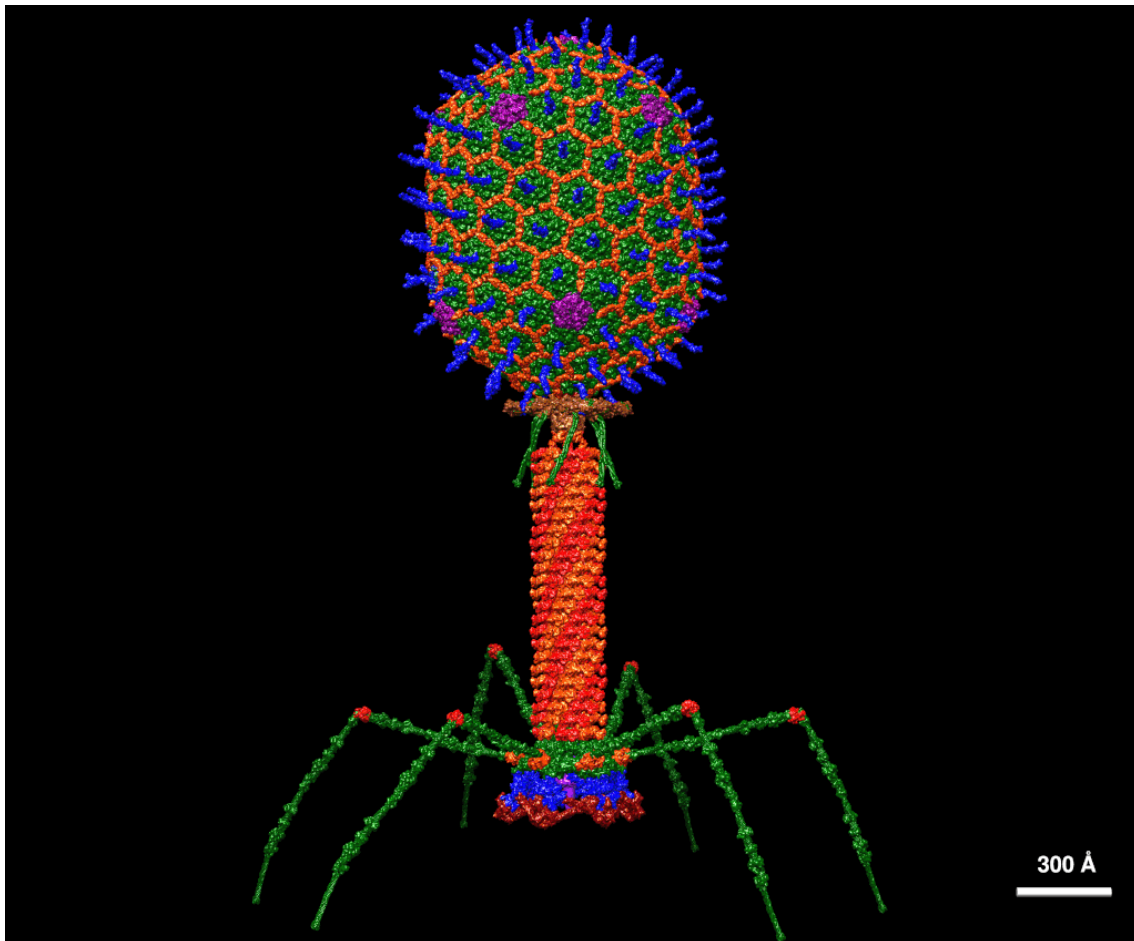




Valencia, jueves 30 de marzo de 2023

Moléculas inteligentes a medida basadas en fagos inducen la muerte de bacterias resistentes de forma rápida

- Científicos del i2SysBio (CSIC-UV) desarrollan una estrategia para antibióticos personalizados que evita resistencias bacterianas
- El proyecto cuenta con una ayuda de la Fundación ‘La Caixa’



Modelo estructural de un fago con resolución atómica. Victor Padilla-Sanchez / Wikipedia

Las infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos desbancarán al cáncer como primera causa de muerte en el mundo en 2050, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ante esta amenaza, un grupo de investigación del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (i2SysBio), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universitat de València (UV), desarrolla una molécula basada en los bacteriófagos o fagos, virus que matan bacterias, para provocar la muerte de estas por despolarización del citoplasma, que hace que las células de las bacterias no mantengan la carga eléctrica para llevar a cabo sus funciones vitales y mueran irreversiblemente.

Las resistencias antimicrobianas (RAM) provocan ya más de 35.000 muertes en España, según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Además, causa cuatro millones de infecciones graves al año. Según la OMS, en 2050 esta gran amenaza para la salud pública que ya causa 700.000 fallecimientos al año podría superar al cáncer como primera causa de muerte, al provocar 10 millones de muertes anuales.

Una de las terapias alternativas más prometedoras a los antibióticos convencionales son los bacteriófagos o fagos. Son virus que infectan y parasitan bacterias, y suponen las entidades biológicas más abundantes del planeta. Cada fago es específico de un determinado género o especie bacteriana, lo que permite dirigirse contra una bacteria específica. Actúan como otros virus: se unen a un receptor existente en la superficie bacteriana e inyectan su material genético en su interior, se replican y la destruyen.

Sin embargo, “las bacterias tienen un sistema de defensa que también las puede hacer resistentes a los fagos”, argumenta **Alfonso Jaramillo**, investigador del CSIC en el I2SysBio. Su laboratorio de Biología Sintética De Novo acaba de comenzar un proyecto para desarrollar una molécula imitando unas que ya existen en la naturaleza y que se parece a un fago, pero que no lo es. Aunque se conocían estas moléculas nunca había sido posible evolucionarlas, lo que es necesario para matar a bacterias de interés. “Se trata de fagos sin cabeza, capaces de agujerear la membrana de la bacteria, pero sin introducir su ADN”, explica **Jaramillo**.

Así, estas moléculas inducirían la muerte de la bacteria por la despolarización del citoplasma. “Al agujerear la membrana, se produce una diferencia de carga donde los iones se escapan, provocando la muerte de la bacteria”, relata el investigador del CSIC. “No hay resistencia bacteriana conocida contra este efecto”, sostiene. Su equipo pretende desarrollar estas moléculas combinando ingeniería genética con evolución, gracias a una ayuda del programa de investigación de la Fundación ‘La Caixa’ de cerca de medio millón de euros.

Fagos que no lo son

El equipo de investigación del I2SysBio pretende usar la evolución para crear moléculas antimicrobianas basadas en las proteínas que producen los fagos para insertar su ADN en las bacterias. Para ello, van a desarrollar una tecnología capaz de acelerar la evolución de fagos un millón de veces, permitiendo obtener fagos sin cabeza (cápside). Además,

permitirá anticipar las mutaciones que podrían hacer resistentes las bacterias y adaptar así las moléculas antimicrobianas a esas mutaciones.

Así, los antibacterianos que desarrollarán gracias a este proyecto son meras agrupaciones de proteínas, no virus. No se pueden replicar, ni en la bacteria, ni en nuestro propio organismo, y serán inocuos para las bacterias beneficiosas, lo que resolverá uno de los efectos indeseados de los antibióticos actuales.

Según **Jaramillo**, esta estrategia mantiene las ventajas de la terapia con fagos que se aplica hoy día contra las RAM, pero permite obtener antimicrobiales que evitan las posibles resistencias de la bacteria al fago. Además, al tratarse de moléculas que, contrariamente a los fagos, no evolucionan y además no son organismos modificados genéticamente, su autorización sanitaria resultaría más sencilla. También se trataría de un método más rápido y barato, puesto que las moléculas se obtendrían por fermentación en biorreactores.

El proyecto, que tiene una duración de 3 años a partir de enero de 2023, quiere demostrar que esta tecnología es útil y viable para la producción de agentes antimicrobianos.

CSIC Comunitat Valenciana Comunicació

comunicacion@csic.es