

TREBALL DE RECERCA

**FAGOTERÀPIA COM A ALTERNATIVA AL  
TRACTAMENT AMB ANTIBIÒTICS**





## Resumen

Este trabajo de investigación se centra en el estudio de la fagoterapia como alternativa a los antibióticos convencionales, combinando una parte teórica con otra experimental. Se presenta una revisión de los fundamentos biológicos de los bacteriófagos, así como de su aplicación histórica y actual en el tratamiento de infecciones bacterianas, especialmente en el contexto del aumento de la resistencia a los antibióticos. También se analizan las ventajas y limitaciones de esta terapia, destacando su especificidad y potencial terapéutico.

La parte práctica se ha podido llevar a cabo gracias a la participación en las estancias del programa Argó de la Universidad Autónoma de Barcelona, con una duración de dos semanas. Durante este período, he colaborado con un equipo de investigadores realizando experimentos relacionados con la fagoterapia. El proyecto principal se ha centrado en evaluar la eficacia del bacteriófago P22 contra *Salmonella enterica* y compararla con la de antibióticos convencionales. Los resultados han demostrado que el fago P22 es más efectivo que los antibióticos en la reducción del crecimiento bacteriano, mostrando un alto potencial como agente antimicrobiano.

Las conclusiones del trabajo indican que los bacteriófagos, más allá del caso concreto del P22, representan una alternativa prometedora en la lucha contra las infecciones bacterianas, especialmente ante el aumento de la resistencia a los antibióticos. No obstante, es necesario seguir investigando para superar las limitaciones actuales y garantizar una aplicación clínica segura y eficaz.

## Abstract

This research project focuses on the study of phage therapy as an alternative to conventional antibiotics, combining a theoretical component with an experimental one. It presents a review of the biological foundations of bacteriophages, as well as their historical and current applications in the treatment of bacterial infections, particularly in the context of increasing antibiotic resistance. The advantages and limitations of this therapy are also analyzed, highlighting its specificity and therapeutic potential.

The practical part of the project was made possible through participation in the Argó program at the Autonomous University of Barcelona, which lasted two weeks. During this period, I collaborated with a team of researchers, carrying out experiments related to phage therapy. The main project focused on evaluating the effectiveness of bacteriophage P22 against *Salmonella enterica* and comparing it to conventional antibiotics. The results showed that phage P22 is more effective than antibiotics in reducing bacterial growth, demonstrating high potential as an antimicrobial agent.

The conclusions of the study suggest that bacteriophages, beyond the specific case of P22, represent a promising alternative in the fight against bacterial infections, especially in the face of growing antibiotic resistance. Nevertheless, further research is needed to overcome current limitations and ensure safe and effective clinical application.

## Agraïments

Voldria expressar el meu més sincer agraïment a totes les persones i institucions que han contribuït, d'una manera o altra, a aquest Treball de Recerca.

En primer lloc, vull agrair especialment a la **meva tutora del TR de 1r de batxillerat**, per la seva gran dedicació i orientació durant la primera etapa del projecte. Tot i haver-se incorporat a un altre centre, va deixar el treball perfectament encaminat i em va proporcionar una base sòlida per continuar-lo amb èxit.

També voldria donar les gràcies **al tutor del TR de 2n de batxillerat**, i a la **cotutora del TR de 2n de batxillerat**, per la seva implicació, els seus consells i el suport constant al llarg del procés d'elaboració del treball.

Així mateix, agraeixo la tasca i la bona coordinació de la **coordinadora de batxillerat**, i el suport del meu **tutor de classe a 1r i 2n de batxillerat**.

Vull reconèixer igualment la disponibilitat i l'ajuda de la **professora**, que sempre ha estat pendent i disposada a oferir-me orientació quan ho he necessitat.

El meu agraïment més profund és també per al **Grup de Microbiologia Molecular del Departament de Genètica i Microbiologia de la Facultat de Biociències de la UAB**, especialment a **Susana Campoy Sánchez, Joan Ruiz, Núria Vigués, Olga Sánchez, Maria Pérez, Susana Escribano, Jesús Aranda i Jordi Corral**, per la seva acollida, paciència i valuosa col·laboració.

Finalment, voldria donar les gràcies a **Rosell i en Gabriel**, del servei d'ajuda psicopedagògica de la UAB, pel seu suport i la seva orientació en moments clau del procés.

A totes aquestes persones, el meu més sincer reconeixement i gratitud per haver fet possible aquest treball.

Finalment, voldria expressar el meu agraïment més profund a **la meva família**, especialment als **meus pares**, per haver-me donat sempre suport, ànims i comprensió durant tot aquest procés. La seva paciència i confiança han estat essencials per poder dur a terme aquest treball.

També vull donar les gràcies a **les meves amigues i amics**, per estar sempre al meu costat, per animar-me en els moments de més estrès i per ajudar-me a mantenir la motivació.

A tots vosaltres, gràcies per ser-hi i per creure en mi.

# ÍNDEX

<b>1. Introducció</b>	<b>1</b>
1.1. Motivacions del treball	1
1.2. Plantejament del problema: la resistència als antibiòtics	2
1.3. Justificació del treball	3
<b>2. Marc teòric</b>	<b>4</b>
2.1 Els antibiòtics i la crisi actual	4
2.1.2 Què són i com funcionen els antibiòtics	4
2.1.2 Ús mèdic	4
2.1.3 Ús veterinari	4
2.1.4 Mecanismes de resistència bacteriana i conseqüències globals	4
2.2. Què són els bacteriòfags	7
2.2.1 Estructura i composició	8
2.2.2. Cicles de replicació: lític i lisogènic	8
2.2.3. Especificitat fag-bacteri	9
2.3. La fagoteràpia	10
2.3.1 Definició i principis bàsics	10
2.3.2 Història: de la descoberta a l'oblit i redescobriments en el context actual	10
2.3.3 Diferències amb l'antibioticoteràpia	10
2.4. Aplicacions actuals i potencials de la fagoteràpia	11
2.4.1. Àmbit mèdic: infeccions i bacteris multiresistents	11
2.4.2. Veterinària i ramaderia	11
2.4.3. Agricultura i alimentació	11
2.5.3 Recerca a Catalunya o Espanya	14
<b>3. Objectius i hipòtesis</b>	<b>15</b>
3.1 Objectius	15
3.2 Hipòtesis de recerca	15
<b>4. Metodologia i Resultats</b>	<b>16</b>
4.1 Metodologia	16
4.1.1 Cultiu cel·lular de bacteris Salmonella.	16

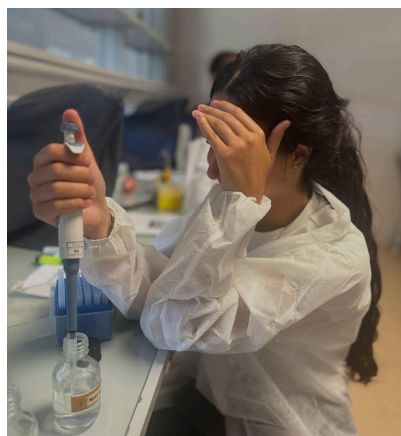
4.1.2 Preparació i aplicació d'antibiòtics a soques de Salmonella.	17
4.1.3 Evolució de la població bacteriana de Salmonella a antibiòtics.	18
4.1.4 Preparació i aplicació de bacteriòfags P22 a soques de Salmonella.	19
4.2 Resultats	21
4.2.1 Creixement natural de les soques de Salmonella enterica.	21
4.2.2 Efecte dels antibiòtics sobre bacteris Salmonella	22
4.2.3 Efecte del bacteriòfag P22 sobre bacteris Salmonella.	24
4.2.4 Eficàcia de la fagoteràpia i els antibiòtics per l'eliminació de soques de Salmonella.	26
<b>5. Conclusions, Discussió i Perspectives de Futur</b>	<b>29</b>
<b>6. Webgrafia</b>	<b>33</b>
<b>7. Annexos</b>	<b>36</b>

## 1. Introducció

### 1.1. Motivacions del treball

Des de petita, sempre m'ha apassionat la biologia i comprendre com funciona el món que ens envolta. L'estudi dels éssers vius, dels microorganismes i dels mecanismes que mantenen la vida m'ha despertat una curiositat que, amb els anys, només ha crescut. Els últims anys he estat interessada i profundament preocupada per les conseqüències que pot tenir la resistència dels bacteris als antibiòtics per a la salut global, i crec que és essencial buscar alternatives innovadores que puguin oferir solucions reals.

L'any passat, quan se'm va oferir l'oportunitat de participar en les estades Argó de la Universitat Autònoma de Barcelona, dins del programa "Fagoteràpia com a alternativa al tractament amb antimicrobians" de l'àmbit de Biociències, no vaig dubtar ni un moment a acceptar-la (Figura 1). Arrel aquesta oportunitat vaig decidir centrar el meu Treball de Recerca en la fagoteràpia, l'estudi de la infecció de virus sobre bacteris, un camp que em sembla fascinant i ple de possibilitats.



**Figura 1. Programa Argó de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).** Fotografia on es veu com estic experimentant al laboratori de la UAB durant les estades.

Aquesta experiència ha estat una de les parts més enriquidores del procés, ja que m'ha permès combinar coneixements teòrics amb una aproximació pràctica i actual a la recerca biomèdica, així com viure de prop el treball científic, aprendre de professionals del camp i confirmar la meua vocació per continuar formant-me en aquest àmbit.

## 1.2. Plantejament del problema: la resistència als antibiòtics

Durant dècades, els antibiòtics han estat una de les eines més eficaces en la lluita contra les infeccions bacterianes. No obstant això, l'ús excessiu i, sovint, inadequat d'aquests fàrmacs tant en medicina humana com en veterinària i agricultura ha afavorit l'aparició i propagació de bacteris resistents. Aquest fenomen, conegut com a resistència als antibiòtics, és considerat per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) com una de les amenaces "silencioses" més greus per a la salut pública mundial.

Els bacteris resistents poden fer que malalties que abans eren fàcilment tractables esdevinguin potencialment mortals. Això complica tractaments habituals, incrementa el risc de complicacions i allarga les estades hospitalàries. Si no es troben alternatives eficaces, podem entrar en una era post-antibiòtica, en què infeccions comunes tornin a ser una causa freqüent de mortalitat tal com mostren les recerques de la figura 2.



Figura 2. Resultats d'una recerca de Review on Antimicrobial Resistance. Fotografia on es veuen les morts per resistència als antibiòtics el 2050 comparades amb altres. Extreta de: <https://uab-my.sharepoint.com>.

### 1.3. Justificació del treball

Davant d'aquest escenari preocupant, és urgent investigar noves estratègies per combatre les infeccions bacterianes. Una de les alternatives més prometedores és la fagoteràpia, una tècnica basada en l'ús de bacteriòfags, virus que infecten i destrueixen bacteris de manera específica.

Tot i que la fagoteràpia no és nova —va ser descoberta a principis del segle XX—, va quedar en gran part oblidada amb l'auge dels antibiòtics. No obstant això, la crisi de resistències ha tornat a despertar l'interès per aquesta teràpia. Amb aquest treball es pretén aprofundir en el coneixement de la fagoteràpia com a alternativa o complement als antibiòtics tradicionals, analitzant-ne el funcionament, les aplicacions actuals, els avantatges, les limitacions i les perspectives de futur.

## 2. Marc teòric

Per tal d'entendre adequadament el tema que s'analitza en aquest treball, en primer lloc, s'exposa el marc teòric, on s'expliquen els conceptes fonamentals que permeten entendre i contextualitzar el tema. Aquesta part serveix per establir les bases científiques i conceptuals sobre les quals es construeix la recerca i per oferir una visió clara dels elements principals que hi intervenen.

### 2.1 Els antibiòtics i la crisi actual

#### 2.1.2 Què són i com funcionen els antibiòtics

Els antibiòtics són substàncies químiques, naturals o sintètiques, que serveixen per combatre infeccions causades per bacteris. Poden actuar de tres maneres: matant a la cèl·lula però no eliminant-la (efecte bactericida), inhibint-ne el creixement i la reproducció (efecte bacteriostàtic) o lisant les cèl·lules (efecte bacteriolític). El seu funcionament es basa a atacar estructures o processos vitals dels bacteris, com ara la paret cel·lular, la síntesi de proteïnes, l'ADN o el metabolisme. Aquestes accions permeten controlar la infecció i ajudar el sistema immunitari a eliminar els bacteris del cos.

#### 2.1.2 Ús mèdic

En medicina humana, els antibiòtics s'utilitzen per combatre diverses infeccions bacterianes, com ara pneumònia, infeccions urinàries, infeccions de pell, amigdalitis, entre altres. La correcta administració d'antibiòtics és essencial per garantir l'eficàcia del tractament i evitar la resistència bacteriana, que ocorre quan els bacteris desenvolupen mecanismes per esquivar l'efecte dels antibiòtics. Per això, els metges recomanen prendre els antibiòtics només quan són necessaris i sempre seguint les dosis i la durada indicades.

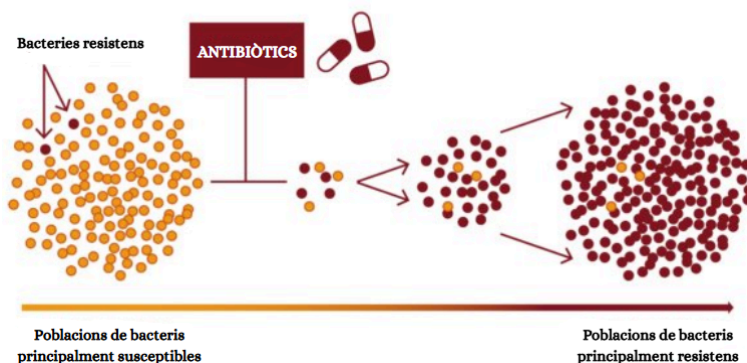
#### 2.1.3 Ús veterinari

En veterinària, els antibiòtics es fan servir per tractar infeccions en animals domèstics, de granja i animals salvatges. Aquest ús és vital per mantenir la salut dels animals i garantir la seguretat alimentària, especialment en animals de producció com vaques, porcs i aus. No obstant això, l'ús excessiu o inadequat d'antibiòtics en animals pot contribuir a la resistència bacteriana, que pot transmetre's a humans a través de la cadena alimentària o del contacte directe.

#### 2.1.4 Mecanismes de resistència bacteriana i conseqüències globals

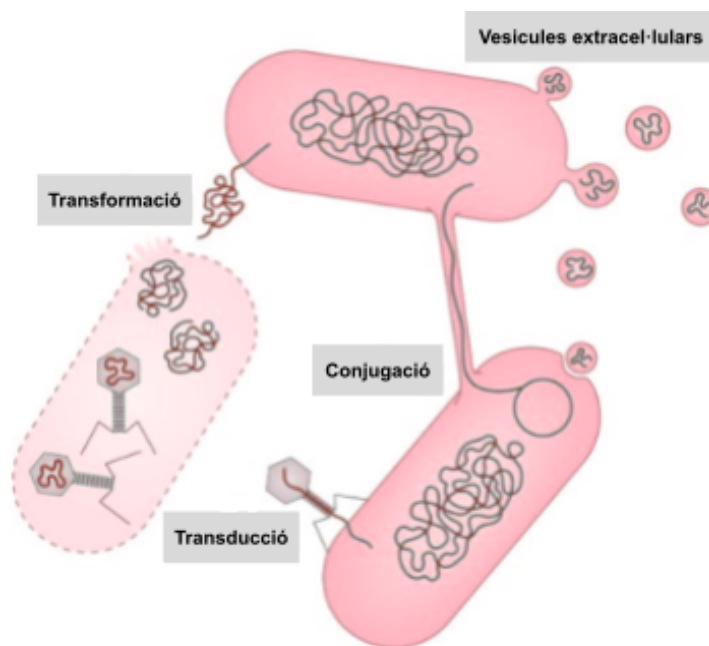
La resistència als antibiòtics és un fenomen biològic natural que s'explica pel procés de selecció natural tal com es pot observar al següent esquema de la figura 3.

### SELECCIÓ NATURAL DE BACTERIS RESISTENTS



**Figura 3. Selecció natural de bacteris.** Esquema il·lustrat on s'explica la selecció natural de bacteris resistents. Modificada de: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/mutation-and-selection/>

Quan s'utilitzen antibiòtics, els bacteris més sensibles moren, mentre que aquells que tenen gens de resistència sobreviuen, es reproduïxen i transmeten aquests gens a la seva descendència mitjançant transferència vertical. A més, els bacteris poden transmetre gens de resistència a altres bacteris no emparentats a través de transferència horitzontal, un procés clau en l'expansió ràpida de la resistència als antimicrobians. Aquesta transferència horitzontal es pot dur a terme mitjançant diferents mecanismes (Figura 4): conjugació (intercanvi directe de material genètic entre bacteris mitjançant ponts de plasmidis), transducció (transferència de gens a través de bacteriòfags), transformació (captació d'ADN lliure de l'entorn), i transferència mitjançant vesícules extracel·lulars, que permeten transportar fragments genètics entre cèl·lules.



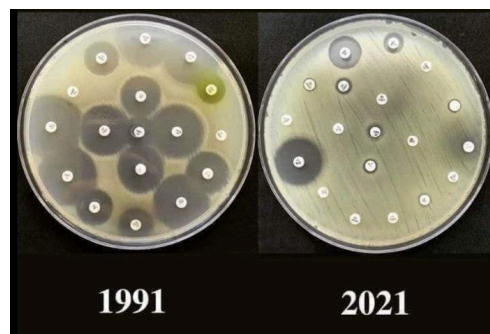
**Figura 4. Transferència genètica entre bacteris.** Imatge on s'expliquen els diferents mecanismes de la transferència horitzontal. Modificada de: [https://sacbiotech.wordpress.com/wp-content/uploads/2025/03/bacterial\\_trasfer.pdf](https://sacbiotech.wordpress.com/wp-content/uploads/2025/03/bacterial_trasfer.pdf)

Tot i ser un procés natural, aquest fenomen es veu accelerat per l'ús incorrecte dels antibiòtics: en medicina humana, en el sector ramader i fins i tot en l'agricultura (figura 5). En ramaderia, per exemple, s'utilitzen sovint antibiòtics barrejats amb l'alimentació per reduir malalties i afavorir el creixement dels animals, fet que contribueix massivament a la selecció de bacteris resistents. Aquests bacteris poden arribar a les persones a través del consum de carn contaminada.



**Figura 5. Circuit d'administració d'antibiòtics.** Fotografia on es mostra l'ús que fem dels antibiòtics i com es veu afectada la ramaderia, l'agricultura, la pesca i la salut humana. Modificada de: [https://www.researchgate.net/figure/Potential-routes-of-transmission-of-antibiotic-resistant-bacteria-Legend-Humans-in-the\\_fig2\\_284234967](https://www.researchgate.net/figure/Potential-routes-of-transmission-of-antibiotic-resistant-bacteria-Legend-Humans-in-the_fig2_284234967)

A més, la resistència als antibiòtics ja existia abans de l'ús clínic d'aquests fàrmacs, ja que els bacteris han estat exposats durant milions d'anys a substàncies naturals amb efectes antimicrobians. No obstant això, l'ús intensiu i inadequat dels antibiòtics ha potenciat i accelerat enormement aquest procés tal com s'observa en la figura 6.

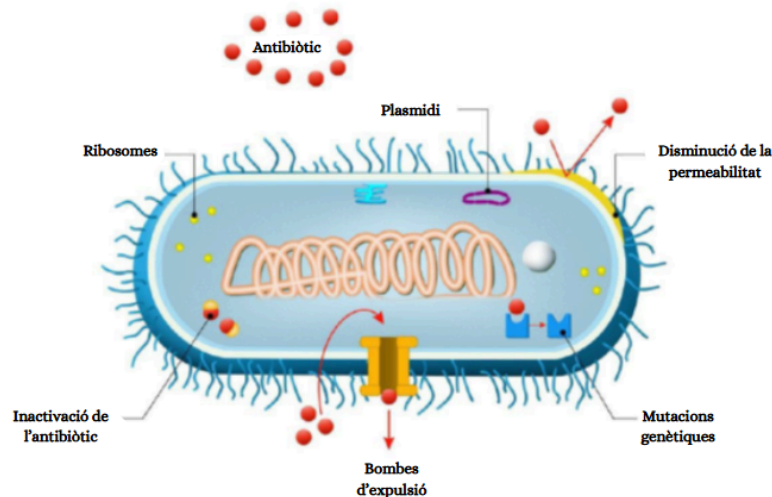


**Figura 6. Antibiogrames.** Fotografia on es compara la sensibilitat bacteriana als antibiòtics entre 1991 i 2021. Els halos al voltant dels antibiòtics mostren l'efectivitat bactericida. Extreta de: [https://www.linkedin.com/posts/mireia-urrutia-herrera\\_antibioticresistance-antibioticstewardship-activity-6871916195273068545-R1AY](https://www.linkedin.com/posts/mireia-urrutia-herrera_antibioticresistance-antibioticstewardship-activity-6871916195273068545-R1AY)

Els bacteris, a banda de la transferència genètica per transferència horitzontal, també poden desenvolupar resistència als antibiòtics a través d'altres mecanismes com (Figura 7):

- **Inactivació de l'antibiòtic:** mitjançant enzims com les  $\beta$ -lactamases, que destrueixen el fàrmac. Aquests enzims poden ser transferits entre bacteris.

- **Mutacions genètiques:** poden modificar les estructures diana de l'antibiòtic o impedir que aquest hi arribi.
- **Disminució de la permeabilitat:** dificultant l'entrada del fàrmac dins de la cèl·lula bacteriana.
- **Bombes d'expulsió:** proteïnes que expulsen els antibiòtics fora de la cèl·lula.



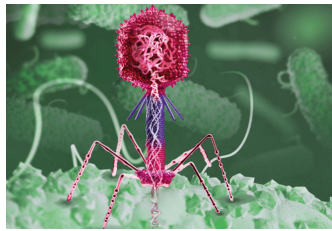
**Figura 7. Mecanismes de resistència bacteriana.** Fotografia on es representen els diversos mecanismes que poden desenvolupar els bacteris per combatre l'efecte dels antibiòtics. Modificada de: [https://stock.adobe.com/es/collections/uRm5wrLfXXJGO7yGh40D8DAJCOPqKkp5?asset\\_id=102348272](https://stock.adobe.com/es/collections/uRm5wrLfXXJGO7yGh40D8DAJCOPqKkp5?asset_id=102348272)

L'ús inadequat dels antibiòtics pot donar-se en diverses situacions:

- **Sobreutilització:** ús excessiu en medicina humana (prescripcions innecessàries) i en ramaderia.
- **Prescripció inadequada:** ús en infeccions víriques, on els antibiòtics no són efectius.
- **Infrautilització:** incompliment del tractament per part del pacient (dosis saltades, durada insuficient...).
- **Mala utilització:** errors de diagnòstic o automedicació sense control mèdic.

## 2.2. Què són els bacteriòfags

Un bacteriòfag, o simplement fag, és un tipus de virus que infecta bacteris (Figura 8). A diferència d'altres virus que ataquen cèl·lules animals o vegetals, els bacteriòfags tenen com a únic hoste les cèl·lules bacterianes. Aquests virus són altament específics, ja que cada tipus de fag sol atacar només una espècie concreta de bacteri.



**Figura 8. Adhesió d'un fag a la cèl·lula hoste.** Il·lustració on es representa un bacteriòfag. Extreta de: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-893X2024000300140](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2024000300140)

### 2.2.1 Estructura i composició

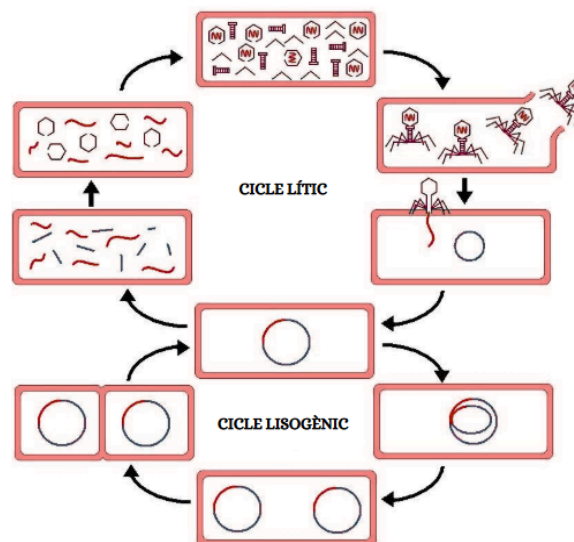
Els bacteriòfags presenten una estructura molt especialitzada que els permet identificar, infectar i destruir cèl·lules bacterianes de forma molt eficient. Tot i que hi ha diferents tipus de fags, la majoria tenen una estructura similar, especialment els més estudiats com el bacteriòfag T4.

- **Cap (càpsida)** : A l'interior de la càpsida es troba el material genètic del virus, que normalment és ADN de doble cadena, tot i que alguns fags poden tenir ARN.
- **Cua** : La cua és una estructura tubular que uneix la càpsida amb les fibres caudals i la placa basal i permet la injecció de l'ADN viral dins del bacteri.
- **Fibres caudals i placa basal** : A l'extrem de la cua hi ha una estructura anomenada placa basal, des d'on surten diverses fibres caudals. Aquestes fibres tenen la funció de reconèixer i fixar-se a receptors específics de la membrana del bacteri.

En relació a la composició, els bacteriòfags estan formats principalment per: proteïnes estructurals (que formen la càpsida, la cua i les fibres), material genètic (que pot ser ADN o ARN, encara que la majoria tenen ADN de doble cadena) i enzims específics (que poden ajudar a degradar la paret bacteriana per facilitar la injecció del genoma viral).

### 2.2.2. Cicles de replicació: lític i lisogènic

Els bacteriòfags poden seguir dos tipus principals de cicle de replicació quan infecten una cèl·lula bacteriana: el cicle lític i el cicle lisogènic. La diferència entre ambdós, que es descriu a la figura 9, radica en com el virus utilitza la cèl·lula hoste i en les conseqüències que això té per a la cèl·lula infectada.



**Figura 9. Cicle de reproducció dels bacteriòfags.** Imatge on es representen el cicle lític i el cicle lisogènic.

Modificada de : [https://ca.wikipedia.org/wiki/Cicle\\_lisog%C3%A8nic](https://ca.wikipedia.org/wiki/Cicle_lisog%C3%A8nic)

En el cicle lític, el bacteriòfag injecta el seu material genètic (normalment ADN) dins de la cèl·lula bacteriana i ràpidament pren el control de la seva maquinària cel·lular. A partir d'aquí, la cèl·lula comença a produir noves còpies del genoma viral i proteïnes per formar nous fags. Quan s'han produït molts virus, la cèl·lula es trenca (lisi) i allibera els nous bacteriòfags, que poden infectar altres bacteris. Aquest cicle és ràpid i destructiu per a la cèl·lula hoste.

En canvi, en el cicle lisogènic, el material genètic del fag no es replica immediatament. En lloc d'això, s'integra dins del genoma del bacteri, convertint-se en part del seu ADN. Aquest estat s'anomena pròfag. El virus roman inactiu durant un període de temps indeterminat, replicant-se només quan la cèl·lula bacteriana es divideix. El material genètic del fag pot romandre latent durant generacions fins que certs factors, com l'estrès o els canvis ambientals, el reactiven. En aquest moment, el cicle passa a ser lític, i es produeix la destrucció de la cèl·lula.

### 2.2.3. Especificitat fag-bacteri

Els bacteriòfags només infecten bacteris que tenen receptors específics a la seva superfície. Aquesta capacitat de reconèixer i unir-se a receptors concrets fa que cada fag sigui molt selectiu amb el tipus de bacteri que pot infectar. Aquesta especificitat permet utilitzar fags per eliminar bacteris patògens sense afectar altres microorganismes, però també obliga a identificar bé el bacteri per triar el fag adequat.

## 2.3. La fagoteràpia

### 2.3.1 Definició i principis bàsics

La fagoteràpia és un tractament que utilitza bacteriòfags per combatre infeccions bacterianes. Aquests virus específics ataquen i destrueixen només els bacteris patògens, deixant intactes les cèl·lules humanes i la microbiota beneficiosa. El principi bàsic de la fagoteràpia és aprofitar la capacitat natural dels fags per infectar i eliminar bacteris, especialment en casos on els antibiòtics convencionals no són efectius a causa de la resistència bacteriana.

### 2.3.2 Història: de la descoberta a l'oblit i redescobriment en el context actual

La fagoteràpia va ser descoberta a principis del segle XX, quan científics com Félix d'Hérelle van identificar els bacteriòfags i la seva capacitat per destruir bacteris. Durant les dècades següents, aquesta teràpia es va utilitzar en diversos països per tractar infeccions. No obstant això, amb l'aparició dels antibiòtics als anys 40, la fagoteràpia va quedar en segon pla i va perdre popularitat a Occident. En els últims anys, a causa de l'augment de la resistència bacteriana als antibiòtics, la fagoteràpia ha experimentat un redescobriment i un interès renovat com una possible alternativa o complement als tractaments antibiòtics tradicionals.

### 2.3.3 Diferències amb l'antibioticoteràpia

La fagoteràpia i l'antibioticoteràpia són dues estratègies diferents per combatre infeccions bacterianes, cadascuna amb avantatges i limitacions pròpies.

Els antibiòtics són compostos químics que actuen eliminant o inhibint el creixement d'un ampli espectre de bacteris. Tot i la seva eficàcia, els antibiòtics poden afectar tant bacteris patògens com la microbiota beneficiosa del cos, la qual cosa pot provocar efectes secundaris i desequilibris. A més, l'ús excessiu i inadequat d'antibiòtics ha contribuït a l'augment de la resistència bacteriana, un problema global greu que dificulta el tractament de moltes infeccions.

La fagoteràpia, en canvi, utilitza bacteriòfags, que són virus específics que infecten només un tipus concret de bacteris. Aquesta alta especificitat fa que la fagoteràpia preservi la microbiota saludable, evitant els efectes col·laterals típics dels antibiòtics. A més, els fags tenen la capacitat de replicar-se dins dels bacteris infectats, multiplicant-se i augmentant la seva efectivitat de manera natural.

Un altre avantatge important és que els fags poden evolucionar juntament amb els bacteris, el que pot ajudar a superar la resistència bacteriana. No obstant això, la fagoteràpia encara està en fase de desenvolupament i investigació, i presenta reptes com la necessitat d'identificar el bacteri específic i el fag adequat per a cada infecció.

## 2.4. Aplicacions actuals i potencials de la fagoteràpia

### 2.4.1. Àmbit mèdic: infeccions i bacteris multiresistents

En l'àmbit mèdic, la fagoteràpia destaca per la seva capacitat d'adaptar-se a la complexitat de les infeccions en humans, especialment en pacients amb sistemes immunitaris compromesos o amb infeccions cròniques. A diferència dels antibiòtics, els bacteriòfags poden evolucionar paral·lelament a les defenses bacterianes, la qual cosa facilita la superació de la resistència bacteriana.

Els fags poden ser administrats per diverses vies (oral, tòpica, intravenosa), cosa que permet un tractament flexible segons el tipus i localització de la infecció. També poden ser combinats amb antibiòtics per obtenir un efecte sinèrgic, millorant la resposta terapèutica i reduint la dosi d'antibiòtics necessària.

Un repte important en l'àmbit mèdic és la interacció dels fags amb el sistema immunitari humà, que pot limitar la seva eficàcia, per això s'està estudiant com modular aquesta resposta per optimitzar els tractaments. A més, la personalització dels còctels de fags segons el perfil bacterià específic del pacient obre la porta a una medicina més precisa i eficaç, amb un enfocament individualitzat que no és possible amb els antibiòtics estàndard.

### 2.4.2. Veterinària i ramaderia

La fagoteràpia també té un gran potencial en l'àmbit veterinari, especialment per reduir l'ús preventiu i terapèutic d'antibiòtics en animals de producció. L'ús massiu d'antibiòtics en ramaderia ha contribuït al desenvolupament i disseminació de resistències bacterianes, per això els bacteriòfags es presenten com una alternativa més sostenible i específica.

Diversos estudis han mostrat bons resultats en el tractament de malalties intestinals en porcs i vedells, així com en infeccions respiratòries i cutànies en aus i bestiar. A més, la seva aplicació preventiva —per exemple, a l'aigua de beguda o com a aerosols— pot ajudar a reduir la incidència de malalties infeccioses en granges. Alguns productes basats en fagoteràpia ja es comercialitzen amb ús veterinari en països com els Estats Units, i n'hi ha d'altres en fase de prova o aprovació.

### 2.4.3. Agricultura i alimentació

La fagoteràpia ha començat a jugar un paper emergent i prometedor dins del sector agrícola i alimentari, oferint una alternativa natural, segura i sostenible al control de patògens bacterians. En l'àmbit de l'agricultura, els bacteriòfags s'utilitzen com a agents de biocontrol

per lluitar contra bacteris fitopatògens que afecten cultius importants com tomàquets, cols, patates o enciams. A diferència dels antibiòtics o compostos químics com els bactericides de

coure —amb un ús cada vegada més restringit per la seva toxicitat i impacte ambiental—, els fags actuen amb gran especificitat contra bacteris com *Xanthomonas*, *Erwinia*, *Pseudomonas* o *Dickeya*, sense danyar la microbiota beneficiosa ni deixar residus contaminants. La seva aplicació pot ser directa sobre les plantes, les llavors o el sòl, i la recerca ha demostrat resultats efectius tant en condicions de laboratori com en assaigs de camp.

Pel que fa a la indústria alimentària, els bacteriòfags també s'utilitzen com a conservants naturals per millorar la seguretat microbiològica dels aliments. Productes com LISTEX (contra *Listeria monocytogenes*), SalmoFresh (per *Salmonella*) o EcoShield (per *E. coli O157:H7*) han estat aprovats per a ús alimentari en diversos països i es poden aplicar directament sobre aliments frescos, carns processades o formatges, sense afectar-ne ni el gust ni l'olor. Aquests tractaments redueixen el risc de contaminació durant la producció i el transport, i ajuden a allargar la vida útil dels productes sense necessitat de tractaments tèrmics o químics agressius.

A més, l'ús de fagoteràpia en aquest context comporta avantatges econòmics i ambientals. Els fags són naturals, biodegradables i capaços de multiplicar-se allà on hi ha el bacteri objectiu, fet que permet una acció persistent amb una sola aplicació. També resulten més econòmics que altres mètodes de control microbià i no contribueixen a l'aparició de resistències creuades amb antibiòtics utilitzats en medicina humana.

## 2.5. Investigació i estat actual de la fagoteràpia

### 2.5.1 Projectes i estudis científics recents (assaigs clínics)

La fagoteràpia ha experimentat un renéixer significatiu en la recerca biomèdica en els darrers anys, impulsada per la creixent amenaça de la resistència als antibiòtics. Diversos projectes i assajos clínics recents han explorat l'eficàcia i la seguretat de la fagoteràpia enfront de patògens multiresistents.

Un dels estudis més destacats és el **PASA16 (14 i 15)**, realitzat pel Centre de Teràpia Fàgica d'Israel. Aquest assaig va mostrar una taxa d'èxit del 86,6% en pacients amb infeccions persistents per *Pseudomonas aeruginosa*, una de les causes més comunes d'infeccions hospitalàries resistents als antibiòtics. Els pacients tractats amb el bacteriòfag PASA16 van experimentar millores clíniques significatives, amb efectes secundaris mínims.

Un altre projecte rellevant és l'assaig **ELIMINATE (16)**, que va ser el més gran del seu tipus fins a la data. Aquest estudi va avaluar l'ús d'un còctel de bacteriòfags CRISPR-Cas3 (LBP-EC01) combinat amb antibiòtics per tractar infeccions del tracte urinari causades per *Escherichia coli* multiresistent. Els resultats van indicar una reducció ràpida i duradora de la

càrrega bacteriana, amb una resolució completa dels símptomes en una part dels pacients, sense esdeveniments adversos greus.

A més, s'han realitzat estudis sobre la seguretat i l'eficàcia de la fagoteràpia en infeccions del tracte urinari. Un estudi va mostrar una taxa d'erradicació bacteriana del 76% i una millora dels símptomes en el 97% dels casos, tot i que la majoria dels pacients també van rebre antibiòtics.

També s'han dut a terme assajos clínics en infeccions per *Staphylococcus aureus*, incloent-hi infeccions per *Staphylococcus aureus* multiresistent (MRSA). Un estudi va administrar el còctel de bacteriòfags AB-SA01 a pacients críticament malalts amb bactericèmia per *S. aureus* (17). Els resultats van mostrar una millora clínica en el 54% dels pacients, amb una bona tolerabilitat del tractament.

Finalment, s'han iniciat projectes com el PHAGEFORCE i el PHAGEinLYON Clinic (18 i 19), que busquen establir protocols personalitzats de fagoteràpia i recollir dades sistemàtiques per avançar en la seva aplicació clínica en infeccions osteoarticulars i altres patologies.

## 2.5.2 Regulació legal i aprovació de tractament

La regulació legal de la fagoteràpia encara es troba en una fase de desenvolupament i adaptació en l'àmbit internacional. La natura singular dels bacteriòfags, planteja desafiaments únics per als organismes reguladors, ja que no encaixen completament en els marcs normatius tradicionals dissenyats per a medicaments químics o biològics convencionals.

En alguns països, com els Estats Units i la Unió Europea, les agències reguladores han començat a establir directrius específiques per a l'avaluació de la seguretat, la qualitat i l'eficàcia dels tractaments basats en bacteriòfags. Per exemple, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) (21) ha impulsat protocols per a assajos clínics que permetin una aprovació progressiva, amb un enfocament especial en el monitoratge de possibles resistències i reaccions immunitàries.

Tot i això, la manca d'un marc regulador clar i uniformitzat dificulta la comercialització i l'ús clínic generalitzat de la fagoteràpia. Això genera incertesa tant en professionals mèdics com

en pacients i limita la inversió en recerca i desenvolupament per part de la indústria farmacèutica.

D'altra banda, alguns països, com Polònia i Geòrgia (22), tenen una tradició més consolidada en l'ús clínic de fagoteràpia, amb centres especialitzats i protocols establerts que serveixen com a model per a la regulació internacional futura.

### **2.5.3 Recerca a Catalunya o Espanya**

Tot i que la fagoteràpia encara no és una pràctica habitual dins del sistema sanitari espanyol, en els últims anys ha començat a despertar l'interès d'investigadors i institucions, especialment davant l'augment de bacteris resistents als antibiòtics. A Catalunya, amb una forta tradició en recerca biomèdica, ja hi ha iniciatives que exploren l'ús dels bacteriòfags com a alternativa terapèutica.

Alguns grups de recerca vinculats a centres com l'Institut de recerca biomèdica (IRB) de Barcelona han començat a estudiar l'aplicació dels fags en àmbits com la salut animal, la seguretat alimentària o les infeccions hospitalàries (24). Tot i que encara no s'han iniciat assajos clínics a gran escala, sí que s'han fet proves de laboratori i col·laboracions amb hospitals per a possibles estudis futurs.

A escala estatal, destaca la tasca de la Universitat de València i del CSIC, que han impulsat línies de recerca sobre bacteriòfags, especialment per combatre bacteris multiresistents en entorns clínics (25). També s'han creat bancs de fags i es comença a establir protocols per a una aplicació terapèutica més segura i personalitzada.

L'interès creixent i el potencial científic del territori fan pensar que els pròxims anys podrien ser clau per consolidar aquesta línia terapèutica. La necessitat de noves estratègies contra la resistència als antibiòtics, sumada a la forta infraestructura investigadora del país, crea un escenari favorable per al desenvolupament de la fagoteràpia a casa nostra.

Tot i que la fagoteràpia no és aprovada com a tractament habitual en la majoria dels països, pot ser utilitzada en casos excepcionals mitjançant el que es coneix com a ús compassiu. Aquest mecanisme legal permet administrar teràpies experimentals a pacients que pateixen infeccions greus i que no responen als antibiòtics. En situacions límit, quan el pacient no pot accedir a un assaig clínic, la fagoteràpia pot ser considerada com una última alternativa terapèutica. Aquest tipus d'ús requereix una autorització especial i supervisió mèdica estricta.

### 3. Objectius i hipòtesis

Ben definits els aspectes teòrics en què s'emmarca aquest treball, he d'explicitar els objectius i la hipòtesi que han guiat el treball pràctic.

#### 3.1 Objectius

L'objectiu principal d'aquest treball és analitzar la fagoteràpia com a alternativa o complement al tractament amb antibiòtics en un context de creixent resistència bacteriana. A partir del plantejament del problema —la crisi sanitària provocada per l'ús excessiu i ineficàcia dels antibiòtics— es pretén investigar fins a quin punt la fagoteràpia pot representar una solució viable, segura i eficaç. Per intentar assolir l'objectiu principal, em vaig proposar començar pels següents punts:

- Analitzar el creixement natural de bacteris *Salmonella*.
- Analitzar l'aplicació d'antibiòtics a soques de *Salmonella*.
- Estudiar la resistència de *Salmonella* a antibiòtics.
- Analitzar el tractament amb fags sobre soques de *Salmonella*.
- Estudiar l'efectivitat del tractament amb fags.
- Comparar l'eficàcia de la fagoteràpia i els antibiòtics per l'eliminació de soques de *Salmonella*.

#### 3.2 Hipòtesis de recerca

Els objectius d'aquest treball estan orientats a comprendre en profunditat com funciona i quin paper pot jugar la fagoteràpia en el context actual de la resistència als antibiòtics. L'anàlisi comparativa amb els antibiòtics tradicionals, juntament amb l'estudi de les seves aplicacions actuals i perspectives de futur, permetrà valorar si aquesta tècnica pot representar una solució viable per combatre les infeccions causades per la soca de *Salmonella* i, al mateix temps, evitar la resistència bacteriana a antibiòtics. A partir d'aquest plantejament, la hipòtesi formulada afirma que la fagoteràpia, mitjançant l'ús del bacteriòfag lític P22, pot ser una alternativa més eficient que determinats antibiòtics convencionals en la reducció de poblacions de *Salmonella enterica*, incloent-hi soques multiresistents.

## 4. Metodologia i Resultats

### 4.1 Metodologia

Per poder aconseguir els objectius del treball es necessiten aplicar certes tècniques i aparells.

La part pràctica s'ha realitzat amb el suport del programa Argó de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), que ha permès aprofundir en l'estudi del tema des d'un vessant més aplicat i experimental. Una primera part de les estades s'ha centrat en l'aprenentatge de l'ús del material del laboratori i experiments per a desenvolupar el nostre coneixement, els quals es detallen a continuació.

#### 4.1.1 Cultiu cel·lular de bacteris *Salmonella*.

En primer lloc, abans de poder testar l'efecte d'antibiòtics i bacteriòfags sobre soques de *Salmonella* hem d'estudiar quin és el creixement dels bacteris en condicions estandarditzades de cultiu.

Per portar a terme el cultiu de *Salmonella*, es va preparar el medi de cultiu adequat per al creixement d'aquesta soca, el qual s'anomena LB (Luria-Betani). El medi LB és un medi nutritiu ric en components essencials que afavoreixen el creixement bacterià, i en aquest cas contenia un 0,5% de NaCl, que contribueix a mantenir l'equilibri osmòtic adequat per a les cèl·lules.

A continuació, es van emplenar tubs de cultiu, recipients de sembra bacteriana amb fons rodó, amb LB al costat d'una flama, per mantenir condicions d'esterilitat i evitar contaminació bacteriana. En les mateixes condicions, es va recollir amb nanses de sembra estèrils una petita mostra de bacteris *Salmonella*, la qual es va barrejar amb el medi de cultiu LB. Posteriorment, es va tancar el tub de cultiu amb un tap i es va deixar dins d'una incubadora a 37 °C durant tota la nit (cultiu *overnight* o ON).

L'endemà, el medi LB presentava més turbolesa, indicatiu de l'elevada concentració de bacteris. Per tal d'evitar treballar en la fase exponencial del creixement bacterià, on el creixement de la població s'atura, i garantir el treball amb cèl·lules en condicions actives de creixement, aquest cultiu es va utilitzar per preparar una ressembla. És a dir, es va preparar una dilució 1:50 del cultiu ON en medi LB (4 mL del cultiu ON en 200 mL de medi LB), de manera que la població inicial de bacteris queda molt reduïda i pot reprendre el creixement en condicions òptimes i homogènies.

Un cop preparada aquesta ressembla, es va mantenir durant aproximadament dues hores a 37 °C, en condicions d'agitació, per tal d'afavorir que els bacteris tinguessin accés continu als nutrients i l'oxigen del medi. Durant aquest període es va monitorar el creixement del cultiu mitjançant la mesura de l'absorbància a 550 nm ( $A_{550}$ ). Aquesta mesura permet estimar la densitat cel·lular, ja que la terbolesa del cultiu augmenta a mesura que es multipliquen els bacteris (densitat òptica o DO). En aquest experiment, la ressembla es va considerar llesta quan el cultiu va assolir una  $DO_{550}$  de 0,2, que indica que les cèl·lules es troben en una fase de creixement actiu.

#### 4.1.2 Preparació i aplicació d'antibiòtics a soques de *Salmonella*.

Es van escollir antibiòtics de diversos tipus per comprovar l'efectivitat d'acció dels antibiòtics enfront de bacteris *Salmonella*. Els antibiòtics que es van testar van ser: l'ampicil·lina (Ap), per tractar-se d'un antibiòtic betalactàmic que interfereix en la construcció de la paret cel·lular bacteriana; l'espectinomícina (Sp), ja que actua sobre la maquinària de síntesi proteica bacteriana i n'impedeix la traducció adequada; i l'estreptomícina (Str), que afecta la síntesi proteica unint-se a una subunitat del ribosoma, genera errors en la lectura genètica i frena el creixement.

Un cop el cultiu de bacteris *Salmonella* va assolir la densitat òptica desitjada —mesurada a través de la  $DO_{550}$  i considerada com el temps 0 de l'experiment—, es va procedir a repartir-lo en quatre recipients de sembra estèrils iguals, cadascun amb un volum de 20 mL d'aquest cultiu. Aquest repartiment permet aplicar diferents tractaments en paral·lel mantenint el mateix cultiu de partida en tots els casos.

A cadascun d'aquests quatre recipients se li van afegir 200 µL d'un tractament específic. El primer d'ells correspon al control negatiu (C<sup>-</sup>), on es va afegir solució de Ringer, una solució salina utilitzada habitualment per mantenir l'equilibri osmòtic sense aportar cap component antimicrobià. Aquest control serveix per comprovar com evolucionaria el cultiu si no hi afegim cap antibiòtic, de manera que actua com a punt de comparació. En la resta de recipients es va aplicar la mateixa quantitat dels diferents antibiòtics per tal d'avaluar l'efecte de cadascun sobre el cultiu. Tots els antibiòtics emprats es van preparar prèviament a una concentració de 20 mg/mL. D'aquesta manera, els quatre cultius van quedar distribuïts de forma que un actuava com a control sense antibiòtic i els altres tres incorporaven diferents tractaments, mantenint sempre el mateix volum inicial de cultiu i el mateix volum afegit en cada condició.

Després d'aplicar els diferents tractaments als cultius, es va incorporar un pas d'incubació destinat a facilitar la interacció entre els bacteris i els antibiòtics utilitzats a l'estudi. Per fer-ho, els cultius es van mantenir durant 10 minuts a 37 °C (Figura 10), temperatura òptima de creixement per *Salmonella enterica*, però aquesta vegada sense agitació, afavorint el manteniment de les cèl·lules en un estat fisiològic adequat perquè aquest procés tingui lloc.

Aquests 10 minuts d'incubació es van realitzar en una incubadora regulada, assegurant que tots els cultius rebessin les mateixes condicions ambientals i que l'adsorció es produís de manera consistent en tots els tractaments.



**Figura 10. Projecte elaborat a les estades Argó (UAB).**

La fotografia de l'esquerra mostra els recipients amb els cultius bacterians i la fotografia de la dreta mostra la incubadora on es van introduir els cultius per la seva amplificació.

#### 4.1.3 Evolució de la població bacteriana de *Salmonella* a antibiòtics.

Un cop iniciats els tractaments i completada la fase d'adsorció, es va seguir l'evolució del creixement dels cultius mitjançant mesures d'absorbància. Per fer-ho, es va utilitzar un espectròmetre per enregistrar el valor d'absorbància de cada cultiu cada 30 minuts, durant tot el temps que va durar l'experiment (Figura 11).



**Figura 11. Projecte elaborat a les estades d'Argó (UAB).** Fotografia on s'observa com es pren la mesura de la densitat òptica amb l'espectròmetre.

La raó d'aquestes mesures és que l'absorbància és un indicador indirecte de la densitat cel·lular: quan els bacteris es multipliquen, el cultiu es torna més tèrbol, i aquesta terbolesa fa augmentar el valor que registra l'espectròmetre. D'aquesta manera, mesurar periòdicament l'absorbància permet saber com evoluciona el creixement bacterià en cada tractament i comparar-los entre si.

A més, a temps 0, 90 minuts i 180 minuts, es van prendre mostres de cada cultiu per determinar el recompte de bacteris viables (CFU/mL). Aquest recompte permet quantificar el nombre de cèl·lules viables en cada tractament i comparar com evoluciona la població bacteriana al llarg del temps.

Per tal de fer el recompte, les mostres s'han de diluir perquè la concentració de bacteris sigui adequada i es puguin comptar les colònies de manera fiable. Això es fa mitjançant dilucions decimals seriades, que consisteixen a reduir progressivament la concentració de la mostra en factors de deu. Conceptualment, cada dilució consisteix a prendre una fracció d'una mostra i considerar-la dins d'un volum de diluent més gran, de manera que la concentració original es

redueix 10 vegades. Repetint aquest procés diverses vegades s'obtenen dilucions com -2, -4 i -6, on cada número indica el factor de dilució: per exemple, la dilució -2 té 1/100 de la concentració inicial, la -4 té 1/10.000 i la -6 té 1/1.000.000. Aquest sistema permet escollir la dilució que donarà un nombre de colònies comptable, ja que no és possible saber prèviament quina concentració és l'adequada (Figura 12).



**Figura 12.** Projecte elaborat a les estades Argó (UAB). Fotografia on s'observen les dilucions seriades del cultiu de *Salmonella* als 0, 90 i 180 minuts).

Un cop realitzades les dilucions, es van sembrar 0,1 mL de cada dilució sobre plaques de medi LB sòlid. El medi sòlid proporciona els nutrients necessaris perquè cada cèl·lula viable pugui desenvolupar-se i formar una colònia visible. La sembra es va realitzar amb una nansa de Digralsky, que permet estendre la mostra uniformement sobre la superfície del medi.

El cultiu es va deixar 10 minuts en una incubadora a 37 °C i després es va recomptar el nombre de colònies bacterianes formades, en aquelles plaques que ho permeten. Les plaques amb moltes colònies o colònies fusionades a causa d'una densitat poblacional elevada fa inviable i poc fiable el recompte, per aquest motiu s'ha d'escollir una placa amb diverses colònies formades i individuals. Una vegada realitzar el recompte de colònies, es realitza una estimació del nombre de bacteris presents al cultiu de partida. La fórmula aplicada és:

$$CFU/ml = \frac{\text{núm. de colònies}}{\text{factor de dilució} \cdot \text{volum de sembra}}$$

La combinació d'ambdues mesures, la DO550 i els CFU/mL, aporta una visió completa del comportament de *Salmonella* davant cada estratègia antimicrobiana. Les corbes de DO indiquen l'impacte sobre el creixement global, mentre que els CFU/mL revelen l'efecte real sobre la viabilitat bacteriana. Comparant l'evolució d'aquests valors, és possible determinar els tractaments que afecten el creixement bacterià, així com l'eficàcia i la dinàmica d'acció.

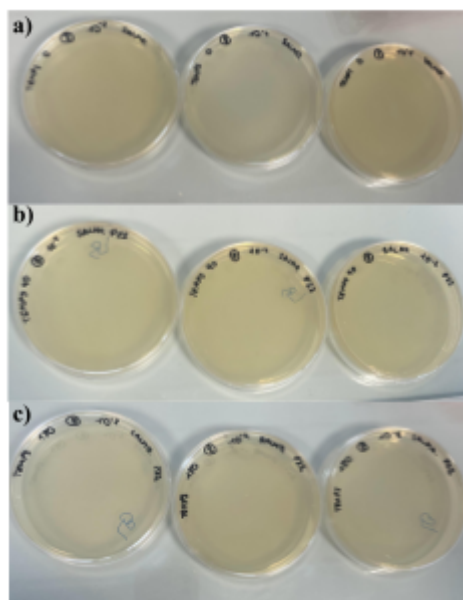
#### 4.1.4 Preparació i aplicació de bacteriòfags P22 a soques de *Salmonella*.

El bacteriòfag P22 és un virus específic del bacteri *Salmonella* que infecta selectivament aquestes cèl·lules i provoca la seva lisi, interrompent el creixement bacterià. Per analitzar l'efecte del bacteriòfag sobre les soques de *Salmonella enterica*, es va realitzar el mateix procés de sembra ON i ressembla dels bacteris que l'emprat amb els antibiòtics, per

assegurar que les condicions siguin uniformes i homogènies, que qualsevol canvi observat en el cultiu sigui degut exclusivament a l'efecte del bacteriòfag, sense interferències de variacions anteriors en el cultiu ON i que sigui comparable amb la resta de tractaments. El bacteriòfag lític P22 es va aplicar a una concentració de  $10^{10}$  unitats formadores de plaques per mil·lilitre (pfu/mL), mesura indirecta de la quantitat vírica. Aquesta concentració permet que una gran proporció de cèl·lules bacterianes puguin ser infectades pel fag, proporcionant dades fiables sobre l'activitat lítica del virus.

Un cop afegit el fag, el cultiu es va incubar 10 minuts a  $37^{\circ}\text{C}$  sense agitació per permetre l'adsorció dels bacteriòfags a la superfície de les cèl·lules bacterianes. L'adsorció és el primer pas essencial del cicle lític, ja que sense un contacte estable entre el fag i la cèl·lula, no es produeix la infecció. La manca d'agitació facilita que les partícules del fag i les cèl·lules bacterianes entrin en contacte proper i estable, augmentant la probabilitat d'infecció. La temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  és òptima per a la fisiologia de *Salmonella*, assegurant que les cèl·lules es mantinguin actives i que el bacteriòfag pugui actuar amb eficàcia.

Finalment, es va realitzar el mateix protocol de seguiment de l'evolució de la població bacteriana que s'ha detallat a l'apartat anterior, ja que l'objectiu era comparar com variava el creixement de *Salmonella enterica* en presència del fag respecte a les condicions controls i als tractaments antibiòtics (Figura 13).



**Figura 13. Projecte elaborat a les estades Argó (UAB).** Fotografia on s'observen els cultius de les dilucions -2, -4, -6 a temps 0 (imatge a), al cap de 90 minuts (imatge b) i al cap de 180 minuts (imatge c) del cultiu de la *Salmonella* amb el fag P22 lític.

## 4.2 Resultats

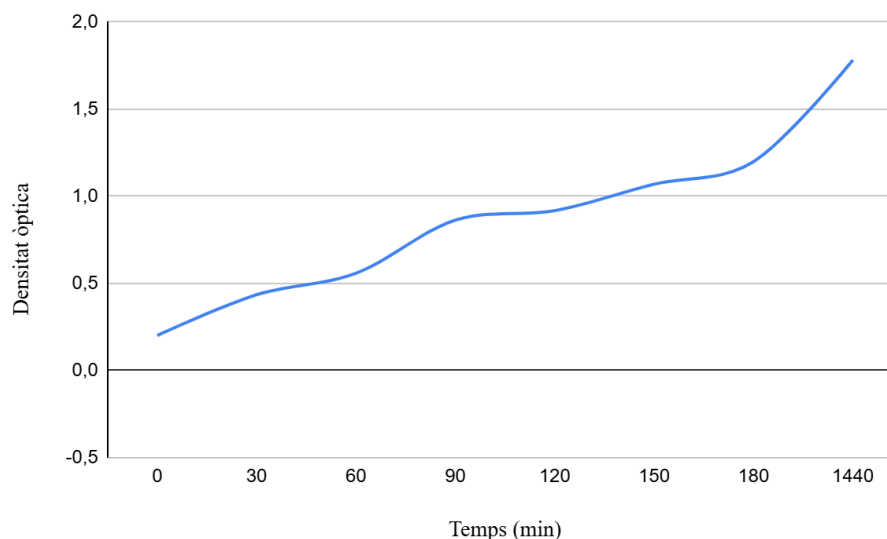
### 4.2.1 Creixement natural de les soques de *Salmonella enterica*.

Es va realitzar un cultiu cel·lular de bacteris de la soca *Salmonella enterica* seguint els passos descrits amb detall a l'apartat 4.1.1 d'aquest treball. Un cop el cultiu de bacteris *Salmonella* va assolir la densitat òptica ( $DO_{550}$ ) desitjada, es va afegir 200  $\mu$ L de solució de Ringer. Aquest control (C-) serveix per comprovar com evolucionaria el cultiu si no hi afegim cap tractament, de manera que actua com a punt de comparació.

Després d'una incubació de 10 minuts a 37 °C, es va seguir l'evolució del creixement dels cultius mitjançant mesures d'absorbància cada 30 minuts, fins a arribar als 180 minuts, moment a partir del qual es va realitzar una última mesura a les 24 hores. Les dades obtingudes de la densitat òptica del cultiu es poden observar a la Taula 1 i la Figura 14.

TEMPS	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	24 h
C-	0.200	0,434	0,557	0,862	0,916	1,068	1,197	1,780

**Taula 1.  $DO_{550}$  del creixement bacterià de la soca de *Salmonella enterica*.** Resultats de la densitat òptica obtinguda del cultiu de *Salmonella* al llarg de 24 hores. Durant els primers 180 minuts les mesures es van realitzar cada 30 minuts.



**Figura 14. Projecte elaborat a les estades d'Argó (UAB).** Gràfica de la corba de creixement de la densitat òptica del control negatiu.

El resultat final del càlcul de CFU/mL per a l'estimació del nombre total de cèl·lules bacterianes de *Salmonella* es pot observar a la Taula 2.

TEMPS	0 min	90 min	180 min
C-	$1 \cdot 10^8$	>300	>300

**Taula 2. CFU/ml del creixement bacterià de la soca de *Salmonella enterica*.** Resultats del recompte d'unitats formadores de colònia (CFU/ml) obtinguts del cultiu de *Salmonella* als temps 0, 90 i 180 minuts. Les mostres es van sembrar i incubar per obtenir el recompte viable corresponent a cada punt temporal.

Aquests resultats indiquen que el creixement bacterià va creixent de manera constant al llarg de les 24 hores de mostreig i que la soca bacteriana, en aquestes condicions, no ha arribat a la fase estacionària.

#### 4.2.2 Efecte dels antibiòtics sobre bacteris *Salmonella*

A més del control negatiu, també es van preparar tres cultius addicionals de *Salmonella enterica* als quals es van aplicar diferents antibiòtics per tal d'avaluar-ne l'efecte sobre el creixement bacterià. Un cop els cultius van assolir la densitat òptica (DO<sub>550</sub>) adequada, es van afegir 200 µL de cada solució antibiòtica corresponent: ampicil·lina (Ap), estreptomycin (Str) i espectinomycin (Spc). Cada un d'aquests tubs representa un tractament concret i permet comparar l'efecte de cada antibiòtic amb el control negatiu, on no s'ha incorporat cap substància antimicrobiana.

Després de l'addició dels antibiòtics, els cultius es van incubar durant 10 minuts a 37 °C per assegurar un primer contacte entre el bacteri i el tractament. A continuació, igual que en el cas del control, es va monitorar l'evolució del creixement bacterià mitjançant mesures d'absorbància preses cada 30 minuts fins als 180 minuts, i finalment es va fer una darrera lectura al cap de 24 hores. Les dades de la densitat òptica obtingudes per als tres antibiòtics i el control negatiu es presenten a la Taula 3 i representades gràficament a la Figura 15.

TEMPS	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	24 h
C-	0.200	0,434	0,557	0,862	0,916	1,068	1,197	1,780
Ap		1.143	0,097	0,069	0,060	0,059	0,054	1,862
Spc		0,353	0,395	0,412	0,433	0,412	0,380	0,553
Str		0,323	0,283	0,308	0,326	0,325	0,312	0,203

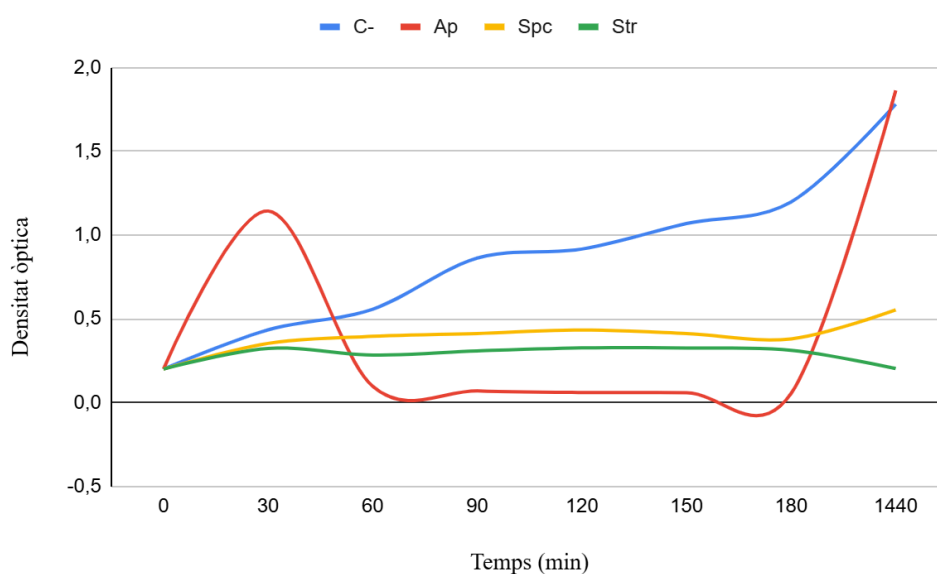
**Taula 3. DO<sub>550</sub> del creixement bacterià dels cultius de la soca de *Salmonella enterica* tractats amb antibiòtics i del control negatiu.** Resultats de la densitat òptica obtinguda del cultiu de *Salmonella* sense tractar

i dels tres cultius tractats amb antibiòtics al llarg de 24 hores. Durant els primers 180 minuts les mesures es van realitzar cada 30 minuts.

Els valors finals obtinguts del recompte de CFU/mL, utilitzats per estimar la quantitat total de cèl·lules viables de *Salmonella enterica* en cada condició experimental, es presenten de manera detallada a la Taula 4.

TEMPS	0 min	90 min	180 min
C-	$1 \cdot 10^8$	>300	>300
Ap	$1,5 \cdot 10^8$	$8 \cdot 10^5$	$3,19 \cdot 10^5$
Spc	$1,10 \cdot 10^8$	$1,53 \cdot 10^9$	$2,73 \cdot 10^9$
Str	$3,2 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^6$	$2,3 \cdot 10^8$

**Taula 4. CFU/ml del creixement bacterià dels cultius de la soca de *Salmonella enterica* tractats amb antibiòtics i del control negatiu.** Resultats del recompte d'unitats formadores de colònia (CFU/ml) obtinguts del cultiu de *Salmonella* sense tractar i dels altres tres cultius tractats amb antibiòtics als temps 0, 90 i 180 minuts. Les mostres es van sembrar i incubar per obtenir el recompte viable corresponent a cada punt temporal.



**Figura 15. Projecte elaborat a les estades d'Argó (UAB).** Gràfica de la corba de creixement de la densitat òptica del control negatiu i dels tres cultius tractats amb antibiòtics. Ap=ampicil·lina; Spc=espectinomicina; Str=estreptomomicina.

Aquests resultats mostren que el control negatiu incrementa la seva densitat òptica de manera contínua des de 0 min fins a 180 min, i encara més a les 24 h, indicant un creixement normal de *Salmonella*, sense que el cultiu arribi a la fase estacionària. En canvi, el tractament amb ampicil·lina (Ap) provoca inicialment una forta disminució del creixement, entre els 30 i els

60 min la DO cau dràsticament, i entre els 60 i els 180 min el creixement es manté gairebé estable però molt baix, cosa que indica que el bacteri queda pràcticament aturat. No és fins a

les 24 hores quan la corba torna a pujar de manera sobtada, mostrant una recuperació tardana del cultiu.

L'espectinomicina (Spc) manté una corba gairebé estable entre 0 i 180 min, amb un lleuger augment a les 24 hores, indicant que el creixement s'alenteix però no s'atura del tot.

Finalment, l'estreptomicina (Str) mostra una petita disminució inicial de la població bacteriana i després es manté pràcticament estable fins als 180 min, reflectint una inhibició sostinguda del creixement.

#### 4.2.3 Efecte del bacteriòfag P22 sobre bacteris *Salmonella*.

A més del control negatiu i dels cultius tractats amb antibiòtics, es va preparar també un cultiu suplementari de *Salmonella enterica* destinat al tractament amb el bacteriòfag P22, amb l'objectiu d'analitzar-ne l'efecte sobre el creixement bacterià. Un cop el cultiu va arribar a la densitat òptica (DO<sub>550</sub>) adequada, es van afegir 200 µL de la suspensió del fag P22. Aquest tub correspon al tractament fagoterapèutic i permet comparar directament l'acció del fag amb el cultiu control, on no s'ha afegit cap agent antimicrobià.

Després de la incorporació del P22, el cultiu es van incubar durant 10 minuts a 37 °C per afavorir el contacte inicial entre el bacteri i el fag. Tot seguit, de la mateixa manera que en el control negatiu, es va seguir l'evolució del cultiu mitjançant mesures d'absorbància cada 30 minuts fins als 180 minuts, i es va realitzar una última lectura al cap de 24 hores. Les dades de densitat òptica corresponents al control negatiu i al tractament amb el fag P22 es poden consultar a la Taula 5 i es mostren representades gràficament a la Figura 16.

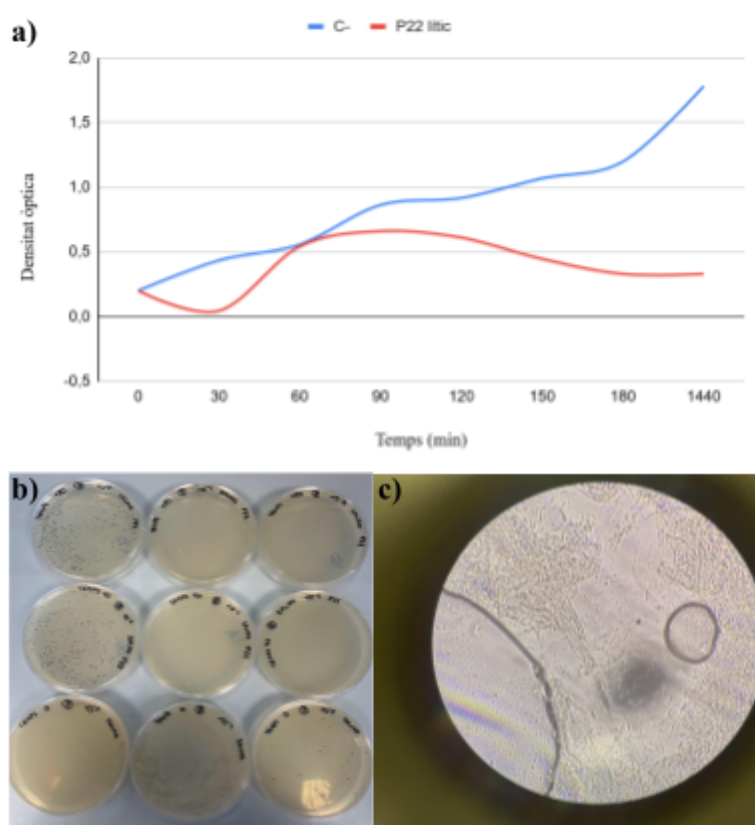
TEMPS	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	24 h
C-	0.200	0,434	0,557	0,862	0,916	1,068	1,197	1,780
P22 lític		0,443	0,542	0,660	0,610	0,445	0,329	0,329

**Taula 5. DO<sub>550</sub> del creixement bacterià dels cultius de la soca de *Salmonella enterica* tractats amb antibiòtics i del control negatiu.** Resultats de la densitat òptica obtinguda del cultiu de *Salmonella* sense tractar i dels tres cultius tractats amb antibiòtics al llarg de 24 hores. Durant els primers 180 minuts les mesures es van realitzar cada 30 minuts.

Els resultats finals del recompte de CFU/mL corresponents al tractament amb el bacteriòfag P22, utilitzats per determinar el nombre de cèl·lules viables de *Salmonella enterica* després de l'exposició al fag, es mostren de manera detallada a la Taula 6.

TEMPS	0 min	90 min	180 min
C-	$1 \cdot 10^8$	>300	>300
P22 lític	$1,7 \cdot 10^8$	$1,57 \cdot 10^5$	$2,17 \cdot 10^5$

**Taula 6. CFU/mL del creixement bacterià dels cultius de la soca *Salmonella enterica* tractats amb el fag P22 i del control negatiu.** Valors de les unitats formadores de colònia (CFU/mL) obtinguts tant del cultiu sense tractament com del cultiu exposat al bacteriòfag P22 als temps 0, 90 i 180 minuts. Les mostres recollides en cada punt temporal es van sembrar i incubar per determinar el nombre de cèl·lules viables presents en cada condició experimental.



**Figura 16. Projecte elaborat a les estades Argó (UAB).**

(a) Representació gràfica de la corba de creixement que compara l'evolució de la densitat òptica entre el control negatiu i el cultiu tractat amb el bacteriòfag lític P22.

(b) Imatge dels cultius de *Salmonella enterica* tractats amb el fag P22, on es poden apreciar les plaques de lisi resultants de l'activitat fagal.

(c) Fotografia corresponent al cultiu del temps 90 minuts en la dilució -2, que mostra l'estat de les cèl·lules bacterianes després de l'exposició al bacteriòfag.

Aquests resultats mostren que el control negatiu (C-) presenta un creixement continu i progressiu: la densitat òptica augmenta des dels 0 min fins als 180 min, i encara més a les 24 hores, reflectint que el cultiu de *Salmonella* creix amb normalitat. En canvi, el cultiu infectat

amb el fag P22 lític mostra una evolució diferent. Durant els primers 30 minuts la DO baixa lleugerament, indicant l'inici de la infecció i la lisi de part de les cèl·lules. Entre els 30 i els 90 minuts la corba puja, però menys que el control, ja que els bacteris continuen creixent mentre el fag es replica. A partir dels 90 minuts la densitat òptica comença a disminuir de nou i es manté baixa fins a les 24 hores, cosa que indica que el fag entra de ple en el cicle lític i provoca la destrucció progressiva de les cèl·lules bacterianes.

#### 4.2.4 Eficàcia de la fagoteràpia i els antibiòtics per l'eliminació de soques de *Salmonella*.

En total es van analitzar cinc cultius de *Salmonella enterica*: el control negatiu, els tres tractaments amb antibiòtics i el cultiu tractat amb el bacteriòfag P22. Per a tots ells es va registrar l'evolució del creixement bacterià mitjançant la mesura de la densitat òptica, les quals es presenten a la Taula 7 i es representen gràficament a la Figura 17.

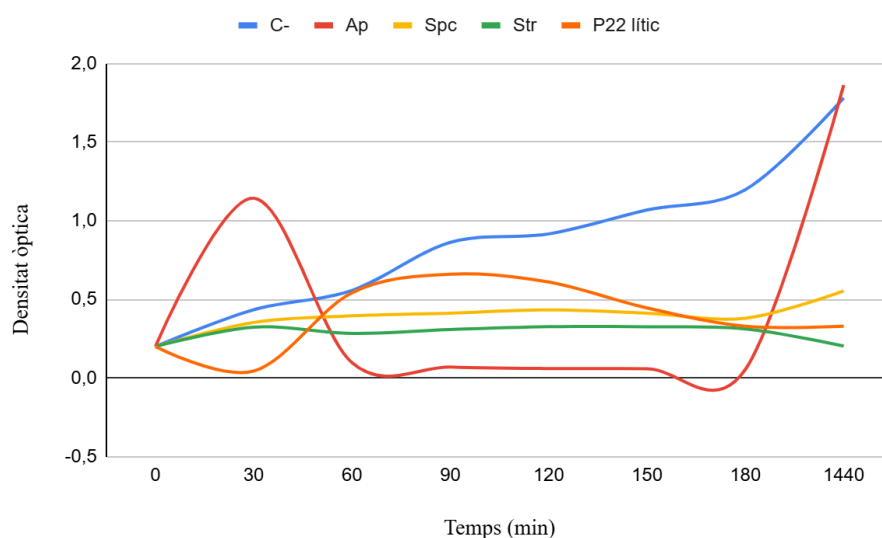
TEMPS	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	24 h
C-	0.200	0,434	0,557	0,862	0,916	1,068	1,197	1,780
Ap		1.143	0,097	0,069	0,060	0,059	0,054	1,862
Spc		0,353	0,395	0,412	0,433	0,412	0,380	0,553
Str		0,323	0,283	0,308	0,326	0,325	0,312	0,203
P22 lític		0,443	0,542	0,660	0,610	0,445	0,329	0,329

**Taula 7. DO550 del creixement bacterià dels cinc cultius de la soca *Salmonella enterica*.** Resultats de la densitat òptica obtinguda del control negatiu, dels tres cultius tractats amb antibiòtics i del cultiu tractat amb el bacteriòfag P22 al llarg de 24 hores. Durant els primers 180 minuts, les mesures es van efectuar cada 30 minuts.

Els resultats finals del recompte de CFU/mL obtinguts per als cinc cultius, és a dir, el control negatiu, els tres tractaments amb antibiòtics i el cultiu tractat amb el bacteriòfag P22, utilitzats per determinar el nombre de cèl·lules viables de *Salmonella enterica* en cada condició experimental, es presenten de manera detallada a la Taula 8.

TEMPS	0 min	90 min	180 min
C-	$1 \cdot 10^8$	>300	>300
Ap	$1,5 \cdot 10^8$	$8 \cdot 10^5$	$3,19 \cdot 10^5$
Spc	$1,10 \cdot 10^8$	$1,53 \cdot 10^9$	$2,73 \cdot 10^9$
Str	$3,2 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^6$	$2,3 \cdot 10^8$
P22 lític	$1,7 \cdot 10^8$	$1,57 \cdot 10^5$	$2,17 \cdot 10^5$

**Taula 8.** CFU/mL del creixement bacterià dels cinc cultius de la soca *Salmonella enterica* analitzats. S'hi mostren els valors de les unitats formadores de colònia (CFU/mL) obtinguts del control negatiu, dels tres cultius tractats amb antibiòtics i del cultiu exposat al bacteriòfag P22 als temps 0, 90 i 180 minuts. Les mostres recollides en cada punt temporal es van sembrar i incubar per determinar el nombre de cèl·lules viables presents en cada condició experimental.



**Figura 17.** Projecte elaborat a les estades d'Argó (UAB). Gràfica de la corba de creixement de la densitat òptica dels cinc cultius analitzats: el control negatiu, els tres cultius tractats amb antibiòtics i el cultiu tractat amb el bacteriòfag P22.

Aquests resultats mostren que el control negatiu (C-) presenta un augment progressiu de la densitat òptica des del minut 0 fins als 180 minuts i una pujada molt marcada a les 24 hores, indicant un creixement normal del cultiu, sense arribar a la fase estacionària de creixement. En canvi, la corba d'ampicil·lina (Ap) mostra una forta caiguda entre els 30 i els 60 minuts, seguida d'un període entre els 60 i els 180 minuts en què la DO es manté molt baixa, fet que

indica una inhibició gairebé total del creixement; només a les 24 hores es veu una recuperació sobtada. Respecte al tractament amb espectinomicina (Spc), es manté una corba de creixement gairebé plana entre els 0 i els 180 minuts, amb un lleuger augment a les 24 hores, cosa que indica un creixement lent però no completament aturat.

El tractament amb estreptomycinina (Str) mostra una petita disminució inicial i després es manté en valors baixos fins als 180 minuts, reflectint una inhibició sostinguda sense recuperació clara ni tan sols a les 24 hores.

Finalment, el fag P22 lític presenta una caiguda inicial entre els 0 i els 30 minuts, una lleu recuperació fins als 60–90 minuts i una nova disminució posterior, mostrant que la infecció vírica provoca la lisi progressiva del cultiu bacterià.

## 5. Conclusions, Discussió i Perspectives de Futur

Després d'haver realitzat totes les pràctiques i analitzat de manera rigorosa les dades obtingudes dels cinc cultius experimentals, és a dir, el control negatiu, els tres tractaments antibiòtics i el tractament amb el bacteriòfag P22, ha estat possible comprendre amb claredat l'efecte de cada agent antimicrobià sobre el creixement de *Salmonella enterica*. Els resultats han permès posar a prova la hipòtesi inicial i valorar en quin grau la fagoteràpia pot representar una alternativa real a determinats antibiòtics convencionals, especialment en un context marcat per l'augment de la resistència bacteriana.

Els cultius tractats amb el fag P22 han mostrat una reducció clara i sostinguda tant de la densitat òptica com del nombre de cèl·lules viables, sense observar-se cap represa del creixement després de 24 hores. Aquest comportament indica una activitat lítica robusta i estable, que destaca per la seva eficàcia comparada amb alguns dels antibiòtics emprats. En canvi, els resultats obtinguts amb els antibiòtics han estat més heterogenis. L'ampicil·lina ha produït una inhibició inicial molt pronunciada, però aquest efecte ha estat transitori i el cultiu ha tornat a créixer, probablement a causa d'una fracció de bacteris resistents o de la degradació progressiva del fàrmac. L'espectinomicina, per la seva banda, ha resultat pràcticament ineficaç en les condicions experimentals utilitzades, mostrant valors de viabilitat (CFU/mL) similars als del control negatiu i una DO lleugerament inferior al grup control, cosa que suggereix resistència basal de la soca o bé una concentració insuficient d'antibiòtic. L'estreptomycinina ha evidenciat un efecte parcial: redueix la viabilitat bacteriana, però no impedeix el creixement d'una part significativa de la població, mantenint una DO gairebé inalterada.

A partir d'aquest conjunt de resultats es pot concloure que la hipòtesi inicial del treball, segons la qual el bacteriòfag P22 seria més eficaç que alguns antibiòtics en la reducció de *Salmonella enterica* queda globalment confirmada. Tot i això, l'estudi també posa de manifest que l'eficàcia dels antibiòtics varia segons les seves propietats, el seu mecanisme d'acció i la sensibilitat específica de la soca bacteriana. Això suggereix que una reformulació parcial de la hipòtesi podria considerar la potencial sinergia entre fags i antibiòtics com una via terapèutica prometedora. Diversos estudis descriuen que les combinacions poden potenciar l'efectivitat global del tractament i reduir l'aparició de resistències, un aspecte especialment rellevant en l'actual context sanitari.

Pel que fa a la valoració crítica, tot i que els resultats obtinguts han estat útils i coherents amb la bibliografia consultada, cal reconèixer diverses limitacions de la part experimental. En primer lloc, el treball s'ha realitzat amb una única soca de *Salmonella enterica*, fet que restringeix la generalització dels resultats. Hauria estat molt interessant repetir els experiments amb altres soques, incloent-hi variants resistents, per determinar si l'eficàcia observada del fag P22 i dels antibiòtics es manté en un espectre més ampli de condicions biològiques.

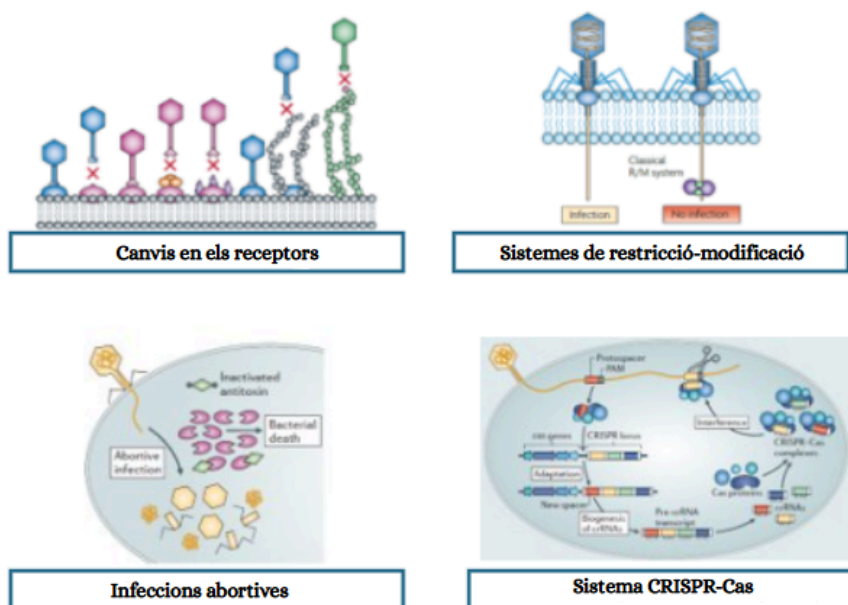
També cal mencionar que alguns cultius han presentat fluctuacions inesperades que podrien haver estat influïdes per petites variacions tècniques, com ara imprecisions en el pipeteig, diferències en l'homogeneïtzació dels cultius abans de les lectures de DO o lleugeres alteracions en la concentració real dels antibiòtics. La realització de més rèpliques biològiques hauria permès suavitzar aquest efecte i obtenir resultats estadísticament més representatius, fidels i precissos. Igualment, l'ús de diferents concentracions antibiòtiques hauria donat una visió més completa sobre els llindars d'inhibició i la seva relació amb la possible resistència bacteriana.

Una altra limitació important és que els experiments s'han dut a terme exclusivament en cultius líquids, un entorn molt controlat i lluny de les condicions que es donarien en un organisme real. Els bacteris poden comportar-se de manera diferent en presència d'un sistema immunitari, en condicions de biofilm o en entorns on diversos factors fisiològics interactuen constantment.

Finalment, cal destacar que aquest estudi podria haver-se ampliat també utilitzant diferents bacteriòfags per comparar-ne l'eficiència i el mecanisme d'acció. Avaluar diversos bacteriòfags hauria permès determinar si alguns presenten més capacitat lítica, un espectre d'hostes més ampli o una eficàcia superior davant soques multiresistents. Aquesta comparació hauria aportat una visió més completa del potencial de la fagoteràpia i hauria contribuït a identificar quins bacteriòfags podrien ser més adequats per al control de *Salmonella* en situacions reals.

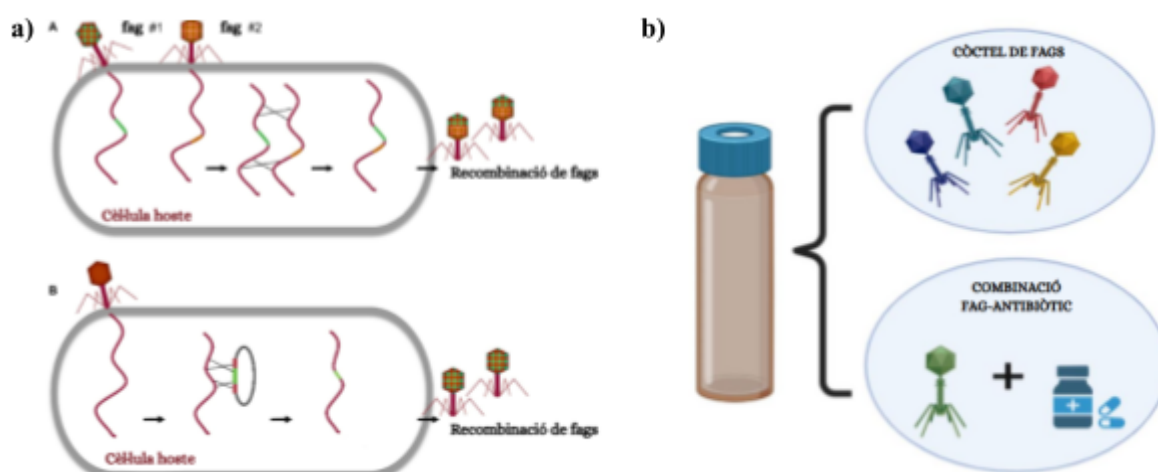
Si aquest treball pogués continuar, els objectius futurs serien diversos i ambiciosos. En primer lloc, es proposaria repetir els experiments amb un nombre ampliat de soques de *Salmonella enterica*, incloent-hi soques multiresistents, per determinar si l'eficàcia observada del P22 és igualment elevada en altres contextos bacterians. També seria interessant estudiar diferents multiplicities of infection (MOI) per observar com varia l'efectivitat del fag en funció de la seva proporció respecte al bacteri. Paral·lelament, seria molt valuós analitzar combinacions de P22 amb els antibiòtics utilitzats, ja que diversos treballs indiquen que aquestes combinacions poden tenir un efecte sinèrgic que millora la capacitat antimicrobiana i redueix l'aparició de resistències.

A més, per tal d'anticipar i prevenir possibles fracassos terapèutics, caldria aprofundir en els mecanismes de resistència bacteriana als fags, com ara la modificació de receptors superficials, els sistemes de restricció-modificació, les infeccions abortives o el sistema CRISPR-Cas, que actua com una mena d'immunitat adaptativa (Figura 18).



**Figura 18. Mecanismes de resistència bacteriana als fags.** Il·lustració on es representen quatre mecanismes de resistència als fags: canvi de receptors de membrana, sistemes de restricció-modificació, infeccions abortives i sistema CRISPR-Cas. Modificada de : [https://uab-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/2045673\\_uab\\_cat/EW11foJRNe9LiZ1xOzGEWLkBPpLGPqqpO-nf0nmPxX8rMtw?rttime=vibnjuwW3kg](https://uab-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/2045673_uab_cat/EW11foJRNe9LiZ1xOzGEWLkBPpLGPqqpO-nf0nmPxX8rMtw?rttime=vibnjuwW3kg)

Aquest coneixement seria fonamental per desenvolupar estratègies que permetessin dissenyar fags més eficients o crear còctels de fags amb mecanismes d'infecció complementaris que fessin molt més difícil l'aparició de resistències simultànies (Figura 19).



**Figura 19. Estratègies farmacològiques per evitar resistències.** a) Imatge del procés d'acció biològic del tractament amb fags. b) Imatge que mostra el tractament farmacològic resultant de la combinació de diversos fags o bé entre fags i antibiòtics. Modificades de: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00954/full> i [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-phage-cocktail-and-also-phage-antibiotic-combination\\_fig4\\_370661558](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-phage-cocktail-and-also-phage-antibiotic-combination_fig4_370661558)

Sóc conscient que el meu treball només és un primer pas dins un àmbit de recerca molt més ampli, ja que els resultats que he obtingut són in vitro i es troben lluny de la complexitat d'un organisme real. Tot el que he observat en aquest estudi es produeix en un medi controlat i ideal, per la qual cosa, perquè la fagoteràpia pugui considerar-se una alternativa terapèutica sòlida, seria necessari continuar aquesta línia d'investigació amb models més avançats. Això inclouria treballar amb soques diferents de *Salmonella enterica* i, posteriorment, utilitzar models animals per veure com es comporta el fag P22 en condicions biològiques més properes a la realitat. Només així es podrà determinar fins a quin punt allò que he pogut demostrar al laboratori pot tenir una aplicació real i segura en el futur. Tot i aquestes limitacions, crec que els resultats obtinguts poden contribuir a obrir noves vies de recerca i oferir una porta esperançadora cap al desenvolupament d'estratègies terapèutiques renovadores, reforçant així el potencial de la fagoteràpia com a eina prometedora en la lluita contra les infeccions bacterianes.

## 6. Webgrafia

1. Campoy Sánchez, S. *Fagoteràpia com alternativa al tractament amb antimicrobians*. Programa Argó. MicroMol UAB.  
[https://uab-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/2045673\\_uab\\_cat/IQBpdX6CUTXvS4mdcUMxhFi5ATyxj6qaTvp39J5j8V\\_KzLc?rtime=VvbN1JIv3kg](https://uab-my.sharepoint.com/:p:/g/personal/2045673_uab_cat/IQBpdX6CUTXvS4mdcUMxhFi5ATyxj6qaTvp39J5j8V_KzLc?rtime=VvbN1JIv3kg)
2. ¿Qué son los antibiòticos? Sanitas.  
<https://www.sanitas.es/biblioteca-de-salud/enfermedades-y-trastornos/infecciones/que-son-los-antibioticos>
3. Resistència als antibiòtics. Coflleida.  
[https://www.coflleida.cat/arxius/Document\\_cat\\_7989.pdf](https://www.coflleida.cat/arxius/Document_cat_7989.pdf)
4. Bacteriòfago. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra.  
<https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/bacteriofag>
5. Bacteriòfag. Wikipedia, La Enciclopedia Llibre.  
<https://ca.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B2fag>
6. Fagoteràpia. (s.f.). Wikipedia, La Enciclopedia Libre.  
<https://es.wikipedia.org/wiki/Fagoterapia>
7. Fagoteràpia. (s.f.). Wikipedia, La Enciclopedia Libre  
<https://es.wikipedia.org/wiki/Fagoterapia>
8. Jordi Reina i Nuria Reina. Fagoteràpia ¿una alternativa a la antibioticoteràpia? Libreria Nacional de Medicina.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6159377/>
9. Pedro Garcia, Roberto Vázquez i Pilar Gracia. . (2020). La fagoteràpia como alternativa a los antibiòticos. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
<https://www.cib.csic.es/es/news/otros/la-fagoterapia-como-alternativa-los-antibioticos>
10. Derek M Lin, Britt Koskella i Henry C Lin. (2017). Phage therapy in modern medicine. *PMC*.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5547374/>
11. Rosa Loponte, Ugo Pagnini, Giuseppe Iovane, Giuseppe Pisanelli. (2021). Advances in bacteriophage therapy. *PMC*.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8069180/>

12. Phage therapy in agriculture and food industry. (2017) Universidad Complutense de Madrid. [agriculture%20and%20food%20industry%20\(transcript\).pdf](#)
13. Ventajas y desventajas del uso de fagos y enzimáticos. (s.f.). All About Feed. <https://es.allaboutfeed.net/ventajas-y-desventajas-del-uso-de-fagos-y-enzimaticos/>
14. Refractory Pseudomonas aeruginosa infections treated with phage PASA16: A compassionate use case series. (2023) Libreria Nacional de Medicina. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37562400/>
15. Julia Porras. (2023). Virus que destruye bacterias resistentes a antibiòtics. Medicina Responsable. <https://medicinaresponsable.com/investigacion/virus-destruye-bacterias-resistentes-antiobioticos>
16. Resultados positivos en ensayo clínico fase 2 de terapia con bacteriófagos. (2023). Locus Biosciences. <https://www.locus-bio.com/locus-biosciences-announces-positive-results-from-part-1-of-eliminate-phase-2-trial-of-the-engineered-bacteriophage-therapy-lbp-ec01-published-in-the-lancet-infectious-diseases/>
17. APTC-C-SA01: A Novel Bacteriophage Cocktail Targeting Staphylococcus aureus and MRSA Biofilms(2022). Evaluación clínica de fagoterapia. *PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682794/>
18. ID -N Phageforce. KU Leuven. (s.f.). Proyecto PhageForce. <https://www.biw.kuleuven.be/biosyst/a2h/LoGT/projects/id-n-phageforce>
19. Access to phage therapy at Hospices Civils de Lyon in 2022: Implementation of the PHAGEinLYON Clinic programme. (2022). International Journal of Antimicrobial Agents. Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857924002887>
20. Regulations of phage therapy across the world. (2023) National Library of Medicine. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10588630/>
21. Jane Byrne. Regulations of phage therapy across the world. (2023). AgTechNavigator. <https://www.feednavigator.com/Article/2023/10/17/EMA-adopts-phage-therapy-guidelines/>
22. Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved

- Treatment Facility in Europe. (2020). *Frontiers in Microbiology*.  
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.01056/full>
- 23.** Phage Therapy Center.  
<https://www.phagetherapycenter.com/pii/wp/>
- 24.** ¿Sabías que hay virus que infectan bacterias? (2025). irbbarcelona. Instagram Post.  
<https://www.instagram.com/reel/DJtWoTSMSHA/>
- 25.** Universitat de València. (s.f.). Grup d'investigació en virologia ambiental i biomedicina.  
<https://www.uv.es/oferta-cientific-tecnologica/ca/grups-investigacio/linies-investigacio/grup-investigacio-virologia-ambiental-biomedica-aplicacions-bacteriofags-altres-virus-salut-global-1286225405503/GrupsInves.html?id=1286232135710>
- 26.** Phage Cocktail Development for Bacteriophage Therapy: Toward Improving Spectrum of Activity Breadth and Depth. (2021). National Library of Medicine. PMC.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8541335/>
- 27.** Seongjun Yoo, Kang-Mu Lee, Nayoung Kim, Thao Nguyen Vu, Ricardo Abadie, Dongeun Yong. Designing phage cocktails to combat the emergence of bacteriophage-resistant mutants in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. (2023). *ASM Journals*.  
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01258-23>
- 28.** Phage cocktails - an emerging approach for the control of bacterial infection with major emphasis on foodborne pathogens. (2024). National Library of Medicine. PMC.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927397/>
- 29.** Genetic engineering of bacteriophages: Key concepts, strategies, and applications. (2023). *Biotechnology Advances*. Elsevier.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073497502300023X>
- 30.** Mattias Collin. Genetic Engineering of Bacteriophages Against Infectious Diseases. (2019). *Frontiers in Microbiology*.  
<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00954/full>
- 31.** A combination therapy of Phages and Antibiotics: Two is better than one. (2021). National Library of Medicine. PMC.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8416725/>
- 32.** Naomi Silunger Hoyle. Phage-antibiotic combinations in various treatment modalities to manage MRSA infections. (2024). *Frontiers in Microbiology*.

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1356179/full>

33. Combination of phages and antibiotics with enhanced killing efficacy against dual-species bacterial communities in a three-dimensional lung epithelial model. (2025). Biofilm. Elsevier.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590207524000704>

34. Diari de sessions - Projecte Argó a la UAB

<https://drive.google.com/file/d/1BAipd0JlyjZu-y1SbpCO8rd6yp29PnX9/view?usp=sharing>

## 7. Annexos

Els annexos que es presenten a continuació tenen l'objectiu de complementar i donar context al treball experimental principal. A través d'aquests materials, es pot seguir de manera més personal i detallada tot el procés que he viscut durant les Estades Argó a la UAB, des del primer contacte amb el laboratori fins als últims passos del projecte.

Una part important d'aquest apartat és el **diari de sessions**, on he anat registrant les activitats acomplertes cada dia, les tècniques apreses i les impressions personals de l'experiència (Figura 20). El diari original es pot consultar al següent enllaç: [[Diari de sessions - Programa Argó a la UAB](#)] Aquest tipus de registres permeten entendre no només què vaig fer, sinó també com vaig anar adquirint autonomia dins del laboratori.



**Figura 20. Estades Argó (UAB).** a) Captura del Diari de sessions corresponent al dia 8 de juliol. b) Fotografia del laboratori, on estem observant els resultats de les dilucions seriadades realitzades. c) Tres imatges on s'observen plaques de creixement de bacteris en diverses dilucions. d) Fotografia del cultiu de *Salmonella* filtrada. e) Fotografia de les diverses plaques tenyides amb TTC per visualitzar l'activitat metabòlica de les colònies.

A més, en aquest apartat també incorporo una breu explicació d'una de les xerrades que ens van oferir durant el programa Argó, la qual considero especialment rellevant per entendre millor el context científic del meu treball. La presentació original es pot consultar al següent

enllaç: [[Presentació : El món microbià](#) ]. Tot seguit, en el text posterior, n'exposo els punts principals i la relació que tenen amb el meu projecte.

**Xerrada: *Fagoteràpia com a alternativa al tractament amb antimicrobians*. Susana Campoy Sánchez. Programa Argó, MicroMol (UAB)**

Aquesta xerrada (Figura 21) va oferir una visió molt global i alhora profunda sobre el paper dels microorganismes en el món actual, destacant tant les seves aplicacions beneficioses com els reptes que plantegen. En primer lloc, es van presentar diverses utilitats dels bacteris i dels bacteriòfags en l'àmbit industrial i ambiental. Es va remarcar l'ús de fags en la indústria alimentària, on permeten controlar patògens específics sense alterar el producte, així com el seu paper en el control de plagues agrícoles i en processos de bioremediació, aprofitant la seva capacitat per degradar substàncies contaminants. També es van mostrar exemples de biotecnologies emergents basades en microorganismes, com la producció de cel·lulosa bacteriana —un material amb propietats molt versàtils—, la generació de biodièsel a partir de bacteris modificats i fins i tot la producció d'electricitat mitjançant bacteris electrogènics.

Una part destacada de la xerrada es va centrar en l'amenaça creixent de la resistència als antibiòtics, especialment preocupant en entorns urbans densament poblats. Es va explicar de manera detallada com els bacteris poden adquirir resistència a través de diferents mecanismes: mutacions espontànies, transferència horitzontal de gens mitjançant plasmidis, transposons o bacteriòfags temperats, modificació de les dianes d'acció dels antibiòtics, activació de bombes de flux o producció d'enzims que inactiven els fàrmacs. Aquesta acumulació de resistències constitueix una amenaça real i creixent per a la salut pública.

Davant d'aquest escenari, es van presentar diverses estratègies capaces d'abordar aquest problema global. Entre les propostes, la fagoteràpia es va destacar com una alternativa prometedora, gràcies a l'especificitat i la capacitat lítica dels fags. Tanmateix, la xerrada també va subratllar altres línies complementàries, com el desenvolupament de vacunes que redueixin la necessitat d'antibiòtics, l'ús d'anticossos terapèutics i la modulació del microbioma per reforçar la resistència natural del cos contra patògens. Es va remarcar també la importància de comprendre les relacions entre microorganismes, hoste i ambient per avançar cap a teràpies més precises i sostenibles.

En conjunt, aquesta xerrada va reforçar i ampliar el marc teòric del meu projecte, ajudant-me a contextualitzar millor el paper dels bacteriòfags no només com a eina terapèutica, sinó com a part d'un ecosistema microbià complex amb un enorme potencial aplicat en molts àmbits.

Aquesta visió global em va permetre comprendre amb més profunditat la rellevància del treball que he desenvolupat i les múltiples línies d'avenç que s'obren en el camp de la microbiologia moderna.

