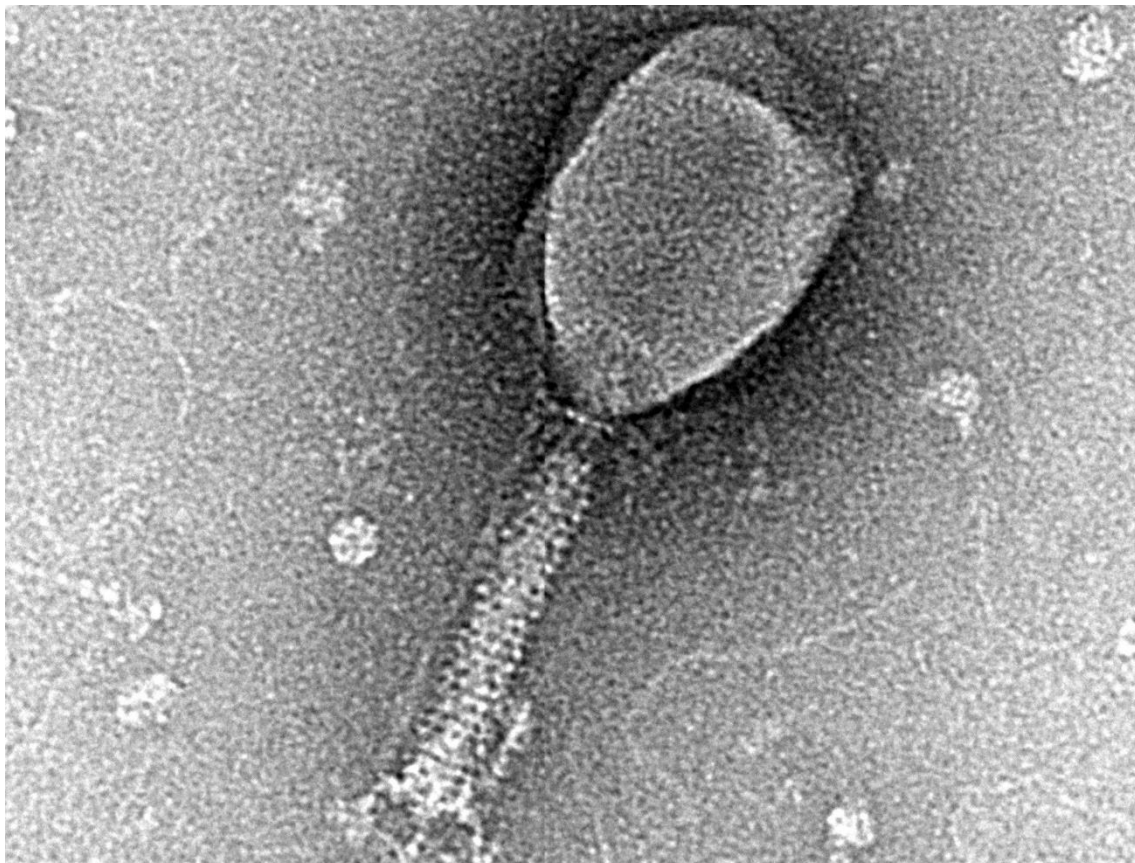


Valencia, miércoles 29 de junio de 2022

Los virus que infectan a bacterias pueden comunicarse entre sí para establecer estrategias de contagio

- Un estudio liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV) define las bases moleculares de un mecanismo de comunicación microbiana y muestra cómo los fagos pueden comunicarse entre sí
- Los resultados, publicados en *Nature Communications*, son un nuevo paso para utilizar estos microorganismos contra bacterias patógenas como antibióticos de alta precisión



Micrografía del fago T2 de enterobacteria, un bacteriófago de cola. / SnaxMikn. Wikimedia Commons

Un grupo de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha realizado un estudio que aporta nuevas claves sobre las bases moleculares del sistema de comunicación que utilizan los bacteriófagos para desplegar su estrategia al infectar a las bacterias. Los resultados del estudio, donde colaboran investigadores del Imperial College de Londres, abren la posibilidad a que distintas especies de fagos puedan comunicarse entre sí. Aunque se desconoce la función biológica de esta comunicación, el hallazgo podría utilizarse para activar estos microorganismos contra bacterias patógenas o resistentes a antibióticos.

Los bacteriófagos (también llamados fagos) son los organismos más abundantes de la Tierra. Son virus que sólo infectan a las bacterias con estrategias que varían según sus ciclos de vida: lisis o lisogenia. En el ciclo lítico, tras infectar a la bacteria se multiplican generando múltiples copias que se vierten al medio al destruir (lisar) la bacteria infectada. En el lisogénico, se integran en el genoma de la bacteria sin dañarla, pasando a formar parte de ella durante generaciones. En este estado pueden recibir una señal activadora y pasar al ciclo lítico, generando nuevas copias y lisando (destruyendo) la célula hospedadora, algo similar a los virus del herpes o hepatitis delta en humanos.

Los fagos pueden elegir entre ambas estrategias, aunque en la mayor parte de los casos se desconocen las razones. Recientemente, se descubrió un mecanismo llamado *arbitrium* (decisión, en latín) que utilizan algunos fagos para tomar esta decisión entre lisis o lisogenia. “Es un sistema sencillo y elegante que utilizan los fagos para comunicarse y evaluar la cantidad de parientes que hay en el medio en relación a las bacterias disponibles para infectar”, explica **Alberto Marina**, investigador que dirige la Unidad de Cristalografía de Macromoléculas del IBV-CSIC que ha realizado el estudio.

Una vez infectada la bacteria, el fago produce un *mensaje* (una pequeña molécula llamada AimP), que vierte al medio y es *oída* por el receptor que producen otros fagos en bacterias vecinas, decidiendo entre un ciclo vital u otro. “Si las bacterias vecinas no están infectadas, los niveles de AimP serán bajos y el fago desarrollará lisis, produciendo más progenie e infectando las bacterias disponibles. Por el contrario, si las bacterias circundantes están infectadas, los niveles de AimP serán altos y el fago se mantendrá en lisogenia, puesto que, si genera progenie, esta no encontraría bacterias libres que infectar”, describe **Francisca Gallego**, técnica de investigación del CSIC en el IBV y primera firmante del trabajo.

Comunicación entre fagos

Según la descripción inicial de *arbitrium*, un fago sólo se comunicaría con su progenie, utilizando para ello cada fago una molécula AimP de secuencia diferente. Es decir, cada fago habla sólo con sus parientes. Sin embargo, el equipo del IBV, en colaboración con el grupo de **José R. Peneadés**, del Centre for Molecular Biology and Infection (Imperial College, Londres), ha caracterizado el sistema *arbitrium* de un nuevo fago (*Katmira*, que infecta a la bacteria *Bacillus subtilis*) mediante difracción de rayos X, confirmando el mecanismo molecular de la decisión entre lisis y lisogenia en fagos con sistema *arbitrium*.

“La comparación de distintos sistemas nos ha permitido comprender cómo se lee la molécula AimP, mostrando que la diferenciación entre *mensajes* es débil”, asegura Alberto Marina. Según el investigador del IBV, esto abre la puerta a una regulación cruzada entre fagos en la regulación de la decisión entre lisis-lisogenia. “Además de definir las bases moleculares del sistema *arbitrium*, con este trabajo ponemos de manifiesto que es posible que diferentes fagos se comuniquen entre ellos, lo que se denomina *cross-talk*, y que también unos puedan controlar a otros (*cross-regulation*). Esto supondría un nuevo avance en la comunicación dentro el mundo microbiano”.

Antibióticos de altísima precisión

Aún queda por dilucidar la función biológica de esa comunicación, es decir, si los fagos la utilizan para cooperar, engañar (difundiendo *fake-news* al entorno) o competir. En el terreno de las aplicaciones del estudio, Marina destaca que “los resultados obtenidos permitirían utilizar el sistema *arbitrium* dentro del campo de la terapia fágica, que consiste en utilizar a los fagos para luchar contra bacterias patógenas o multirresistentes a antibióticos, respetando a las bacterias comensales y beneficiosas. Es decir, utilizarlos como antibióticos de altísima precisión”.

Francisca Gallego del Sol, Nuria Quiles-Puchalt, Aisling Brady, José R. Penadés, Alberto Marina. **Insights into the mechanism of action of the arbitrium communication system in SPbeta phages.** *Nature Communications*. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31144-3>

CSIC Comunicación