

València, 30 de març de 2023

Molècules intel·ligents a mesura basades en fags indueixen la mort de bacteris resistents de manera ràpida

- **Científics de l'i2SysBio (CSIC-UV) desenvolupen una estratègia per a antibiòtics personalitzats que evita resistències bacterianes**
- **El projecte compta amb una ajuda de la Fundació ‘La Caixa’**

Les infeccions provocades per bacteris resistents a antibiòtics desbancaran al càncer com a primera causa de mort en el món en 2050, segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS). Davant aquesta amenaça, un grup d'investigació de l'Institut de Biologia Integrativa de Sistemes (i2SysBio), centre mixt del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i la Universitat de València (UV), desenvolupa una molècula basada en els bacteriòfags o fags, virus que maten bacteris, per a provocar la mort d'aquestes per despolarització del citoplasma, que fa que les cèl·lules dels bacteris no mantinguen la càrrega elèctrica per a dur a terme les seues funcions vitals i muiren irreversiblement.

Les resistències antimicrobianes (RAM) provoquen ja més de 35.000 morts a Espanya, segons la Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica. Ademés, causa quatre milions d'infeccions greus a l'any. Segons l'OMS, en 2050 aquesta gran amenaça per a la salut pública que ja causa 700.000 defuncions a l'any podria superar al càncer com a primera causa de mort, en provocar 10 milions de morts anuals.

Una de les teràpies alternatives més prometedores als antibiòtics convencionals són els bacteriòfags o fags. Són virus que infecten i parasiten bacteris, i suposen les entitats biològiques més abundants del planeta. Cada fag és específic d'un determinat gènere o espècie bacteriana, la qual cosa permet dirigir-se contra un bacteri específic. Actuen com altres virus: s'uneixen a un receptor existent en la superfície bacteriana i injecten el seu material genètic al seu interior, es repliquen i la destrueixen.

No obstant això, “els bacteris tenen un sistema de defensa que també les pot fer resistents als fags”, argumenta Alfonso Jaramillo, investigador del CSIC a l'i2SysBio. El seu laboratori de Biologia Sintètica De Novo acaba de començar un projecte per a desenvolupar una molècula imitant unes que ja existeixen en la naturalesa i que s'assembla a un fag, però que no ho és. Encara que es coneixien aquestes molècules mai havia sigut possible evolucionar-les, la qual cosa és necessari per a matar a bacteris d'interés. “Es tracta de fags sense cap, capaços de foradar la membrana del bacteri, però sense introduir el seu ADN”, explica Jaramillo.

Així, aquestes molècules induïrien la mort del bacteri per la despolarització del citoplasma. “En foradar la membrana, es produeix una diferència de càrrega on els ions s'escapen, provocant la mort del bacteri”, relata l'investigador del CSIC. “No hi ha resistència bacteriana coneguda contra aquest efecte”, sosté. El seu equip pretén desenvolupar aquestes molècules combinant enginyeria genètica amb evolució, gràcies a una ajuda del programa d'investigació de la Fundació ‘La Caixa’ de prop de mig milió d'euros.

Fags que no ho són

L'equip d'investigació de l'I2SysBio pretén usar l'evolució per a crear molècules antimicrobianes basades en les proteïnes que produeixen els fags per a inserir el seu ADN en els bacteris. Per a això, desenvoluparan una tecnologia capaç d'accelerar l'evolució de fags un milió de vegades, permetent obtindre fags sense cap (càpsid). A més, permetrà anticipar les mutacions que podrien fer resistents els bacteris i adaptar així les molècules antimicrobianes a aqueixes mutacions.

Així, els antibacterians que desenvoluparan gràcies a aquest projecte són meres agrupacions de proteïnes, no virus. No es poden replicar, ni en el bacteri, ni en el nostre propi organisme, i seran innocus per als bacteris beneficiosos, la qual cosa resoldrà un dels efectes indesitjats dels antibiòtics actuals.

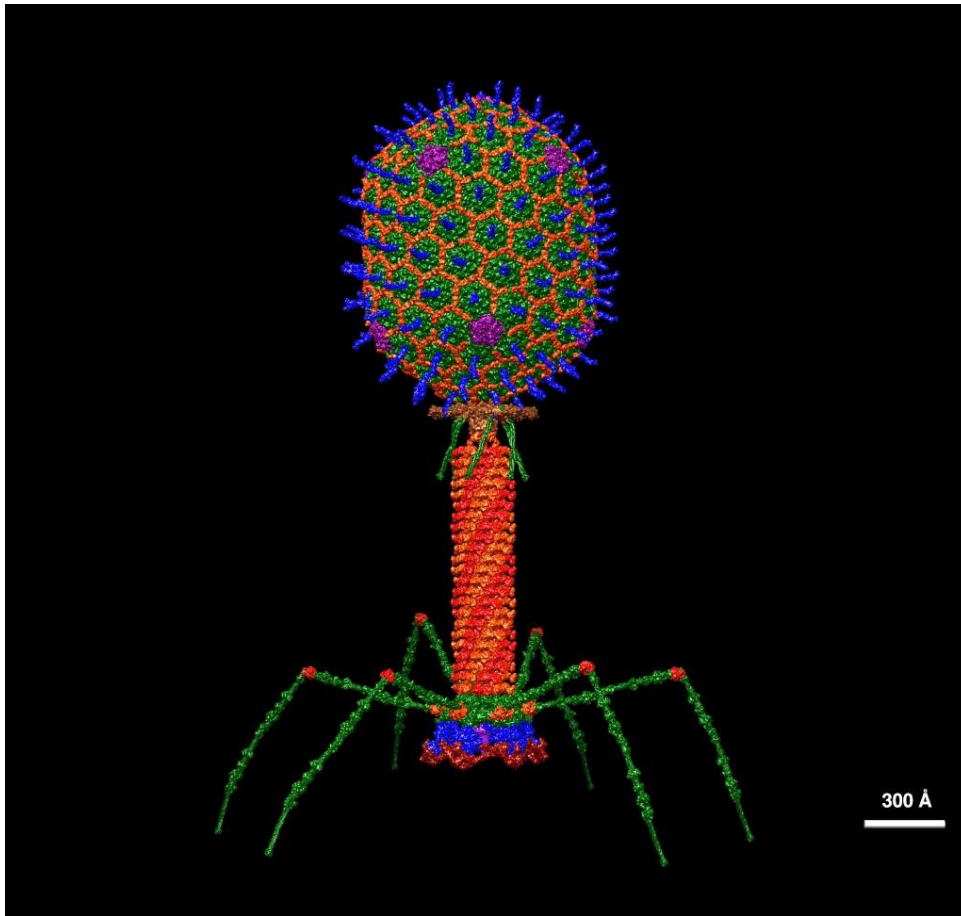
Segons Jaramillo, aquesta estratègia manté els avantatges de la teràpia amb fags que s'aplica hui en dia contra les RAM, però permet obtindre antimicrobials que eviten les possibles resistències del bacteri al fag. Ademés, en tractar-se de molècules que, contràriament als fags, no evolucionen i a més no són organismes modificats genèticament, la seua autorització sanitària resultaria més senzilla. També es tractaria d'un mètode més ràpid i barat, ja que les molècules s'obtidrien per fermentació en bioreactors.

El projecte, que té una duració de 3 anys a partir de gener de 2023, vol demostrar que aquesta tecnologia és útil i viable per a la producció d'agents antimicrobians.

Més informació:

<https://de-novo-sb.csic.es>

<https://fundacionlacaixa.org/es/convocatoria-caixaresearch-investigacion-salud-2022-proyecto-antibioticos>



Model estructural d'un fag amb resolució atòmica. Victor Padilla-Sanchez / Wikipedia.