

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: Bolsistas PET

BACTERIÓFAGOS E FAGOTERAPIA: UMA REVISÃO¹
BACTERIOPHAGES AND BACTERIOPHAGE THERAPY: A REVIEW

Daiane Mercia Dos Reis², Tânia Betina Nielsen³, Juliana Maria Fachinetto⁴, Mara Lisiane Tissot-Squalli⁵

¹ Trabalho desenvolvido na disciplina Unidade Morfofuncional dos Seres Vivos do Curso de Ciências Biológicas, UNIJUI

² Voluntária PET, acadêmica do Curso Ciências Biológicas da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI, daiane.reis06@hotmail.com

³ Bolsista PET, acadêmica do curso Ciências Biológicas da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI, taniabn@gmail.com

⁴ Docente do Departamento de Ciências da Vida - DCVida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI

⁵ Docente do Departamento de Ciências da Vida - DCVida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI, Orientadora, Grupo de Pesquisa Biodiversidade de Ambiente - AMBIO, tutora do Programa de Educação Tutorial PET BIOLOGIA/UNIJUI, tissot@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

As bactérias são organismos unicelulares, procariontes, e estão incluídas no Reino Bacteria. Considerando o aspecto estrutural geral, uma bactéria é basicamente formada por uma parede celular, constituída por uma trama de peptídeos (proteínas) interligados a polissacarídeos (açúcares), uma membrana plasmática e citoplasma. Mergulhados dentro do citoplasma existe um único filamento de DNA circular, contendo todas as informações (genes) necessárias ao funcionamento biológico bacteriano; vários ribossomos dispersos no citoplasma e moléculas menores de DNA, os plasmídeos. Os plasmídeos contem genes que desempenham funções diversas, por exemplo: resistência a antibióticos e codificação de substâncias de ação tóxica, induzindo à degradação (morte) quando injetadas em bactérias competidoras.

Algumas espécies de bactérias possuem uma cápsula uniforme, espessa e viscosa, atribuindo uma proteção extra contra a penetração de vírus, resistência à ofensiva dos glóbulos brancos (fagocitose), além de proporcionar adesão quando conjuntas em colônia (TORTORA et al., 2012).

Bacteriófagos (ou fagos) são vírus altamente especializados, que atacam e infectam bactérias, com o objetivo de utilizar sua maquinaria interna para se reproduzir. São os seres mais abundantes do planeta, e podem ser encontrados em todos os lugares onde bactérias são encontradas. Os primeiros estudos sobre bacteriófagos datam do início do século XX, quando foram acidentalmente descobertos pelo inglês Frederick Twort (1915). Nas duas últimas décadas, esses estudos foram intensificados, principalmente em função do crescente aumento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos (DERESINSKI, 2009; WITTEBOLE et al., 2014). Já foram descobertos e descritos

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: Bolsistas PET

morfologicamente aproximadamente 6196 bacteriófagos de bactérias e 88 archaeas, o que destaca a importância dos mesmos nos ecossistemas do planeta (ACKERMANN et al., 2012).

Os bacteriófagos com DNA apresentam geralmente os seguintes componentes: capsídeo, cauda e fibras da cauda. O capsídeo é o local onde está o material genético, e a cauda e as fibras da cauda estão relacionadas com a penetração do material genético na célula hospedeira. Os bacteriófagos são classificados como líticos e lisogênicos, de acordo com seu ciclo de replicação (TORTORA et al., 2012):

O ciclo lítico: o fago infecta a bactéria, injeta seu código genético e a utiliza para sintetizar inúmeros fagos, e então mata a célula por explosão (lise).

O ciclo lisogênico: o fago infecta uma bactéria, injeta seu código genético e insere seu DNA no cromossomo bacteriano, ou estabelecendo-se como plasmídeo, permitindo que o DNA do fago (agora chamado de profago) seja copiado e transmitido pelo próprio DNA da célula. Neste ciclo os fagos codificam proteínas para monitorar o estado da célula hospedeira. Ao detectar sinais de que a bactéria está no fim de sua vida, o fago se torna ativo novamente e inicia o ciclo lítico, se reproduzindo e, por fim, matando a célula por lise.

Bacteriófagos são altamente especializados e atacam apenas seus hospedeiros bacterianos, portanto, eles são potencialmente bons candidatos para tratar doenças em humanos. Antes da descoberta dos antibióticos, haviam investigações consideráveis sobre a fagoterapia, e a mesma foi amplamente utilizada na Europa Oriental e a antiga União Soviética, mas foi pouco utilizada pelos médicos ocidentais até o final da década de mil novecentos e quarenta (BRADBURY, 2004). Entretanto, fagos continuam sendo utilizados para fins médicos em vários países, incluindo Rússia, Geórgia e Polônia, onde permanecem em uso até hoje (ABEDON et al., 2011),

Os objetivos deste ensaio são reunir informações sobre os bacteriófagos e seu potencial para a terapêutica, revisar as aplicações da fagoterapia; construir um modelo didático para a representação a ação de um bacteriófago sobre uma bactéria.

METODOLOGIA

A partir de estudos realizados na disciplina de Unidade Morfofuncional dos Seres Vivos, foi desenvolvido um modelo didático com o objetivo de representar uma bactéria sendo atacada por um vírus bacteriófago. Foram utilizados os seguintes materiais: argila e tinta acrílica, para representar a estrutura (cápsula, parede celular, bicamada fosfolipídica) da bactéria atacada; arame, para representar a cápsula de proteína que envolve o vírus; barbante de algodão e fio encerado, para trançar estes materiais utilizando técnicas de macramê (tecelagem manual), de maneira a representar moléculas de DNA, em forma de dupla hélice e com nucleotídeos aparentes, tanto para o material genético da bactéria (DNA e Plasmídeo) quanto o do vírus; miçangas para representar os ribossomos da bactéria.

O modelo didático representou o momento em que o vírus, após identificar e se prender à bactéria, injeta seu código genético na mesma para iniciar o ciclo reprodutivo. Foram revisadas

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: Bolsistas PET

as estratégias de sobrevivência dos fagos e as aplicações da fagoterapia, que tem sido considerada uma alternativa promissora para o combate de doenças bacterianas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento de infecções por bactérias resistentes a antibióticos tem se mostrado um fator alarmante de saúde pública. Nos Estados Unidos, cerca de 70% das infecções bacterianas apresentam resistência a pelo menos um antibiótico, causando um impacto econômico de cerca de 24 bilhões de dólares por ano (HALL, 2004). A era dos antibióticos como armas poderosas no combate às infecções bacterianas pode estar chegando ao fim, porém os bacteriófagos podem ser a resposta a esse problema.

A fagoterapia, caracterizada pelo uso do fago lítico como meio de prevenir e controlar infecções bacterianas, tem sido considerada uma alternativa viável aos antibióticos. Bacteriófagos atingem apenas grupos de bactérias específicas, são autolimitantes (se replicam apenas na presença da bactéria alvo), podem ser administrados em dose única e não apresentam efeitos colaterais (ATTERBURY et al., 2007).

Os bacteriófagos e seu potencial uso como agentes terapêuticos e de controle biológico tem sido estudados desde o início do século XX. Logo após sua descoberta, em 1919, Felix D'Herelle relatou o uso de fagos no tratamento de disenteria. Porém, com a descoberta dos antibióticos, como penicilinas e sulfonamidas, as pesquisas em fagoterapia foram abandonadas (CAMPBELL, 2007).

Na década de 80, com o surgimento de bactérias multirresistentes a antibióticos, Smith e Huggins (1987) realizaram vários experimentos com fagoterapia, obtendo resultados mais eficazes do que com antibióticos. Na mesma época, o Instituto de Imunologia e Terapia Experimental, na Breslávia, Polônia, começou a tratar humanos com fagoterapia (HYNES et al., 1995). Na década de 90, indústrias de biotecnologia começam a explorar a fagoterapia em países ocidentais (GARVEY et al., 1996).

Em 2016, nos Estados Unidos, houve o primeiro caso de um paciente com infecção bacteriana sistêmica tratado com sucesso através de fagoterapia intravenosa. Tom Patterson, professor de psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade da Califórnia em San Diego, Estados Unidos, contraiu uma cepa multirresistente de *Acinetobacter baumannii* no Egito. Após a administração um coquetel experimental de bacteriófagos, Patterson acordou do coma e se recuperou completamente. Desde este caso, outros cinco pacientes passaram por tratamento experimental com fagos na Universidade da Califórnia (NEWS MEDICAL, 2018).

Mas é claro que existem limitações, como o desenvolvimento de resistência aos fagos por parte das bactérias. Entre os mecanismos conhecidos utilizados pelas bactérias se destaca a utilização de enzimas de restrição, que reconhecem e degradam o DNA do fago, bloqueadores de receptores do fago quem impedem a sua adsorção e a produção de proteínas que bloqueiam a entrada do DNA do fago na célula.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: Bolsistas PET

Porém, diferente dos antibióticos químicos, os bacteriófagos também desenvolvem estratégias para driblar estes mecanismos de resistência e seguir se replicando, o que os torna armas inteligentes contra as bactérias. Este processo vem ocorrendo na natureza há bilhões de anos sem interferência humana.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os bacteriófagos, mesmo sendo organismos que possuem uma estrutura muito simples, possuem mecanismos de replicação bastante sofisticados. Seu estudo trouxe à tona seu potencial uso no combate a infecções bacterianas. Os resultados das pesquisas sobre a fagoterapia, em especial os experimentos mais recentes, demonstram que a terapia fágica é uma alternativa eficiente aos antibióticos tradicionais, e esta pode ser a nossa melhor resposta ao problema das bactérias multirresistentes.

Palavras-chave: fagos; terapia fágica; modelo didático; bactéria

Keywords: Phages; phage therapy; didactic model; bacterium

REFERÊNCIAS

- ABEDON, S. T.; KUHL, S. J.; BLASDEL, B. G.; KUTTER, E. M. Phage treatment of human infections. **Bacteriophage**, 1(2), 66-85. 2011. <http://dx.doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>.
- ACKERMANN, H.W.; PRANGISHVILI, D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy. **Archives of Virology**, v. 157, p. 1843-1849, 2012.
- ATTERBURY, R. J.; VAN BERGEN, M. A. P.; ORTIZ F.; LOVEL, M. A. et al. Bacteriophage Therapy to Reduce Salmonella Colonization of Broiler Chickens. **Appl Environ Microbiol.**, 73(14): 4543-4549, 2007.
- BRADBURY J. "My enemy's enemy is my friend": Using phages to fight bacteria. **Lancet**. 21; 363(9409):624-662. 2004.
- CAMPBELL, A. M.. Bacteriophages History In: Kinipe, David M.; Howley, Peter M. **Fields Virology**, 5 th edition. V1, (23), p. 771-772, 2007.
- DERESINSKI, S. Bacteriophage Therapy: Exploiting Smaller Fleas. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, p. 1096-1101, 2009.
- GARVEY, P., HILL, C. & FITZGERALD, G. The lactococcal plasmid pNP40 encodes a third bacteriophage resistance mechanism, one which affects phage DNA penetration. **Appl. Environ. Microbiology**, 62, 676-679, 1996.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: Bolsistas PET

HALL, B. G. Predicting the evolution of antibiotic resistance genes. **Nature Reviews Microbiology**, 2(5):430-435, 2004.

HYNES, W. L.; HANCOCK, L.; FERRETTI, J. J. Analysis of a 2nd bacteriophage hyaluronidase gene from *Streptococcus pyogenes*: evidence for a 3rd hyaluronidase involved in extracellular enzymatic activity. **Infect. Immun.**, N.63, 3015-3020., 1995.

SMITH, H. W.; HUGGINS, M. B.; SHAW, K. M.. The control of experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves by means of bacteriophages. **Journal of General Microbiology**, May; 133(5):1111-1126, 1987.

TORTORA, Gerard; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

WITTEBOLE, X.; De ROOCK, S.; OPAL, S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. **Virulence**, v. 5, n.1, p. 226-235, 2014.

Khan Academy: **Vírus**. Disponível em: Acesso em: 15 de junho de 2018.

News Medical: **UC San Diego launches new bacteriophage therapy center**. Disponível em: Acesso em: 29 de junho de 2018

Phage therapy. (4 de maio de 2016). Disponível em: Acesso em: 28 de junho de 2018.

UC San Diego Health: Bacteriophage Therapy. Disponível em: Acesso em: 29 de junho de 2018.