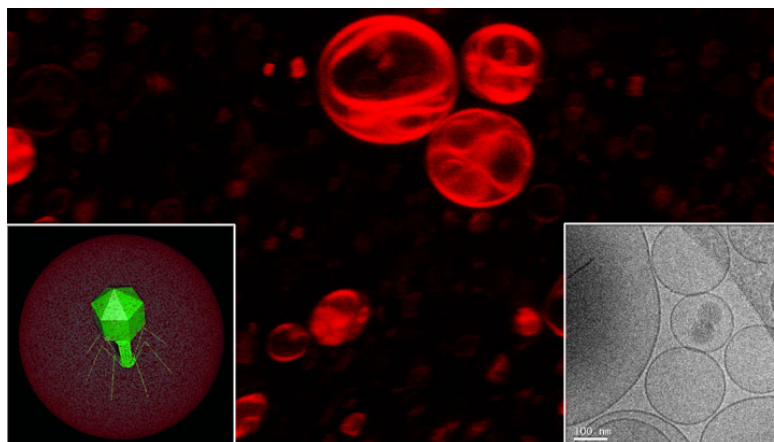


16/06/2016

La encapsulación: una mejora en terapia fágica oral



La terapia oral con bacteriófagos (tipo de virus que sólo infecta bacterias) ha demostrado ser una herramienta factible y eficaz para el control de infecciones causadas por diferentes patógenos bacterianos. El principal problema ha sido la poca estabilidad de los bacteriófagos en el estómago y el poco tiempo que se mantenían en el tracto intestinal. Una investigación reciente con pollos ha desarrollado un sistema de nanoencapsulación de bacteriófagos que mejora estos problemas y permite la encapsulación de bacteriófagos de diferente tamaño y su adición al agua y al pienso de los animales.

La imagen muestra un esquema de un bacteriófago en el interior de un liposoma (abajo a la izquierda) y una microfotografía de Crio-TEM de dos bacteriófagos encapsulados en un liposoma (abajo a la derecha). El fondo es una imagen de microscopía confocal de liposomas marcados (rojo) conteniendo bacteriófagos.

Científicos de la UAB y del Instituto Catalán de Nanotecnología (ICN2) han desarrollado un sistema de nanoencapsulación basado en envoltas de lípidos, para aumentar la eficacia de los bacteriófagos en la terapia fágica oral. Esta investigación ha demostrado que la nanoencapsulación lipídica confiere a los bacteriófagos una mayor resistencia al efecto deletéreo del bajo pH del estómago mientras que también aumenta su tiempo de residencia en el tracto intestinal en un modelo de pollos de engorde que simula las condiciones de las granjas de producción aviar. Además, la eficacia de los bacteriófagos encapsulados se ha probado en

este modelo animal, infectando experimentalmente los animales con la bacteria zoonótica *Salmonella* y tratándolos con bacteriófagos específicos contra esta bacteria. Los resultados muestran una significativa reducción de la concentración intestinal de *Salmonella*, más prolongada en el tiempo, cuando la terapia aplicada ha sido bacteriófagos encapsulados, en comparación con el efecto de los no encapsulados. La tecnología desarrollada podría aplicarse a bacteriófagos con diferentes morfologías para su uso en terapia fágica, tanto en animales como en seres humanos.

La investigación se llevó a cabo conjuntamente por el grupo de Microbiología Molecular del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB, dirigido por la doctora Montserrat Llagostera, y el grupo Supramolecular and Nanoquimic Materials del ICN2, dirigido por el profesor ICREA Daniel Maspoch. El trabajo fue publicado recientemente en la revista *Applied and Environmental Microbiology* y es parte del trabajo de la tesis doctoral con Mención Internacional de Joan Colom Comas titulada "Studies of the molecular features of three *Salmonella* phages for use in phage therapy and of encapsulation methodologies to improve oral phage administration", defendida en la UAB el pasado 5 de febrero de 2016.

La terapia oral con bacteriófagos ha demostrado ser una herramienta factible y eficaz para el control de infecciones causadas por diferentes patógenos bacterianos. En estudios anteriores, el Grupo de Microbiología Molecular de la UAB publicó el aislamiento y la caracterización de tres bacteriófagos virulentos (UAB_Phi20, UAB_Phi78, y UAB_Phi87) específicos para *Salmonella*, y mostró su eficacia en la reducción de la concentración de esta bacteria zoonótica en un modelo de pollitos White Leghorn libres de patógenos específicos (SPF), y en diversas matrices alimentarias contaminadas experimentalmente. No obstante, en esta investigación se hicieron evidentes dos limitaciones en el uso de los bacteriófagos en la terapia oral: la reducida estabilidad de los bacteriófagos en ambientes extremadamente ácidos, como el del estómago, y su bajo tiempo de residencia en el tracto intestinal.

Para superar estas limitaciones, el presente estudio desarrolló un sistema de nanoencapsulación basado en cápsulas de lípidos (liposomas) y se aplicó a los tres bacteriófagos virulentos mencionados para poder comparar el efecto de los bacteriófagos encapsulados y no encapsulados en la disminución de la concentración de *Salmonella* en el ciego de un modelo de pollos de engorde infectados experimentalmente. La experimentación se llevó a cabo en el Servicio de Granjas y Campos Experimentales de la UAB, simulando las condiciones de una granja real.

A raíz de este estudio se obtuvieron cápsulas a escala nanométrica con un diámetro medio de 320 nm y una carga positiva de 33 mV. Las cápsulas que contienen los bacteriófagos han sido observadas por Crio-TEM y por microscopía confocal, marcando tanto las cápsulas como los bacteriófagos con dos fluoróforos diferentes. El recubrimiento con lípidos permite que los bacteriófagos encapsulados sean significativamente más estables en los fluidos gástricos (pH 2,8), detectándose la pérdida de 5,4 unidades logarítmicas en comparación con los 7,8 logs de pérdida en el caso de los bacteriófagos no encapsulados. El recubrimiento también mejora significativamente la retención de los bacteriófagos en el tracto intestinal de los pollos de engorde. Después de 72 horas se detectaron bacteriófagos encapsulados en el 38,1% de los animales, mientras que los no encapsulados fueron detectados sólo en el 9,5% de los animales.

En experimentos de terapia oral, la administración de una dosis diaria de un cóctel de los tres

bacteriófagos encapsulados durante 6 días en pollos de engorde infectados experimentalmente con *Salmonella* confirió una protección similar a la obtenida con bacteriófagos no encapsulados. Una vez que el tratamiento se detuvo, la protección conferida por los bacteriófagos no encapsulados desapareció, mientras que el proporcionado por los bacteriófagos encapsulados persistió durante al menos una semana. La metodología desarrollada permite la encapsulación de bacteriófagos de diferente tamaño, demuestra las ventajas de utilizar bacteriófagos encapsulados en la terapia fágica oral y, además, su tamaño nanométrico permite su adición a la producción de agua potable y el pienso para los animales.

Finalmente, hay que indicar que los resultados de este trabajo se tradujeron en la solicitud de una patente europea compartida por la UAB y el ICN2.

Montserrat Llagostera

Grupo de Investigación de Microbiología Molecular

Departamento de Genética y de Microbiología

Montserrat.Llagostera@uab.cat

Referencias

Colom, J.; Cano-Sarabia, M.; Otero, J.; Cortés, P.; Maspoch, D.; Llagostera, M. [Liposome-encapsulated bacteriophages for enhanced oral phage therapy against *Salmonella*](#). *Applied and Environmental Microbiology*. 2015, vol. 81, num. 14, p. 4841-4849. doi: 10.1128/AEM.00812-15.

[View low-bandwidth version](#)