

# BACTERIÓFAGOS COMO BIOCONTROL DE ENFERMEDADES BACTERIANAS EN MAMÍFEROS

Luis Daniel Moreno-Figueroa<sup>1\*</sup> y Leticia Cab-Sulub<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Nanotecnología y Biocontrol Microbiano, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S. C. La Paz, Baja California Sur, México. [morenofidaniel@gmail.com](mailto:morenofidaniel@gmail.com)

<sup>2</sup>Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C. San Luis Potosí, San Luis Potosí, México. [lety.cs90@gmail.com](mailto:lety.cs90@gmail.com)

\*Autor de correspondencia

Los mamíferos silvestres y otros grupos taxonómicos de importancia económica como por ejemplo ganado de engorda, aves de corral, peces y crustáceos, son propensos a desarrollar enfermedades de origen bacteriano que pueden diseminarse rápidamente.

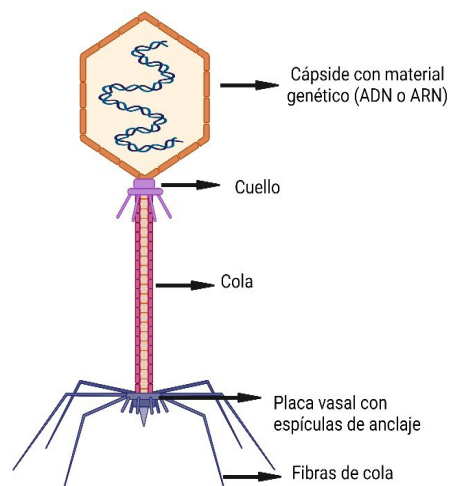
**E**l contagio masivo de individuos de una especie puede mermar su población o inclusive, en casos extremos, causar su extinción local. Dentro de este contexto, se ha propuesto el uso de bacteriófagos como agentes de prevención o terapéutico para el biocontrol de enfermedades bacterianas en distintas poblaciones y/o especies.

Las enfermedades bacterianas representan un problema para la salud pública. Se tienen registros que indican que las enfermedades de origen bacteriano son la segunda causa de muerte humana a nivel mundial, sólo por detrás de las cardiopatías isquémicas (obstrucción parcial o total de las arterias del corazón). Por otro lado, dentro del medio silvestre, los roedores son reconocidos como importantes reservorios de muchos patógenos zoonóticos. Varios géneros de patógenos bacterianos de importancia epidemiológica para los seres humanos, como *Yersinia*, *Bartonella*, *Brucella*, *Borrelia*, *Anaplasma* y *Rickettsia*, han sido detectados en roedores de los géneros *Neotoma*, *Onychomys*, *Peromyscus*, *Reithrodontomys*, *Dipodomys*, *Otospermophilus* y *Xerospermophilus* pudiendo causar enfermedades en humanos como yersiniosis (peste), síndrome febril (fiebre prolongada), brucelosis, enfermedad de Lyme, anaplasmosis y rickettsiosis, respectivamente. Sin embargo, los roedores no son los únicos mamíferos silvestres que están vinculados con patógenos bacterianos, entre ellos podemos mencionar a los lagomorfos (conejos y liebres) y algunas especies de cánidos y félidos, por ejemplo, *Canis lupus*, *Vulpes vulpes* y *Lynx rufus*.

Comúnmente, se dedican pocos recursos tanto económicos como humanos para prevenir o tratar las enfermedades bacterianas de la vida silvestre. No obstante, la prevención es parte importante para evitar el desarrollo de enfermedades emergentes que puedan ocasionar

graves problemas a los humanos. Reconocemos que tratar enfermedades de poblaciones de mamíferos silvestres es un trabajo abismal; por lo tanto, existe poca o nula información referente a estos temas. Es por ello, que proponemos el uso de bacteriófagos como una herramienta novedosa y accesible para la prevención y tratamiento de enfermedades bacterianas.

Los bacteriófagos o comúnmente llamados "fagos" son virus formados por un ácido nucleico (ADN o ARN) envueltos en un saco protector denominado cápside. Los fagos son capaces de eliminar bacterias patógenas de manera natural como parte de su ciclo de replicación, es decir, utilizan bacterias específicas como hospederas para replicarse y finalmente eliminarlas por medio de una lisis (rompimiento celular). La selectividad tan específica por un tipo de bacteria asegura que los fagos se multipliquen de manera inocua en el organismo en cuestión, sin peligro para el ambiente o los seres humanos. Por otro lado, por su alta efectividad y nulo efecto secundario, han sido propuestos como una alternativa viable e innovadora para reducir el empleo indiscriminado de antibióticos de uso humano y veterinario.



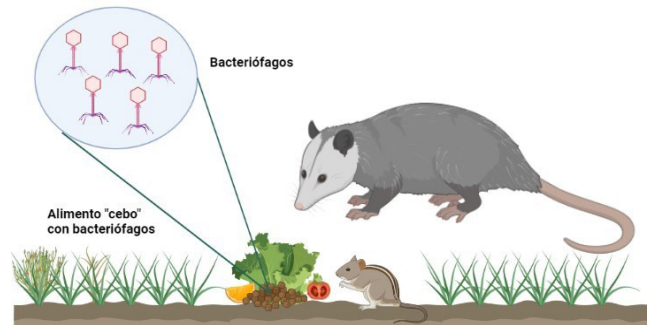
Esquema de un bacteriófago y sus principales componentes. Ilustración: Luis Daniel Moreno-Figueroa.

La producción y uso de fagos con fines terapéuticos se denomina "fagoterapia". En la fagoterapia se han estudiado diferentes vías de administración para controlar las dosis terapéuticas tanto en humanos como en diferentes animales, por ejemplo: la inoculación de fagos para biocontrolar la bacteria *Salmonella* spp. en pollos de granja o el uso de bacteriófagos en el tratamiento de bacterias del género *Vibrio* en *Artemia franciscana*. De entre las rutas de administración más utilizadas, se encuentran la inyección muscular (vía intraperitoneal) y por vía oral. La inyección muscular es una técnica muy efectiva, pero poco práctica, cuando se refiere a inocular animales silvestres. Ésto se debe a que es necesario capturar e inyectar a cada individuo, y es necesario tomar en cuenta que en una población puede haber desde unos cuantos organismos hasta varias decenas de ellos. Esta práctica hace que la aplicación del fago sea inviable y poco práctica. Por lo que, la manera más sencilla y rentable (que nuestro grupo de investigación propone debido a la nula información referente) para la administración de fagos, es la vía oral a través de un alimento "cebo". El cebo se deberá colocar cerca de lugares donde los animales son habitualmente vistos o han sido registrados previamente. La principal desventaja de este tipo de inoculación es que los fagos presentan una nula viabilidad cuando son expuestos a temperaturas por arriba de la refrigeración (4° C) o a los propios ácidos gástricos del sistema digestivo de los mamíferos.

El grupo de Nanotecnología y Biocontrol Microbiano del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S. C. (CIBNOR) está desarrollando técnicas para incrementar la viabilidad y vida de anaquel de los bacteriófagos, dicho en otras palabras, poder mantener una población de fagos viables por más tiempo, aun cuando se someten a temperaturas por arriba de los 20° C. Una de estas técnicas involucra el método de liofilización (o también llamada secado en frío), que utiliza moléculas biocompatibles y biodegradables como agentes aditivos protectores (p.e. gelatina, alginato, trehalosa). Esta técnica ha resultado ser muy prometedora, ya que es capaz de incrementar la vida de anaquel de bacteriófagos, manteniendo una alta viabilidad hasta por lo menos dos meses. La liofilización, es un proceso físico que consta principalmente de dos etapas: 1) las biomoléculas de interés (en este caso los fagos mismos) son congeladas junto con algún aditivo protector, 2) mediante el uso de un liofilizador, la muestra es sometida al alto vacío y el agua (congelada) es removida por sublimación sin pasar por estado líquido, quedando únicamente la muestra de interés y el aditivo protector en una matriz compacta seca. Una vez liofilizado el caldo de bacteriófagos junto con un aditivo protector, el sistema está listo para poder ser incorporado al alimento "cebo" de manera práctica y efectiva. Con ello, aseguraremos que una mayor concentración de fagos podrá llegar íntegra al interior de los organismos, aumentando así su efectividad ante una posible infección bacteriana.

Una de las ventajas más importantes de la preservación por medio de la liofilización usando agentes protectores, es que la concentración inicial de fagos puede mantenerse estable aún si se conservan a temperatura ambiente (inclusive a temperaturas de 40° C), lo que podría ser de gran ayuda en aquellos sitios donde el acceso a la electricidad o cadenas de frío es un impedimento. Por otra parte, la biotecnología descrita en el presente artículo, puede ser empleada no solamente para preservar fagos de importancia animal, sino también para otros microorganismos benéficos como bacterias y levaduras probióticas, hongos entomopatógenos (que infectan insectos perjudiciales a cultivos agrícolas) o inclusive otros fagos de importancia agropecuaria y/o humana.

La investigación continua de la fagoterapia y de técnicas de preservación y administración de los bacteriófagos, pueden contribuir de manera significativa en el biocontrol de enfermedades bacterianas y ayudar no solo en el equilibrio ecológico de una región específica, sino también servir como una herramienta biotecnológica en favor del sector salud y agropecuario.



Esquema de alimento "cebo" con bacteriófagos y su disponibilidad para animales silvestres. Ilustración: Luis Daniel Moreno-Figueroa.

#### AGRADECIMIENTOS

LDM-F (CVU 336817) y LC-S (CVU 636320) agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México por las becas posdoctorales otorgadas.

#### LITERATURA CONSULTADA

- Goldberg, A. R., D. A. Eads y D. E. Biggins. 2022. Plague circulation in small mammals elevates extinction risk for the endangered Peñasco least chipmunk. *Global Ecology and Conservation* 38:e02244.
- Goodrich, I., C. McKee y M. Kosoy. 2020. Longitudinal study of bacterial infectious agents in a community of small mammals in New Mexico. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 20:496-508.
- Hernández-Calzadilla, R. E., y L. Castellanos-González. 2014. The use of the bacteriophages in the agricultural sector. *Agroecosistemas* 2:361-371.
- Lomeli-Ortega, C.O., et al. 2021. Isolation and characterization of vibriophage vB\_Vc\_SrVc9: an effective agent in preventing *Vibrio campbellii* infections in brine shrimp nauplii (*Artemia franciscana*). *Journal of Applied Microbiology* 131:36-49.
- Manohat, P., y N. Ramesh. 2019. Improved lyophilization conditions for long-term storage of bacteriophages. *Scientific Reports* 9:15242.
- Medina-Vogel, G. 2010. Ecología de enfermedades infecciosas emergentes y conservación de especies silvestres. *Archivos de Medicina Veterinaria* 42:11-24.
- Principi, N., et al. 2019. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Frontiers in Pharmacology* 10:513.
- Rosner, D., y J. Clark. 2021. Formulations for bacteriophage therapy and the potential uses of immobilization. *Pharmaceuticals* 14:359.

Sometido: 23/ene/2023.

Revisado: 16/feb/2023.

Aceptado: 17/feb/2023.

Publicado: 27/feb/2023.

Editor asociado: Dra. Susette S. Castañeda-Rico.