



Un siglo de bacteriófagos

El estudio de estas fascinantes entidades biológicas ha contribuido de manera fundamental al desarrollo de la genética, la biotecnología y la medicina

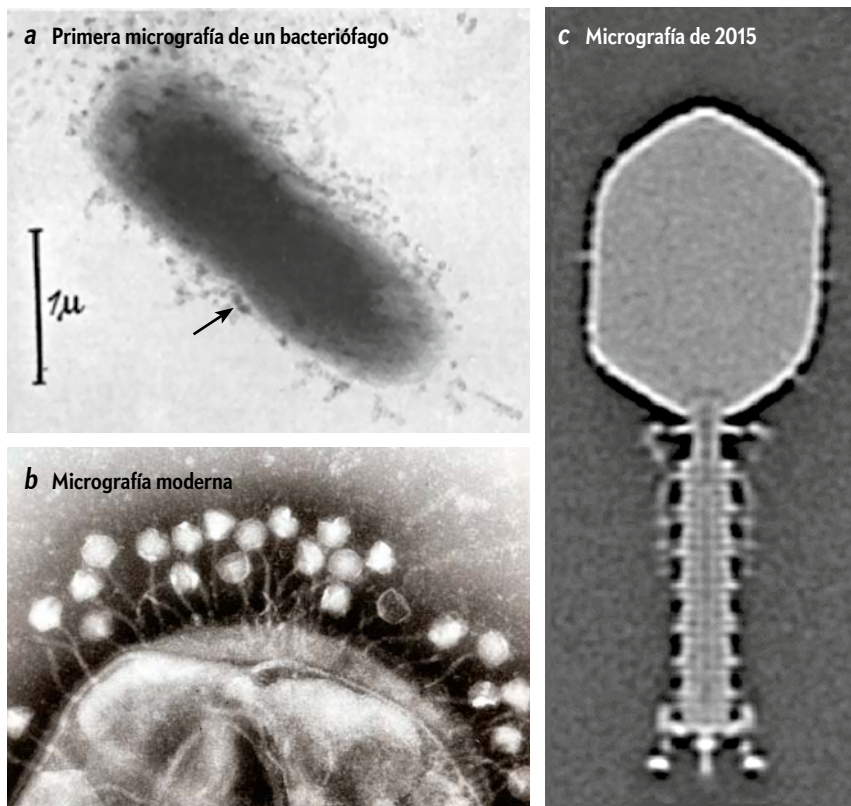
En 1915, el bacteriólogo Frederick Twort publicó el primer artículo sobre los virus que infectan bacterias, se replican en su interior y las matan. Desde entonces, el estudio de los bacteriófagos, conocidos popularmente como «fagos», ha transformado la biología. Los fagos proporcionaron los sistemas experimentales y las herramientas que hicieron posible la revolución de la biología molecular del siglo xx, y su rápido crecimiento ha permitido comprobar en el laboratorio los principios fundamentales de la ecología y la evolución. Hoy sabemos que constituyen las entidades biológicas más exitosas del mundo, ya que son más abundantes y genéticamente más diversos que cualquier otra forma de vida. Sin embargo, y a pesar de su importancia, su estudio sigue estando circunscrito a un ámbito muy especializado. Creemos que conocer su historia puede inspirar a una nueva generación de biólogos.

A principios del siglo xx, la mayoría de quienes se dedicaban a investigar los fagos estaban interesados en usarlos como agentes antibacterianos. Era una época de ensayos no controlados, en los que los virus se inyectaban en las personas o se vertían en pozos de agua con la esperanza de acabar con bacterias patógenas, como las del cólera. Esta línea de investigación se vio reducida drásticamente tras el descubrimiento de los antibióticos por Alexander Fleming, en 1928. Hoy, sin embargo, el concepto de «terapia fágica» está resurgiendo a medida que aumenta la preocupación por la resistencia a los antibióticos.

El estudio de estos virus entró en la esfera cuantitativa cuando una red de biólogos, bioquímicos y físicos, conocidos como el Grupo de los Fagos, los usó como modelo para analizar el funcionamiento

de la vida. En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase llevaron a cabo un célebre experimento en el que separaron un grupo de fagos marcados radiactivamente de una población de bacterias; gracias a ello, lograron establecer que el ADN era el material genético. El descubrimiento de enzimas codificadas por fagos y que actuaban sobre el ADN, como las ADN- y ARN-polimerasas, las ligasas y las endo-

exonucleasas, aceleró el desarrollo de la biología molecular y de la biotecnología. En la actualidad, las proteínas fágicas se emplean a diario en todo el mundo. Y las enzimas de restricción que protegen a las bacterias de las infecciones causadas por fagos proporcionan otra herramienta indispensable para los biólogos moleculares. Esta tendencia continúa hoy, como puede verse en la revolución en edición genética



FAGOS EN ACCIÓN: Aunque el descubrimiento de los bacteriófagos se remonta a 1915, la primera micrografía electrónica de estas entidades biológicas (a, flecha) no se obtuvo hasta 1940; aquellas imágenes permitieron confirmar que los efectos atribuidos a los fagos estaban causados por virus, no por actividad enzimática. La microscopía electrónica moderna (b, c) ha revelado los detalles estructurales de estos virus y ha permitido entender el proceso de infección.

FUENTES: «DIE SICHTBARMACHUNG DER BAKTERIOPHAGEN LIXE IM ÜBERMIKROSKOP», H. RUSKA EN NATURWISSENSCHAFTEN, VOL. 28, PÁGS. 445-446, 1940 (a); «GRAHAM BEARDS (CC-BY-3.0 (b)); «STRUCTURAL REMODELING OF BACTERIOPHAGE T4 AND HOST MEMBRANES DURING INFECTION INITIATION», B. HU ET AL. EN PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, VOL. 112, PÁGS. 4979-4982, 2015 (c)

surgida a raíz del descubrimiento del sistema CRISPR-Cas, usado por las bacterias como defensa contra estos virus.

Tras el descubrimiento del código genético, a mediados del siglo xx, secuenciar un genoma completo se convirtió en una meta prioritaria. Los fagos eran un buen objeto de estudio, debido al reducido tamaño de su genoma y a la posibilidad de obtener grandes cantidades de ADN. Frederick Sanger y sus colaboradores secuenciaron el genoma completo del fago Φ X174 en 1977, décadas antes de que se completase la secuencia del primer genoma celular. A medida que se obtenían más genomas de bacteriófagos, se hizo evidente que estos virus intercambiaban genes y grandes secciones de ADN. El hallazgo de este mecanismo de transferencia horizontal de genes cambió el modo de entender la variabilidad genética. Las comunidades marinas de fagos fueron las primeras en someterse a secuenciación aleatoria (*shotgun sequencing*), lo que condujo a la metagenómica, o secuenciación en masa de todos los miembros de una comunidad.

Pero, además, el estudio de los fagos ha contribuido de manera fundamental a nuestro entendimiento de las células hospedadoras y de la enfermedad. Cuando los fagos se integran en el genoma de las bacterias, pueden modificar radicalmente las características de sus hospedadoras. Muchos de los patógenos bacterianos más mortíferos, como *Vibrio cholerae* y algunas especies de *Shigella* y *Salmonella*, adquieren factores de virulencia mediante este mecanismo. El estudio detallado de la replicación de los fagos también ha permitido descubrir varios factores clave que, codificados por el hospedador, resultan necesarios para el ciclo de vida del virus, como la enzima ADN-girasa y los complejos de proteínas chaperonas GroEL y GroES.

Cuando, en 1971, el entonces presidente de EE.UU. Richard Nixon declaró la «guerra al cáncer», se contrató a numerosos expertos en fagos para que se dedicasen a la investigación en biología humana. Sabiendo que estos virus codifican algunas proteínas similares a las de sus hospedadores, aquellos científicos buscaron en el genoma humano genes análogos procedentes de otros virus. No solo los encontraron, sino que desarrollaron el concepto de «protooncógen», genes presentes en nuestro genoma que, cuando mutan, desempeñan un papel clave en el desarrollo de cáncer.

Otros expertos en fagos pasaron a estudiar la mutagénesis, la reparación y la recombinación del ADN, y sentaron las bases de nuestro entendimiento actual del cáncer. Por ejemplo, saber que hay mutaciones preexistentes que pueden resultar ventajosas para el crecimiento de células individuales en diferentes condiciones ambientales llevó a la idea de que las células cancerosas podían albergar docenas de mutaciones preexistentes relacionadas o no con el propio tumor. Con la aparición del sida, los investigadores sobre fagos abrieron la puerta a entender la manera en que los retrovirus se integran en nuestro genoma y qué proteínas del hospedador intervienen en el proceso de integración.


El inconveniente de que tantos expertos en fagos acabasen en otros campos fue que, desde los años setenta, el estudio de estos virus pasó a un segundo plano. ¿Por qué, dado su extraordinario potencial? Una de las razones tal vez se deba a que, como ocurre con cualquier disciplina antigua, la bibliografía es densa, abundante en siglas y rica en nomenclatura cambiante. Con todo, algunos principios básicos pueden presentarse de manera simple.

Un primer aspecto clave lo hallamos en la contribución de los fagos a la diversidad biológica. Probablemente haya más de 10^{31} fagos en el planeta, unos diez por cada bacteria. En los humanos, la principal diferencia genética entre dos individuos se encuentra precisamente en los fagos de su intestino. Entre otras funciones, estos virus forman un sistema inmunitario adaptable que hace uso de dominios de proteínas hipervariables, parecidas a las inmunoglobulinas, similares a los utilizados por los anticuerpos.

La segunda idea es que los fagos son portadores de genes codificantes de proteínas que modulan algunos procesos fisiológicos fundamentales para el hospedador, como el metabolismo y la resistencia a los antibióticos. Un ejemplo fascinante lo hallamos en la fotosíntesis de las cianobacterias marinas. Los componentes de los complejos presentes en su antena de captación de luz se degradan ante una infección por fagos. Sin embargo, estos pueden incorporar genes que codifiquen proteínas que sustituyan a las dañadas, lo que permite a las bacterias seguir produciendo biomasa y a los fagos reproducirse en mayor cantidad. En consecuencia, al aumentar la eficacia y la producción de los procesos fotosintéticos, estos fagos marinos contribuyen a la copiosa reno-

vación del carbono que tiene lugar en los océanos.

Una tercera lección es que el nicho de cualquier bacteria queda determinado por sus fagos. Las principales diferencias genómicas entre bacterias estrechamente relacionadas se deben a los fagos integrados (profagos) y a aquellas características que las ayudan a protegerse contra la infección, desde indeles (inserciones o deleciones) a grandes reordenamientos. Esa interminable presión selectiva de los fagos sobre las bacterias constituye el mejor ejemplo de la hipótesis de la Reina Roja, según la cual depredadores y presas deben evolucionar de manera constante.

¿Qué podemos esperar del futuro? Estos virus son relativamente fáciles de sintetizar y su genoma presenta características modulares atractivas para la biología sintética, pues permiten modificar las funciones biológicas. Cien años después de su descubrimiento, creemos que es hora de abandonar algunos hábitos de investigación excesivamente centrados en la célula y devolver a los bacteriófagos la atención que merecen. 

Artículo original publicado en *Nature* 528, págs. 46-48, 2015.

Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2016

Con la colaboración de **nature**

PARA SABER MÁS

An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. F. W. Twort en *The Lancet*, vol. 186, págs. 1241-1243, 1915.

Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. S. E. Luria y M. Delbrück en *Genetics*, vol. 28, págs. 491-511, 1943.

Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. A. D. Hershey y Martha Chase en *The Journal of General Physiology*, vol. 36, págs. 39-56, 1952.

The origins and ongoing evolution of viruses. R. W. Hendrix en *Trends in Microbiology*, vol. 8, págs. 504-508, 2000.

Cancer genome landscapes. B. Vogelstein en *Science*, vol. 339, págs. 1546-1558, 2013.

Life in our phage world. F. Rohwer et al. Wholon, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

La secuencia nucleotídica de un ADN vírico. John C. Fiddes en *IyC*, febrero de 1978.

Un interruptor genético en un virus bacteriano. M. Ptashne, A. D. Johnson y C. O. Pabo en *IyC*, enero de 1983.

Activadores génicos. M. Ptashne en *IyC*, marzo de 1989.

Intercambio de genes bacterianos en la naturaleza. R. V. Miller en *IyC*, marzo de 1998.