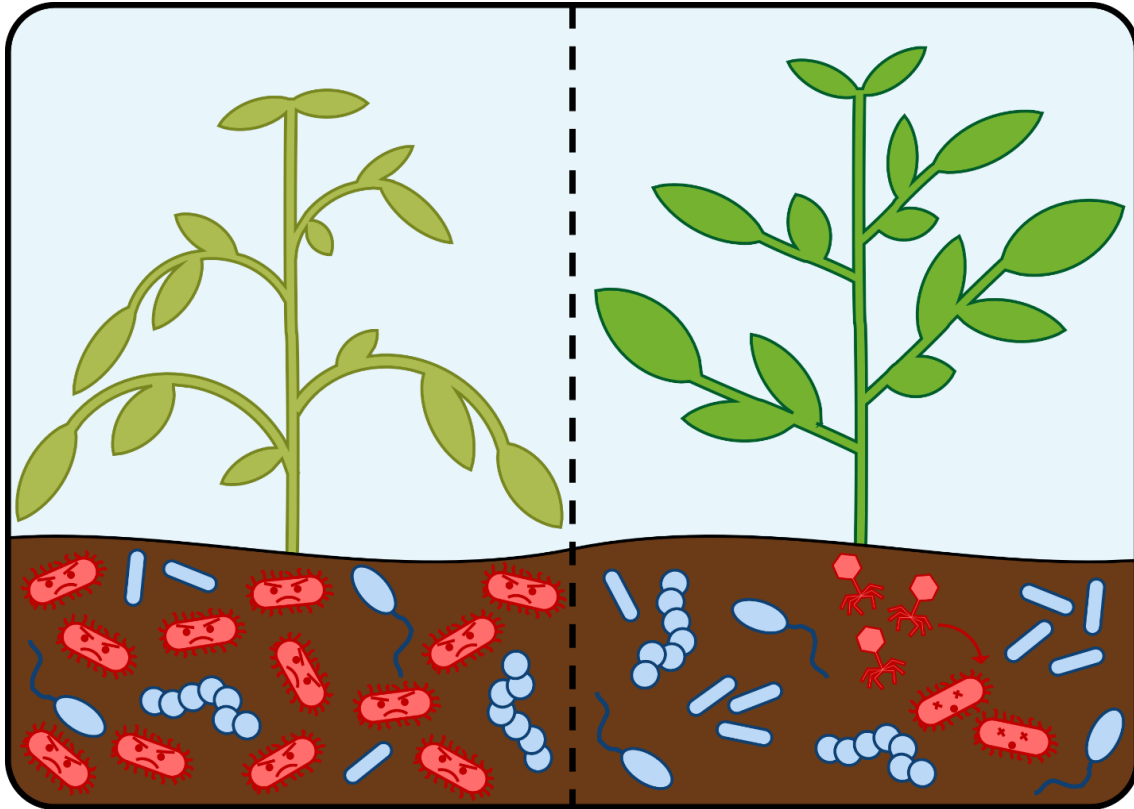


## Virus como agentes de biocontrol: aprovechando los depredadores naturales de las bacterias



Connor G. Hendrich<sup>1</sup>, Emma K. Sheriff<sup>1</sup>, Ville-Petri Friman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Universidad de Helsinki, Finlandia

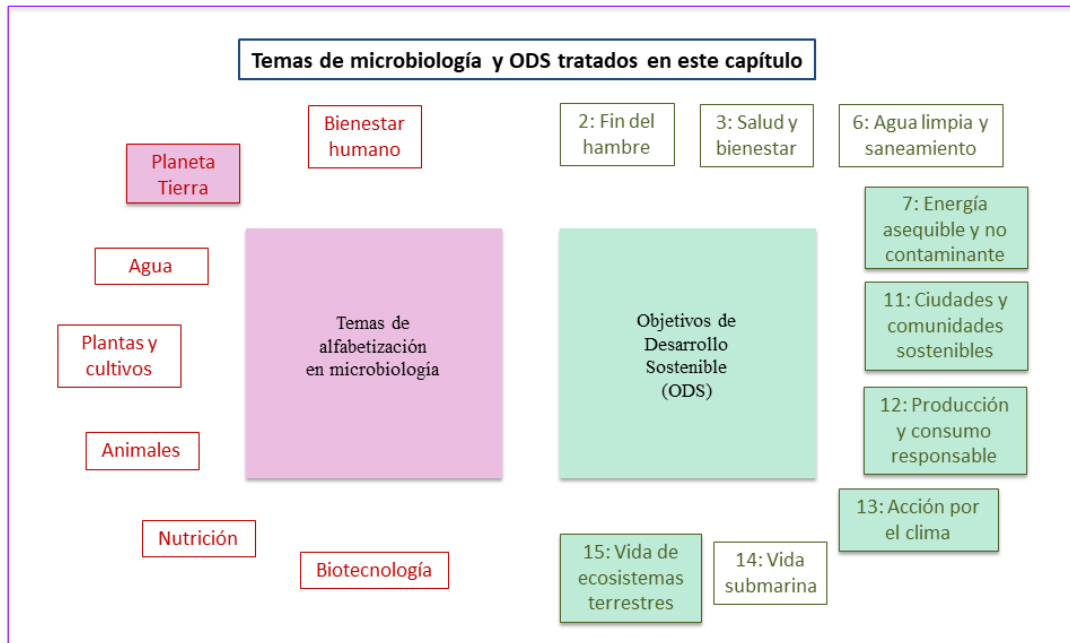
## **Virus como agentes de biocontrol**

### **Historia**

Los bacteriófagos, o fagos, son virus que infectan bacterias. Desde su descubrimiento hace más de un siglo, los fagos se han utilizado para combatir infecciones bacterianas en humanos y animales, y también ofrecen una alternativa para combatir enfermedades bacterianas en plantas. Estas enfermedades afectan a los cultivos en todas las etapas de su ciclo, desde el crecimiento en el campo hasta el almacenamiento pos-cosecha. Sin un tratamiento adecuado, pueden causar importantes pérdidas económicas a los agricultores, ya sea por la muerte de las plantas, el deterioro de los productos o la necesidad de recurrir a pesticidas químicos con efectos perjudiciales sobre el entorno. Entre estos efectos se incluyen la alteración del microbioma nativo, la propagación de genes de resistencia a antibióticos y posibles daños a los trabajadores agrícolas y a las poblaciones cercanas.

En este contexto, los fagos representan una alternativa prometedora, ya que pueden dirigirse de forma específica a las bacterias responsables de la enfermedad. Además, se multiplican en presencia de sus hospedadores, aumentando su eficacia al generar nuevas partículas capaces de eliminar las bacterias restantes. En conjunto, su uso podría contribuir a reducir la incidencia de enfermedades bacterianas y a mejorar la eficiencia de la producción de alimentos en un contexto de crecimiento de la población mundial.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno



### La microbiología y el contexto social

*Microbiología*: estudio de fagos que infectan bacterias, así como de las bacterias fitopatógenas a las que afectan.

*Sostenibilidad*: Contribución a la seguridad alimentaria mediante la reducción del uso y la dependencia de pesticidas químicos de amplio espectro. Mejorar la salud y el funcionamiento de los microbiomas de las plantas.

### La microbiología de los virus como biocontrol

#### 1. ¿Qué son los fagos? ¿Cómo se diferencian de otros microorganismos?

En la década de 1910, los científicos Frederick Twort y Félix d'Hérelle observaron un fenómeno similar: sus cultivos bacterianos estaban siendo destruidos por un "agente" desconocido. Twort no estaba seguro de cuál era la causa. Propuso que podría tratarse de una etapa natural del ciclo de vida bacteriano, una enzima producida por las propias bacterias o un virus que crecía sobre ellas y las destruía. Por su parte, d'Hérelle estaba convencido de que había descubierto "un virus parasitario de las bacterias". A estos virus los llamó bacteriófagos, del griego "comedores de bacterias".

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

A medida que avanzaron las investigaciones, los científicos comprendieron que los fagos podían utilizarse para tratar infecciones bacterianas en humanos, lo que dio origen a la llamada terapia con fagos. En 1934, d'Hérelle y su colega Giorgi Eliava fundaron en Tbilisi, Georgia, un instituto dedicado a esta terapia. Aunque se realizaron numerosos tratamientos, los resultados no siempre fueron exitosos, en parte porque los ensayos clínicos de la época no estaban estandarizados y carecían de controles adecuados.

Por otro lado, los antibióticos comenzaron a ganar popularidad en América del Norte y Europa Occidental, especialmente en un contexto de creciente desconfianza hacia la Unión Soviética. Como consecuencia, la terapia con fagos fue en gran medida ignorada fuera de esa región durante muchos años. Actualmente, sin embargo, el interés por los fagos ha resurgido y se están descubriendo nuevas aplicaciones basadas en su biología única.

Los seres vivos —como los humanos, los animales, las plantas e incluso las bacterias— pueden reproducirse por sí mismos. En cambio, los fagos y otros virus no pueden hacerlo de manera independiente; como parásitos, necesitan un huésped. Durante la infección, los fagos utilizan los recursos de las bacterias para replicarse. La información necesaria para producir las proteínas del fago está codificada en su material genético (ADN o ARN). Al infectar una bacteria, el fago introduce su genoma y toma el control de la maquinaria celular, convirtiendo a la bacteria en una “fábrica” de nuevos fagos.

Con frecuencia, los fagos producen proteínas que bloquean o degradan los mecanismos de la bacteria, impidiendo que esta fabrique sus propias proteínas. Gracias a esta capacidad, son altamente eficientes: dependiendo del tipo de fago, pueden infectar una célula, multiplicarse y liberar cientos de nuevos fagos en menos de 10 minutos.

### **2. ¿Cómo viven los fagos en el ambiente?**

Los fagos presentan una gran diversidad de formas y tamaños, pero todos comparten características básicas: poseen un genoma formado por nucleótidos (ADN o ARN) y una cápside proteica que lo protege. Este genoma contiene las instrucciones necesarias para producir nuevos fagos, mientras que la cápside actúa como una cubierta que resguarda el

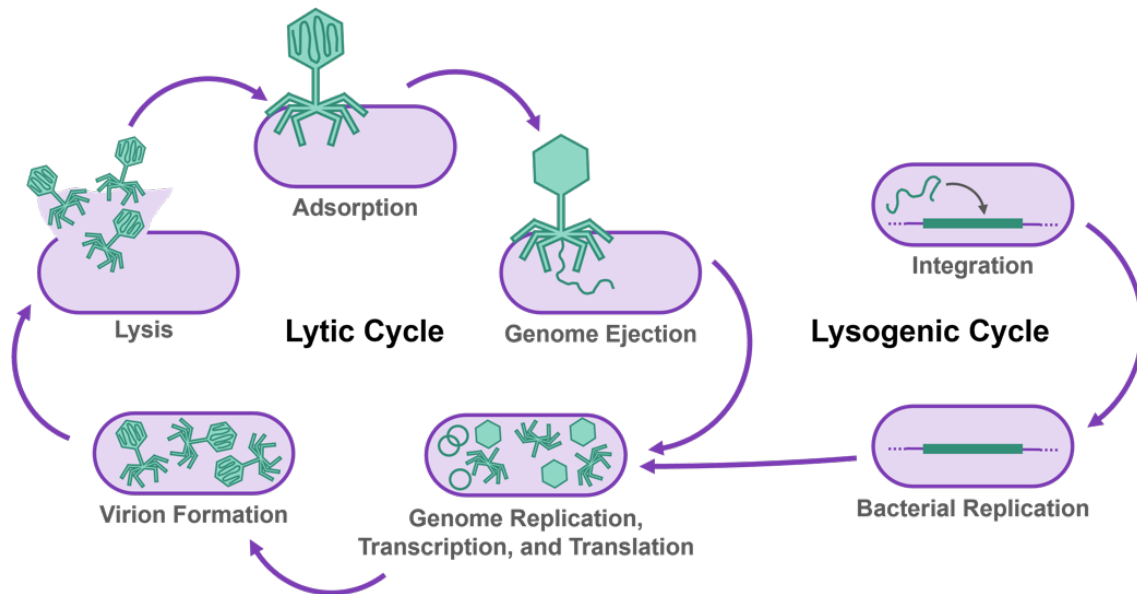
## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

material genético frente a factores ambientales como la luz solar, el calor o sustancias químicas, mientras el fago espera encontrar un nuevo huésped.

Las cápsides suelen tener formas poliédricas (similares a un dado de 20 caras) con una cola asociada, o bien estructuras filamentosas (como un hilo), aunque existen otras variantes. Para identificar a las bacterias adecuadas, los fagos cuentan con proteínas de unión a receptores (RBP, por sus siglas en inglés), presentes en su estructura. Estas proteínas les permiten reconocer específicamente a las bacterias susceptibles e incorporarse a su superficie celular.

Una vez adherido a la bacteria, el fago inyecta su material genético en el interior de la célula. A partir de ese momento, la maquinaria celular bacteriana comienza a replicar el genoma del fago, asegurando que cada nuevo virus contenga una copia de la información genética. Simultáneamente, los genes virales se transcriben a ARN mensajero (ARNm) y se traducen en proteínas, utilizando los recursos de la célula huésped.

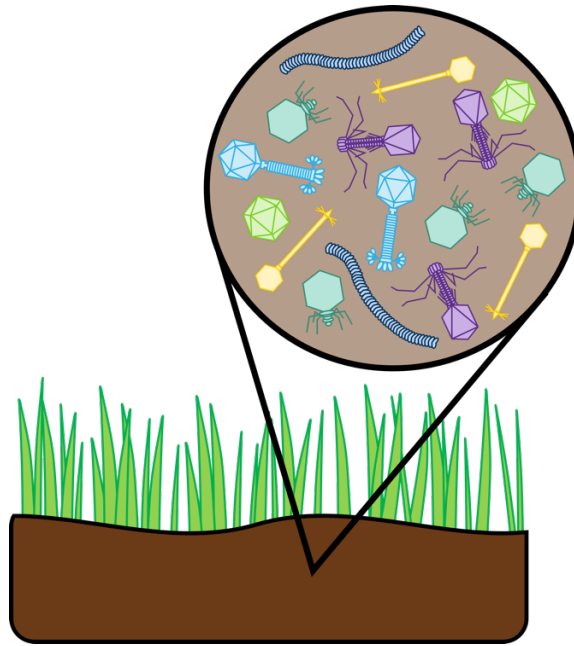
A medida que se producen estas proteínas, se ensamblan nuevas partículas virales completas. En las etapas finales del proceso, el fago sintetiza proteínas que degradan la pared celular y la membrana de la bacteria. Como consecuencia, la célula se rompe (lisis), liberando numerosos fagos al ambiente. Este proceso se conoce como ciclo lítico, llamado así por la lisis o destrucción de la célula huésped que permite la liberación de los nuevos virus (Figura 1).



**Figura 1. Ciclos de vida de los bacteriófagos.** El ciclo de vida lítico comienza con la adsorción del fago a una bacteria y la inyección del genoma del fago. Usando la maquinaria celular del huésped, los genes del fago se transcriben a ARN y se traducen en proteínas, mientras que el genoma del fago se replica. Este proceso culmina con el ensamblaje de nuevos viriones y la lisis de la célula bacteriana, liberándolos al medio. En el ciclo lisogénico, tras la inyección del genoma, éste se integra en el ADN de la bacteria. En este estado, el genoma viral —denominado profago— se replica junto con el material genético del huésped a medida que la célula se divide. Bajo ciertas condiciones, el profago puede activarse y reingresar al ciclo lítico.

Sin embargo, existe otro ciclo de vida importante de los fagos, denominado ciclo lisogénico (Figura 1). Todos los fagos pueden llevar a cabo el ciclo lítico, pero solo algunos, conocidos como fagos temperados, son capaces de entrar en el ciclo lisogénico. En este ciclo, los fagos no producen inmediatamente nuevas cápsidas. En su lugar, su ADN se integra en el genoma de la bacteria huésped. Este ADN integrado, llamado profago, puede permanecer en estado latente durante múltiples generaciones bacterianas. Cada vez que la bacteria se divide, replica también el ADN del fago junto con su propio material genético.

Con el tiempo, diversas señales ambientales pueden activar al profago. Entre estas señales se incluyen cambios en la disponibilidad de nutrientes, aumentos en la densidad bacteriana o daños en el ADN. Cuando esto ocurre, el ADN vírico se escinde del genoma bacteriano y el fago reingresa al ciclo lítico. A partir de ese momento, el genoma del fago se replica, sus genes se transcriben a ARN mensajero (ARNm) y se traducen en proteínas; posteriormente, se ensamblan nuevas cápsidas y los fagos son liberados al romper (lisis) la célula bacteriana.



**Figura 2. Tipos de bacteriófagos.** Aunque los fagos presentan una gran diversidad de formas y tamaños en el suelo, algunos tipos son más abundantes que otros.

Los fagos son extremadamente abundantes en los suelos. Se estima que un solo gramo (aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de cucharadita) puede contener entre mil y mil millones de fagos ( $10^3$  a  $10^9$ ), dependiendo del ambiente. Esta enorme variabilidad refleja la diversidad de los microbiomas del suelo. Las características del suelo —como el tamaño de las partículas, el pH, la humedad y la temperatura— influyen en las comunidades bacterianas que habitan en él. Dado que los fagos dependen de estas bacterias para reproducirse, la diversidad bacteriana se traduce directamente en una gran diversidad de fagos.

Además, la presencia de plantas incrementa aún más esta diversidad, ya que aportan nutrientes y crean nichos favorables para el crecimiento bacteriano. Cuando las bacterias son más abundantes, los fagos que las infectan también encuentran mayores oportunidades para multiplicarse.

### 3. ¿Por qué los fagos son buenos agentes de biocontrol?

Los científicos han descubierto que los fagos pueden utilizarse para combatir enfermedades en diversas plantas, como patatas, tomates, cítricos, uvas, entre muchas otras. Varias características de su biología los convierten en agentes de biocontrol potencialmente eficaces y respetuosos con el medio ambiente.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

**Especificidad:** A diferencia de los antibióticos y los pesticidas químicos, que suelen afectar a un amplio espectro de microorganismos, los fagos tienen un rango de acción mucho más limitado. En general, solo pueden infectar a un número reducido de huéspedes. Sus proteínas de unión a receptores (RBP) reconocen específicamente a su huésped y no se adhieren a bacterias no relacionadas. De este modo, eliminan únicamente las bacterias diana, reduciendo el impacto sobre la microbiota nativa, que puede incluir microorganismos beneficiosos.

**Ausencia de efectos en eucariotas:** Los antibióticos y pesticidas químicos pueden resultar tóxicos para animales y plantas, lo que obliga a controlar cuidadosamente su uso. En cambio, los fagos no pueden infectar células humanas ni vegetales, lo que disminuye el riesgo de efectos secundarios negativos.

**Amplificación en el ambiente:** Cuando los fagos infectan a sus bacterias huésped, no solo las eliminan, sino que también se replican. Así, un solo fago puede generar múltiples descendientes capaces de infectar nuevas bacterias, lo que incrementa la eficacia del tratamiento y permite su persistencia en el ambiente mientras el huésped esté presente.

**Autolimitación:** Los fagos solo pueden multiplicarse en presencia de su huésped. Si las bacterias causantes de la enfermedad desaparecen, los fagos también disminuyen, lo que reduce el riesgo de que el tratamiento persista innecesariamente en el ambiente.

**Capacidad de evolución:** Uno de los principales problemas en el control de enfermedades bacterianas es la aparición de resistencias. Las bacterias pueden volverse resistentes a los tratamientos químicos, como los antibióticos. Sin embargo, los fagos también evolucionan: si las bacterias desarrollan resistencia frente a ellos, los fagos pueden adaptarse y recuperar su capacidad de infección.

**Ubicuidad:** Los fagos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y continuamente se aíslan nuevos tipos. Esto constituye un recurso valioso para el desarrollo de tratamientos basados en fagos.

A pesar de estas ventajas, también es importante considerar las posibles desventajas de su uso como agentes de biocontrol:

**Especificidad:** Un fago muy específico puede ser ineficaz si la bacteria causante de la enfermedad no es su huésped adecuado. Por ello, su aplicación requiere identificar con precisión la bacteria responsable, a diferencia de los antibióticos de amplio espectro.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

**Sensibilidad ambiental (autolimitación):** Los fagos pueden verse afectados por condiciones ambientales adversas, como temperaturas extremas, desecación o radiación ultravioleta. Esto puede reducir su supervivencia y limitar la eficacia del tratamiento.

**Evolución:** Aunque la capacidad evolutiva de los fagos puede ser beneficiosa, no es un proceso controlable. Un fago podría evolucionar hacia una menor virulencia. Por ejemplo, en el caso de la lisogenia, algunos fagos pueden coexistir con sus huéspedes sin destruirlos, lo que reduce su efectividad como agentes de control.

**Ubicuidad y coevolución:** Dado que los fagos están presentes en todos los ambientes, las bacterias han evolucionado junto a ellos durante millones de años, desarrollando mecanismos de defensa. Por ello, es necesario seleccionar cuidadosamente los fagos y diseñar estrategias de aplicación que tengan en cuenta esta dinámica evolutiva.

### 4. Coevolución entre fagos y bacterias

Como se mencionó anteriormente, los fagos son muy abundantes y diversos en ambientes como el suelo. Para las bacterias que habitan estos entornos, esto supone un desafío constante. Deben evitar, evadir o defenderse de los fagos que pueden infectarlas y provocar su muerte, lo que ejerce una fuerte presión selectiva que impulsa su evolución. Es probable que esta dinámica evolutiva haya estado presente desde la aparición misma de los fagos. Podemos analizar esta carrera evolutiva entre fagos y bacterias mediante el análisis de sus genomas.

Desde el punto de vista bacteriano, una de las evidencias de la importancia de los fagos en su evolución es la presencia de sistemas de defensa en sus genomas. Estos sistemas consisten en genes que codifican proteínas capaces de atacar o neutralizar a los fagos. La mayoría de las bacterias poseen múltiples mecanismos de defensa, lo que indica que disponer de un repertorio diverso ha sido clave para su supervivencia. Además, estos sistemas tienen gran relevancia para los seres humanos, ya que muchos se han convertido en herramientas fundamentales en biotecnología. Algunos han revolucionado la ingeniería genética y están abriendo nuevas vías para mejorar la salud y el bienestar social. Un ejemplo destacado es CRISPR, conocido por sus aplicaciones en edición genética, que funciona como un sistema de defensa bacteriano capaz de destruir el ADN de los fagos. Cada día se descubren nuevos sistemas, que emplean diversas estrategias para atacar el material genético de estos virus.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

Por otra parte, los genomas bacterianos también contienen abundantes secuencias derivadas de fagos. Así, algunos fagos pueden integrar su material genético en el genoma bacteriano mediante un proceso denominado lisogenia. Aunque estos fagos lisogénicos pueden reactivarse y entrar nuevamente en el ciclo lítico, otros permanecen como profagos durante largos periodos o incluso han perdido la capacidad de escindirse. La mayoría de los genomas bacterianos albergan numerosas regiones de profagos, que constituyen un registro genético de infecciones pasadas.

La carrera evolutiva también es evidente en los genomas de los fagos. Así como las bacterias desarrollan sistemas de defensa, los fagos han evolucionado mecanismos de contraataque, conocidos como sistemas anti-defensa, que les permiten evadir estas barreras e infectar con éxito. De hecho, algunos fagos han adquirido (“robado”) sistemas de defensa bacterianos y los utilizan contra sus propios huéspedes.

### **Impacto en la sostenibilidad del biocontrol basado en fagos**

El uso de fagos en biocontrol podría representar una alternativa sostenible y respetuosa con el medio ambiente frente a los pesticidas químicos. Es probable que los fagos resulten menos perjudiciales para el entorno, la microbiota del suelo y los trabajadores agrícolas. Además, podrían favorecer prácticas agrícolas más sostenibles, al tiempo que ofrecen estrategias adaptativas para combatir enfermedades relevantes en los cultivos.

### **Actividades de participación para estudiantes**

- Ver un video para aprender más sobre los virus, incluidos los fagos. El video también está disponible en inglés y portugués (los enlaces se encuentran en la descripción del video original).

- o ¿Qué similitudes existen entre los fagos y los virus que infectan animales o plantas? ¿Y qué diferencias presentan?

- o El video menciona que el uso de virus para controlar plagas puede tener consecuencias negativas para el ecosistema. ¿Cuáles podrían ser algunas desventajas del uso de fagos como herramienta de biocontrol?

- o “Viruses (Updated)” de Amoeba Sisters en YouTube:  
<https://www.youtube.com/watch?v=8FqITslU22s>

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

- Visualizar la infección por fagos mediante un simulador de epidemias. Ajusta la configuración para representar bacterias en distintos entornos. Esta herramienta fue diseñada originalmente para modelar epidemias humanas, por lo que algunas variables pueden interpretarse de forma diferente. Por ejemplo, “*village*” podría entenderse como “densidad bacteriana”. El simulador no es compatible con Internet Explorer 8, pero funciona en dispositivos móviles.

- o ¿Qué representa cada uno de los parámetros ajustables en el contexto de la infección por fagos?

- o ¿Qué variables puedes modificar para que los fagos infecten a las bacterias con mayor rapidez?

- o ¿Qué variables puedes ajustar para mejorar la protección de las bacterias?

- o ¿Cómo diseñarías un método de biocontrol más eficaz?

- o Epidemic Simulator, de Tachyondecay:

- <https://tachyondecay.github.io/epidemic-simulator/>

- **Diseñar y construir tus propios fagos:** Los estudiantes pueden diseñar sus propios fagos y poner a prueba su capacidad de unirse a distintos tipos de bacterias utilizando materiales como cinta adhesiva, hilo, palillos, limpiapipas, entre otros. En lugar de plantear como objetivo que los fagos se unan a todos los modelos de “bacterias”, estos pueden clasificarse en dos categorías: bacterias beneficiosas y bacterias perjudiciales. El reto consiste en diseñar fagos que se adhieran únicamente a las bacterias dañinas, evitando afectar a las bacterias beneficiosas. Se recomienda ajustar el nivel de dificultad de la actividad según la edad de los estudiantes.

- o ¿Por qué los fagos se adhieren solo a ciertas bacterias y no a otras? ¿Cómo influye esto en su replicación?

- o ¿De qué manera pueden las bacterias protegerse frente a la adhesión de los fagos? ¿Cómo podrían los fagos superar estos mecanismos de defensa?

- o En la naturaleza, los fagos son muy diversos, y distintos fagos no relacionados pueden infectar una misma bacteria. Elige dos modelos de fagos diferentes de esta actividad que se unan a la misma “bacteria”. ¿En qué se diferencian sus formas de interacción con el modelo bacteriano?

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

o Bacteriophage Builder Challenge, desarrollado por el laboratorio del Dr. Alvarez en la Universidad de Rice, con la tutoría de Pingfeng Yu y la guía de Christina Crawford: <https://www.teachengineering.org/makerchallenges/view/rice2-2501-bacteriophage-virus-bacteria-builder-challenge>

- **Profundizar en la investigación sobre fagos:** Para grupos que dispongan de tiempo y recursos, se recomienda consultar el programa HHMI Science Education Alliance–Phage Hunters Advancing Genomics and Evolutionary Science (SEA-PHAGES). Estos programas suelen estar dirigidos a estudiantes de secundaria y de colegios comunitarios en Estados Unidos; sin embargo, sus recursos están disponibles públicamente en línea. En ellos, los estudiantes aíslan nuevos fagos a partir de muestras de suelo y los caracterizan en función del tiempo y los recursos disponibles. Dependiendo del huésped bacteriano empleado, estas actividades pueden realizarse en un entorno de nivel de bioseguridad BSL-1. Los aspectos de seguridad deben coordinarse con la institución correspondiente.

- o Página principal de SEA-PHAGES: <https://seaphages.org/>

- o Guía de descubrimiento de SEA-PHAGES: <https://discoveryguide.seaphages.org/>

### Lectura adicional

#### Historia de la investigación sobre fagos

<https://asm.org/articles/2022/august/phage-therapy-past-present-and-future>

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3442826/>

*Importancia de los fagos en el microbioma de los suelos*

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11065364/>

*Experimentos de biocontrol con fagos (revision)*

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5247434/>

### Glosario

**ADN** – Material genético utilizado por la mayoría de los organismos para almacenar la información necesaria para su funcionamiento y reproducción.

**ARN** – Molécula biológica similar al ADN. Generalmente participa en la expresión de la información genética para la producción de proteínas. Sin embargo, algunos virus utilizan ARN como su principal material genético.

## Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

**Biocontrol** – Uso de un organismo para eliminar o limitar a otro, generalmente una plaga o un agente causante de enfermedades que se desea controlar.

**Cápside** – “Cuerpo” del fago. Está formada por proteínas y actúa como una cubierta protectora que rodea su material genético.

**Ciclo lítico** – Proceso mediante el cual un fago se replica dentro de una célula huésped y finalmente la rompe (lisis) para liberar nuevas partículas virales.

**Defensa contra fagos (sistema de defensa contra fagos)** – Mecanismo utilizado por las bacterias para detectar y destruir fagos invasores. Suele estar compuesto por uno o varios genes que producen proteínas capaces de reconocer componentes del fago (como su material genético o sus proteínas) y neutralizarlos, o incluso inducir la muerte de la bacteria para evitar la propagación del virus.

**Fago** – Virus que infecta bacterias.

**Genoma** – Conjunto completo de genes y material genético necesario para que un organismo funcione y se replique. Puede estar formado por ADN o ARN.

**Huésped** – Organismo que sirve de entorno para otro organismo parasitario. El parásito obtiene de él energía y nutrientes.

**Lisis** – Ruptura de una célula que provoca la liberación de su contenido. En el caso de los fagos, es el proceso mediante el cual, tras replicarse, el virus rompe la célula bacteriana y se libera al entorno.

**Lisogenia** – Proceso en el que un fago, en lugar de destruir la célula huésped, integra su genoma en el de esta y permanece allí, replicándose junto con la bacteria a medida que crece y se divide.

**Parásito** – Organismo que vive en o sobre otro organismo y depende de él para su nutrición y protección, causando generalmente algún tipo de daño.

**Proteína** – Molécula grande formada por aminoácidos que desempeña múltiples funciones dentro de la célula: puede formar estructuras, transportar sustancias, catalizar reacciones químicas o permitir la comunicación con el entorno.

**Proteína de unión a receptores (RBP)** – Proteínas de los fagos que se adhieren a moléculas específicas en la superficie de las bacterias huésped. Este es el primer paso en el proceso de infección.