

Recibido: 02.02.2019 | Aceptado: 05.03.2019

Palabras clave: Bicapa, biomembranas, citoesqueleto, fosfolípidos y rafts.

# Bacteriófagos: un tratamiento alternativo contra la caries



**JUAN MANUEL MENDOZA MENDÉZ**

*manueluaslp5@gmail.com*

**MAURICIO COMAS GARCÍA**

**SARAY ARANDA ROMO**

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA, UASLP

El año pasado escribimos en *Universitarios Potosinos* (Mendoza, J. M., Romo, S. A. y Santacruz, H. D., 2018) sobre el descubrimiento de la bacteria *Streptococcus dentisani*, la cual protege contra la caries, y remarcamos su importancia como parte del consorcio bacteriano de la cavidad oral. Cabe recordar que un consorcio bacteriano es una comunidad de diferentes tipos de bacterias, altamente regulado, en donde se establecen relaciones simbióticas entre sus miembros.

La caries es una enfermedad oral cuya etología se centra en un desbalance de la comunidad bacteriana debido al incremento de las bacterias productoras de ácidos, las cuales llevan a una desmineralización del diente y a una disminución de las bacterias capaces de neutralizar dichos ácidos.

Más allá, dentro de la placa dentobacteriana y de la saliva, existe otro conjunto de microorganismos que combate a las bacterias de la caries, que disminuye el riesgo de desarrollarla y aumenta los organismos beneficiosos para la salud oral. Estos microorganismos son de naturaleza vírica, es decir, son virus. Aquellos que infectan sólo a bacterias son conocidos con el nombre de bacteriófagos, pero para comprender su naturaleza y, por tanto, su importancia en el establecimiento de una microbiota oral en equilibrio —eubiosis, que hace referencia al estado de salud oral donde un conjunto de microorganismos favorecen la salud— o en desequilibrio —disbiosis, que sucede cuando hay una pérdida del balance entre los microorganismos responsables de la salud, permitiendo que aquellos patógenos desarrollen la enfermedad— es necesario responder las siguientes preguntas.

### ¿Qué son los virus?

Son partículas extremadamente pequeñas formadas por una estructura proteica denominada cápside, que contiene la información mínima necesaria para poder llevar a cabo un ciclo infeccioso. En algunos casos contiene proteínas que sobresalen de la cápside, las cuales reconocen receptores específicos en la membrana que recubre a las células. Una vez reconocido

este sitio, se ancla a él y desencadena una serie de señales secundarias, lo que provoca la inserción del material genómico —sea ADN o ARN— dentro de la célula. En este punto pueden darse dos escenarios: el ciclo lítico o el ciclo lisogénico.

El ciclo lítico consiste en la replicación inmediata de los genes del virus usando enzimas virales y del huésped. Una vez que se multiplican dentro del citoplasma, el genoma viral es empaquetado dentro de las cápsides; cuando se han replicado suficientes copias, la célula explota y muere.

El ciclo lisogénico consiste en la replicación tardía de los genes, ya que éstos se acoplan al ADN de la célula huésped y se mantienen en un estado latente, sin replicarse. Posteriormente, los genes se nutren de las enzimas de la célula huésped, lo que favorece su multiplicación y asegura su presencia cada que la célula se divide. En algún momento, ciertas condiciones celulares —como el estrés— provocan que sean expresados. Esto da lugar a la producción de las proteínas y del genoma viral, lo que produce partículas infecciosas que provocan la muerte de la célula por medio de la lisis celular, en donde se expulsa el contenido al espacio extracelular y se permite infectar otras células.

Cuando esto sucede, el virus puede producir más de 100 copias de sí mismo en cada infección exitosa. Además, aprovecha la cercanía entre las células para infectar más rápido, esto provoca una muerte exponencial de células, lo que genera daños al huésped y compromete su salud.

No obstante, los bacteriófagos no causan daño al huésped que contiene a la bacteria blanca, esto se debe a que, a diferencia de las bacterias, los bacteriófagos no infectan células humanas. De hecho, su infectividad está restringida a un número muy reducido de especies bacterianas, por lo que podemos inferir que son seguros para el ser humano y para otras bacterias que no sean patogénicas para éste.

### ¿Qué es un bacteriófago?

Los bacteriófagos —o fagos— son virus cuya naturaleza les permite infectar bacterias al reconocer sitios específicos en su pared celular. El conjunto de estas bacterias forman un biofilm —o biopelícula—, conformado por proteínas y polisacáridos, lo que facilita su comunicación y supervivencia; además, los protege de agentes externos como los antibióticos, que dificultan su eliminación.

Fueron descritos por primera vez en 1896 por el bacteriólogo inglés Ernest Hanbury, cuando se supo de pequeñas partículas que erradicaban una bacteria denominada *Vibrio cholerae*, la cual se encontraba en el agua de los ríos de la India. En 1915 Frederick Twort descubrió agentes minúsculos que inhibían el crecimiento bacteriano en cultivos. Desafortunadamente, con la Primera Guerra Mundial y el recorte de presupuesto, abandonó su investigación. Fue hasta 1917 que Felix d'Herelle descubrió que existía un agente extraído de las aguas residuales, que prevenía la aparición de enfermedades diarreicas —como la disentería— e incluso llegó a tratar exitosamente a un joven con estos organismos.

Actualmente, se vive un combate desfavorable contra infecciones por medio de la antibioticoterapia (la cual consiste en la administración de antibióticos con el fin de controlar o erradicar una infección bacteriana), pues las bacterias resistentes a los antibióticos han dado lugar a un nuevo espectro de patógenos. Los fallos en el tratamiento contra éstas han obligado a los profesionales a buscar nuevas alternativas para el control de infecciones, pero es más rápida la adaptación de las bacterias que el requerido para el desarrollo y producción de antibióticos.

Sin embargo, en el caso de los fagos, éstos penetran en la biopelícula únicamente en búsqueda de bacterias patógenas en las que depositan su contenido genómico, lo que asegura su destrucción y disminuye la incidencia de enfermedades, evitando así la nueva formación de la biopelícula, la recolonización de bacterias y, por lo tanto, la necesidad de un tratamiento antibiótico; ya que el efecto lítico de los fagos no se ve inhibido por genes de resistencia a antibióticos, éstos podrían ser una alternativa a la antibioticoterapia.

En otras áreas, el uso tópico de fagos ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de enfermedades de la piel. En estudios realizados en la piel de gallina, por ejemplo, se reportó una disminución de *Salmonella* y *Campylobacter*, al igual que el fago que infecta a *K. pneumoniae* presentó mayor actividad antibacteriana que la miel y el aloe. Incluso hay evidencia sobre sus efectos en la otitis media, pues su administración por el conducto auditivo



## En la placa dentobacteriana y la saliva hay microorganismos que combaten las bacterias de la caries



tuvo efecto sobre la bacteria patógena, *P. aeruginosa*. También, se ha descrito el efecto del fago PH15 para el combate de la bacteria *S. gordonii* asociada con la endocarditis, transportado a través de lesiones en el tejido oral.

### **Bacteriófagos en la cavidad oral vs. patógenos de la caries**

A pesar de que la caries es resultado de la interacción de un consorcio de bacterias con su entorno, lo que dificulta un tratamiento específico, resultados recientes han demostrado que existen fagos en la cavidad oral que regulan el crecimiento de patógenos. Se sabe que existen por lo menos de 10<sup>8</sup> a 10<sup>10</sup> partículas virales por mililitro de saliva humana y por gramo de placa dental; la lista de fagos aislados de la cavidad oral incluye combate a bacterias como *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Neisseria*, *Streptococcus*, *Treponema*, entre otros.

De estas bacterias, el *Streptococcus mutans* está asociado con el desarrollo de la caries; la evidencia data de 1982, cuando Masako Higuchi describió el fago lisogénico PK1, dirigido únicamente a este agente patógeno. Posteriormente, en 1988 Edward Armau describió los fagos líticos para *S. mutans* y *S. sobrinus*. En 1993, Allan Delisle concluyó que, de los experimentos realizados, 6 de 19 aislados clínicos de *S. mutans* fueron sensibles e inhibidos en la presencia del fago M102, lo que confirma el principio de infección: un bacteriófago infecta a una sola cepa bacteriana. En 2015, Marion Dalmasso cultivó la bacteria *S. mutans* en caldo y en saliva artificial con uno por ciento de glucosa y con

extracto del fago APCM01; las evaluaciones mostraron una curva de muerte de la bacteria en ambos casos, lo que confirma la capacidad inhibitoria del fago APCM01.

### ¿Por qué la caries sigue siendo un problema de salud pública?

Actualmente, el tratamiento de la caries se basa en la remineralización del esmalte perdido mediante la colocación de sustancias que vuelvan a mineralizar ese diente. Dentro de las sustancias más utilizadas para ello está el flúor, un mineral natural que se encuentra en el agua y los alimentos; sin embargo, existen controversias sobre su utilización debido a la toxicidad que tiene. Si no es posible lograr la remineralización del diente, el tratamiento recomendado es la remoción del tejido cariado y la colocación de una restauración a base de resina, que depende de la extensión de la lesión.

Si bien el estado de mineralización de los dientes es un factor que condiciona la gravedad de la caries, no es la etiología real; el origen del problema es una multiplicación descontrolada de patógenos orales que acidifican el medio por la falta de higiene y el consumo de carbohidratos. Por más remineralizado que esté un diente, si las condiciones inadecuadas persisten, terminará por romper la integridad de este, provocando caries.

Por tal motivo, es necesario considerar a la fagoterapia como una alternativa eficaz que combata a la raíz del problema, pues mediante la utilización de bacteriófagos podrían eliminarse a las bacterias acidúricas selectivamente, lo

cual favorecería la multiplicación de las benéficas, logrando recuperar el equilibrio de la microbiota oral; de esta forma no existiría una desmineralización del diente.

Por ello, es importante la continua investigación sobre los fagos; si bien ya existen avances al respecto, los estudios publicados sólo se basan en ensayos de laboratorio sin una aplicación clínica.

Actualmente, nuestro laboratorio ha abierto una línea de investigación sobre bacteriófagos, la cual se encuentra en el proceso de recolección de muestras salivales, así como de muestras de distintas fuentes acuíferas para la identificación, caracterización y aislamiento de nuevos fagos que permitan su utilización en ensayos clínicos para evaluar su efecto benéfico en la eliminación de la caries dental. **UP**



**JUAN MANUEL  
MENDOZA MÉNDEZ**

Es licenciado en enfermería y actualmente realiza una maestría en la Facultad de Estomatología de la UASLP.



#### Referencias bibliográficas:

- Armau, E., Bousque, J. L., Boue, D., y Tiraby, G. (1988). Isolation of lytic bacteriophages for *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Journal of Dental Research*, 67, p. 121.
- Dalmasso, M., de Haas, E., Neve, H., Strain, R., Cousin, F. J., Stockdale, S. R. . . y Hill, C. (2015). Isolation of a Novel Phage with Activity against *Streptococcus mutans* Biofilms. *PLoS One*, 10(9), e0138651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138651>
- Delisle, A. L. y Rostkowski, C. A. (1993). Lytic bacteriophages of *Streptococcus mutans*. *Current microbiology*, 27(3), pp. 163-167.
- Méndez, J. M. M., Romo, S. A. y Santacruz, H. D. L. (2018). *Streptococcus dentisani*, ¿el protagonista de la salud oral del futuro? *Universitarios Potosinos*, 14(219), pp. 22-25.
- Qadir, M. I., Mobeen, T., y Masood, A. (2018). Phage therapy: progress in pharmacokinetics. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(1). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000117093>