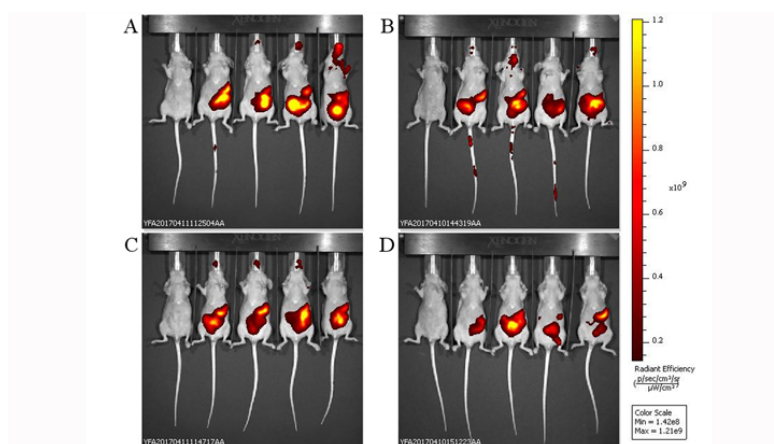


10/05/2019

Bacteriófagos en terapia fágica, alternativa al uso de antibióticos



Desde hace un tiempo, se ha replanteado el uso de bacteriófagos, los cuales son virus que infectan exclusivamente a las bacterias, como alternativa a los antibióticos o como una medida complementaria. En este artículo se estudia la biodistribución y transcitosis de los bacteriófagos encapsulados en liposomas en terapia fágica por vía oral (en un modelo murino y en uno de barrera intestinal) dado que previamente se demostró que su encapsulación les confería un mayor tiempo de efectividad en el control de *Salmonella* en pollos.

Pie de figura: Se muestra la visión ventral de la fluorescencia *in vivo* de la biodistribución en ratones de bacteriófagos marcados con fluorocromo no encapsulados (A, C) y encapsulados en liposomas (B, D) a las 3 y 6 horas de su administración por vía oral. De *Frontiers in Microbiology*.

La aplicación de bacteriófagos (fagos) en terapia fágica es un recurso cada vez más investigado como una estrategia alternativa o complementaria al uso de los antibióticos. Su uso permite disminuir y controlar la dispersión de bacterias resistentes a los antibióticos en ciertos ambientes como las granjas de animales, la cadena alimentaria y el ámbito hospitalario y de la comunidad.

Entre las diferentes vías de aplicación, la vía oral parece ser la más adecuada debido su fácil administración, la reducida respuesta inmune que confiere y el mayor confort del paciente. En estudios previos, el grupo de Microbiología Molecular del Departamento de Genética y

Microbiología de la UAB, dirigido por la Dra. Montserrat Llagostera, demostró que la encapsulación de los bacteriófagos en liposomas prolongaba en el tiempo la elevada efectividad de los bacteriófagos al ser administrados oralmente a pollos contaminados con *Salmonella*.

En el trabajo recientemente publicado en la revista *Frontiers in Microbiology*, se ha partido de dos hipótesis: i) los bacteriófagos encapsulados en liposomas pueden adherirse al epitelio intestinal, aumentando así su tiempo de permanencia en el tracto intestinal, y ii) los bacteriófagos encapsulados pueden atravesar la barrera intestinal y llegar a los órganos internos. Para probar estas dos hipótesis dicho grupo de investigación ha aplicado una metodología de imagen no invasiva para visualizar por primera vez la biodistribución de los bacteriófagos encapsulados en liposomas (marcados con un fluorocromo) en un modelo murino. Asimismo, se ha empleado también un modelo *in vitro* de barrera intestinal, desarrollada por el grupo de Mutagénesis del Departamento de Genética y Microbiología, dirigido por el Dr. Ricard Marcos, con quien se ha colaborado.

Los ensayos de biodistribución se realizaron administrando oralmente a ratones fagos encapsulados y marcados con el fluorocromo VTS-750 y visualizándolos con una metodología de imagen no invasiva IVIS Spectrum en las instalaciones del Servicio de Animal de Laboratorio y del CIBER-BBN *in vivo experimental platform* (Instituto de Investigación de la Vall d'Hebron). Con esta metodología, combinada con métodos de cultivo de órganos *ex vivo* de los ratones, se demostró que la encapsulación de los fagos da lugar a un aumento significativo de fagos encapsulados en el estómago, incluso 6 h después de su administración y sin disminuir su concentración. Además, los datos obtenidos de los órganos *ex vivo* mostraron una mayor concentración de los fagos no encapsulados respecto a los encapsulados en hígado, riñón y músculo, hasta 6 h después de su administración. Sin embargo, se detectaron bacteriófagos encapsulados en el hígado, el bazo y el músculo, con valores de encapsulación destacables durante todo el experimento ($38\% \pm 6,3\%$, $68\% \pm 8,6\%$ y $47\% \pm 7,4\%$, respectivamente).

Por otra parte, la aplicación de la microscopía láser de barrido confocal en cultivos *in vitro* de células intestinales humanas (Caco-2 / HT29 / Raji-B) reveló que los liposomas teñidos con el fluorocromo Vybrant-Lun y conteniendo los bacteriófagos marcados con SYBR gold se adhieren a las membranas de estas células.

El conjunto de los resultados obtenidos apunta que la causa de la mayor eficacia en el tiempo de la terapia fágica oral con bacteriófagos encapsulados en liposomas, respecto a los no encapsulados, se debe a su mayor persistencia en el estómago y a su adherencia a la pared intestinal.

Para realizar la encapsulación de los bacteriófagos, se ha contado con la inestimable colaboración del grupo Supramolecular Nanochemistry and Materials del ICN2, dirigido por el profesor ICREA Daniel Maspoch.

Montserrat Llagostera

Departamento de Genética y de Microbiología
Universitat Autònoma de Barcelona
Montserrat.Llagostera@uab.cat

Referencias

Otero J, García-Rodríguez A, Cano-Sarabia M, MasPOCH D, Marcos R, Cortés P*, Llagostera M. (2019). **Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their transcytosis during oral phage therapy.** *Frontiers in Microbiology*. DOI: [10.3389/fmicb.2019.00689](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00689).

[View low-bandwidth version](#)