BACTERIÓFAGOS como Terapia para la Reducción del uso de Antibióticos

Adaptado del artículo: "From farm management to bacteriophage therapy: strategies to reduce antibiotic use in animal agriculture", Laura H. Kahn, Gilles Bergeron, Megan W. Bourassa, Bert De Vegt, Jason Gill, Filomena Gomes, François Malouin, Ken Opengart, G. Donald Ritter, Randall S. Singer, Carina Storrs, Edward Topp.

En la labor de **reducir el uso de antibióticos en la ganadería,** varias alternativas comerciales viables y efectivas se han ido implantando en las explotaciones y están en desarrollo a día de hoy.

Quizá las estrategias más establecidas sean aquellas relacionadas con **la gestión de rebaños y la mitigación de la introducción y propagación de las enfermedades,** que posteriormente se traducirá en un menor uso de los antibióticos.

El **uso de las vacunas** en producción animal se ha utilizado históricamente para prevenir enfermedades bacterianas y víricas, aunque la mayoría de ellas se han dirigido a las enfermedades virales.

Aunque las vacunas contra las enfermedades virales pueden ayudar a reducir la necesidad de usar antibióticos controlando la propagación de las infecciones bacterianas secundarias, las **vacunas más recientes** que se están desarrollando se dirigen específicamente a las bacterias.

Los nuevos avances en la selección y la posible adaptación de los **bacteriófagos,** ofrecen una **vía prometedora para el control de las bacterias patógenas** sin necesidad de los tradicionales antibióticos.

La **reducción de la dependencia de los antibióticos** en la producción animal debería reducir la prevalencia y la transmisión a los humanos de las bacterias resistentes a los antimicrobianos de estos sistemas.

PAPEL DE LOS BACTERIÓFAGOS

Actualmente, hay un **creciente interés en el desarrollo de productos basados en los bacteriófagos (fagos)** para su administración en animales de producción como un nuevo tipo de agente antibacteriano.

El uso de bacteriófagos puede tener **numerosas ventajas** sobre los antibióticos clásicos.

Aunque las bacterias pueden desarrollar resistencias contra estos, este riesgo puede reducirse mediante la elaboración de **"mezclas" de 2 o más bacteriófagos,** lo cual es factible gracias a la **naturaleza diversa** de los mismos.

Hoy en día no son tan conocidos, pero los fagos fueron **estudiados a lo largo del siglo XX en la denominada etapa pre-antibióticos.** Estos se encuentran en la naturaleza y en la microflora humana normal.

Las peculiaridades de los fagos han alentado a los organismos reguladores, incluida la FDA *(Food and Drug Administration)*, a considerar seguros los **fagos especialmente virulentos,** es decir, aquellos cuyo objetivo es infectar bacterias y eliminarlas y que, por norma general, no interactúan con los tejidos de mamíferos.

Por otro lado, los **fagos menos virulentos** pueden integrar su ADN dentro del genoma de la bacteria y permanecer en un estado de latencia dentro de las células bacterianas, cambiando sus características sin matarlas. Debido a esto, no se utilizan terapéuticamente.

A pesar de que estos productos no están todavía disponibles para su administración en animales de producción destinados a alimentación humana, tienen múltiples aplicaciones en las industrias.

Por ejemplo, los fagos que eliminan la ***Listeria monocytogenes*** se usan en las industrias cárnicas, de pescados, de quesos o de vegetales congelados. En la producción animal, se utilizan fagos específicos contra *Salmonella* o contra *E. coli* (limpieza y desinfección).

La investigación sobre el uso de los bacteriófagos en la ganadería **se ha intensificado en los últimos 20 años.** Numerosos estudios han explorado su uso contra la *Salmonella, E. coli* patógena, *Clostridium* y *Campylobacter.*

AÚN ASÍ, LA **INVESTIGACIÓN** EN ESTE CAMPO SE HA VISTO **LIMITADA POR VARIOS DESAFÍOS:**

- El enfoque que predomina actualmente se basa en el aislamiento de una colección de fagos presentes en el ambiente, y se prueba su eficacia contra determinado patógeno de interés. Es raro que el mismo fago sea evaluado más de una vez en diferentes estudios, lo que hace **difícil generalizar la investigación y desarrollar un producto final** viable.

- En la mayoría de estudios, el **criterio de selección de los fagos se basa en su capacidad para infectar una cepa patógena concreta,** pero más alla de esa característica, no está claro cómo predecir qué fagos y qué protocolos de tratamiento serían los mejor candidatos para un desarrollo comercial.

- Además, la mayoría de investigaciones publicadas **no cuentan con la participación de empresas biotecnológicas,** por lo que posiblemente, estas no se centren en objetivos bacterianos de interés comercial.

- El mercado es demasiado pequeño para compensar el **alto costo del desarrollo.**

- Por último, la **propiedad intelectual de estos productos también es diferente** a la de los antibióticos clásicos, ya que los productos basados en fagos y su uso se remonta a la década de 1920, con posteriores anomalías que interfieren en la protección de las patentes.

Para que la investigación avance, es necesario superar la mentalidad actual, puramente empírica, y pasar a un **enfoque de investigación más sistemático,** que se base en un conjunto de características, como el **tamaño de los fagos, el tipo o el uso de receptores de los mismos.**

Existen muchas incógnitas respecto a **la interacción de los fagos con el sistema inmunológico** de un huesped y su **farmacocinética.**

Otro aspecto importante es la determinación de **qué enfermedades objetivo** son más factibles de abarcar con una terapia basada en bacteriófagos.

Por norma general, estos presentan una **gama muy estrecha de actividad** contra una sola especie bacteriana, normalmente contra un subconjunto de cepas dentro de una especie, lo que se traduce en la **necesidad de planificar cuidadosamente el desarrollo** del producto basado en bacteriófagos si se quiere obtener un producto eficaz.

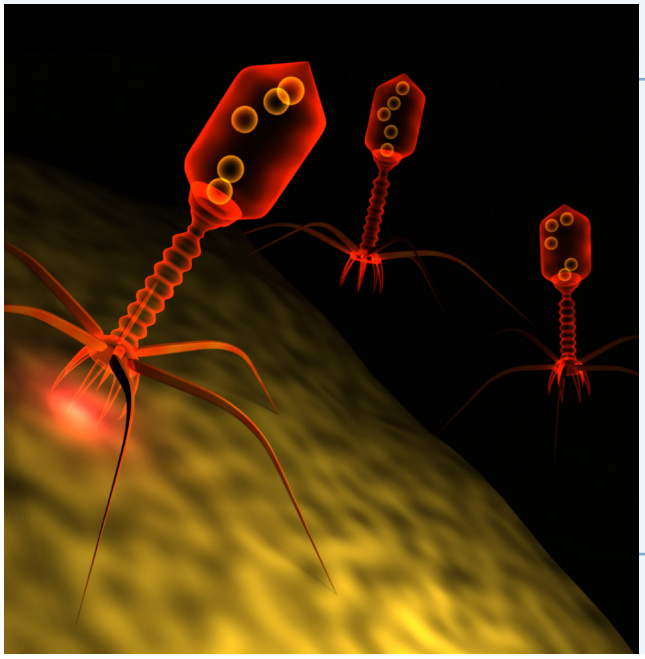
Un ejemplo serían las infecciones causadas por **patógenos genéticamente homogéneos como *Listeria monocytogenes*, o un serotipo de *E. coli*** (0157:H7), que serían candidatos de interés, mientras que otras patologías multipatogénicas serían más difíciles de tratar (debido a la variedad de patógenos inplicados).

Sin embargo, esta actividad antibacteriana tan específica de los bacteriófagos tiene ciertas ventajas, entre ellas **no matar las bacterias beneficiosas y la inexistencia de resistencias cruzadas, al estar atancado solamente un tipo de bacteria.**

Las bacterias desarrollan **resistencias a los bacteriófagos a tasas muy elevadas,** en algunos tipos son similares a ciertos antibióticos, como la estreptomicina.

Un **mecanismo común de resistencia** es la pérdida de las características de la superficie de las bacterias (receptores), que el fago utiliza para reconocer y absorber la célula. Esto puede evitarse desarrollando una "mezcla" de fagos que utilizan diferentes receptores, ya que la mutación espontánea y la pérdida de los receptores es menos probable de esta manera.

Además, las bacterias tienen **mecanismos de defensa antifágicos** (como la restricción-modificación, toxinas-antitoxinas y sistemas basados en CRISPR-Cas).



En cualquier caso, los bacteriófagos siguen presentando actividad contra las bacterias ya que, en muchos casos, la **infección fágica es fatal para la célula desde el inicio,** incluso si los fagos son incapaces de replicarse y lisar a su anfitrión.

En el caso del **tratamiento de ganado o animales vivos, puede ser necesario realizar múltiples reaplicaciones** durante un tiempo prolongado para obtener resultados. En estos casos, sería apropiado **medir la sensibilidad de los fagos,** que incluye la capacidad de estos para propagarse e infectar nuevos huéspedes.

Recientemente, **se ha investigado el uso de bacteriófagos como alternativa para combatir las resistencias de antibióticos** y reducir su uso en la producción animal.

En este sentido, los bacteriófagos diseñados **emplean sistemas CRISPR-Cas para destruir los genes de resistencia antibiótica,** en lugar de matar a la bacteria.

Otra vía interesante de control de patógenos basada en bacteriófagos es el **uso de lisinas codificadas con los mismos, como las endolisinas.** Las endolisinas son las enzimas que los bacteriófagos producen para destruir la pared celular bacteriana, permitiendo a los fagos de la progenie escapar de la célula afectada.

En las **bacterias Gram +**, estas enzimas trabajan desde el exterior de la célula, y las investigaciones han demostrado que pueden ser **el futuro a la hora de intervenir en enfermedades como las mastitis.**

rumiNews

rumiantes.com