

5.3 ¿Pueden utilizarse los fagos para combatir bacterias en alimentos y medicina?

Diapositiva 1.

En esta sección comentaremos si los fagos pueden ser utilizados o no para combatir bacterias en dos campos diferentes: alimentos y medicina. Como ya se ha mencionado en secciones anteriores, los bacteriófagos tienen la habilidad de reconocer a su hospedador de modo muy específico y lisarlo con una eficiencia alta. Ahora, la cuestión es determinar si nosotros podemos o no utilizar estas habilidades en la práctica.

Diapositiva 2.

En primer lugar, hablaremos sobre el uso de bacteriófagos en alimentos. Más en concreto, comentaremos este tema mediante un ejemplo relacionado con la batalla frente al patógeno de alimentos *Listeria monocytogenes*. En el siguiente apartado, hablaremos sobre el uso de fagos como productos medicinales y las distintas formas de fabricar preparados de terapia fágica.

Diapositiva 3.

L. monocytogenes es una bacteria Gram positiva, bacilar (como puede verse en la fotografía) que puede sobrevivir en distintos ambientes como por ejemplo el suelo. Esta bacteria es responsable de la listeriosis, una enfermedad que puede ser letal y tiene una mortalidad de hasta el 30% de personas infectadas. Esta cifra es bastante elevada y muestra la importancia de encontrar estrategias para combatir esta bacteria. La principal ruta de infección es la comida contaminada. Esta puede tratarse de vegetales, frutas, carne, leche, etc., que contenga la bacteria. Durante la infección, la mayoría de células de *Listeria* son reconocidas por el sistema inmune. Sin embargo, existe la posibilidad de que no todas las bacterias sean eliminadas por el cuerpo y entren en las células del hospedador. Aquí, están a salvo de los anticuerpos y otros factores inmunes circulantes.

Diapositiva 4.

Dado que este patógeno muestra una mortalidad del 20 al 30%, la necesidad para encontrar soluciones es bastante elevada. Una forma de hacer frente a la bacteria *L. monocytogenes* es la utilización de bacteriófagos para desinfectar los alimentos antes de venderlos al consumidor. La FDA (Food and Drug Administration) de EEUU ha encontrado que estos fagos pueden ser generalmente considerados como seguros y por ello han obtenido la calificación de GRAS (“Generally Recognized as Safe”). El Departamento de Agricultura de los EEUU ha aprobado la utilización de fagos como ayuda en el procesamiento. Esto significa que los virus pueden ser utilizados durante del procesamiento de alimentos como por ejemplo carne. En 2010, el Ministerio de Sanidad de los Países Bajos también aprobó los fagos como ayuda para el procesamiento. Además la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) considera estos fagos seguros.

Diapositiva 5.

En la siguiente parte de esta sección, hablaremos sobre la aplicación de fagos en medicina. Tan pronto como d’Herelle descubrió el potencial de los fagos para matar poblaciones enteras de bacterias, vio la posibilidad de tratar infecciones bacterianas en humanos, lo que era imposible hasta el momento. En 1919, creó el primer cóctel de fagos para tratar la disentería bacteriana. Después, fundó un laboratorio comercial cuya actividad principal era la producción de cócteles de fagos denominado L’Oréal. Sin embargo, durante la segunda guerra mundial, se descubrieron los antibióticos de amplio espectro que hicieron que la terapia fágica pasara a un segundo plano, especialmente en el mundo occidental. En Europa del Este y Rusia, la terapia fágica continuó siendo bastante popular hasta los años 70 y aún se lleva a cabo hoy en día. En Europa occidental y EEUU, el uso de fagos es muy raro y solo se puede llevar a cabo en el marco del “uso por compasión” que se basa en el artículo 37 de la declaración de Helsinki, que permite la terapia fágica como método de tratamiento alternativo cuando no hay otros tratamientos disponibles y hay riesgo para la vida del paciente.

Diapositiva 6.

Cuando se mira más en detalle la terapia fágica, hay dos formas diferentes de diseñar cócteles de fagos. Una forma es el sistema “Prêt-à-porter” (listo para llevar). Aquí, se

crea un cóctel general que permite tratar infecciones bacterianas ocasionadas por las cepas bacterianas más comunes. Una vez se diseña el cóctel, se produce y se ensaya en profundidad. Estos procedimientos, ensayos preclínicos con estudios en animales y 3 ensayos clínicos, consumen mucho tiempo y dinero antes de completarse. Finalmente, un cóctel general puede ser puesto en el mercado y vendido a los pacientes.

Diapositiva 7.

Este sistema tiene el inconveniente de que los fagos se consideran productos medicinales dentro de la Directiva Europea y la FDA. Tampoco hay un sistema específico de paciente ya que hay un cóctel general de fagos. Otra gran desventaja es que un cóctel general es más susceptible al desarrollo de resistencia bacteriana.

Diapositiva 8.

Otro enfoque más específico de paciente es el denominado “sur mesure” (a la medida). Aquí, se prepara un cóctel de fagos según las necesidades del paciente. Se cultiva la bacteria responsable de la infección y se ensayan distintos fagos de una librería. Se combinan aquellos fagos que maten a la bacteria del paciente y se usan para tratar al paciente. Este cóctel se prepara de acuerdo a protocolos específicos que describen como debe prepararse el cóctel. Cuando se observa resistencia al cóctel, se puede preparar un nuevo cóctel del mismo modo que el anterior.

Diapositiva 9.

Este enfoque es bastante rápido y eficiente económicamente. Sin embargo, hay necesidad de un nuevo marco legal ya que este tipo de tratamiento solo puede llevarse a cabo dentro de la Declaración de Helsinki que permite utilizar una terapia alternativa cuando no hay otros tratamientos disponibles y la vida del paciente está en juego.

Diapositiva 10.

En Bélgica, la situación ha cambiado ligeramente desde que las autoridades han permitido considerar como fórmulas magistrales los preparados de fagos que hayan

pasado un control de calidad. Esto significa que los médicos, junto con los farmacéuticos, pueden pedir un cóctel de fagos específico para tratar un paciente. Esto permite el tratamiento de pacientes individuales fuera del marco de compasión de la Declaración de Helsinki. Esta aprobación de las autoridades belgas podría ser el primer paso en la implementación de la terapia fágica en la medicina moderna.

Niskanen, T., Ciaravino, G. & Takkinen, J., 2015. *ECDC Surveillance report: Surveillance of seven priority food- and waterborne diseases in the EU/EEA 2010-2012*, Stockholm.

Travier, L. & Lecuit, M., 2014. *Listeria monocytogenes* ActA: a new function for a “classic” virulence factor. *Current Opinion in Microbiology*, 17, pp.53–60. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527413002294> [Accessed July 30, 2017].

Micreos, 2016. Don't give *Listeria* a chance with PhageGuard Listex. Available at: <https://www.phageguard.com/listeria-solution/> [Accessed July 30, 2017].

Pirnay, J.P. et al., 2011. The phage therapy paradigm: Prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharmaceutical Research*, 28(4), pp.934–937.

Verbeken, G. et al., 2007. European regulatory conundrum of phage therapy. *Future Microbiology*, 2(5), pp.485–491. Available at: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/17460913.2.5.485>.

De Smet, J. et al., 2017. *Pseudomonas* predators: understanding and exploiting phage–host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro.2017.61>.