

Bacteriófagos: los virus que se emplearán como agentes terapéuticos de las infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes a los antimicrobianos

Bacteriophages: viruses to be used as therapeutic agents for infections caused by bacteria that are multiresistant to antimicrobials

Raúl Garza Velasco,¹ Sylvia P. Garza-Manero,² Rodolfo Pastelín-Palacios¹ y Mario Adán Moreno-Eutimio¹

Resumen

Una de las peores crisis en el campo de la salud humana es la relativa a la actual inoperancia de numerosos antibióticos para curar enfermedades bacterianas ocasionadas por cepas multirresistentes. Se estima que alrededor de 700,000 personas mueren cada año por esta causa y que la cifra ascenderá a 10 millones anuales en 2050. Además, en los recientes 20 años la **Food and Drug Administration** sólo ha autorizado una decena de nuevos antibióticos, lo que resulta insuficiente para contender con la creciente resistencia bacteriana. Ante este oscuro panorama, el estudio de los bacteriófagos (fagos, abreviado) se ha venido intensificando mundialmente, buscando hallazgos que conduzcan a la aprobación de la denominada terapia fágica. Ésta se basa en la capacidad de innumerables fagos para replicarse en sus respectivas bacterias "blanco" y causar su inexorable destrucción. La terapia fágica ha mostrado mejores cualidades que los antibióticos: no ocasionaría efectos secundarios ni afectaría a la microbiota humana, entre otros diversos beneficios. El presente trabajo describe las principales características de los bacteriófagos y señala las observaciones más destacadas de los trabajos científicos, lo que actualizará en el tema al profesorado y estudiantado en general, pero sobre todo a los involucrados en la carrera de Química Farmacéutico-Biológica.

Palabras clave: bacteriófagos; lisis de bacterias resistentes a los antibióticos; especificidad; eficacia.

Abstract

One of the worst crises in the field of human health is the current inadequacy of many antibiotics to cure bacterial diseases caused by multidrug-resistant strains. It is estimated that around 700,000 people die each year from this cause and that the figure will rise to 10 million per year by 2050. Moreover, in the last 20 years the Food and Drug Administration has only authorized two new antibiotics, which is insufficient to combat the growing bacterial resistance. Against this dark backdrop, the study of bacteriophages (phages for short) has been intensifying worldwide, seeking findings that will lead to the approval of so-called phage therapy. This is based on the ability of countless phages to replicate in their respective "target" bacteria and cause their inexorable destruction. Phage therapy has shown better qualities than antibiotics: it would not cause side effects and would not affect the human microbiota, among several other benefits. The present work describes the main characteristics of bacteriophages and points out the main observations of scientific works, which will update teachers and students in general, but especially those involved in the Pharmaceutical Biological Chemistry career.

Keywords: bacteriophages; lysis of antibiotic-resistant bacteria; specificity; efficacy.

CÓMO CITAR:

Garza Velasco, R., Garza-Manero, S. P., Pastelín-Palacios, R. y Moreno-Eutimio, M. A. (2024, julio-septiembre). Bacteriófagos: los virus que se emplearán como agentes terapéuticos de las infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes a los antimicrobianos. *Educación Química*, 35(3). <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2024.3.86725>

¹ Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México. Falta ORCID de todos los autores.

² Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México. Falta ORCID.

Introducción

La Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) se encuentra trabajando formalmente en la actualización de los planes de estudio de cinco de sus seis licenciaturas: Ingeniería Química (IQ), Ingeniería Química Metalúrgica (IQM), Química (Q), Química de Alimentos (QA) y Química Farmacéutico Biológica (QFB). Su sexta carrera, Química e Ingeniería en Materiales (QIM), aún recorre la etapa de implantación, por lo que la revisión y modificación de su currículo tendrá lugar en aproximadamente dos o tres semestres, según lo acuerde el Consejo Técnico de nuestra entidad académica.

En la carrera de QFB, el trascendental tema de la multirresistencia bacteriana a los antimicrobianos se estudia, desde diferentes perspectivas, en las asignaturas obligatorias Microbiología General (4^º semestre), Microbiología Experimental (5^º semestre), Bacteriología (6^º semestre) y Bacteriología Experimental (6^º semestre) (Facultad de Química, 2024).

En el **plan de estudio aún vigente**, la unidad temática # 3 del programa de la asignatura Bacteriología, se intitula *Antibióticos*, y los subtemas que la conforman son 3.1. Estructura y función. 3.2. Mecanismos de acción. 3.3. Estrategias bacterianas para neutralizar o inactivar antibióticos. 3.4. El inadecuado empleo y desecho de los antibióticos. 3.5. Selección de cepas multirresistentes y la obsolescencia de los antibióticos. 3.6. Nuevas estrategias terapéuticas asociadas al uso de antibióticos (Facultad de Química, 2024).

En tal sentido, la temática que se aborda en el presente artículo corresponde a los subtemas 3.5 y 3.6, si bien el término bacteriófagos no viene incluido expresamente en el temario actual. En este sentido, es importante mencionar que el próximo programa de la asignatura Bacteriología, el cual será propuesto por el profesorado al Consejo Técnico para integrar el nuevo plan de estudios de QFB, cita explícitamente el estudio de los bacteriófagos dentro del tema 3, intitulado *“Estudio de los antibióticos”*, cuyo subtema 3.3 quedó configurado como sigue: *El inadecuado empleo y la correcta disposición de los antibióticos. La selección de cepas multirresistentes y la obsolescencia de los antibióticos debido a la multirresistencia bacteriana. Ventajas y desventajas de los bacteriófagos como estrategia terapéutica alternativa a los antibióticos; sus avances a la fecha; otras opciones en estudio: lisinas, péptidos antimicrobianos y biosurfactantes.*

En virtud de la especial trascendencia de la fago-terapia para la preservación de la salud humana, el presente trabajo resultará de particular interés para el profesorado y estudiantado de la carrera de QFB. Sin embargo, es oportuno reconocer que numerosos químicos inorgánicos y orgánicos se dedican al diseño, síntesis y/o modificación de moléculas bioactivas, por lo que también deberán conocer la relevancia y el gran alcance de los bacteriófagos en el adecuado tratamiento de enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias resistentes a la mayoría o la totalidad de los antibióticos tradicionales. Asimismo, los químicos de alimentos confirmarán el uso de fagos para realizar pruebas de biocontrol en las plantas procesadoras y se percatarán de su esencial función terapéutica en humanos; por su parte, la población química en general se actualizará en este tema crucial y podrá contribuir a la difusión de la fago-terapia como probable sustituto del tratamiento con antibióticos, en el corto y mediano plazo.

Finalmente, es conveniente agregar que en los 5 años más recientes no han aparecido publicaciones que hagan referencia a la enseñanza de la Bacteriología desde la perspectiva de alguna de las carreras de química.

Generalidades de los bacteriófagos

Los bacteriófagos, también conocidos como fagos, corresponden a virus cuyos hospederos únicos son las bacterias. En virtud de su diminuto tamaño, el cual fluctúa entre 20 y hasta casi 200 nanómetros (nm), sólo se les puede observar mediante microscopía electrónica. Los fagos se pueden distinguir entre sí de acuerdo con su tamaño, forma y tipo de ácido nucleico que contienen: ADN monocatenario (de una sola hebra), ADN bicatenario (de doble cadena), ARN monocatenario o ARN bicatenario (Romero-Calle, 2021; Duan, 2022; Hitchcock, 2023).

Por lo regular, los bacteriófagos presentan estructuras elementales tales como cabeza y cápside¹, cuello, cola (conformada por una vaina, el *core* y el conducto del *core*), fibras de la cola, placa basal y espículas; sin embargo, algunos carecen de cola o de algunas otras partes antes mencionadas. Los fagos que presentan cola “virulenta”, llamada así debido a que ésta reconoce a la bacteria hospedera y participa en la inyección efectiva del ácido nucleico fágico, pertenecen al orden *Caudovirales*. Estos han sido los más estudiados para tratar de concretar hallazgos terapéuticos y, dentro de este grupo, los *Myoviridae* presentan una cabeza relativamente grande y una cola contráctil; los *Siphoviridae*, una cápside pequeña y una cola larga, flexible y no contráctil; y los *Podoviridae*, una cápside pequeña con cola corta (Romero-Calle, 2021; Duan, 2022; Hitchcock, 2023; Jin, 2023).

Los bacteriófagos son los agentes infecciosos más abundantes y diversos del planeta, estimándose que existen alrededor de 10^{31} en la biósfera. Al parecer, en los muy diversos nichos ambientales de los que forman parte, uno de sus principales papeles consiste en reestablecer o estabilizar las condiciones de vida, regulando la cantidad y diversidad de las bacterias presentes y redistribuyendo los compuestos bioquímicos que éstas liberan al ser destruidas (Rahimi-Midani, 2021; Hitchcock, 2023; Jin, 2023).

Lo anterior se relaciona directamente con el hecho de que los bacteriófagos son muy específicos respecto del género, especie o clona de las bacterias a las que pueden infectar y destruir (lisar), habida cuenta que sólo ellas presentan en su superficie los receptores necesarios para ser reconocidas por los fagos (Duan, 2022).

Ciclos de los bacteriófagos

En general, los autores aseguran que los virus no son seres vivos, ya sea que afecten a células humanas, animales, vegetales o bacterianas; en realidad, se les considera “entidades biológicas” o material orgánico complejo, aunque químicamente sólo están conformados por ácidos nucleicos y proteínas (Henkin, 2020).

A diferencia de otros virus, en los fagos se pueden diferenciar dos ciclos “vitales”: el ciclo lítico y el ciclo lisogénico. En el primero de ellos, “infectan” a las células bacterianas “blanco” para replicarse e incrementar su población, ocasionando al final del proceso la destrucción o lisis de los microorganismos que invadieron, con el objeto de liberarse y continuar replicándose en las bacterias susceptibles vecinas (Henkin, 2020).

¹ La cápside, normalmente conformada por proteínas, delimita a la cabeza del fago, dentro de la cual se ubica originalmente el ácido nucleico.

Por otra parte, los bacteriófagos son los únicos virus que pueden llevar a cabo el ciclo lisogénico, a través del cual transfieren genes de la bacteria en la que se replicaron (donadora), hacia las que “infectan” posteriormente (receptoras). El proceso corresponde, por lo tanto, a un fenómeno de recombinación genética, denominado *transducción*, mediante el cual las bacterias receptoras ganan información génica que incorporan a su genoma y que les puede resultar útil para producir proteínas que anteriormente no podían sintetizar (Henkin, 2020).

Desde luego, el proceso de transducción puede incrementar las oportunidades adaptativas y evolutivas de las bacterias pero, adicionalmente, los nuevos genes adquiridos también llegan a aportarles la capacidad de producir otros factores de virulencia; tal es el caso de exotoxinas muy virulentas para el humano, como las responsables del cólera, botulismo, difteria, síndrome urémico hemolítico (HUS), fascitis necrosante, erisipela, fiebre escarlatina, etc. Asimismo, la transducción representa uno de los principales mecanismos que transfieren a las bacterias genes de resistencia a los antibióticos y a diversos agentes desinfectantes (Wilson, 2019; Henkin, 2020; Duan, 2022).

De acuerdo con lo anterior, es muy importante establecer que los bacteriófagos que se estudian para su eventual utilización como agentes terapéuticos de las enfermedades ocasionadas por bacterias, son aquellos que únicamente llevan a cabo el ciclo lítico (Harada, 2018; Górski, 2020).

En el ciclo lítico, una vez que el fago se une a su receptor sobre la superficie bacteriana, inyecta su ácido nucleico al citoplasma de su hospedero para que, secuencialmente, los genes fágicos se incorporen al genoma de la bacteria y se apropien de su maquinaria de síntesis, con el objeto de producir cientos de bacteriófagos y enzimas fágicas que desencadenarán la lisis bacteriana, a fin de garantizar la liberación de los nuevos bacteriófagos (Henki, 2020).

Es decir, una vez que se han elaborado las numerosas unidades estructurales del bacteriófago, las enzimas fágicas escinden (cortan) el DNA bacteriano en fracciones y ensamblan las estructuras virales, dando lugar a los nuevos fagos para cuya liberación destaca la participación de las enzimas fágicas denominadas *lisinas*, dado que son las encargadas de efectuar la lisis bacteriana (Henki, 2020; Venhorst, 2022).

Evidentemente, el ciclo lítico de los bacteriófagos semeja, en cuanto a su forma de acción, al mecanismo que emplean los virus que causan enfermedades a humanos, animales y vegetales.

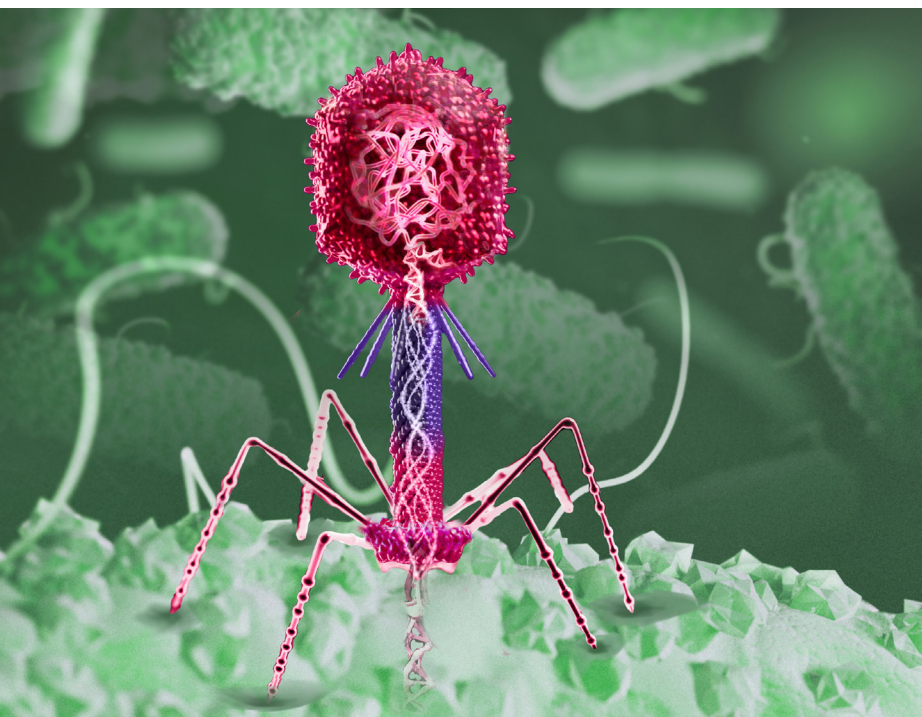
El grave problema de las bacterias multirresistentes

En la actualidad, los lugares con los mayores índices de afecciones debidas a bacterias multirresistentes son los nosocomios, en donde los pacientes que se han sometido a cirugías, así como quienes han sufrido de quemaduras, traumatismos graves, o simplemente padecen de enfermedades serias, desafortunadamente llegan a contraer severas infecciones intrahospitalarias durante su periodo de tratamiento y/o convalecencia (Wilson, 2019).

A este respecto, debe considerarse que los “nuevos” agresores que colonizan sus tejidos afectados son parte del ambiente nosocomial, los cuales por añadidura son multirresistentes, ya que han sobrevivido al continuo contacto con los tejidos de los enfermos a quienes se les administran antibióticos, como medida terapéutica o preventiva (Garza-Velasco et al., 2013).

El riesgo de los pacientes que adquieren infecciones intrahospitalarias es particularmente alto, ya que cada vez es más frecuente que el laboratorio y el médico no encuentren algún antimicrobiano efectivo para lograr su curación. Así suele ocurrir cuando se trata de alguno de los principales agentes causales nosocomiales, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecium*, entre algunos otros (Autores, 2013; Hitchcock, 2023).

Con el correr de los años, estas clonas bacterianas han ido alcanzando el exterior de los hospitales y ya no resulta extraño que también se les identifique como causantes de padecimientos en la población abierta, por lo que un problema que se consideraba como “localizado” se ha ido propagando progresivamente.



La literatura especializada intenta llamar la atención pública sobre este auténtico peligro, subrayando “nuestro pronto regreso a la Era pre-antibiótica”, etapa en la que numerosos individuos fallecían por enfermedades que actualmente se consideran curables; inclusive, se advierte que en la actualidad fallecen 700,000 personas debido a padecimientos ocasionados por bacterias resistentes a los antibióticos y que esta cifra continuará creciendo, de tal manera que para 2050 morirán anualmente alrededor de 10 millones de individuos (Górski, 2020).

Cabe agregar que en los últimos 20 años muy pocos nuevos antibióticos han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y otras agencias europeas, y que la mayor parte de esos fármacos sólo actúan contra bacterias

Gram positivas. Sin lugar a dudas, esta lucha luce muy desventajosa para la preservación de la salud humana (Górski, 2020).

Bacteriófagos como probable solución terapéutica

Actualmente, numerosos autores se encuentran estudiando la posibilidad de emplear bacteriófagos o “cocteles” (mezclas) de ellos, para tratar de demostrar su efectividad como agentes terapéuticos de diversas enfermedades bacterianas ocasionadas por bacterias virulentas resistentes a numerosos antibióticos (Hitchcock, 2023).

Los fagos se conocen desde los inicios del siglo XX, cuando en 1915 y 1917 fueron descubiertos, por Frederick Twort y Félix d’Hérelle, respectivamente. Ya en la década de los 1920s, Bruynogué y Maisin intentaban, con cierto éxito, la terapia fágica de padecimientos causados por *Staphylococcus aureus*; desafortunadamente, esta práctica terminó por

abandonarse en el mundo occidental, al resultar eclipsada por el descubrimiento de las sulfas, la penicilina y otros antibióticos. Cabe señalar que en la antigua URSS y algunos otros países continuaron los trabajos sobre los bacteriófagos, debido al relativamente alto costo de los antibióticos (Fernández, 2020; Hitchcock, 2023).

A nivel mundial, desde la década de los 1990s diversos grupos han retomado la investigación sobre las propiedades terapéuticas de los fagos, si bien aún no se han difundido los resultados que la comunidad espera; por lo pronto, diversos cocteles ya se emplean en las industrias alimentarias, como agentes de biocontrol, a fin de “tratar” las plantas de producción, para impedir que sus productos se contaminen con bacterias peligrosas, como *Listeria monocytogenes*, durante los procesos que llevan a cabo (Abedon, 2017).

En este sentido, destaca el coctel *Foodborne Outbreak Pill* o FOP (Intralytix, Inc., Columbia, MD, EEUU), consistente en una mezcla de tres preparaciones de fagos líticos dirigidos contra *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp* y *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC). Asimismo, el fago HY01 que infecta a *Escherichia coli* y *Shigella flexneri* también se ha probado como agente de biocontrol en alimentos (Abedon, 2017).

Los estudios en curso sobre fórmulas terapéuticas que reemplazarían a los antibióticos son de suyo especialmente interesantes, ya que los fagos presentan diversas propiedades más promisorias que los propios antibióticos (Abedon, 2017; Harada, 2018; Fernández, 2020; Górski, 2020; Rahimi-Midani, 2021; Romero-Calle, 2021; Jacobsen, 2022; Venhorst, 2022; Hitchcock, 2023; Jin, 2023):

- Son específicos en cuanto a su hospedero, por lo que sólo actuarían contra las bacterias patógenas que se desean lisar, sin ocasionar efectos colaterales al enfermo ni afectar a las bacterias simbiotas de su microbiota.
- Son capaces de destruir a las bacterias patógenas, independientemente de que éstas sean multirresistentes a los antimicrobianos.
- Se replican de manera autónoma y “automática” mientras la bacteria “blanco” permanezca en los tejidos del humano.
- Podrían administrarse junto a uno o más antibióticos efectivos sin afectar su acción antibacteriana.
- Destruyen eficazmente los *biofilms* o biopelículas elaboradas por diversas bacterias virulentas.
- Ciertos componentes proteicos o lipídicos de los fagos líticos muestran actividad antiinflamatoria, por lo que disminuirían parte de las molestias relacionadas con la inflamación provocada por la invasión bacteriana.
- Reducen la infiltración de los leucocitos a los tejidos, lo que permite la pronta restauración de los órganos afectados.
- Existe la posibilidad de que los fagos sean modificados mediante ingeniería genética, a fin de aumentar su efectividad.

Si bien la terapia fágica aún no se ha validado con suficientes pruebas clínicas, sí se ha practicado en pacientes en quienes el tratamiento antibiótico no ha funcionado; lo anterior se ha realizado en calidad de terapia experimental y dentro del marco ético y regulatorio de uso compasivo, los cuales varían en cuanto a rigor en los diferentes países (Fernández, 2020).

Los fagos pueden administrarse por las vías más utilizadas con otros medicamentos, proporcionando terapias exitosas. Entre las más difundidas destacan las que han aliviado la otitis crónica, las que curan úlceras venosas debidas a *E. coli*, *P. aeruginosa* o *S. aureus* y la que ha sustentado la mejora de la salud de una joven con trasplante de pulmón que se infectó posteriormente con *Mycobacterium abscessus*. Otros casos en que se ha comprobado el alivio del paciente incluyen a las enteritis graves causadas por *C. difficile*, una infección de prótesis de cadera por *P. aeruginosa* (en este último caso, combinando la aplicación de fagos con algún antibiótico), las rinosinusitis por *S. aureus*, las infecciones del tracto respiratorio inferior por *P. aeruginosa*, *B. dolosa*, *M. abscessus* o *A. xiloxidans*, la infección pancreática pseudoquistica por *A. baumannii*, las infecciones del tracto urinario por *E. faecalis*, *E. coli* o *K. pneumoniae* y las infecciones en tejidos quemados por *P. aeruginosa* o *E. coli*, entre algunas otras (Górski, 2020; Aranaga, 2022; Duan, 2022; Venhorst, 2022; Cesta, 2023; Dedrick, 2023).

Recientemente, en Bélgica se introdujo la fórmula denominada “el fago magistral”, para la producción de fagos personalizados, la cual se concreta cuando su empleo es acordado formalmente entre la farmacéutica y el médico tratante del enfermo. En resumen, se han comprobado diversos niveles de éxito, dependiendo del tipo de infección del paciente, de los fagos empleados y de las rutas de administración, sobre todo en países como Polonia, Rusia y Georgia (Górski, 2020).

Cabe destacar que, en la actualidad, numerosos enfermos europeos viajan a Georgia, buscando la curación fágica de sus respectivos padecimientos bacterianos, ya que allí se localiza el prestigiado Instituto Eliava (Tbilisi, Georgia), fundado en 1923 y centro de referencia de aplicación clínica de fagos. Un fenómeno análogo ocurre en Varsovia, Polonia, en donde se ubica la unidad fágica del *Ludwig Hirsztfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy* (Fernández, 2020).

Mientras tanto, en el resto del orbe, los investigadores consideran que los actuales procedimientos para regular y aprobar la terapia fágica deben ser modificados a la brevedad posible, ya que no se trata de productos médicos estándar y la normatividad existente ha venido frenando la realización de las pruebas clínicas requeridas.

Cabe mencionar que en EUA (2018) se instaló el *Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics*, en la Escuela de Medicina de la Universidad de California, San Diego (UCSD). La FDA le ha aprobado permisos para conducir las primeras pruebas clínicas con fagos administrados en forma intravenosa, a fin de tratar a pacientes con dispositivos de asistencia ventricular infectados con MRSA. Se espera, por lo tanto, la “proliferación” de este tipo de unidades de terapia fágica en otros estados del país vecino, ubicadas predominante y lógicamente en sus importantes Universidades (Górski, 2020).

Lógicamente, los hallazgos también incluyen algunos obstáculos en cuya superación también se ha venido trabajando. Por ejemplo, el sistema inmune humano es capaz de producir anticuerpos anti-fagos, por lo que es probable que, después de la primera dosis de bacteriófagos, las posteriores aplicaciones con el mismo “coctel” lleguen a enfrentar anticuerpos que neutralicen su efecto antibacteriano. Asimismo, las bacterias “blanco”

pueden experimentar mutaciones que modifiquen sus moléculas de superficie, en especial las que actúan como receptores naturales de los bacteriófagos. Esta situación dejaría sin efecto antibacteriano a los “cocteles” con los que se lleva a cabo la acción terapéutica inicial (Dedrick, 2023; Teklemariam, 2023).

Comentarios finales

- En virtud de la alta especificidad de los fagos, en la actualidad se piensa en diseñar y elaborar “cocteles” de diversos de ellos para que actúen sobre la bacteria “blanco”; de esta manera, se incrementa en alguna medida el espectro de acción del antimicrobiano y se previene que la bacteria “blanco” pueda experimentar algunas mutaciones durante su desarrollo en los tejidos del humano y esto deje sin participación a los bacteriófagos en el ataque al agente causal.
- Las lisinas, enzimas de los bacteriófagos encargadas de realizar la lisis de las bacterias en la parte final del ciclo lítico, también están siendo estudiadas como unidades separadas, con el fin de observar si es posible administrarlas (sin los fagos productores), para que destruyan a los agentes bacterianos de las enfermedades. En principio, diversos trabajos reportan hallazgos exitosos, aunque la investigación continúa para definir con mayor seguridad si su acción resulta tan específica como se desea. Se trata de moléculas que catalizan la hidrólisis del péptidoglicano de la pared celular de los “blancos” Gram positivos, si bien se experimenta con gran interés sobre cómo hacerlas igual de efectivas en los “blancos” Gram negativos.
- En cuanto la terapia fágica sea autorizada para tratar las infecciones bacterianas, la medicina veterinaria también se verá beneficiada y los antibióticos que suelen agregarse a los alimentos de los animales para prevenir las afecciones que los aquejan en las granjas, dejarán de representar otro de los importantes factores negativos que han extendido la multirresistencia bacteriana.
- Finalmente, la resistencia de las bacterias a los fagos no es algo nuevo: las primeras cuentan con herramientas naturales muy eficaces para escindir (cortar) los ácidos nucleicos de los segundos. A este respecto, debe recordarse que en 2020 Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna recibieron el premio Nobel de Química por el desarrollo de las “tijeras genéticas” CRISPR-Cas9, con las cuales se pueden editar con alta exactitud los genomas de las células de cualquier origen.

Lo anterior viene a colación porque, en primer lugar, la famosa herramienta CRISPR-Cas9 fue descubierta como el principal sistema protector adaptativo (específico) de las bacterias contra numerosos bacteriófagos. En segundo lugar, resulta lógico, aunque muy interesante, el hecho de que algunos autores estén tratando de incorporar el sistema CRISPR-Cas9 al ácido nucleico de los bacteriófagos para que, una vez que se concrete la infección fágica de las bacterias virulentas multirresistentes a los antibióticos, el DNA de estas últimas sea escindido en varias fracciones para asegurar su muerte.

Conclusión

Dentro de los hospitales, los cocteles de bacteriófagos terminarán reemplazando a los antibióticos que dejen de funcionar como agentes terapéuticos de enfermedades infecciosas causadas por bacterias multirresistentes. Inicialmente, se combinarán con los antimicrobianos tradicionales para incrementar la actividad antibacteriana de estos últimos, pero en algunos años los habrán sustituido para salvar la vida de quienes adquieran infecciones nosocomiales ocasionadas por bacterias resistentes a la totalidad de los antibióticos conocidos.

Referencias

- Abedon, S.T. (2017). Information phage therapy research should report, *Pharmaceuticals*, 10(2): 43. <https://doi.org/10.3390/ph10020043>
- Aranaga, C., Pantoja, L.D., Martínez, E.A. y Falco, A. (2022). Phage therapy in the era of multidrug resistance in bacteria: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 23(9): 4577. <http://doi.10.3390/ijms23094577>
- Cesta, N., Pini, M., Mulas, T., Materazzi, A., Ippolito, E., Wagemans, J., Kutateladze, M., Fontana, C., Sarmati, L., Tavanti, A., Lavigne, R., Andreoni, M., y Di Luca, M. (2023). Application of phage therapy in a case of a chronic hip-prosthetic joint infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian real-life experience and in vitro analysis. *Open Forum Infect Dis*, 10(2):ofad051. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad051>
- Dedrick, R.M., Smith, B.E., Cristinziano, M., Freeman, K.G., Jacobs-Sera, D., Belessis, Y., Brown, A.W., Cohen, K.A., Davidson R.M., van Duin, D., Gainey, A., Berastegui-Garcia, C., George C.R.R., Haidar, G., Winnie, L.P., Iredell, J., Khatami, A., Little, J.S., Malmivaara, K., McMullan, B.J., Michalik, D.E., Moscatelli, A., Nick, J.A., Tupayachi Ortiz, M.G., Polenakovik, H.M., Robinson, P.D., Skurnick, M., Salomon, D.A., Soothill, J., Spencer, H., Wark, P., Worth, A., Schooley, R.T., Benson, C.A., y Hatfull, G.F. (2023). Phage therapy of Mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clin Infect Dis*, 76(1): 103-112. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac453>
- Duan, Y., Young, R. y Schnabl, B. (2022): Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 19(2): 135-144. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00536-z>
- Facultad de Química. (2024, 10 junio). *Química Farmacéutico Biológica - Facultad de Química*. <https://quimica.unam.mx/ensenanza/licenciaturas/quimica-farmacutico-biologica/>
- Fernández, L., Gutiérrez, D., Rodríguez, A., y García, P. (2020). *Los bacteriófagos: los virus que combaten infecciones*, Madrid, España: CSIC.
- Garza-Velasco, R., Zúñiga-Rangel, O., y Perea-Mejía, L. M. (2013). La importancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario. *Educación Química*, 24(1), 8-13. [https://doi.org/10.1016/s0187-893x\(13\)73188-4](https://doi.org/10.1016/s0187-893x(13)73188-4)
- Górski, A., Miedzibrodski, R., Wegrzyn, G., Jonczyk-Matysiak, E., Borysowski, J., y Weber-Dabrowska, B. (2020): Phage therapy: Current status and perspectives, *Med Res Rev*, 40:459-463. <https://doi.org/10.1002/med.21593>

- Harada, L. K., Silva, E. C., Campos, W. F., Del Fiol, F. S., Vila, M., Dąbrowska, K., Krylov, V. N. y Balcão, V. M.: Biotechnological applications of bacteriophages (2018): State of the art. *Microbiological research*, 212-213: 38–58. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.04.007>
- Henkin, T.M., y Peters, J.E. (2020). *Snyder and Champness Molecular Genetics of Bacteria*. Washington, D.C., USA: ASM Press & John Wiley & Sons, 264-319.
- Hitchcock, N.M., Gomez Nunes, D.D., Shiach, J., Saraiva Hodel, K.V., Viana Barbosa, J.D., Pereira Rodrigues, L.A., Coler, B.S., Pereira Soares M.B., y Badaró R. (2023). Current clinical landscape and global potential of bacteriophage therapy, *Viruses*, 15(4): 1020. <https://doi.org/10.3390/v15041020>
- Jakobsen, R. R., Trinh, J. T., Bomholtz, L., Brok-Lauridsen, S. K., Sulakvelidze, A. y Nielsen, D. S. (2022). Bacteriophage cocktail significantly reduces *Listeria monocytogenes* without deleterious impact on the commensal gut microbiota under simulated gastrointestinal conditions. *Viruses*, 14(2): 190. <https://doi.org/10.3390/v14020190>
- Jin, Y., Li, W., Zhang, H., Ba, X., Li, Z. y Zhou, J. (2023). The Post-Antibiotic Era: a new dawn for bacteriophages, *Biology*, 12(5): 681. <https://doi.org/10.3390/biology12050681>
- Ling, H.; Lou, X.; Luo, Q.; He, Z.; Sun, M y Sun, J. (2022). Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.05.007>
- Rahimi-Midani, A., Lee, S. W. y Choi, T. J.: Potential solutions using bacteriophages against antimicrobial resistant bacteria. *Antibiotics*, 2021; 10(12): 1496. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121496>
- Romero-Calle, D., Guimarães Benevides, R., Góes-Neto, A. y Billington, C. (2021). Bacteriophages as alternatives to antibiotics in clinical care. *Antibiotics*, 8(3): 138. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030138>
- Teklemariam, A.D., Al-Hindi, R.R., Qadri, I., Alharbi, M.G., Ramadan, W.S., Ayubu, J., Al-Hejin, A.M., Hakim, R.F., Hakim, F.F., Hakim, R.F., Alseraihi, L.I., Alamri, T., y Harakeh, S. (2023). The battle between bacteria and bacteriophages: a conundrum to their immune system. *Antibiotics*, 12(2): 381. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020381>
- Venhorst, J., van der Vossen, J.M.B.M., y Agamennone, V. (2022). Battling enteropathogenic clostridia: phage therapy for *Clostridioides difficile* and *Clostridium perfringens*, *Front Microbiol*, 13: 891790. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.891790>
- Wilson, B.A., Winkler, M.E., y Ho, B.T. (2019). *Bacterial pathogenesis. A molecular approach*. Washington, D.C., USA: American Society for Microbiology (ASM) Press, 295-330; 437-473.