

LA TERAPIA CON FAGOS, CIEN AÑOS DESPUÉS

María del Rosario Sabariego y Antonio Mas

“La caza de microbios siempre ha sido un asunto irregular y extravagante.”

Paul de Krui

Cazadores de microbios (1926)

La historia de los fagos está ligada a las aguas del Ganges. Más concretamente, a las aguas fecales del Ganges. En 1896, el científico inglés Ernest Hankin intentó cuantificar el número de *Vibrio cholerae* en un milímetro cúbico de agua de este río. Recolectó y analizó muestras a la entrada y a la salida de la ciudad de Agra. Hankin encontró que, a la entrada de la ciudad, había 100 000 unidades infecciosas, mientras que a la salida había tan solo 90. A este efecto de autopurificación inexplicable se le llamó “fenómeno Hankin”.

De vez en cuando aparecen científicos que explican lo que otros no pudieron, porque tienen una forma diferente de ver las cosas, ven donde otros no ven, describen lo que no pueden ver. Es el caso de Félix d’Herelle. Desarrolló la terapia con fagos diez años antes de descubrirse la penicilina. Treinta años antes de que los fagos se pudieran ver por microscopía electrónica. Dos años después de que Twort viera sus efectos sobre un cultivo bacteriano y relegara el trabajo a un cajón. Aunque lo más probable es que d’Herelle desconociera por completo los datos de Twort. En 1917 d’Herelle escribe:

I found in certain dysentery convalescents that the disappearance of the dysenteric bacillus coincides with the appearance of an invisible microbe with antagonistic properties against the pathogenic bacillus. This microbe, a true immunity microbe, is an obligate bacteriophage; it is a strictly specific parasite, but, if it is limited to one species at a given moment, it can act later on different germs by habituation. It seems thus that in bacillary dysentery, besides an analogous antitonic immunity which derives directly from the organism of the patient, there exists a heterologous immunity caused by an antagonistic microorganism.

Durante un tiempo la terapia con fagos cosechó grandes éxitos frente a la disentería, infecciones cutáneas estafilocócicas, cólera o peste bubónica. Luego, la llegada de la penicilina terminó relegando este tema. Sin embargo, si los fagos se producían fácilmente en masa (no así la penicilina), eran activos frente a Gram positivos y negativos (la penicilina sólo lo era frente a Gram positivos), se multiplicaban exponencialmente en presencia de las bacterias (los antibióticos, una vez administrados, van disminuyendo su concentración

en sangre) y eran tan específicos frente a los microorganismos patógenos, ¿por qué se abandonaron los fagos como agentes terapéuticos?

Pensó d’Herelle que la causa de la recuperación natural frente a la enfermedad no era la inmunidad celular y humoral sino la presencia de un virulento fago para la bacteria causante de la patogénesis (“...if the theory of recovery that I have deduced from the observation of diseases is correct, it must be sufficient to administer to a patient a culture of a selected hypervirulent phage to provoke suddenly in the patient the natural phenomenon of recovery...”). Esto gustó poco o nada a los inmunólogos de la época. Sin embargo, habría sido interesante integrar sus conocimientos con los de la inmunología en aquel momento.

Lo que se vino a llamar “la mancha soviética” tampoco ayudó a reconocer la utilidad del trabajo con fagos. A la “cura de d’Herelle” se le llamó la “cura de Stalin”. En 1937, George Eliava (colaborador de d’Herelle) fue arrestado y ejecutado en Georgia. Se le declaró “enemigo del pueblo” al oponerse intelectualmente a Laurenti Beria, jefe de la policía secreta de Stalin. Uno de los datos que se conocen es que, cuando tradujo el libro de d’Herelle, Eliava se lo

mandó directamente a Stalin, saltándose a Beria. El 11 de julio de 1937 el principal diario de Georgia (*Kommunisti*) publicó:

El científico George Eliava ha respondido a la devoción paternal que Stalin siente por los científicos, llevando a cabo un terrible trabajo. Como otros sangrientos trotskistas fascistas, estaba preparando bacterias para matar al pueblo soviético, especialmente en caso de guerra. Este animal obtuvo la respuesta del pueblo soviético que se merecía.

Félix d'Herelle nunca volvió a Georgia, aunque el Instituto Eliava de Bacteriófagos, Microbiología y Viro-

logía persiste hoy en día. La casa donde ambos tenían previsto vivir se convirtió en la oficina del KGB en Georgia. El fin trágico de la relación entre d'Herelle y Eliava marcó el fin de la terapia de fagos en occidente.

Cien años después, volvemos a poner la vista sobre los fagos. La razón principal es que las bacterias presentan bastantes resistencias frente a los antibióticos. Se necesitan nuevos tratamientos que soslayan la amenaza de volver a la era preantibiótica, cuando una pequeña herida te podía matar. En la actualidad se está trabajando en encontrar bacteriófagos dirigidos frente a las bacterias multi-resistentes del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acine-*

tobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*)

Además, se comienza a hablar del fagoma o viroma, es decir, de los bacteriófagos presentes en el intestino humano. Lo llamativo es que d'Herelle ya aislaba fagos de las heces de los enfermos a principios del siglo pasado. Se sabe que, en condiciones de salud, los fagos están en el intestino conviviendo con la microbiota bacteriana normal, condicionándola, modulándola. La microbiota tiene un papel fundamental sobre la salud humana. El estudio de la microbiota, y del viroma en particular, es probablemente (permítannos el entusiasmo) uno de los más interesantes para abordar actualmente. Desde la microbiota irradian líneas de investi-



Izquierda: Félix H. d'Hérelle (1873–1949), descubridor en 1917, junto con Frederic Twort, de los bacteriófagos (Retrato de 1905. Servicio de fotografía Instituto Pasteur – Galería. *Imagen* de dominio público). **Centro:** George Eliava (1892–1937) trabajó en el Instituto Pasteur de París, donde conoció a d'Herelle. En 1923, fundó un instituto bacteriológico en Tiflis (Georgia) que desde 1988 lleva su nombre (*Imagen* de dominio público). **Derecha:** Laurenti Beria (1899–1953), de origen georgiano como Eliava, fue mariscal de la Unión Soviética, jefe de la seguridad y del aparato de la policía secreta (NKVD) bajo el mandato de Stalin durante la Segunda Guerra Mundial (Foto de 1920, al iniciar la carrera en la KGB. *Imagen* de dominio público).

gación hacia todas las áreas de la biomedicina, consiguiendo, ahora sí, la integración de los viejos y los nuevos conocimientos.

Se estima que existen en el mundo 10 veces más fagos que bacterias en el mundo. Se cree que la población mundial de fagos es de $\sim 10^{31}$. Hay

mucho trabajo por delante. No hay que olvidar que todo el trabajo de investigación básica hecho durante largos años sobre los fagos puede conformarse ahora como una pieza fundamental en la investigación aplicada de muchas enfermedades. Claro ejemplo de esto es el sistema CRISPR-Cas de edición genética,

que no es más que un mecanismo bacteriano de resistencia a la infección por fagos.

Ahora, 100 años después, el irregular y extravagante trabajo de Félix d'Herelle recupera el lugar que nunca debió perder.

REFERENCIAS

Fruciano, D. E. y Bourne S. (2007). "Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West". *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* **18**: 19-26.

Dublanchet, A. y Bourne, S. (2007). "The epic of phage therapy". *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. **18**:15-18.

D'Herelle, F. (1917). "Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques". *Comptes rendus Acad. Sciences* **165**: 373-375. La versión inglesa ("On an invisible microbe antagonistic toward dysentery bacilli") aparece en el libro de Thomas Brock, *Milestones in Microbiology*, Prentice-Hall, 1961. También puede encontrarse en *Research in Microbiology* **158** (2007): 553-554.

Chanishvili, N. (2012). Chapter 1: "Phage Therapy – in History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches". *Advances in Virus Research* **83**: 3-40.

de Kruif, P. (1926). *Cazadores de microbios (breve recorrido de la ciencia de la vida en miniatura desde la invención del microscopio hasta las vacunas)*. Ediciones Nueva Fénix. Santiago de Chile.

Heredia Mena, Carlos (2017). "Luchando contra la resistencia antibiótica: bacteriófagos". TFG, junio. Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla La Mancha.

Kuchment, A. (2012). *The Forgotten Cure. The Past and Future of Phage Therapy*. Springer Science+Business Media. Copernicus Books. Nueva York, EE. UU.

 MRosario.Sabariegos@uclm.es

 Antonio.Mas@uclm.es

María del Rosario Sabariegos y Antonio Mas trabajan en el Centro Regional de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Castilla La Mancha, con el virus de la hepatitis C como modelo de estudio de replicación viral.

