

## ***Bdellovibrio bacteriovorus* ca agent antibacterian**

După cum știm, rezistența la antibiotice este o problemă globală în creștere și îngrijorătoare pentru omenire, deoarece sunt descoperite din ce în ce mai des tulpini bacteriene care prezintă rezistență la mai multe sau chiar la toate antibioticele cunoscute și autorizate în prezent. În fiecare an, 700.000 de pacienți mor la nivel global din cauza rezistenței antimicrobiene și s-a estimat că acest număr va crește la 10 milioane până în 2050<sup>1</sup>. Pe lângă dezvoltarea și testarea de noi antibiotice convenționale, ar trebui acordată atenție și implementării metodelor terapeutice antibacteriene alternative în practica medicală.

O astfel de metodă terapeutică antibacteriană alternativă ar fi folosirea bacteriilor predatoare ca *Bdellovibrio bacteriovorus* și organismele similare numite BALOs (*Bdellovibrio and like organisms*) ca agenți antibacterieni. *B. bacteriovorus* din clasa Deltaproteobacteria denumită de câțiva autori ca un *living antibiotic*<sup>2</sup> este o bacterie aerobă Gram-negativă mobilă cu o flagelă unică polară. Are dimensiuni relativ mici în forma lui extracelulară, denumită și forma predatoare (*predatory* sau *attack phase*). După Sockett și Lambert (2004) aceste bacterii sunt ubiquite în mediul terestru și acvatic și au fost, de asemenea, izolate din fecalele mamiferelor<sup>3</sup>. Deși este o predatoare a bacteriilor Gram-negative lebba et al. în 2014 au observat activitate inhibitorie asupra *S. aureus* din izolate de fibroză chistică<sup>4</sup>. *B. bacteriovorus* prezintă două cicluri de viață: ciclul predător (ciclul *host-dependent*, *HD*) care presupune atacarea și distrugerea bacteriilor și ciclul *host-independent*, *HI* care este observat în condiții de laborator pe anumite medii de cultură speciale fără bacterii vii pradă<sup>5</sup>. Este non-patogen pentru celulele mamiferelor și induce un răspuns inflamator subtil observat pe 5 linii celulare umane de către Gupta et al. în 2016, astfel ar putea fi folosit în organismul uman ca agent antibacterian<sup>6</sup>.

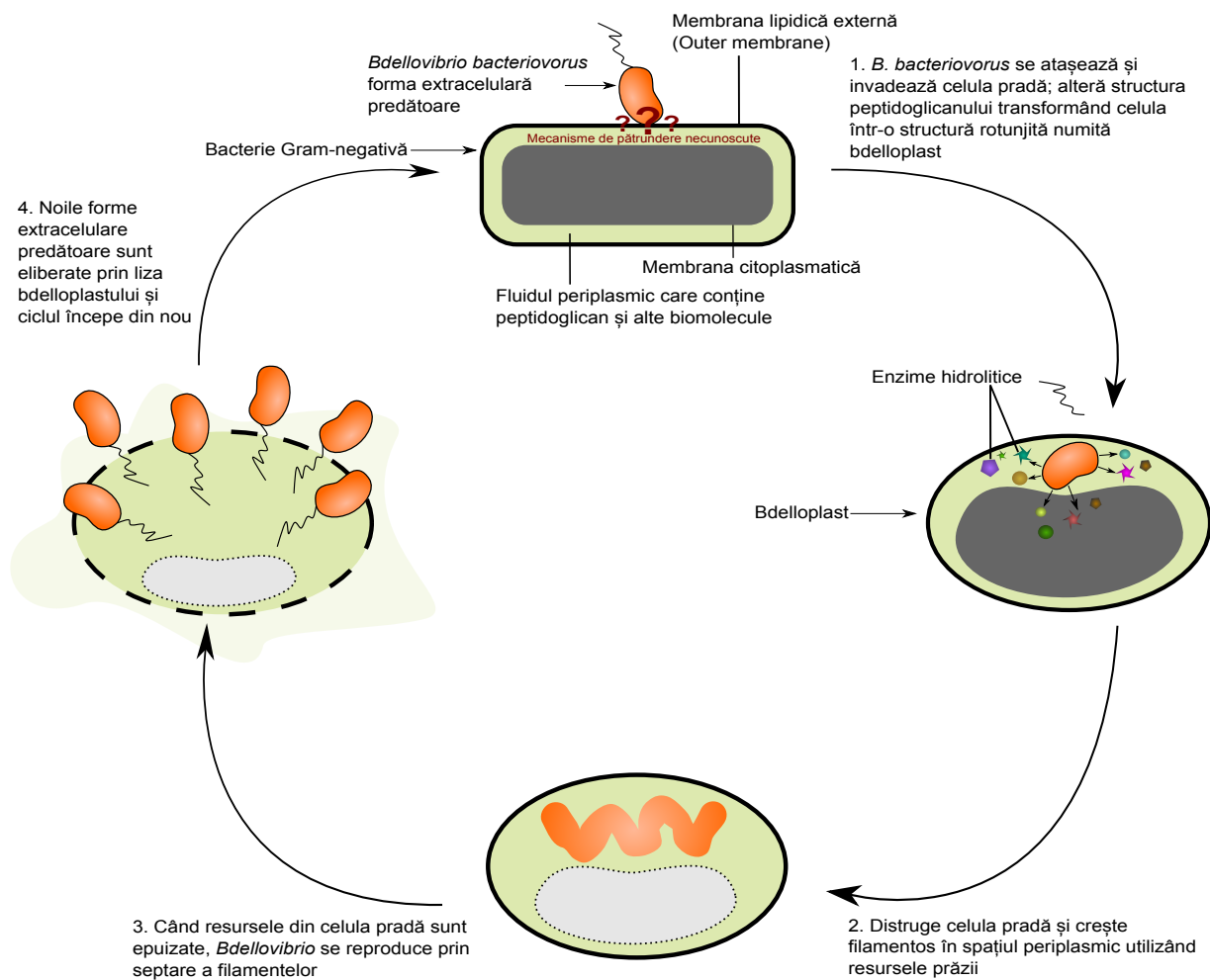
Mecanismele moleculare detaliate a pașilor de invadare a celulelor pradă încă nu sunt descoperite. De asemenea înțelesul despre procesul cum *B. bacteriovorus* face diferență între bacterii Gram-negative și Gram-pozitive este limitat, iar Hobbey, King și Sockett în 2006 au observat că *Bdellovibrio* detectează cumva dacă este atașat la o celulă Gram-negativă vie și dacă da, invadează, sau în caz contrar pleacă<sup>7</sup>. Se presupune că anumiți factori chemotactici și anumite forțe hidrodinamice sunt responsabile de găsirea prăzii<sup>2</sup>.

După ce se întâlnește cu o pradă formează o interacțiune temporară și apoi intră în spațiul periplasmic pierzând-și flagela. Aici *Bdellovibrio* modifică structura peptidoglicanului prăzii formând astfel o structură rotunjită, numită bdelloplast. Atașându-se de membrana citoplasmatică a prăzii distruge această celulă. *Bdellovibrio* crește filamentos utilizând resursele celulei invadate cum ar fi: nucleotide, aminoacizi, carbohidrați, ioni metalici, etc., iar atunci când resursele din celula pradă sunt epuizate, acesta se reproduce prin septare a filamentelor în descendenți impari sau pari și lizează bdelloplastul prin eliberarea noilor forme extracelulare predatoare. *B. bacteriovorus* HD100 are o mulțime de gene care codifică diferite peptidaze, proteaze, lipaze și alte enzime hidrolitice, a căror produse sunt responsabile de distrugerea celulelor pradă. Pe lângă aceste gene, *B. bacteriovorus* HD100 codifică și 20 DNaze și 9 RNaze care sunt responsabile pentru hidroliza acizilor nucleici a bacteriilor pradă cu rol în furnizarea nucleotidelor pentru celula predatoare folosită de aceasta pentru sinteza materialului genetic. Există și o sinteză de novo a nucleotidelor prin folosirea produsului de degradare a proteinelor prăzii<sup>3,5,8</sup>.

În 2017 Sun et al. au arătat că *B. bacteriovorus* are capacitate de prădare împotriva agenților patogeni Gram-negativi cum ar fi: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

*Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii* și a biofilmelor asociate acestora<sup>9</sup>. Prin capacitatea lor bacteriolitică și asupra bacteriilor care formează biofilme, *Bdellovibrio* ar putea fi folosită și ca terapie adjunctă în boala periodontală care are ca etiologie centrală biofilme formate pe suprafața dinților<sup>10</sup>. Într-un alt studiu Willis et al. în 2016 au relevat o sinergie semnificativă între imunitatea gazdei și activitatea de prădare manifestată de *Bdellovibrio* împotriva infecției cu *Shigella flexneri*<sup>11</sup>.

Deși există multe studii care susțin capacitatea de distrugere a bacteriilor patogene umane de către *B. bacteriovorus* și folosirea lor în practica medicală ar fi un pas înainte în lupta împotriva rezistenței la antibiotice, există și multe întrebări deschise și eșecuri pe care trebuie să le luăm în considerare: *Bdellovibrio* pare să fie un microorganism aerob, acest lucru ar putea reduce utilizarea lui în medii cu oxigen redus, cum ar fi în tractul gastrointestinal, tractul urinar; este un predător a bacteriilor Gram-negativă, iar multe infecții umane rezistente la antibiotice are ca etiologie bacterii Gram-pozitive; deși *Bdellovibrio* este rezistent la beta-lactame, nu există date suficiente despre efectele altor antibiotice asupra activității lui<sup>3</sup>.



***Bdellovibrio bacteriovorus* – ciclul de viață predătoare** (creație originală cu Inkscape 1.0.2). *B. bacteriovorus* se atașează de celula pradă (1), invadează periplasmul (2), apoi începe să crească filamentos (3) și în stadiul final se reproduce prin fragmentarea filamentelor și astfel sunt eliberate noile forme predătoare (4).

### Referențele bibliografice:

1. Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R. and Haldar, J., 2019. Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends in Microbiology*, 27(4), pp.323-338.
2. Jashnsaz, H., Al Juboori, M., Weistuch, C., Miller, N., Nguyen, T., Meyerhoff, V., McCoy, B., Perkins, S., Wallgren, R., Ray, B., Tsekouras, K., Anderson, G. and Pressé, S., 2017. Hydrodynamic Hunters. *Biophysical Journal*, 112(6), pp.1282-1289.
3. Sockett, R. and Lambert, C., 2004. Bdellovibrio as therapeutic agents: a predatory renaissance?. *Nature Reviews Microbiology*, 2(8), pp.669-675.
4. Iebba, V., Totino, V., Santangelo, F., Gagliardi, A., Ciotoli, L., Virga, A., Ambrosi, C., Pompili, M., De Biase, R., Selan, L., Artini, M., Pantanella, F., Mura, F., Passariello, C., Nicoletti, M., Nencioni, L., Trancassini, M., Quattrucci, S. and Schippa, S., 2014. Bdellovibrio bacteriovorus directly attacks Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus Cystic fibrosis isolates. *Frontiers in Microbiology*, 5.
5. Sockett, R., 2009. Predatory Lifestyle of Bdellovibrio bacteriovorus. *Annual Review of Microbiology*, 63(1), pp.523-539.
6. Gupta, S., Tang, C., Tran, M. and Kadouri, D., 2016. Effect of Predatory Bacteria on Human Cell Lines. *PLOS ONE*, 11(8), p.e0161242.
7. Hobley, L., King, J. and Sockett, R., 2006. Bdellovibrio Predation in the Presence of Decoys: Three-Way Bacterial Interactions Revealed by Mathematical and Experimental Analyses. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(10), pp.6757-6765.
8. Rendulic, S., 2004. A Predator Unmasked: Life Cycle of Bdellovibrio bacteriovorus from a Genomic Perspective. *Science*, 303(5658), pp.689-692.
9. Sun, Y., Ye, J., Hou, Y., Chen, H., Cao, J. and Zhou, T. (2017). Predation Efficacy of *Bdellovibrio bacteriovorus* on Multidrug-Resistant Clinical Pathogens and Their Corresponding Biofilms. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, [online] 70(5), pp.485-489.
10. Dashiff, A. and Kadouri, D., 2010. Predation of oral pathogens by Bdellovibrio bacteriovorus 109J. *Molecular Oral Microbiology*, 26(1), pp.19-34.
11. Willis, A., Moore, C., Mazon-Moya, M., Krokowski, S., Lambert, C., Till, R., Mostowy, S. and Sockett, R., 2016. Injections of Predatory Bacteria Work Alongside Host Immune Cells to Treat Shigella Infection in Zebrafish Larvae. *Current Biology*, 26(24), pp.3343-3351.