

Plataforma de aislamiento, caracterización y producción de fagos para una terapia personalizada contra bacterias patógenas resistentes a antibióticos en pacientes con FQ

Dr. Pilar Domingo-Calap
Virología Ambiental y Biomédica
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (Universitat de València-CSIC)

Emergencia de bacterias multirresistentes: necesidad de tratamientos alternativos

El mal uso de los antibióticos ha provocado la emergencia de bacterias multirresistentes, siendo un problema mundial. Un estudio recientemente publicado por la prestigiosa revista "The Lancet", estimó que en 2019 más de un millón de personas perdieron la vida por bacterias resistentes, siendo las infecciones respiratorias las más prevalentes. Las bacterias más mortíferas fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. La ausencia de tratamientos efectivos disponibles requiere de alternativas a corto plazo que permitan mejorar la calidad de vida de pacientes con bacterias incapaces de responder a los tratamientos actuales.

Los bacteriófagos, comúnmente conocidos como fagos, son virus de bacterias. Los fagos se consideran hoy en día herramientas muy interesantes en campos como la salud humana, la sanidad animal y la agricultura. De hecho, los fagos pueden utilizarse en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades bacterianas. El gran potencial de los fagos como herramientas en bioingeniería y biotecnología es cada vez mayor, gracias a su fácil manipulación, alta especificidad y bajo coste de producción.

Los fagos son altamente específicos para las cepas bacterianas. Esta característica es un punto clave para controlar bacterias específicas, dejando inalteradas las especies o cepas que no sean diana. Es por ello que los fagos se postulan como herramientas biomédicas muy prometedoras, ya que podrían sustituir a los antibióticos convencionales, o bien podrían utilizarse en combinación con ellos.

Los fagos son ubicuos en el medio ambiente y presentan una diversidad enorme. Forman parte del microbioma de animales y plantas, es decir, cohabitan con las bacterias formando el fagoma, coevolucionando y creando un equilibrio. Los estudios recientes sobre el microbioma se basan en las interacciones entre sus elementos, y el sistema bacteria-fago es la base. Además, al ser virus específicos de bacterias, no interactúan directamente con el ser humano y no generan respuesta inmunitaria, por lo que su administración puede ser vía tópica, oral, respiratoria o intravenosa dependiendo de la infección a tratar. Todo ello hace que sean ecológicamente seguros y de residuo 0.

Uso terapéutico de fagos contra bacterias resistentes

Hasta la fecha, el uso de fagos como tratamiento terapéutico en España y la mayoría de los países occidentales no está regulado. Sin embargo, debido a la emergencia de bacterias multirresistentes, se ha convertido en una solución prometedora, permitiéndose su uso como tratamiento compasivo. Cabe destacar que debido a la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2, la FDA ha aceptado el uso de fagos como tratamiento compasivo en pacientes COVID-19, ya que la mitad de pacientes UCI terminan falleciendo por infecciones secundarias causadas por bacterias resistentes.

En el laboratorio de Virología Ambiental y Biomédica (uv.es/enbivir), ubicado en el Instituto de Biología Integrativa de Sistemas (Universitat de València-CSIC), estamos interesados en el aislamiento y caracterización de nuevos fagos con aplicaciones biomédicas. Mi laboratorio está trabajando en esta línea desde un punto de vista de investigación básica, centrado principalmente en bacterias como *K. pneumoniae* y *Mycobacterium abscessus*, y está reconocido a nivel internacional en el campo. Nuestro grupo de investigación colabora activamente con hospitales nacionales de referencia para la búsqueda de fagos contra bacterias multirresistentes, incluyendo el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, el Hospital Universitario Son Espases, el Hospital Virgen de la Macarena, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz o el Centro Nacional de Microbiología.

Objetivo del proyecto

El objetivo de este proyecto es desarrollar una plataforma de **medicina personalizada basada en fagos contra bacterias patógenas de interés biomédico en pacientes con FQ**. Para ello, partiendo de cepas clínicas de interés, se aislarán, caracterizarán y producirán fagos que serán utilizados como terapia compasiva. Algunas de las bacterias de interés serán *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*, *M. abscessus*, *Burkholderia sp.*, *Serratia sp.*, *E. coli*, *A. baumannii*, *Enterococcus sp.*, o *Staphylococcus sp.*, ya que representan altas tasas de resistencia y son prevalentes a nivel nacional. Los pacientes podrán ser tanto adultos como pediátricos, con patologías asociadas a bacterias sin tratamiento disponible. Se estima que la mayoría de los casos serán pacientes con FQ o bronquiectasia, ya que como se ha comentado previamente, la prevalencia de bacterias multirresistentes es muy elevada en vías respiratorias, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos o con patologías asociadas. En cualquier caso, se dispondrá de las autorizaciones legales por parte de los pacientes, así como del comité de ética de los hospitales involucrados.

El paso de la ciencia básica a translacional requiere de una inversión a corto-medio plazo para poder escalar los ensayos realizados en el laboratorio, caracterizar los fagos aislados mediante técnicas genómicas y bioinformáticas, así como su producción para uso en humanos siguiendo la normativa vigente. En el Laboratorio de Virología Ambiental y Biomédica disponemos de las instalaciones de bioseguridad y equipamiento adecuadas para poder realizar el proyecto. Además, en el laboratorio hemos puesto a punto los protocolos para poder implementar la plataforma y ofrecer una terapia basada en fagos de forma personalizada para combatir bacterias multirresistentes, esperando ser un laboratorio de referencia tanto nacional como internacional.

Necesidades para la realización del proyecto (presupuesto estimado anual)

A este respecto, las principales necesidades de mi laboratorio son a nivel de contratación de personal, debido a la falta de personal técnico e investigador indefinido en las entidades públicas de investigación, para poder implementar el uso de fagos como tratamiento alternativo o en combinación con antibióticos. Disponer al menos de una persona a tiempo completo dedicada al proyecto sería de especial relevancia. En el caso de querer aumentar el número de pacientes a tratar o el número de bacterias a combatir, el proyecto es escalable en cuanto a personal dedicado y material requerido:

Personal a tiempo completo	
- Técnico de laboratorio o investigador doctor	45.000 €
Fungibles	
- Materiales, medios de cultivo y reactivos	25.000 €
Otros gastos	
- Secuenciación, microscopía electrónica, purificación de fagos, certificación de viales para administración en pacientes, subcontratación	30.000 €
Total anual	100.000 €

Cualquier ayuda/colaboración con esta investigación permitirá avanzar hacia una terapia personalizada contra bacterias resistentes basada en fagos, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Poder contar con más recursos y personal dedicados a esta investigación será de gran ayuda ya que, al tratarse de un proyecto totalmente escalable, a medida que obtengamos más recursos y personal, podremos atender más casos.

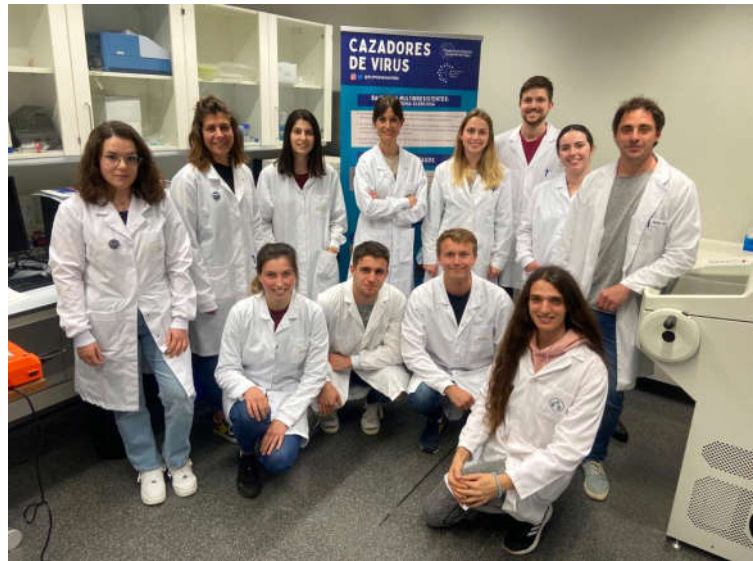
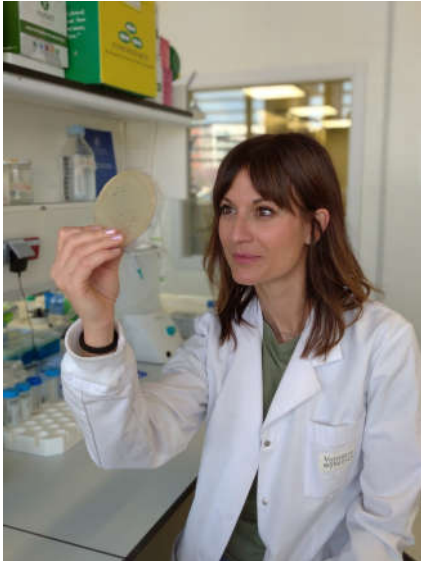
¿Por qué apoyar este proyecto?

1. Experiencia contrastada de la investigadora principal Pilar Domingo Calap en el tema. La Dra. Domingo Calap lleva más de 15 años en el campo de los fagos. Lidera el grupo de investigación Virología Ambiental y Biomédica en la Universitat de València, con una línea de investigación básica en aplicaciones biomédicas y biotecnológicas de fagos financiada por entidades públicas y privadas nacionales e internacionales. En este enlace se encuentra el listado de sus publicaciones: <https://www.uv.es/institute-integrative-systems-biology-i2sysbio/en/research/research-groups/environmental-biomedical-viruses/publications.html>.

Su experiencia profesional hace que sea un referente en el campo, y muchos pacientes y médicos contactan con ella para desarrollar una medicina personalizada

basada en fagos contra bacterias resistentes. Para ello, es necesario invertir en personal que pueda trabajar activamente buscando fagos específicos, así como la caracterización y preparación de un cóctel de fagos, la producción de fagos en viales y su certificación para la administración en pacientes.

2. **Tema de gran interés en Fibrosis Quística**, dado que las infecciones oportunistas multirresistentes son las que marcan en muchas ocasiones el devenir de las personas que las padecen, al no responder a la antibioterapia. Estas bacterias oportunistas suelen ser difíciles de erradicar con tratamientos convencionales y se ha visto que la terapia de fagos es muy efectiva en pacientes con FQ.
3. **Proyecto de gran actualidad y puesto en marcha por un equipo joven muy comprometido**. El proyecto se enmarca en el desarrollo de nuevas terapias frente a bacterias patógenas multirresistentes, lo que ya se conoce como la pandemia silenciosa. El uso de fagos como terapia es muy prometedor y el grupo de la Dra. Domingo Calap tiene una larga experiencia contrastada en el campo. En este enlace encontraréis el equipo de la investigadora: <https://www.uv.es/institute-integrative-systems-biology-i2sysbio/en/research/research-groups/environmental-biomedical-viruses/members.html>. Además, realizan talleres educativos y de divulgación del uso de fagos en clínica, así como para buscar nuevos fagos del ambiente. Para más información de las actividades: Instagram y Twitter, @VLCPhageHunters.
4. **Colaboración activa con hospitales nacionales de referencia**. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Arnau de Vilanova, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Hospital Universitario Son Espases, Hospital Virgen de la Macarena, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, o el Centro Nacional de Microbiología. Las estrechas relaciones de la investigadora con hospitales y centros de referencia nacionales les dan acceso a muestras de pacientes con Fibrosis Quística y, cuenta con médicos implicados en el uso de fagos como terapia, lo que asegura un proyecto de trasvase a la práctica clínica.
5. **Colaboración con profesionales internacionales del campo**. El Dr. Benjamin Chan realizará una estancia de 6 meses a partir de este septiembre de 2022 en el laboratorio de la Dra. Domingo Calap en el marco de una colaboración internacional de implementación de la terapia de fagos como tratamiento contra bacterias resistentes. El Dr. Chan es director científico del Centro de Biología y Terapia de Fagos de la Universidad de Yale (USA) y ha tratado a más de 50 pacientes con FQ con fagos, subvencionado por la Cystic Fibrosis Foundation. Actualmente dirige un ensayo clínico de terapia de fagos contra bacterias patógenas oportunistas en pacientes con FQ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684641>).
6. **Proyecto escalable a todos los niveles**: a) Por su acceso a más muestras de micobacterias en FQ y, por tanto, más pacientes. b) Por su acceso a muestras de otras bacterias multirresistentes en FQ. c) Aplicable a otras enfermedades y casos de multirresistencias, como es el caso de la bronquiectasia o las infecciones persistentes del tracto urinario entre otras.



La Dra. Pilar Domingo Calap y su equipo de investigación