

València, 12 de enero de 2024

Los virus de bacterias adaptan su estrategia de infección por una red de interacciones con su huésped

- El Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) halla que el mecanismo que marca el ciclo vital de los fagos tras infectar las bacterias es más complejo de lo que se pensaba y requiere participación del hospedador
- Su trabajo, publicado en ‘Nature Microbiology’, profundiza en el sistema de comunicación entre fagos, cuyo control podría utilizarse como herramienta para aplicaciones biotecnológicas y biomédicas

Un equipo internacional de investigación liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha descubierto que ciertos fagos, los virus de las bacterias, deciden su estrategia de infección y su ciclo vital por un sistema de comunicación mucho más sofisticado y complejo de lo que se creía. En un trabajo publicado a principios de año en la revista *Nature Microbiology*, el equipo de investigación revela que este sistema de comunicación involucra una compleja red de interacciones antagonistas entre proteínas propias del fago y de la bacteria hospedadora. El hallazgo profundiza en el conocimiento del sistema de comunicación de los fagos, una herramienta prometedora para luchar contra las superbacterias resistentes a antibióticos.

Los fagos tienen una sorprendente vida social. En 2017 se descubrió que empleaban un sistema de comunicación denominado *arbitrium*, que utilizan para decidir qué ciclo vital adoptan después de la infección de su hospedador, lítico o lisogénico. El lítico genera múltiples copias del virus dentro de la bacteria, terminando con la muerte de la bacteria infectada (lisis) y liberando así los fagos. Durante el ciclo lisogénico, el material genético del fago se integra en el cromosoma de la bacteria y así, manteniéndose quiescente, es copiado y transmitido a la descendencia cuando la bacteria se duplica.

Hasta ahora se creía que este sistema *arbitrium* funcionaba sólo con dos proteínas y un pequeño ARN. Una proteína es un regulador (AimR) y la otra un señalizador (AimP), que se acumula en función de la población (a más células infectadas por fagos, más señalizador). La producción del pequeño ARN (AimX) es decisiva para decidir qué ciclo vital va a seguir el fago. “Si hay pocas células infectadas habrá poco señalizador y mucho ARN, por lo que el fago inicia el ciclo lítico, generando muchas copias y lisando la bacteria

para que los fagos liberados puedan infectar a otras”, describe **Alberto Marina**, profesor de investigación del CSIC en el IBV y uno de los autores principales del estudio.

Por el contrario, “si hay muchos fagos, y por lo tanto se genera mucho señalizador, es difícil que los nuevos encuentren bacterias libres y no les conviene multiplicarse. En estas condiciones es mejor integrarse en el genoma de la bacteria y mantenerse quiescentes hasta que haya de nuevo una ratio bacteria-fago alta”, continúa el investigador valenciano. En su opinión, esto sólo es el ‘pico del iceberg’ de otros mecanismos de comunicación más complejos entre fagos y bacterias. Ahora, junto con los investigadores **José R. Penadés** (Imperial College de Londres) y **Avigdor Eldar** (Universidad de Tel Aviv), Marina desarrolla el proyecto *TalkingPhages* para profundizar en estos sistemas de comunicación microbiana.

Junto a **Wilfried J. J. Meijer**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), los equipos de Marina y Penadés acaban de publicar en *Nature Microbiology* un trabajo que desvela que la descripción inicial de *arbitrium* presentaba un modelo muy simplificado. “Ahora hemos puesto de manifiesto que más proteínas del fago y, sobre todo, proteínas propias de la bacteria, intervienen en la decisión del ciclo vital”, destaca Alberto Marina. En el modelo actualizado, “la decisión entre un ciclo vital u otro se establece a través de una compleja red de interacciones antagonistas en la que participan proteínas del fago como SroB, descrita en un [artículo anterior](#), y YosL, así como un sistema toxina-antitoxina MazE-MazF de la bacteria, que, de hecho, es el jugador clave en la decisión”.

Utilidades biotecnológicas y biomédicas

En resumen, “el balance entre todas estas proteínas regula el ciclo vital del fago, lo que muestra que esta decisión es altamente compleja y que también requiere la participación del hospedador”, sostiene el investigador del IBV-CSIC. “Esto implicaría que el fago y su hospedador tienen una interrelación más profunda y que los fagos no son agentes egoístas que sólo intentan multiplicarse a costa de sus hospedadores”, finaliza Marina. Es lo que quieren comprobar con el proyecto *TalkingPhages*, que ha recibido más de 8 millones de euros en una de las últimas Synergy Grants del European Research Council (ERC). Ahora están descubriendo las bases moleculares del sistema *arbitrium* en su contexto con la célula hospedadora.

El uso de fagos puede tener utilidades biotecnológicas y biomédicas importantes. De hecho, es una de las estrategias que se estudian para luchar contra las bacterias resistentes a antibióticos, las conocidas como superbacterias, un problema de salud acuciante que podría convertirse en la primera causa de muerte por enfermedad en 2050 según la Organización Mundial de la Salud. Así, intervenir el ciclo vital de fagos podría generar aplicaciones en el campo de la salud a medio o largo plazo.

Referencias:

Zamora-Caballero, S., Chmielowska, C., Quiles-Puchalt, N. et al. ***Antagonistic interactions between phage and host factors control arbitrium lysis-lysogeny***

decision. *Nat Microbiol* 9, 161–172 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01550-4>

Guler, P., Bendori, S.O., Borenstein, T. et al. ***Arbitrium communication controls phage lysogeny through non-lethal modulation of a host toxin–antitoxin defence system.*** *Nat Microbiol* 9, 150–160 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01551-3>



Recreación de un fago infectando una bacteria. Créditos: Vicente Cases Arrué (CSIC Comunitat Valenciana).