

Biopelículas bacterianas: fortalezas microbianas que los fagos y sus enzimas están listos para derribar

Bacterial biofilms: microbial fortresses and the phages-enzymes arsenal ready to overcome them

Urquiza Ramírez Daniela de Jesús¹, Fuentes Ulloa Diana Berenice¹, Martínez Palacios Cruz Eugenia¹, Martínez Pacheco José Leonardo¹, Reyes Cortes Ruth¹

¹Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato; Guanajuato capital, 36050.

reyes.ruth@ugto.mx¹

Resumen

En nuestro cuerpo -esto incluye desde un diente- y en diversos entornos – como en los centros de salud- existen comunidades bacterianas altamente organizadas denominadas biopelículas. Estas estructuras, formadas por conjuntos de bacterias adheridas a superficies variadas y protegidas por una matriz gelatinosa, representan una de las mayores barreras en el tratamiento de las infecciones crónicas. Mientras los antibióticos tradicionales luchan sin mucho éxito por penetrar estas fortalezas microbianas, la ciencia ha empezado a buscar en la naturaleza nuevas estrategias: los virus bacteriófagos, enemigos naturales de las bacterias. Junto con ellos, unas potentes enzimas llamadas endolisinas y depolimerasas están mostrando una capacidad notable para romper las defensas de las biopelículas. En este artículo exploraremos qué son las biopelículas, por qué son tan difíciles de erradicar y cómo estos virus microscópicos y sus componentes estructurales podrían revolucionar el tratamiento de las infecciones persistentes.

Palabras clave: biopelículas; bacteriófagos; enzimas líticas, multirresistencia.

¿Que son las biopelículas bacterianas?

Las biopelículas son comunidades de bacterias que viven agregados y rodeados por una matriz extracelular protectora (Figura 1) conformada por proteínas diversas, DNA extracelular y exopolisacáridos (EPS) que las bacterias producen [1].

Generalmente, las biopelículas se forman como una estrategia de supervivencia, adaptación, protección, comunicación y resistencia de las bacterias a diferentes condiciones ambientales poco favorables para su desarrollo. Estas biopelículas pueden formarse en lugares comunes como la placa dental, o en contextos médicos en los pulmones de personas con fibrosis quística, en heridas crónicas, prótesis infectadas, lentes de contacto, catéteres urinarios, en diversos dispositivos médicos e inclusive en el interior de tuberías. En estas situaciones las infecciones pueden volverse crónicas, recurrentes y altamente resistentes al tratamiento convencional [2-3].

¿Por qué las biopelículas se consideran unas fortalezas bacterianas?

Las bacterias al desarrollarse en forma de biopelícula ya no se comportan como células aisladas. Una vez agregadas modifican su metabolismo. Es decir, las bacterias empiezan a “hablarse” entre sí usando señales químicas -en un proceso llamado *Quorum sensing*-. Esta comunicación les permite saber cuándo hay suficientes bacterias vecinas para actuar en grupo. Cuando la población es lo suficientemente grande, se coordinan para construir la biopelícula, que funciona como una “fortaleza”. [4]. Ahora pueden crear uniones estables, lo que dificulta su eliminación y, por lo tanto, mejora la supervivencia del microorganismo patógeno. Dentro de la matriz, los microorganismos pueden ciclar y reciclar nutrientes, lo que favorece su crecimiento y su persistencia. En este estado existe una tasa alta de transferencia horizontal de genes, lo que permite el intercambio de material genético entre diferentes microorganismos de la misma especie o de especies diferentes (en el caso de biopelículas mixtas) [4]. Este intercambio puede conducir a la rápida adquisición de características nuevas que permiten a la comunidad que constituye la biopelícula adaptarse a las condiciones

ambientales fluctuantes, como resultado: pueden volverse hasta 1000 veces más resistente a los antibióticos que las bacterias en estado libre [5]; tolerar condiciones adversas como cambios de pH y ocultarse del sistema inmune, entre otros [6].

La adquisición de estas nuevas características propicia que los tratamientos convencionales como el uso de antibióticos fracasen y que los médicos se vean obligados a realizar cirugías para eliminar el punto de infección, en el caso de los dispositivos infectados. Dando como resultado aumentos significativos en los costos de tratamiento, considerables riesgos quirúrgicos para el paciente y una recuperación lenta y prolongada [3].

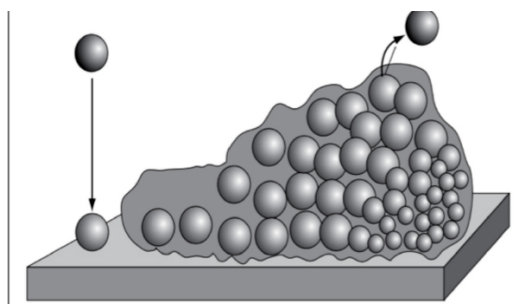


Figura 1. Crecimiento bacteriano en biopelícula

Bacteriófagos: virus especializados para combatir las fortalezas bacterianas.

Los bacteriófagos o también llamados fagos son virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Estas entidades biológicas han sido estudiadas como alternativa terapéutica inclusive antes del descubrimiento de los antibióticos [7]. Los fagos líticos reconocen a una bacteria específica y se adhieren a su superficie, inyectan su material genético y utilizan la maquinaria de la bacteria para multiplicarse. Finalmente, destruyen a su célula huésped mediante un proceso denominado lisis celular [8].

El uso de fagos en comparación con los antibióticos representa diversas ventajas. Una de sus mayores ventajas es su especificidad, ya que cada fago reconoce e infecta solo a determinadas cepas bacterianas. Esto es de gran importancia, ya que significa que no destruyen a las bacterias benéficas que constituyen la microbiota natural de los individuos, a diferencia de muchos antibióticos de amplio espectro que tienen a eliminar microorganismos patógenos y no patógenos [9].

Actualmente, se ha reanimado el interés por el estudio de los fagos para el tratamiento de enfermedades bacterianas, debido al surgimiento alarmante de bacterias resistentes a una gran cantidad de antibióticos inclusive aquellos de última generación [8]. En la actualidad existe evidencia científica de casos clínicos exitosos contra infecciones ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* en dispositivos de asistencia ventricular [10] y de prótesis contaminadas con *Staphylococcus aureus* [11].

Enzimas líticas: armas moleculares para romper las murallas bacterianas

Endolisinas

Es importante resaltar que los fagos no solo destruyen a las bacterias directamente. Muchos fagos presentan enzimas altamente especializadas llamadas endolisinas y holinas. Las endolisinas degradan la pared celular bacteriana desde el interior, lo cual facilita su ruptura y muerte. Este proceso de lisis ocurre en tres pasos fundamentales: en primer lugar, las holinas se acumulan y oligomerizan en la membrana citoplasmática de la bacteria; posteriormente, estas proteínas forman poros que permiten el paso de las endolisinas al espacio periplásmico. Una vez allí, las endolisinas hidrolizan el peptidoglicano (PG), debilitando la pared celular. Finalmente, un complejo proteico denominado espanina Rz-Rz1 desestabiliza la membrana externa, completando así la lisis bacteriana [12].

La estructura de las endolisinas varía dependiendo del tipo de fago y del hospedador bacteriano. Las endolisinas provenientes de fagos que infectan Gram positivas suelen presentar una arquitectura modular, generalmente con una organización dimérica compuesta por un dominio catalítico enzimáticamente activo (EAD) y un dominio de unión a la pared celular (CBD). Existen varios tipos de EAD, clasificados según el tipo

de enlace que degradan en el peptidoglicano (muramidasa, glucosaminidasas, amidasa, endopeptidasas, entre otros), y diversos tipos de CBD, algunos capaces de reconocer estructuras muy específicas, incluso a nivel de serotipo bacteriano [12].

Cuando estas enzimas se purifican y se aplican pueden actuar como potentes antimicrobianos sobre bacterias Gram positivas, incluso en ausencia del fago [12].

Una de las mayores ventajas de las endolisinas radica en su especificidad, lo que permite atacar patógenos sin afectar la microbiota. Además, presentan una baja tasa de generación de resistencia bacteriana, ya que actúan sobre estructuras esenciales y altamente conservadas.

Aunque mucha de la evidencia hace referencia a la eficacia de las endolisinas sobre Gram positivos existen estudios de éxito en Gram negativas. Un ejemplo, es el estudio sobre *Vibrio parahaemolyticus*, un importante patógeno Gram negativo que provoca infecciones gastrointestinales presente en mariscos crudos. Además, su importancia radica en la resistencia a los antimicrobianos que presenta. En este estudio se cuenta con la endolisina KF2_Lys procedente del fago vB_VpaP_KF2. Esta enzima mostró una actividad lítica significativa incluso sin la necesidad de permeabilizar la membrana externa de la bacteria, lo cual es poco común. Además, KF_2Lys presentó una mayor eficiencia en comparación contra otras endolisinas reportadas contra el mismo patógeno y mantuvo su actividad en distintas condiciones de temperatura, pH e incluso contra varias cepas del género *Vibrio*. Con lo cual se resalta el potencial de las endolisinas como agentes antimicrobianos para el control de patógenos, incluso sobre aquellos microorganismos patógenos Gram negativos [13]

Depolimerasas

Otras enzimas producidas por fagos son las depolimerasas. Estas enzimas son capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular de las cuales se rodean las bacterias al agruparse como biopelículas, esto incluye los polisacáridos capsulares (CPS) y los lipopolisacáridos (LPS). Actualmente se ha demostrado que estas enzimas se encuentran como componentes estructurales del virión, formando parte principalmente de las fimbrias caudales o las placas basales [14]

Las depolimerasas se clasifican funcionalmente en dos grandes grupos: 1. Las hidrolasas, que rompen enlaces glucosídicos o peptídicos mediante reacciones de hidrólisis (sialidasas, levanasas, xilidasas, ramonidasas, peptidasas) y 2. Las liasas, que cortan enlaces mediante mecanismos de eliminación (principalmente son de 2 tipos alginato liasas, peptina liasas) [14]

La principal función biológica de las depolimerasas es facilitar el acceso del fago a los receptores específicos en la superficie de las bacterias, así como facilitar el movimiento de los virus sobre todo dentro de la fortaleza compleja de la biopelícula [14]. Esto es, abrir un camino para que los fagos penetren con mayor eficiencia la matriz extracelular hasta hacer contacto con su célula blanco y puedan completar su ciclo de replicación y llegar hasta la lisis celular. Al mismo tiempo, al degradar la matriz también es posible abrir camino a los antibióticos para estos no se topan con la muralla de EPS y logren atravesar la estructura hasta llegar a las bacterias metabólicamente activas y ejercer su acción (Figura 2). Las depolimerasas han demostrado eliminar las biopelículas maduras de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* [15].

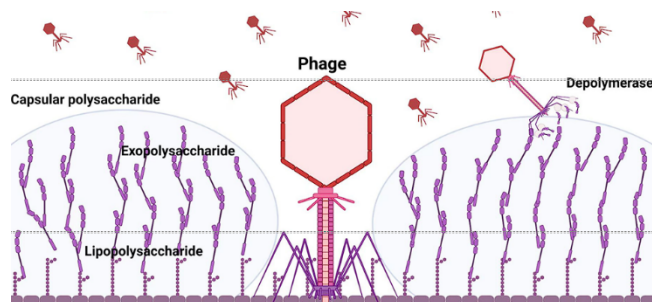


Figura 2. Acción de la depolimerasa sobre la matriz de exopolisacáridos. Tomada de Nazir A, et al., (2023) Phage-derived depolymerase: Its possible role for secondary bacterial infections in COVID-19 Patients. *Microorganisms*. 7;11(2):424.

Terapia combinada: un enfoque estratégico en acción

Una de las líneas de investigación más prometedoras en el tratamiento de biopelículas es el uso combinado de fagos, enzimas líticas (endolisinas o depolimerasas) y antibióticos. Cada uno atacando a las bacterias o a la biopelícula desde diferentes frentes estratégicos. Es decir, las enzimas depolimerasas rompen la matriz protectora lo que facilita el acceso tanto de antibióticos como del fago completo o de las endolisinas para que estos puedan ejercer la acción que destruirá a las bacterias [16].

En un estudio preclínico, la aplicación de la endolisina MR-10 junto con el antibiótico minociclina logro eliminar la biopelícula de *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA). Esta sinergia permite reducir la dosis necesaria del antibiótico y con ello lograr tener el efecto de la eliminación de la bacteria sin los efectos secundarios [17].

Las herramientas de biología molecular y la ingeniería genética permiten obtener ya sea endolisinas o depolimerasas recombinantes para estudiar su efectividad sobre las biopelículas. Un ejemplo que se destaca es el estudio de la combinación de la endolisina LysK con la depolimerasa DA7 que ha demostrado ser eficiente en la degradación de biopelículas de *S. aureus* más eficientemente que cuando se aplican de manera independiente [18]. Así mismo ha sido posible crear endolisinas quiméricas de amplio espectro como la LysSYL, capaces de eliminar bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, tal cual se presenta en una biopelícula mixta [18].

Otro enfoque interesante consiste en usar depolimerasas para degradar la matriz extracelular inclusive antes de aplicar los fagos. En un modelo de biopelícula mixtas el uso de enzimas depolimerasas permitió que los fagos fueran más eficientes para infectar a las bacterias que se encuentran escondidas dentro la matriz densa, mejorando la eficacia de los fagos hasta en un 80% [19,20]

Desafíos y perspectiva clínica

Aunque la fagoterapia y las enzimas líticas han mostrado resultados prometedores su aplicación clínica enfrenta varios desafíos. Uno de los principales es que al ser los fagos entidades biológicas altamente específicos y variables dificulta su estandarización. Por lo que cada infección puede requerir de un coctel personalizado de fagos y/o enzimas, lo que entra en conflicto con los modelos tradicionales generalizados de aprobación farmacológica [21].

Otras preocupaciones se enfocan en la respuesta inmune del paciente tanto a las enzimas líticas como al propio virus lo que podría neutralizar su efecto tras exposiciones repetidas [22].

Finalmente, aún hay una gran escasez de ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso generalizado, los cuales permitirían determinar su seguridad, eficacia y farmacocinética, por lo cual es importante continuar y plantear este tipo de ensayos.

Conclusión

Las biopelículas bacterianas representan uno de los mayores desafíos clínicos en la lucha contra las infecciones crónicas y resistentes a los antibióticos. Su capacidad para proteger a las bacterias del sistema inmune, de los antibióticos y de cualquier otra estrategia alternativa de tratamiento convierte a estos micro ecosistemas en verdaderas fortalezas biológicas. Afortunadamente, el uso de bacteriófagos y de sus enzimas líticas en combinación con otras agentes microbicidas han mostrado eficiencia para atravesar estas murallas biológicas.

Aunque existen obstáculos regulatorios, técnicos y clínicos, el potencial de estas terapias es muy claro. El avance de la investigación microbiología y la biología sintética apuntan a un futuro donde tanto los fagos como sus enzimas podrían integrarse de forma personalizada y convertirse en elementos principales no solo para tratar infecciones difíciles, sino también para prevenir complicaciones en cirugías, implantes y en pacientes inmunocomprometidos.

Es claro que la batalla contra las biopelículas continua, pero hoy en día podemos decir con evidencia científica que tenemos identificadas estrategias de éxito para luchar contra estas fortalezas biológicas.

Bibliografía/Referencias

- [1] Ortega-Peña, A., et al. (2018). Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 75(2), 79–88. <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000012>.
- [2] Lasa, I., et al., (2005). Biofilms bacterianos e infección. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), 163-175. Recuperado en 24 de junio de 2025, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300002&lng=es&tlng=es.
- [3] Bamford, N. C., et al., (2023). Microbial Primer: An introduction to biofilms - what they are, why they form and their impact on built and natural environments. *Microbiology (Reading, England)*, 169(8), 001338. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001338>
- [4] Mitra, A. (2024). Combatting biofilm-mediated infections in clinical settings by targeting quorum sensing. *Cell Surface*, 12, 100133. <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2024.100133>
- [5] Li Y., et al., (2020). Mechanisms and control measures of mature biofilm resistance to antimicrobial agents in the clinical context. *ACS Omega*, 5(36), 22684–22690. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02294>.
- [6] Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). *Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria*. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276–301. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux010>
- [7] Abedon, S. T. et al., (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 1(2), 66–85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- [8] Ioannou, P. et al., (2023). Bacteriophages in infectious diseases and beyond: A narrative review. *Antibiotics*, 12(6), 1012. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061012>
- [9] Kortright, K. E. et al. (2019). Phage Therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 219–232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>
- [10] Racenis, K. et al., (2023). Successful bacteriophage-antibiotic combination therapy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* left ventricular assist device driveline infection. *Viruses*, 15(5), 1210. <https://doi.org/10.3390/v15051210>
- [11] Eiselt, V. A. et al., (2024) Phage therapy in prosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*: A literature review. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 14(2), 75–85. <https://doi.org/10.1556/1886.2024.00010>
- [12] Schmelcher, M., et al., (2012). Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiology*, 7(10), 1147–1171. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.97>
- [13] Lim, J. A. et al., (2020) Characterization of a novel endolysin from bacteriophage infecting *Vibrio parahaemolyticus*, vB_VpaP_KF2. *Applied Biological Chemistry*, 63(40). <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00523-z>
- [14] Pires, D. P., et al., (2016). Bacteriophage-encoded depolymerases: Their diversity and biotechnological applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(5), 2141–2151. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7247-0>
- [15] Hua Y. et al., (2022) Characterization and functional studies of a novel depolymerase against K19-type *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 878800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.878800>
- [16] Zhang, Y. et al., (2024) Phage-encoded depolymerases and endolysins as prospective strategies to combat multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Biological Macromolecules*. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146159>.
- [17] Chopra S. et al., (2015) Potential of sequential treatment with minocycline and *S. aureus* specific phage lysin in eradication of MRSA biofilms: an in vitro study. *Appl Microbiol Biotechnol*. 99(7):3201-10. doi: 10.1007/s00253-015-6460-1.
- [18] Liu H, et al., (2024) LysSYL: A broad-spectrum phage endolysin targeting *Staphylococcus* species and

eradicating *S. aureus* biofilms. *Microbial Cell Factories*, 23(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02359-4>.

[19] Mgomi, F.C., et al., (2021). Bacteriophages: A weapon against mixed-species biofilms in the food processing environment. *Journal of Applied Microbiology*, 133(4), 2107–2121. <https://doi.org/10.1111/jam.15421>

[20] Topka-Bielecka, G., et al., (2021). Bacteriophage-derived depolymerases against bacterial biofilm. *Antibiotics*, 10(2), 175. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020175>

[21] Pirnay J.P. et al., (2011) The phage therapy paradigm: prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharm Res.* 28(4):934-7. doi: 10.1007/s11095-010-0313-5. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21063753.

[22] Berkson, J. D., et al. (2024). Phage-specific immunity impairs efficacy of bacteriophage targeting vancomycin resistant *Enterococcus* in a murine model. *Nature Communications*, 15, 2993. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47192-w>
Principio del formulario