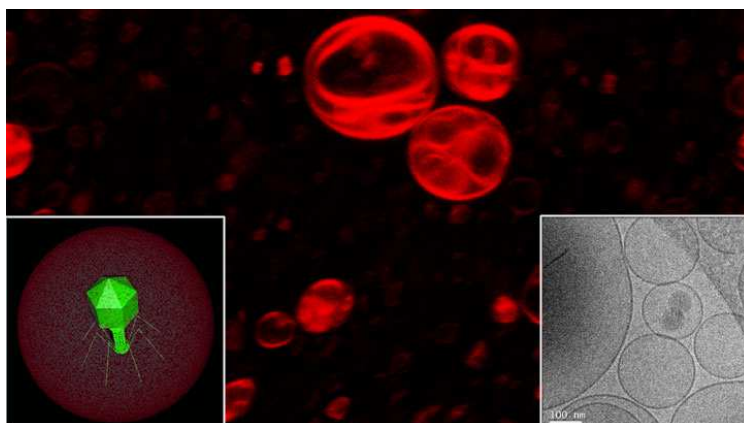


16/06/2016

L'encapsulació: una millora en teràpia fàgica oral



La teràpia oral amb bacteriòfags (tipus de virus que només infecta bacteris) ha demostrat ser una eina factible i eficaç per al control d'infeccions causades per diferents patògens bacterians. El principal problema ha estat la poca estabilitat dels bacteriòfags en l'estómac i el poc temps que es mantenen al tracte intestinal. Una investigació recent amb pollastres ha desenvolupat un sistema de nanoencapsulació de bacteriòfags que millora aquests problemes i permet l'encapsulació de bacteriòfags de diferent mida i la seva addició a l'aigua i al pinso dels animals.

La imatge mostra un esquema d'un bacteriòfag a l'interior d'un liposoma (a baix a l'esquerra) i una microfotografia de Crio-TEM de dos bacteriòfags encapsulats en un liposoma (a baix a la dreta). El fons és una imatge de microscòpia confocal de liposomes marcats (vermell) contenint bacteriòfags.

Científics de la UAB i de l'Institut Català de Nanotecnologia (ICN2) han desenvolupat un sistema de nanoencapsulació basat en envoltres de lípids, per augmentar l'eficàcia dels bacteriòfags en la teràpia fàgica oral. Aquesta investigació ha demostrat que la nanoencapsulació lipídica confereix als bacteriòfags una major resistència a l'efecte deletori del baix pH de l'estómac mentre que també augmenta el seu temps de residència en el tracte intestinal en un model de pollastres d'engreix que simula les condicions de les granges de producció aviària. A més, l'eficàcia dels bacteriòfags encapsulats s'ha provat en aquest model animal, infectant experimentalment els animals amb el bacteri zoonòtic *Salmonella* i tractant-los amb bacteriòfags específics contra aquest bacteri. Els resultats mostren una significativa reducció de la concentració intestinal de *Salmonella*, més

prolongada en el temps, quan la teràpia aplicada ha estat bacteriòfags encapsulats, en comparació amb l'efecte dels no encapsulats. La tecnologia desenvolupada podria aplicar-se a bacteriòfags amb diferents morfologies pel seu ús en teràpia fàgica, tant en animals com en éssers humans.

La investigació es va dur a terme conjuntament pel grup de Microbiologia Molecular del Departament de Genètica i Microbiologia de la UAB, dirigit per la doctora Montserrat Llagostera, i el grup Supramolecular and Nanoquimic Materials de l'ICN2, dirigit pel professor ICREA Daniel Maspocho. El treball va ser publicat recentment a la revista *Applied and Environmental Microbiology* i és part del treball de la tesi doctoral amb Menció 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", defensada a la UAB el passat 5 de febrer del 2016.

La teràpia oral amb bacteriòfags ha demostrat ser una eina factible i eficaç per al control d'infeccions causades per diferents patògens bacterians. En estudis anteriors, el Grup de Microbiologia Molecular de la UAB va publicar l'aïllament i la caracterització de tres bacteriòfags virulents (UAB_Phi20, UAB_Phi78, i UAB_Phi87) específics per *Salmonella*, i va mostrar la seva eficàcia en la reducció de la concentració d'aquest bacteri zoonòtic en un model de pollets White Leghorn lliures de patògens específics (SPF), i en diverses matrius alimentàries contaminades experimentalment. No obstant, en aquesta investigació es van fer evident dues limitacions en l'ús dels bacteriòfags en la teràpia oral: la reduïda estabilitat dels bacteriòfags en ambients extremadament àcids, com el de l'estómac, i el seu baix temps de residència en el tracte intestinal.

Per superar aquestes limitacions, el present estudi va desenvolupar un sistema de nanoencapsulació basat en càpsules de lípids (liposomes) i es va aplicar als tres bacteriòfags virulents esmentats per poder comparar l'efecte dels bacteriòfags encapsulats i no encapsulats en la disminució de la concentració de *Salmonella* en el cec d'un model de pollastres d'engreix infectats experimentalment. L'experimentació es va dur a terme al Servei de Granges i Camps Experimentals de la UAB, simulant les condicions d'una granja real.

Arran d'aquest estudi es van obtenir càpsules a escala nanomètrica amb un diàmetre mitjà de 320 nm i una càrrega positiva de 33 mV. Les càpsules que contenen els bacteriòfags han estat observades per Crio-TEM i per microscòpia confocal, marcant tant les càpsules com els bacteriòfags amb dos fluoròfors diferents. El recobriment amb lípids permet que els bacteriòfags encapsulats siguin significativament més estables en els fluids gàstrics (pH 2,8), detectant-se la pèrdua de 5,4 unitats logarítmiques en comparació dels 7,8 logs de pèrdua en el cas dels bacteriòfags no encapsulats. El recobriment també millora significativament la retenció dels bacteriòfags en el tracte intestinal dels pollastres d'engreix. Després de 72 hores es varen detectar bacteriòfags encapsulats en el 38,1% dels animals, mentre que els no encapsulats van ser detectats només en el 9,5% dels animals.

En experiments de teràpia oral, l'administració d'una dosi diària d'un còctel dels tres bacteriòfags encapsulats durant 6 dies a pollastres d'engreix infectats experimentalment amb *Salmonella* va resultar en una protecció similar a l'obtinguda amb bacteriòfags normals. Una vegada que el tractament es va aturar, la protecció conferida pels bacteriòfags no encapsulats va desaparèixer, mentre que el proporcionat pels bacteriòfags encapsulats va persistir durant almenys una setmana. La metodologia desenvolupada

permet l'encapsulació de bacteriòfags de diferent mida, demostra els avantatges d'utilitzar bacteriòfags encapsulats en la teràpia fàgica oral i, a més, la seva mida nanomètrica permet la seva addició a la producció d'aigua potable i el pinso per als animals.

Finalment, cal indicar que els resultats d'aquest treball es van traduir en la sol·licitud de una patent europea compartida per la UAB i l'ICN2.

Montserrat Llagostera

Grup de Recerca Microbiologia Molecular
Departament de Genètica i de Microbiologia
Montserrat.Llagostera@uab.cat

Referències

[View low-bandwidth version](#)