaciones de los fagos en biomedicina y, por tanto, en la fagoterapia, estas son muy variadas. Su especificidad permite disminuir la probabilidad de que se generen resistencias al presentar cada uno de ellos un mecanismo de infección diferente. Además, se pueden administrar en combinación con antibióticos. En esta línea, su gran versatilidad hace que sean muy sencillos de manipular genéticamente, lo que posibilita desarrollar nuevas aplicaciones. Uno de los ejemplos más representativos de la utilidad de la manipulación genética de los fagos es el “phage display”, a través del cual, cuando los fagos se replican se generan mutaciones al azar y se obtienen librerías de proteínas de secuencias aleatorias,

permitiendo maximizar la afinidad y especificidad de la proteína de interés por una diana determinada. Gracias a esta técnica de generación de librerías proteicas, se han podido elaborar fagos genéticamente modificados que incluyen el sistema de edición génica CRISPR-Cas9 para que detecten los genes bacterianos de resistencia y los inactiven.

No obstante, su uso clínico también presenta inconvenientes, como lo es la necesidad de establecer rápidamente la etiología de la bacteria causante de la infección, ya que la excesiva especificidad de muchos fagos es un problema práctico. También, hay que tener en cuenta la seguridad, es decir, ya que habría que analizar la habilidad innata potencial de los fagos para transferir ADN de una bacteria a otra, para evitar la transferencia horizontal de potenciales islas de patogenicidad y factores de virulencia. Además, Los fagos, como otros virus, pueden ser reconocidos por el sistema inmunológico como elementos extraños y ser rápidamente eliminados del torrente sanguíneo.

No obstante, y pese a lo anteriormente expuesto, las limitaciones más importantes que sobrevuelan a la fagoterapia están relacionadas con su legislación específica, aunque si bien es cierto que desde las entidades reguladoras se está trabajando en ello, pues la European Pharmacopoeia Commission (EPC) ha elaborado un nuevo capítulo *Phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use* (5.31) dedicado a esta tipología de medicamentos, el cual ha estado en revisión pública desde Abril hasta Junio del año 2023.

Por otro lado, en cuanto al uso de los bacteriófagos como medicamentos veterinarios, en octubre del 2023 la Agencia Europea del Medicamento publicó una guía específica sobre calidad, seguridad y eficacia para esta tipología de productos.

Bibliografía:

1. Fauconnier A. Regulating phage therapy: The biological master file concept could help to overcome regulatory challenge of personalized medicines. *EMBO Rep.* 2017 Feb;18(2):198-200. doi: <http://dx.doi.org/10.15252/embr.201643250>
2. Schmidt C. Phage therapy's latest makeover. *Nat Biotechnol.* 2019 Jun;37(6):581-586. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-019-0133-z>
3. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence* 2014; 5:226-35. DOI: 10.4161/viru.2599.
4. EMA/CVMP/NTWP/32862/2022. Quality, safety and efficacy of bacteriophages as veterinary medicines - Scientific guideline.
6. EMA/140033/2021. Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products (January 2021- June 2023).