

Bacteriófagos, Objetivos de Desarrollo Sostenible y Salud Global

ELENA G. BIOSCA¹ Y BELÉN ÁLVAREZ^{1,2}

¹ Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València (UV), Valencia.

² Área de Investigación Aplicada y Extensión Agraria, Instituto Madrileño de Investigación y Desarrollo Rural, Agrario y Alimentario (IMIDRA), Madrid.

✉ elena.biosca@uv.es

El camino hacia un futuro más sostenible requiere aprovechar de la mejor manera todos los recursos naturales posibles, incluidos aquellos que proporcionan los microorganismos presentes en los ecosistemas, entre los que se encuentran los virus bacteriófagos (fagos), que son extraordinariamente abundantes y disponen de una actividad biológica muy valiosa en muchos aspectos. Los fagos son los virus que infectan y se replican solo en las bacterias, sin dañar al resto de los seres vivos para los que son inocuos. Se descubrieron en 1915 por Frederick Twort y Félix d'Hérelle, y desde entonces se han estudiado por su potencial en el tratamiento de infecciones bacterianas, así como por sus otras muchas aplicaciones biotecnológicas. Se consideran antimicrobianos naturales eficaces, lo que los hace idóneos para tratar infecciones bacterianas en seres humanos, animales y plantas de forma sostenible y segura. De hecho, se consideran una alternativa o complemento al uso de antibióticos y otros antimicrobianos químicos (García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024), lo cual está en consonancia tanto con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) establecidos por las Naciones Unidas como parte de la Agenda 2030 de Desarrollo Sostenible, que representan un esfuerzo global para abordar desafíos sociales, económicos y ambientales, como con el plan de acción europeo «Una sola salud» para combatir la resistencia a los antimicrobianos en los seres humanos y animales (2017/2254/INI) y, más recientemente, también en plantas de interés agronómico.

En general, los bacteriófagos se pueden clasificar en función de su ciclo de vida en líticos o lisogénicos. Los líticos son antimicrobianos naturales con efecto bacteri-



Los bacteriófagos (fagos), virus que infectan y destruyen bacterias, son bactericidas naturales que pueden contribuir de forma directa a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, en materia de salud y bienestar, producción de alimentos y seguridad alimentaria, así como en la protección del medio ambiente y mitigación del cambio climático, contribuyendo de esta manera al éxito de la estrategia europea "Una sola salud" para combatir la resistencia a los antimicrobianos en los seres humanos, animales y plantas.

da ya que, tras infectar su bacteria diana, dirigen su maquinaria metabólica para replicarse y destruirla por lisis cuando se liberan los nuevos viriones. Por el contrario, los lisogénicos, tras introducir su geno-

ma en el de la bacteria diana, se replican con él, pero sin lisar la célula bacteriana. Por lo tanto, los fagos de mayor interés para el control o tratamiento de las bacterias patógenas son los líticos.

Los principales usos de los bacteriófagos, o sus proteínas líticas como las endolisinas, se centran en el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos, pero también existen algunas aplicaciones de interés en la desintegración de biopelículas, que son estructuras que dificultan la erradicación de las infecciones bacterianas con antibióticos, incluso cuando dichas bacterias son sensibles a esos antimicrobianos. Los bacteriófagos también pueden aplicarse en la biodetección de patógenos basada en la detección de sus fagos, y otros usos están relacionados con la síntesis de sus proteínas líticas (Ranveer *et al.*, 2024). La biodetección basada en fagos se considera una aplicación muy útil para realizar el seguimiento y garantizar la seguridad de múltiples productos, incluidos alimentos y medicamentos, así como la presencia de patógenos en muestras ambientales.

De manera global, una de las ventajas de los bacteriófagos es que muchos de ellos son altamente específicos y generalmente infectan solo una única especie bacteriana patógena, sin afectar al microbioma natural beneficioso del huésped o la microbiota ambiental circundante, lo que los hace respetuosos con el medio ambiente. Se replican únicamente en la bacteria diana, no pueden infectar células animales ni de plantas, lo que los hace seguros. Otras ventajas consisten en que generalmente se requieren en dosis de baja concentración, debido a su replicación y posterior multiplicación en la zona de infección, lo que incrementa la probabilidad de contacto con la bacteria diana, y por ello se necesitan muy pocas dosis después de la administración inicial; también son ventajas la posibilidad de realizar combinaciones con otras estrategias de prevención y/o control tanto sostenibles como químicas; los costes de producción, que suelen ser relativamente bajos, y la posibilidad de utilizar diferentes vías de administración en función del modo de entrada de la bacteria patógena en su huésped, ya sea por vía oral, intravenosa, subcutánea o transcutánea u otras en pacientes humanos y animales, o por riego o pulverización en las plantas (Durbas y Machnik, 2022). No afectan a las características organolépticas de los alimentos y no suelen verse afectados por sus métodos de conservación.

Las limitaciones en el uso de bacteriófagos pueden ser debidas a su estrecho rango de huéspedes, lo que puede solventarse mediante el uso de cócteles de fagos,

que pueden emplearse tanto para combatir infecciones bacterianas mixtas como para superar la aparición de resistencias bacterianas (Durbas y Machnik, 2022; Ranveer *et al.*, 2024). En general, en base a estudios clínicos, los bacteriófagos se consideran seguros para el ser humano, minimizándose con ellos el riesgo de efectos secundarios adversos como los asociados a ciertos antibióticos ya que, aunque existe alguna referencia a posibles respuestas inmunitarias a los fagos, estas suelen ser leves y controlables.

Debido a la creciente presión regulatoria para que los gobiernos y las organizaciones alcancen los objetivos de sostenibilidad de la Agenda 2030, identificar marcos comunes para abordarlos es una prioridad urgente (Crowther *et al.*, 2024). Muchos países han adoptado la estrategia “Una sola salud” y los ODS como parte de sus políticas nacionales y, entre ellos, los países de la Unión Europea del Pacto Verde. El objetivo global es realizar una transición hacia una economía verde más ecológica, saludable y sostenible. No obstante, la resistencia antimicrobiana entre los patógenos bacterianos no deja de aumentar y los nuevos antibióticos para combatir estas bacterias resistentes no son suficientes (Mohsin y Amin, 2023). Esto supone una grave amenaza para la salud mundial y un obstáculo para la consecución de los ODS. De hecho, la resistencia antimicrobiana es una de las principales amenazas mundiales para la salud global, así como una preocupación para la economía mundial (Durbas y Machnik, 2022; Mohsin y Amin, 2023). En respuesta a esta creciente resistencia antimicrobiana, hay una mayor demanda de antimicrobianos novedosos e innovadores. Por ello, en años recientes se ha producido un aumento significativo de la investigación sobre los bacteriófagos, siendo uno de los principales objetivos explorar estrategias óptimas de diseño de cócteles de fagos para combatir eficazmente las infecciones bacterianas y desarrollar nuevas terapias basadas en su actividad que sean más sostenibles y respetuosas con el medio ambiente para el control de infecciones bacterianas en el ser humano, animales y plantas de interés agrícola, así como el control de patógenos en alimentos (García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024). La comercialización de bioproductos basados en fagos está avanzando en los campos de la microbiología y la biotecnología.

Con respecto a la consecución de los 17 ODS establecidos internacionalmente,

los bacteriófagos pueden contribuir, al menos, en los siguientes:

En relación con el **ODS 3 sobre “Salud y Bienestar”**, el uso de fagos para tratar infecciones bacterianas, denominado terapia fágica o fagoterapia, se considera una alternativa prometedora o complemento al tratamiento con antibióticos u otros antimicrobianos químicos, particularmente en el contexto actual de creciente aumento de las resistencias antimicrobianas entre importantes bacterias patógenas del ser humano, animales y plantas (García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024). Los fagos, al ser específicos frente a sus bacterias hospedadoras, pueden utilizarse para eliminar las bacterias patógenas sin afectar a la microbiota propia beneficiosa. Existen varios ejemplos en la literatura reciente de la aplicación con éxito de fagoterapia para el control de infecciones crónicas y difíciles de tratar en el ser humano, animales o plantas (García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024; Pirnay *et al.*, 2024). Además, la terapia fágica tiene ventajas adicionales, como contribuir a disminuir tanto el uso de antibióticos y productos químicos en medicina, veterinaria y agricultura, como la diseminación de bacterias multirresistentes, lo que es crucial para la salud global (Mohsin y Amin, 2023).

El ODS 3 está directamente relacionado con el **ODS 6 “Agua Limpia y Saneamiento”** y con los fagos, ya que estos pueden utilizarse para aumentar la disponibilidad de agua limpia al contribuir al saneamiento de aguas contaminadas con bacterias patógenas. Los fagos se pueden usar para tratar aguas residuales y así reducir o eliminar patógenos bacterianos presentes en el agua, pero también para el tratamiento de agua de riego contaminada con bacterias patógenas de plantas (Álvarez y Biosca, 2024). Esta aplicación mejora la calidad del agua y reduce el riesgo de transmisión de patógenos tanto del ser humano, como animales y plantas a través del agua, así como el riesgo de diseminación de resistencias bacterianas.

Los ODS 3 y 6, a su vez están muy relacionados con el **ODS 2 “Hambre Cero y Seguridad Alimentaria”**. Ello se debe a que los fagos también se pueden usar para el control biológico de patógenos en alimentos, contribuyendo a reducir tanto la contaminación de alimentos, como la incidencia de los patógenos bacterianos transmitidos por estos, mejorando así la seguridad alimentaria (Garvey, 2022;

García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024; Ranveer *et al.*, 2024). La aplicación de fagos como agentes de control bacteriano en las actividades de pre cosecha, cosecha y poscosecha ofrece muchas ventajas para mejorar la seguridad alimentaria y la sostenibilidad en línea con estos ODS. Los fagos son predadores naturales potentes y específicos de especies bacterianas, y pueden aplicarse como agentes terapéuticos para mitigar enfermedades, como agentes desinfectantes en hospitales, industria, ganadería y agricultura o como bioconservantes en la producción de alimentos (Garvey, 2022). Además, la reducción del uso de antibióticos en la producción animal y en agricultura, facilitada por la terapia fágica, contribuye a una producción de alimentos más sostenible y segura.

Los ODS 2, 3 y 6, también se relacionan con el **ODS 12 “Producción y Consumo Responsables”** que pretende promover un consumo y una producción más responsable y sostenible. A ello de nuevo pueden ayudar los fagos como alternativa al uso de antibióticos en acuicultura, agricultura y ganadería, contribuyendo a la reducción de la multiresistencia bacteriana y del impacto ambiental asociado al uso de antibióticos y otros antimicrobianos químicos (García *et al.*, 2023; Álvarez y Biosca, 2024).

Todos los anteriores ODS están relacionados con el **ODS 13 “Acción por el Clima”** y, por tanto, con la protección del medio ambiente y la salud global ya que los fagos se pueden aplicar en biorremediación para reducir de forma más sostenible la contaminación bacteriana presente en distintos entornos naturales

como aguas y suelos, procedente de aguas residuales sanitarias y/o agroalimentarias, contribuyendo a limpiar dichos ambientes contaminados, además de reducir la dependencia de agroquímicos y antibióticos (Mohsin y Amin, 2023; Álvarez y Biosca, 2024). Además, aprovechando el potencial de la actividad de los fagos en agricultura se pueden mitigar los efectos adversos del cambio climático, promover la sostenibilidad y garantizar la seguridad alimentaria en un clima cambiante. Sin olvidar los **ODS 14 y 15 “Vida bajo el Agua”** y **“Vida en la Tierra”**, respectivamente, por las múltiples ventajas de la aplicación de los fagos en producción animal y vegetal (Garvey, 2022; Álvarez y Biosca, 2024).

Por lo tanto, en relación a la actividad bactericida de los fagos es posible identificar sinergias que pueden revelar vías para lograr múltiples objetivos de sostenibilidad. Las innovaciones biotecnológicas basadas en bacteriófagos son fundamentales para alcanzar los ODS y tienen el potencial de facilitar una transición rápida hacia una economía sostenible. Pese a ello y a la variedad de repercusiones beneficiosas de los bacteriófagos en relación con los ODS, es sorprendente que tanto la investigación como el desarrollo biotecnológico en torno a ellos estén ausentes de las políticas gubernamentales (Crowther *et al.*, 2024). Todavía existen varios desafíos para poder implementar el uso de fagos en medicina, acuicultura, agricultura, ganadería e incluso en biorremediación, debido en muchos casos a la falta de una regulación precisa para cada uso que garantice su efectividad y seguridad (Hitchcock *et al.*, 2023). La financiación para esta implementación es un obstáculo adi-

cional que limita la adopción generalizada de tecnologías basadas en bacteriófagos. El establecimiento de estas innovaciones requiere con toda probabilidad de políticas financieras y regulatorias que reconozcan su potencial único.

Otro desafío, quizás incluso más importante, consiste en sensibilizar a la opinión pública sobre el papel relevante de los bacteriófagos y la necesidad de cambiar las normas regulatorias para adoptar las soluciones necesarias para abordar el problema de la multiresistencia. Es necesario informar a la sociedad sobre las ventajas y la seguridad de la terapia con fagos y otras aplicaciones biotecnológicas para que puedan comprenderlas y aceptarlas (McCammon *et al.*, 2023; Biosca *et al.*, 2024). Educar a la sociedad sobre los fagos y sus ventajas está relacionado con el **ODS 4, “Educación de Calidad”**, que se centra en la educación inclusiva y equitativa para el desarrollo sostenible. Se necesitan acciones de divulgación y educación para promover la aceptación social y el uso generalizado de los fagos (McCammon *et al.*, 2023; Biosca *et al.*, 2024). Los proyectos de ciencia ciudadana que fomentan la alfabetización científica y el compromiso de la comunidad pueden ayudar a acelerar el desarrollo de nuevas terapias para tratar las infecciones bacterianas resistentes en seres humanos, animales y plantas. Este planteamiento no solo ofrece una solución innovadora, sino que fomenta una mayor implicación de la sociedad con la ciencia, los desafíos de salud global y la sostenibilidad. Un ejemplo de ello es el proyecto de innovación docente y ciencia ciudadana FAGO@VAL (Biosca *et al.*, 2024) que ofrece una propuesta educativa para proporcionar un servicio

De los 17 **ODS** establecidos, los fagos pueden ayudar en la consecución de, al menos: **ODS 2 “Hambre cero”**, porque pueden ayudar a incrementar la productividad de los cultivos reduciendo sus enfermedades bacterianas; **ODS 3 “Salud y Bienestar”**, al proporcionar terapias alternativas frente a infecciones causadas por bacterias multiresistentes; **ODS 4 “Educación de Calidad”**, por dar a conocer a la sociedad sus beneficios para la salud global y la sostenibilidad; **ODS 6 “Agua Limpia y Saneamiento”**, porque pueden reducir poblaciones de bacterias patógenas contaminantes del agua; **ODS 12 “Producción y Consumo Responsables”**, por su relación con una producción de alimentos más saludables y seguros; **ODS 13 “Acción por el Clima”**, porque pueden ayudar a reducir la contaminación ambiental por presencia de agroquímicos y antibióticos; **ODS 14 “Vida Submarina”** y **ODS 15 “Vida de Ecosistemas Terrestres”**, por los beneficios de utilizar fagos en acuicultura, agricultura y ganadería, respectivamente.

a la sociedad valenciana, buscar fagos de forma colaborativa potencialmente eficaces frente a bacterias multirresistentes para lograr una sociedad más sostenible y saludable, además de concienciar sobre la resistencia antimicrobiana y motivar al alumnado preuniversitario a cursar carreras de ciencias.

A través de la investigación, las tecnologías basadas en fagos tienen el potencial de combatir la resistencia antimicrobiana, facilitar una mayor seguridad alimentaria mundial de una manera más ecosostenible y contribuir a alcanzar un buen número de los ODS de la Agenda 2030. No obstante, para la aceptación y el uso generalizado de fagos es esencial dar a conocer a la sociedad los beneficios y la seguridad de los fagos para la salud global y la sostenibilidad. Los fagos representan una solución viable que puede ayudar en una estrategia global de defensa frente a las bacterias multirresistentes, y ahora más que nunca pueden ser útiles para contribuir a construir un futuro más seguro y saludable.

Financiación y agradecimientos

Proyectos AICO/2021/261 de la Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital de la Generalitat Valenciana e I+D+i PID2021-123600OR-C44, financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y por FEDER Una manera de hacer Europa, FEDER/UE. Proyectos de Innovación docente UV-SFPIE_PID-2079790 y UV-SFPIE_PIEE-2736253 de la Universitat de València.

Bibliografía

➤ **Álvarez B, Biosca EG** (2024). Potential of the bacteriophage-based therapy for a more eco-sustainable agriculture. *Int J Biol Nat Sci* (ISSN 2764-1813) 4(6): 1-9. <https://doi.org/10.22533/at.ed.813462414083>

➤ **Biosca EG, Vázquez R, Maicas S, Fouz B, Rico H, Zueco J, Pérez-Solsona A, Morán F, Salas I, Català-Senent JF, Álvarez B** (2024). Innovación educativa y búsqueda colaborativa de bacteriófagos frente a las superbacterias: FAGO@VAL. *SEM@foro* 78: 7-8.

➤ **Crowther T, Rappuoli R, Corinaldesi C, Danovaro R, Donohue T, Huisman J, Stein L, Timmis J, Timmis K, Anderson M, Bakken L, Baylis M, Behrenfeld M, Boyd P, Brettell I, Cavicchioli R, Delavaux C, Foreman Ch, Jansson J, van Galen L** (2024). Scientists' call to action: Microbes, planetary health, and the Sustainable Development Goals. *Cell* 187: 5195-5216. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.051>

➤ **Durbas I, Machnik G** (2022). Phage therapy: an old concept with new perspectives. *J Appl Pharm Sci* 12(05): 27-38. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120502>

➤ **García P, Tabla R, Anany H, Bastias R, Brøndsted L, Casado S, Cifuentes P, Deaton J, Denes TG, Islam MA, Lavigne R, Moreno-Switt AI, Nakayama N, Muñoz Madero C, Sulakvelidze A, Svircev AM, Wagemans J, Biosca EG, Rivera D** (2023). ECOPHAGE: Combating antimicrobial resistance using bacteriophages for eco-sustainable agriculture and food systems. *Viruses* 15(11): 2224. doi: <https://doi.org/10.3390/v15112224>

➤ **Garvey M** (2022). Bacteriophages and food production: biocontrol and bio-preservation options for food safety. *Antibiotics* 11(10): 1324. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101324>

➤ **Hitchcock NM, Devequi Gomes Nunes D, Shiach J, Valeria Saraiva Hodel K, Dantas Viana Barbosa J, Alencar Pereira Rodrigues L, Coler BS, Botelho Pereira Soares M, Badaró R** (2023). Current clinical landscape and global potential of bacteriophage therapy. *Viruses* 15(4): 1020. doi: <https://doi.org/10.3390/v15041020>

➤ **McCammon S, Makarovs K, Banducci S, Gold V** (2023). Phage therapy and the public: Increasing awareness essential to widespread use. *PLoS One* 18(5): e0285824. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285824>

➤ **Mohsin S, Amin MN** (2023). Superbugs: a constraint to achieving the sustainable development goals. *Bull Natl Res Cent* 47: 63. <https://doi.org/10.1186/s42269-023-01036-7>

➤ **Pirnay JP, Djebara S, Steurs G, Griselain J, Cochez C, De Soir S, Glonti T, Spiessens A, Vanden Berghe E, Green S, Wagemans J, Lood C, Schrevels E, Chanishvili N, Kutateladze M, de Jode M, Ceysens PJ, Draye JP, Verbeke G, De Vos D, Rose T, Onsea J, Van Nieuwenhuysse B, Bacteriophage Therapy Providers, Bacteriophage Donors, Soentjens P, Lavigne R, Merabishvili M** (2024). Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol* 9(6): 1434-1453. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01705-x>

➤ **Ranveer SA, Dasriya V, Ahmad MF, Dhillon HS, Samtiya M, Shama E, Anand T, Dhewa T, Chaudhary V, Chaudhary P, Behare P, Ram C, Puniya DV, Khedkar GD, Raposo A, Han H, Puniya AK** (2024). Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *NPJ Sci Food* 8(1): 1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8>

.....