

5.1 Terapia fágica en agricultura y en la industria alimentaria

Slide number and content:

1) Esta parte se centra en la aplicación de bacteriófagos como agentes antibacterianos en la agricultura y la industria alimentaria.

2) En primer lugar, vamos a discutir por qué existe una necesidad urgente de encontrar agentes antibacterianos alternativos en estas industrias.

En 2050, se espera que la población mundial llegue a más de 9 mil millones de personas. Obviamente, esto resultará en una mayor demanda de alimentos.

Hasta un 10% de la producción mundial de alimentos se pierde debido a las enfermedades bacterianas de las plantas. La prevención o el tratamiento de estas podría ser una solución para satisfacer parcialmente las crecientes demandas de alimentos en el futuro.

Estas fotos muestran algunos ejemplos de enfermedades de los cultivos. Cada enfermedad es causada específicamente por una especie bacteriana, como *Agrobacterium radiobacter* biovar 1, que causa la agalla de la corona en el tomate o *Xanthomonas campestris* pathovar *campestris*, que causa la podredumbre negra de la col.

Actualmente, la única opción para limitar el impacto de una infección bacteriana es tomar medidas preventivas, como aplicar una rotación de cultivos diversa o eliminar inmediatamente cualquier planta sintomática del campo o invernadero para limitar la propagación bacteriana. Sin embargo, debido a la permanencia bacteriana en el suelo o en los residuos vegetales, no es realista que se vayan a reducir las contaminaciones bacterianas sólo con estas medidas.

Tradicionalmente, los químicos basados en cobre como el sulfato de cobre o el óxido de cobre se utilizaron para erradicar una infección, pero ya no están permitidos, ya que son de amplio espectro y por lo tanto pueden matar todas las bacterias en el suelo. Además, cualquier resto de residuos de cobre sería perjudicial para el medio ambiente. Los antibióticos podrían ser una posible solución, pero no están permitidos porque todos los cultivos entran al final en la cadena alimenticia y esto podría contribuir a extender la resistencia bacteriana a los antibióticos.

3) Después de la cosecha, una gran cantidad de alimentos todavía se estropean debido al deterioro bacteriano. Por ejemplo, la podredumbre de verduras como tomate y pimiento es producida por especies de *Erwinia* o la descomposición de pollo u otras carnes se debe a *Pseudomonas fluorescens*. Este deterioro da lugar a cambios no deseables en las características sensoriales de los alimentos, haciéndolo inaceptable para el consumo humano.

Generalmente, no se permite a ningún antibiótico para prevenir estas contaminaciones por la misma razón mencionada anteriormente. Por lo tanto, se podrían añadir ciertos conservantes químicos para aumentar la vida útil de los productos alimenticios. Sin embargo, los consumidores cada vez demandan más productos sostenibles que estén libres de contaminantes y de calidad aceptable sin el uso de los conservantes artificiales.

Incluso con otros métodos de conservación y buenas prácticas de fabricación, control de la calidad e higiene, todavía se pierde el 25% del total de alimentos producidos cada año debido al deterioro microbiano. Por lo tanto, los conservantes alternativos siguen siendo cruciales para ayudar significativamente a satisfacer las crecientes demandas de alimentos.

- 4) Además del impacto de las bacterias en la industria alimentaria en términos de deterioro de los alimentos, la contaminación microbiana de alimentos con ciertas bacterias patógenas también puede representar una seria amenaza para la salud y el bienestar. Ejemplos de estos son las intoxicaciones alimentarias causada por *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes* o *Escherichia coli* O157: H7. Se estimó en 2011 que aproximadamente 48 millones de casos de intoxicación alimentaria ocurren cada año sólo en los Estados Unidos, de los cuales 128.000 resultan en hospitalización y 3.000 incluso acaban con la muerte del paciente.

Debe quedar claro ahora que existe una necesidad urgente de buscar agente antibacteriano alternativos para reducir las pérdidas de cosechas, el deterioro de los alimentos y la intoxicación alimentaria.

- 5) La aplicación de bacteriófagos estrictamente líticos como biopesticidas, conservantes de alimentos o agente bioterapéuticos es una alternativa válida y biológicamente sostenible. Como resultado de la infección del fago lítico, las bacterias hospedadoras lisan y liberarán nuevos fagos, que pueden infectar a las bacterias restantes.

La terapia fágica tiene varias ventajas sobre los plaguicidas químicos convencionales, conservantes y terapéuticos. En primer lugar, los fagos son ecológicos y respetuosos con el medio ambiente, ya que son biodegradables. Además, los fagos se amplifican en su hospedador y como paso final destruyen al hospedador para liberar su progenie. Este efecto de auto-amplificación es una enorme ventaja sobre otros métodos, ya que se necesitará un número menor de aplicaciones. Además, los fagos son muy selectivos frente a las bacterias o patógenas a tratar. Esto es una ventaja, puesto que el fago no tendrá ningún efecto sobre el cultivo tratado, sobre otras bacterias inofensivas del suelo inofensivas o sobre por ejemplo bacterias probióticas presentes y necesarias en el alimento que se quiere tratar. Sin embargo, esta alta especificidad también puede ser una desventaja, ya que un fago podría ser tan específico que sólo infecta a un cierto subconjunto de cepas de la bacteria, dejando así intacta parte de las cepas presentes. Para resolver este problema y para cubrir una especie bacteriana completa, se utilizan cócteles fágicos de diversos fagos, cada uno de los cuales tiene un rango de hospedador diferente. El uso de diferentes fagos también reduce el rápido desarrollo de bacterias resistentes a los mismos. Por último, pero no menos importante, un cóctel de fagos es económicamente rentable para el fabricante, ya que es más barato de producir que los plaguicidas convencionales o conservantes.

- 6) Ahora vamos a ver algunos ejemplos de las aplicaciones de la terapia fágica en la agricultura y en la industria alimentaria.

En los últimos años, se han publicado varios estudios sobre el uso de fagos como biopesticidas contra una serie de importantes patógenos bacterianos de plantas, como *Dickeya*, *Ralstonia*, *Xanthomonas* y *Pseudomonas*, con muchos resultados muy prometedores. Si deseas saber más sobre estos estudios, puedes encontrar todas las referencias en esta tabla.

Es importante decir que aunque las propiedades de infección de un determinado fago pueden parecer tener un gran potencial en estudios *in vitro*, esto no necesariamente se traduce en un gran potencial de biocontrol en el campo, por lo que los ensayos en campo o en invernadero son muy importantes para esta investigación. Una vez que estos ensayos muestran una reducción significativa de plantas sintomáticas después de la administración de fagos, el producto de fago puede ser registrado y aprobado como biopesticida por las autoridades responsables.

- 7) Sólo unos pocos biopesticidas basados en fagos han llegado al mercado hasta el momento. El primero de ellos es AgriPhage, un biopesticida de la empresa OmniLytics, con sede en los Estados Unidos, registrado en 2006. Estos dos cócteles de fagos son específicos para *Xanthomonas campestris* pathovar *vesicatoria* o *Pseudomonas syringae* pathovar *tomato* y previenen y controlan la mancha bacteriana de plantas de tomate y de pimiento.

Una empresa húngara Enviroinvest fue la segunda empresa en registrar su biopesticida. Erwiphage controla el tizón bacteriano de los manzanos y es específico para *Erwinia amylovora*.

Ambos productos fágicos son productos líquidos concentrados que tienen que ser diluidos en el agua de riego y luego se pueden pulverizar sobre las plantas en los invernaderos o campos. Dado que los fagos son sensibles a los rayos UV, la aplicación debe hacerse varias veces por semana, preferiblemente por la noche o antes del amanecer.

- 8) En la industria alimentaria también existe un gran potencial para el uso de fagos como antibacterianos naturales para controlar patógenos alimentarios y bacterias alterantes en las diferentes etapas de producción: desde la descontaminación del ganado hasta el saneamiento de equipos y superficies de contacto en granjas y en la industria, bioterapéutica en carnes crudas y productos frescos, y también como conservantes naturales en los alimentos para extender la vida útil del producto.

En los últimos años, se han publicado una variedad de estudios que demuestran los beneficios potenciales de los fagos para controlar y erradicar organismos alterantes y bacterias patógenas de la industria alimentaria. Para ello, me gusta recurrir a dos artículos de revisión, el de Goodridge y Bisha y el de Endersen y colegas que se enumeran en la diapositiva de referencias.

- 9) Como conservantes para prolongar la vida útil del alimento, actualmente sólo hay un producto en el mercado, que es producido por una empresa escocesa, APS biocontrol. Desarrollaron la solución de lavado basada en fagos "Biolyse" para los tubérculos de

patata. Biolyse se rocía sobre los tubérculos antes del envasado y se utiliza para la prevención de la enfermedad de la podredumbre blanda, causada por *Enterobacteriaceae* como *Pectobacterium* durante el almacenamiento.

10) El potencial bioterapéutico natural de los fagos contra las enfermedades transmitidas por los alimentos está bien reconocido en todo el mundo. En 2006, se logró un hito importante con la aprobación del primer producto basado en fagos ListShield para controlar *Listeria monocytogenes* en productos cárnicos y avícolas. Este producto, que también es líquido y que puede ser rociado en los alimentos, es producido por la empresa Intralytix ubicada en EE.UU.

Por el momento, Intralytix tiene dos productos fágicos más que han sido aprobados por la FDA y están disponibles en el mercado: SalmoFresh para controlar *Salmonella* en aves de corral, pescado, mariscos y frutas y verduras frescas y procesadas y EcoShield para controlar *E. coli* O157:H7 en carne roja que está destinada a la molienda.

Muy recientemente, un cuarto producto, ShigaShield, ha recibido el estatus de GRAS por la FDA, para controlar especies de *Shigella* patógenas en productos alimenticios.

En los Países Bajos, la empresa Microeos, también produjo dos productos fágicos aprobados bajo la marca PhageGuard, que pueden aplicarse en alimentos listos para el consumo para evitar intoxicación alimentaria. PhageGuard Listex combate *Listeria* mientras que PhageGuard S, previamente marcado como Salmonex, ataca *Salmonella*, ambos sin afectar el sabor, el olor o la textura.

Todos estos ejemplos confirman que el uso de fagos es ahora completamente aceptable en la agricultura y la industria alimentaria y allana el camino para la aprobación de más productos basados en fagos en un futuro próximo.