

¿Bacteriófagos en lugar de antibióticos?

La historia del descubrimiento de medicamentos antimicrobianos incluye más de 15 clases de compuestos que se convirtieron en una pieza clave en el control de infecciones microbianas y, sin lugar a dudas, han salvado muchas vidas. De hecho, se han convertido en una de las formas más exitosas de terapia en medicina clínica. Sin embargo, este éxito se ve comprometido por la aparición y diseminación de resistencia a los antimicrobianos, en parte debido al uso generalizado (excesivo) de estos compuestos en la medicina clínica y veterinaria y la agricultura, limitando la eficacia de los antibióticos en el control y manejo de enfermedades infecciosas (Sybesma et al., 2018).

El alcance del problema de la resistencia a los antimicrobianos en términos de aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, así como los elevados costos de atención médica, ha llamado la atención del público por varias agencias nacionales e internacionales de protección de la salud, incluidos los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La OMS invita a los socios internacionales, regionales y nacionales a implementar las acciones necesarias para contribuir al logro de los cinco objetivos del plan de acción global sobre resistencia a los antimicrobianos. Si no se toman medidas inmediatas, el número estimado de muertes debido a la resistencia antimicrobiana alcanzará los millones para el año 2050, se espera que el costo para la economía mundial aumente a \$100 trillones, y se espera que la cantidad de personas que viven en la pobreza extrema incremente (Sybesma et al., 2018).

Para combatir este problema, se ha propuesto como una alternativa el uso de bacteriófagos (fagos), los cuales son la entidad biológica más abundante en la biósfera con un número estimado de 10^{31} , ya que se estima que el número total de células procarióticas es de alrededor de 10^{30} en la biósfera y se cree que los fagos son al menos 10 veces mayores que este valor. Los fagos son virus que infectan

Bacteriófagos en lugar de antibióticos

María José Martínez Gallardo

Laboratorio de Biología Molecular y Genómica Funcional
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD) Unidad Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México
Contacto: maria.martinez17@estudiantes.ciad.mx

Resumen: Los medicamentos antimicrobianos incluyen más de 15 clases de compuestos que se convirtieron en pieza clave en el control de infecciones microbianas y, sin lugar a dudas, han salvado muchas vidas. Sin embargo, este éxito se ve comprometido por la aparición y diseminación de resistencia a los antimicrobianos. La OMS invita a implementar las acciones necesarias para contribuir al logro de los cinco objetivos del plan de acción global sobre resistencia a los antimicrobianos. Para combatir este problema, se ha propuesto como alternativa el uso de bacteriófagos (fagos), que son virus que infectan bacterias alterando el metabolismo de sus huéspedes bacterianos con el fin de replicarse. La terapia con fagos tiene ventajas que la hacen atractiva a los antibióticos. Los bacteriófagos son específicos para sus huéspedes, a diferencia de los antibióticos, que tienen un espectro más amplio y es probable que causen efectos secundarios. Como los fagos solo infectan las células bacterianas y no tienen efecto sobre las células de los mamíferos, no existe riesgo de toxicidad para el huésped. Además, los fagos son prevalentes en la naturaleza, lo que hace que el aislamiento sea un proceso relativamente rápido. El uso de esta alternativa no es una apuesta arriesgada ya que ha sido empleada con éxito en diversos trabajos de investigación, por tanto podría ayudar a combatir el problema actual de la resistencia a antibióticos.

Palabras clave: antimicrobianos, bacteriófagos, terapia con fagos

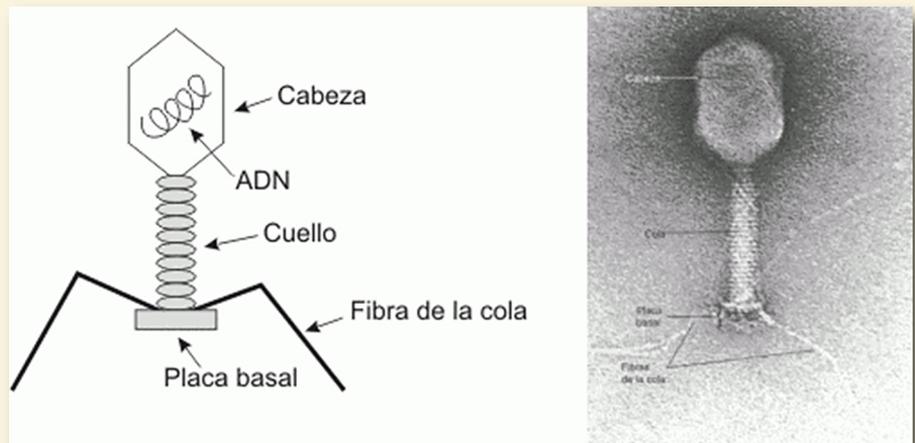


Figura 1. Partes de un bacteriófago: esquema y micrografía. <http://fdetonline.com/de-la-fagoterapia-a-los-antibioticos-y-viceversa/>

bacterias alterando el metabolismo de sus huéspedes bacterianos con el fin de replicarse (Buttimer et al., 2017).

El descubrimiento de los bacteriófagos se atribuye a Frederick Twort y Felix d'Herelle. Hallazgos similares de agentes antibacterianos que insinuaron la existencia de fagos se habían realizado antes que los de Twort y d'Herelle. Sin embargo, fueron los primeros en sugerir este fenómeno como de origen viral. El potencial de los fagos como agentes antibacterianos fue

rápidamente reconocido, con D'Herelle en 1919 demostrando la capacidad de sus preparaciones de fagos para tratar pacientes con disentería en el Hôpital des Enfants-Malades en París. Después de este trabajo, se hicieron muchos estudios e intentos iniciales para usar fagos para tratar infecciones estafilocócicas, cólera y placa bubónica, así como enfermedades causadas por alimentos en humanos (Cuadro 1). También se iniciaron estudios con el objetivo de utilizar fagos para controlar las enfermedades de plantas y animales (Buttimer et al., 2017).

Tabla 1. Historia de los estudios de terapia de fagos (El-Shibiny y El-Sahhar, 2017).

Referencia	Año	País	Patógeno	Enfermedad	Descripción
D'Hérelle	1919	Francia	<i>Shigella</i>	Disentería bacteriana	Tratamiento de niños con disentería grave utilizando fagos previamente aislados
Tsulukidze	1936	Georgia	<i>Salmonella Typhi</i>	Peritonitis causada por perforaciones intestinales en la fiebre tifoidea	La mortalidad se redujo de 85% a 20-35%
Sakandelidze y Meipariani	1974	Rusia	<i>Proteus, Staphylococcus y Streptococcus</i>	Peritonitis, osteomielitis, abscesos pulmonares e infecciones posquirúrgicas	Administración subcutánea de fagos a través de heridas quirúrgicas en 236 pacientes resistentes a antibióticos con una tasa de éxito del 92%
Cislo et al.	1987	Polonia	<i>E. coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas y Staphylococcus</i>	Infecciones cutáneas supurativas	Se observó una tasa de éxito del 74% en 31 pacientes con úlceras cutáneas infectadas crónicamente tras la administración del fago
Stroj et al.	1999	Polonia	<i>K. pneumoniae</i>	Meningitis cerebroespinal	La administración oral de una preparación de fago eliminó con éxito las bacterias del fluido cerebroespinal en un recién nacido
Fadlallah et al.	2015	Francia	<i>S. aureus</i>	Absceso corneal ocular y queratitis intersticial	Gotas para los ojos del bacteriófago con resultados exitosos después de 6 meses
Zhvania et al.	2017	República de Georgia	Staphylococci	Síndrome Netherton	Tratamiento exitoso de las manifestaciones del síndrome de Netherton

Cada partícula fágica (virión) contiene un genoma de ácido nucleico (ADN o ARN) dentro de una envoltura proteica o lipoproteica, denominada cápside (Summers, 2005). Estructuralmente los bacteriófagos consisten, principalmente de tres partes: cabeza, tallo y fibras del tallo. La cabeza encapsula el ácido nucleico. El tallo o cuello es una estructura tubular por la cual el ácido nucleico pasa para la inyección del material genético y las fibras del tallo permiten al fago acoplarse a la membrana bacteriana (Figura 1) (Patel et al., 2015).

De acuerdo con la clasificación taxonómica propuesta por el Comité

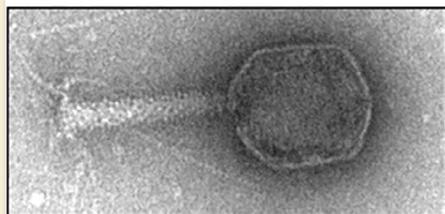
Internacional de Taxonomía de Virus, se establecieron siete órdenes: *Caudovirales* (3 familias), *Herpesvirales* (3 familias), *Legamenvirales* (3 familias), *Mononegavirales* (3 familias), *Nidovirales* (3 familias), *Picornavirales* (3 familias) y *Tymovirales* (3 familias). Setenta y ocho familias de virus no pudieron ser asignadas a estos órdenes (Doffkay et al., 2015).

De los fagos que se han identificado, la mayoría pertenece a los fagos de cola; y estos forman el orden taxonómico: *Caudovirales*. Estos fagos poseen cabezas icosaédricas que contienen genomas compuestos de ADN bicatenario. El orden *Caudovirales* está compuesto por tres

familias de fagos; *Myoviridae* que tienen colas contráctiles rígidas, *Podoviridae* con colas cortas, no contráctiles y *Siphoviridae* con colas flexibles largas. Los fagos que pertenecen a otras familias tienen morfologías altamente variables con genomas de composición variable de ácidos nucleicos (Buttimer et al., 2017).

Los bacteriófagos se pueden dividir en varios grupos de acuerdo con su ciclo de vida; pueden infectar de manera productiva a la bacteria huésped, lo que resulta en más virus o puede entrar en un estado latente cuando sus genomas se integran en el ADN de la célula huésped. Los fagos líticos pueden matar a las células diana mientras que los fagos

Myoviridae



Siphoviridae



Podoviridae

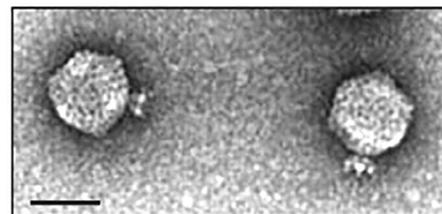


Figura 2. Virus del orden *Caudovirales*. Las micrografías electrónicas de transmisión representan las familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*, respectivamente (Krupovic et al., 2011).

lisogénicos/templados se vuelven parte del genoma de las células hospedadoras y permanecen allí por un tiempo (Doffkay et al., 2015).

Los fagos pueden tener ciclos de vida lítico o lisogénico como se observa en la figura 3, en donde una vez que el fago reconoce el receptor en la célula hospedera, se adhiere e inyecta su material genético. La siguiente estrategia de replicación dependerá de si el fago es virulento o temperado. Los fagos virulentos, son capaces de replicarse a través del ciclo lítico, un proceso que implica la producción de nueva progenie viral y su liberación de la célula infectada (Salmond y Fineran, 2015).

Por otro lado, los fagos temperados entran o bien al ciclo lítico o forman una asociación estable con el hospedero, llamado lisogenia, donde ensambla su material integrado en cromosoma bacteriano de la célula hospedera. Bajo condiciones de estrés, el profago puede salir del estado lisogénico y producir viriones que son liberados de la bacteria. Generalmente, la salida de la progenie del fago resulta de la muerte celular (Salmond y Fineran, 2015).

La terapia con fagos tiene muchas ventajas que la hacen una alternativa atractiva a los antibióticos. En primer lugar, los bacteriófagos son muy específicos para sus huéspedes, a diferencia de los antibióticos, que tienen un espectro mucho más amplio y es probable que causen disbiosis, infecciones secundarias y otros efectos secundarios. Como los fagos solo infectan las células bacterianas y no tienen efecto sobre las células de los mamíferos, no existe riesgo de toxicidad para el huésped. Además, los fagos son prevalentes en la naturaleza, lo que hace que el aislamiento y la selección de nuevos fagos sea un proceso relativamente rápido en contraste con el desarrollo de antibióticos, que requiere millones de dólares y años de investigación para desarrollar un antibiótico eficaz (El-Shibiny y El-Sahhar, 2017).

Entre las limitaciones del uso de bacteriófagos se encuentra la falta de investigación clínica debidamente documentada ya que no existen protocolos establecidos para la vía de

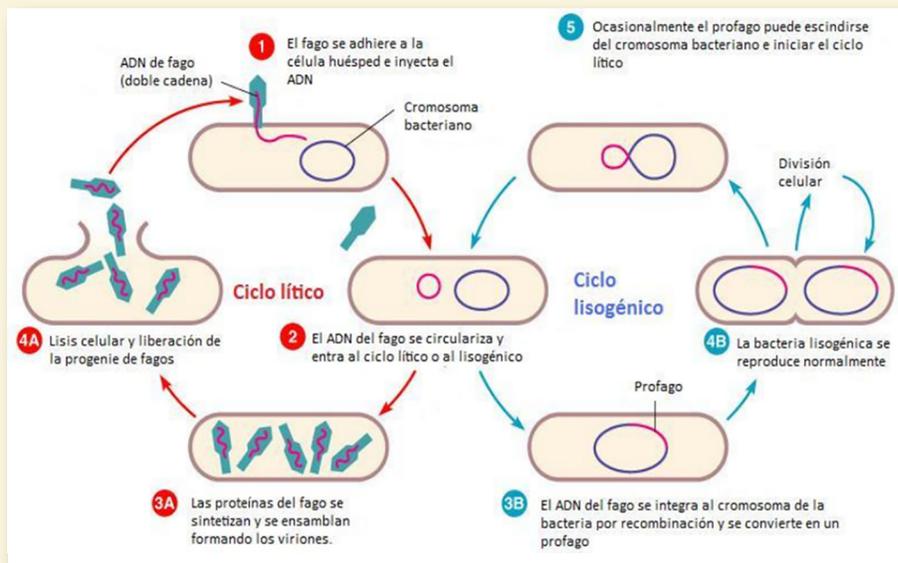


Figura 3. Esquema de los ciclos lítico y lisogénico (correspondiente al fago) explicados en el diagrama (Tortora et al., 2010).

administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento. Los efectos secundarios de la terapia con fagos a largo plazo siguen siendo desconocidos. Por otra parte, la pureza y la estabilidad de las preparaciones de fagos son dudosas sin suficientes datos de control de calidad disponibles. Otra limitación es que así como las bacterias pueden volverse resistentes a los antibióticos también pueden volverse resistentes a los fagos a través de una cantidad de mecanismos. Estos incluyen modificación de los receptores de la superficie del fago en la célula bacteriana, la integración del genoma del fago dentro de la de la bacteria, y pérdida de los genes específicos para replicación o ensamblaje del fago. Sin embargo, los receptores de los fagos son generalmente estructuras que son esenciales para que las bacterias sobrevivan y compitan, entonces hay una fuerte presión evolutiva para los fagos de co-evolucionar con las bacterias. Resistencia a corto plazo en aplicaciones clínicas se pueden superar mediante el uso de cócteles de fagos que se dirigen a diferentes receptores (El-Shibiny y El-Sahhar, 2017).

El uso de esta alternativa no es una apuesta arriesgada ya que ha sido empleada con éxito en diversos trabajos de investigación, por tanto podría ayudar a combatir el problema actual de la resistencia a antibióticos. Por lo cual aún queda mucho que estudiar sobre los bacteriófagos para probar su eficacia y ver si su uso es sostenible.

Referencias

Buttimer C, McAuliffe O, Ross R, Hill C, O'Mahony J y Coffey A. (2017). Bacteriophages and Bacterial Plant Diseases. *Frontiers in Microbiology*. 8(34): 1-15.

Doffkay Z, Dömötör D, Kovács T y Rákhely G. (2015). Bacteriophage therapy against plant, animal and human pathogens. *Acta Biol Szeged*. 59(2): 291-302.

El-Shibiny A y El-Sahhar S. (2017). Bacteriophages: the possible solution to treat infections caused by pathogenic bacteria. *Can. J. Microbiol*. 63: 865-879.

<http://fdetonline.com/de-la-fagoterapia-a-los-antibioticos-y-viceversa/>

Krupovic M, Prangishvili D, Hendrix R y Bamford D. 2011. Genomics of Bacterial and Archaeal Viruses: Dynamics within the Prokaryotic Virosphere. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 75(4): 610-635.

Patel S, Verma A, Verma V, Janga M, Nath G. (2015). Bacteriophage therapy –looking back in to the future. Disponible en: <http://www.microbiology5.org/microbiology5/book/284-294.pdf>.

Salmond GP y Fineran PC. (2015). A century of the phage: past, present and future. *Nature Reviews Microbiology*. 13(12): 777-786.

Sybesma W, Rohde C, Bardy P, Pirnay J, Cooper I, Caplin J, Chanishvili N, Coffey A, De Vos D, Scholz A, McCallin S, Püschner H, Pantucek R, Aminov R, Doškar J y Kurtböke D. (2018). Silk Route to the Acceptance and Re-Implementation of Bacteriophage Therapy—Part II. *Antibiotics* 7(35): 1-23.

Tortora G, Funke B y Case C. (2010). *Microbiology an introduction*. 10a ed. San Francisco, CA: Ed. Pearson.