

Editora Dra. Gislaine Fongaro

TENDÊNCIAS BIOTECNOLÓGICAS SUSTENTÁVEIS PARA FINS DE SAÚDE ÚNICA

**PROSPECÇÃO DE
MOLÉCULAS BIOATIVAS**

**PATÓGENOS VIRAIS
E PARASITÁRIOS**

**CULTIVO CELULAR
*IN VITRO***

CITOTOXICIDADE

**INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL**



Bioprospecção de bacteriófagos e suas interações no controle microbiano e nas resistências bacterianas

DOI: 10.56041/9786599841859-6

PILATI, Giulia V. T.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0001-9689-0279>

SOUSA, Amanda. K. F.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0003-27183129>

CADAMURO, Rafael. D.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0002-4096-9022>

ELOIS, Mariana A.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0002-4096-9022>

SAVI, Beatriz P.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0002-7948-6212>

PAVI, Catielen P.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0003-2986-6900>

JEMPIERRE, Yasmin F. S. H.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e
Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-00025805-9510>

SOUZA, Estêvão B.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e
Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0002-9278-4003>

DALLEPIANE, Felipe G.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Implantodontia, CCS/UFSC
<https://orcid.org/0000-0001-9677-9984>

TELL, Theo D.

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e
Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0001-9768-7512>

PESSI, Leonardo

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e
Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-0002-4253-7792>

FONGARO, Gislaine*

Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e
Parasitologia, CCB/UFSC
<https://orcid.org/0000-000155963320>

RESUMO

Os bacteriófagos, entidades replicativas dependentes de bactérias, realizam seu ciclo replicativo dentro dessas células hospedeiras. Desde sua descoberta, a utilização dos bacteriófagos foi inicialmente incentivada, porém, posteriormente, desestimulado, sobretudo devido à predominância do uso e comércio de biocontroladores químicos. Nos últimos anos, novas pesquisas têm demonstrado as aplicações biotecnológicas promissoras dos bacteriófagos, particularmente em relação ao biocontrole de bactérias patogênicas. A capacidade lítica de certos bacteriófagos, revela um potencial no biocontrole de bactérias patogênicas em diferentes matrizes. Por outro lado, a transferência horizontal de genes de resistência entre diferentes grupos bacterianos, mediada por bacteriófagos com capacidade lisogênica, enfatiza a necessidade da compreensão acerca dos fagos envolvidos e dos genes de resistência predominantes em diversas matrizes ambientais. A resistência bacteriana, quando não controlada adequadamente, pode ter repercussões significativas no âmbito de saúde única, afetando a saúde animal e humana e potencialmente circulando e contaminando o ambiente. Este capítulo oferece uma análise aprofundada desses tópicos, destacando a importância crítica da pesquisa e aplicação responsável dos bacteriófagos na busca por soluções biotecnológicas.

Palavras-chave: Ferramentas biotecnológicas. Biocontrole bacteriano. Genes de resistência a antimicrobianos. Transferência horizontal de genes.

INTRODUÇÃO

Os bacteriófagos ou fagos são vírus que infectam bactérias, sendo os organismos mais abundantes do mundo, com aproximadamente 10^{31} partículas existentes. Apesar de sua descoberta em 1917 por Félix d'Herelle, os bacteriófagos têm grande potencial em diversas aplicações, como terapia fágica, quebra de biofilmes, transporte de genes, desenvolvimento de vacinas, biocontrole alimentar e tratamento ambiental (Hussain et al., 2023; Strathdee et al., 2023).

A biotecnologia em constante evolução traz inovações promissoras, com os bacteriófagos se destacando como ferramentas versáteis na promoção da saúde única, sendo um campo de amplo interesse para pesquisa e desenvolvimento (Rogovski et al., 2021; Schenberg, 2010).

Assim, os bacteriófagos podem ser utilizados para o biocontrole de bactérias patogênicas em infecções nosocomiais, podendo ser utilizado em diversas vias e superfícies bióticas ou abióticas, sendo de extrema importância em situações que as terapias convencionais possuem pouca eficácia. Além do desenvolvimento de métodos de diagnóstico bacteriano, já que possuem especificidade e sensibilidade na detecção de bactérias patogênicas, agilizando o diagnósticos e tratamentos eficazes (D'Accolti et al., 2021; Poluri et al., 2021).

Os bacteriófagos têm potencial na produção de antígenos e vacinas, na biorremediação ambiental para melhorar a qualidade da água e do solo, e na regulação de microbiomas humanos e ambientais. Seu extenso potencial destaca a importância de estudos, abordagens e regulamentações para otimizar sua utilização biotecnológica (Guerin & Hill, 2020).

Além disso, os bacteriófagos são relevantes na produção de antígenos e vacinas mais específicas, na biorremediação para melhorar a qualidade da água e do solo, e na regulação dos microbiomas humanos e ambientais. Seu potencial terapêutico se destaca na luta contra patógenos resistentes a antibióticos, oferecendo alternativas eficazes de tratamento (Gordillo Altamirano et al., 2022; Oduor et al., 2020).

Outra aplicação promissora envolve o uso de fagos-display, que permite a identificação de fármacos peptídicos eficientes, com afinidade e especificidade para alvos específicos, sendo úteis no diagnóstico de tumores e doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (Saw & Song, 2019; Zhang et al., 2022).

Os bacteriófagos possuem a capacidade de serem facilmente conjugados ou geneticamente modificados (Peltomaa et al., 2016). A padronização do cultivo e purificação de bacteriófagos em laboratórios envolvidos na produção de bacteriófagos para a terapia fágica de acesso expandido pode desempenhar um papel fundamental na reintrodução da terapia fágica na medicina ocidental (Luong et al., 2020). No entanto, o uso de bacteriófagos no controle de doenças demanda um conhecimento minucioso de sua composição genética, devido à necessidade de compreender a estrutura genômica dos bacteriófagos, o que é essencial para garantir sua eficácia terapêutica e evitar potenciais efeitos adversos (Castillo & Middelboe, 2016).

Bactérias resistentes encontradas em reservatórios humanos, animais e ambientes têm o potencial de se espalhar local e globalmente. O resistoma, que representa a coleção de genes de resistência antimicrobiana (ARGs) em um ambiente específico, desempenha um papel crucial na disseminação da resistência. Muitos estudos se concentraram em patógenos altamente resistentes a medicamentos, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e outros, que foram identificados em diferentes reservatórios microbianos. A disseminação da resistência pode ocorrer de várias maneiras, incluindo a transmissão de ARGs em diferentes matrizes. Animais de produção também desempenham um papel na disseminação de ARGs, principalmente devido ao uso de antibióticos na agricultura. Ambientes poluídos, como aqueles contaminados com metais pesados, também contribuem para a resistência antimicrobiana. A interação entre diferentes ambientes, como hospitais e estações de tratamento de águas residuais, é crucial na disseminação de ARGs. Portanto, a compreensão dessas dinâmicas é essencial na gestão da resistência antimicrobiana, considerando a abordagem de Saúde Única, com os bacteriófagos desempenhando um papel fundamental na distribuição de genes de resistência entre diferentes grupos bacterianos e ambientes, afetando potencialmente a saúde humana e animal (Despotovic et al., 2023; Ngoi et al., 2021).

Este capítulo consiste em uma revisão abrangente da literatura, abordando o papel da bioprospecção de bacteriófagos, explorando suas interações no contexto do controle efetivo de microrganismos e no desenvolvimento da resistência bacteriana.

ATIVIDADES BIOTECNOLÓGICAS DE BACTERIÓFAGOS EM BIOCONTROLE

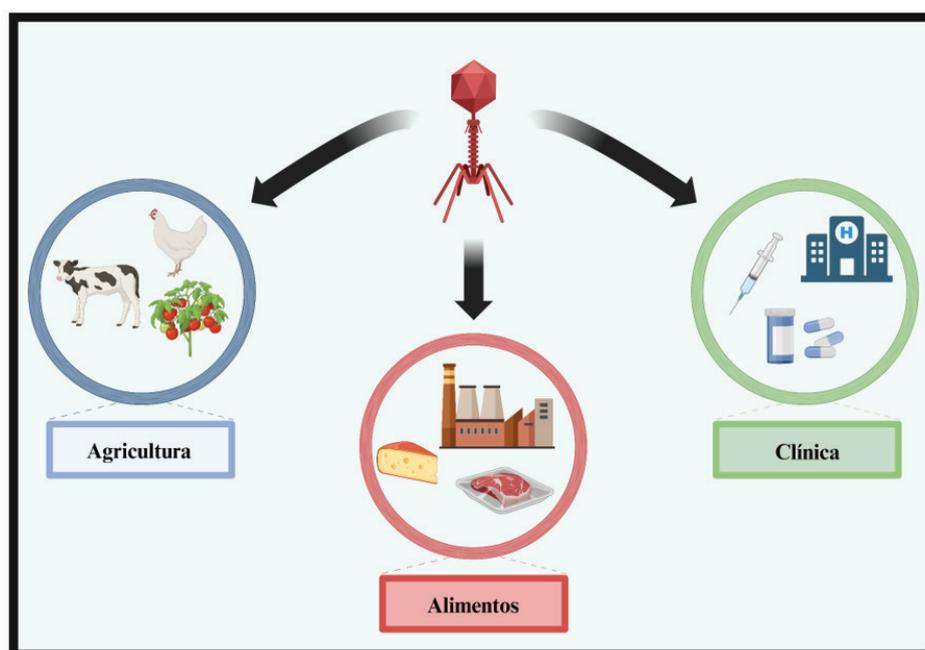
Os bacteriófagos têm grande potencial biotecnológico, em grande parte devido à sua notável especificidade na infecção de patógenos bacterianos. Características adicionais como coevolução com os hospedeiros, onde esses ajudam a preservar linhagens bacterianas, enquanto fagos resistentes ameaçam essas novas cepas bacterianas evidenciam esse potencial (Labrie et al., 2010). Os fagos também possuem enzimas capazes de remover componentes importantes e fatores de virulência das paredes celulares bacterianas (Klumpp et al., 2023).

O potencial biotecnológico dos fagos é observado a partir destas características do seu mecanismo de ação frente às bactérias hospedeiras. Neste sentido, a adsorção à bactéria é um dos eventos mais bem estudados, já que existem proteínas específicas originadas da cauda dos fagos que se ligam aos receptores presentes nas células bacterianas, denominadas *Receptor Binding Proteins* (RBPs), identificadas como fibras da cauda (TFs) ou espículas da cauda (TSPs) (Klumpp et al., 2023).

Inicialmente, a adsorção do fago ocorre através da ligação da RBP ao receptor bacteriano por um processo reversível. Como exemplo, o fago Enterobacteria T4 utiliza sua proteína de fibra da cauda denominada gp37, a qual tem sua conformação modificada para se ligar aos receptores da superfície bacteriana de *Escherichia coli*. Na segunda etapa, a ligação passa a ser irreversível, onde para o fago T4, a proteína gp12 liga-se aos lipopolissacarídeos da parede celular de *E. coli* e a contração da cauda injeta o material genético viral (Elois et al., 2023).

A aplicação dos fagos demonstra potencial em uma variedade de áreas, destacando-se os setores alimentar, agrícola e clínico, conforme será detalhadamente explorado nas seções subsequentes e ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Potenciais aplicações de bacteriófagos em biocontrole, nos setores de indústria agrícola, alimentícia e na clínica humana e veterinária.



A atividade antibacteriana inerente aos bacteriófagos é aplicada no controle da contaminação bacteriana em cultivos alimentares, superfícies (fômites), plantas, água e em diversas outras áreas (Bai et al., 2016; Jensen et al., 2015; Jones et al., 2007; Jun et al., 2016). Devido à crescente preocupação com a segurança alimentar e o desenvolvimento de resistência aos antibióticos, os bacteriófagos estão se tornando cada vez mais uma opção viável na preservação de alimentos (Kumar et al., 2020).

Com base nisso, diversos produtos baseados em bacteriófagos têm recebido aprovação na indústria de alimentos. Entre esses produtos estão o ListShield (Intralytix, Inc., Baltimore, MD, EUA), EcoShield (Intralytix), Listex P100 (Microcos Food Safety, Wageningen, Países Baixos) e SalmoFresh (Intralytix). Estes, consistem em coquetéis de bacteriófagos ou bacteriófagos de espécies individuais que visam bactérias específicas, como *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *L. monocytogenes* e *Salmonella sp.*, respectivamente (Sharma, 2013). Tais produtos à base de fagos são destinados à aplicação direta em alimentos, em especial queijos e carnes, devido aos riscos mínimos à saúde humana associados ao produto e efetividade como controladores de infecção bacteriana nos produtos (Sharma, 2013).

O reconhecimento da eficácia do uso de bacteriófagos como biocontroladores rendeu-lhes a possibilidade de aplicação em outros setores da indústria, como a agricultura. Assim, já são encontrados produtos disponíveis comercialmente, como formulações da Agriphage para infecções de *Xanthomonas campestris* em tomates, CUSTUS®YRS para o controle de *Yersinia ruckeri* na aquicultura, Biolyse®-PB para *Pectobacterium sp.* em batatas e Staphage Lysate (SPL)® para infecções de *Staphylococcus aureus* em cães (Liu et al., 2022; Obradovic et al., 2005; Solomon et al., 2016; Wagemans et al., 2022). No entanto, a disponibilidade e aprovação desses produtos variam conforme as regulamentações de cada país, o que significa que seu uso como agentes de biocontrole reconhecidos pode não necessariamente resultar em aprovação para comercialização em todas as nações.

Além do uso de bacteriófagos íntegros, o uso de endolisinas provenientes dos mesmos pode ser aplicado no controle de espécies bacterianas inibindo o crescimento bacteriano, têm apresentado resultados promissores na preservação de (García et al., 2010; H. Zhang et al., 2012). O uso de endolisinas possui vantagens em relação ao uso de bacteriófagos íntegros, como a dificuldade da regulação de produtos à base de vírus, potencial transferência de genes de resistência bacteriana, incertezas da atuação do sistema imune no produto e potencial adaptação bacteriana ao produto (Murray et al., 2021). Além disso, bactérias possuem maior dificuldade de adquirir resistência à endolisinas, já que estas atuam em alvos conservados do envoltório bacteriano (Fischetti, 2010). As endolisinas, têm capacidade de hidrolizar a parede bacteriana, facilitando a exposição do vírus no interior bacteriano, assim como holinas (*holin protein*), enzimas que realizam a formação de poros na membrana (Drulis-Kawa et al., 2012; Fan et al., 2013).

Porém, endolisinas possuem desvantagens em relação à característica proteica desses compostos, como baixa estabilidade à proteases e sensibilidade a alterações de pH (Murray et al., 2021). Apesar de contrapontos da farmacocinética, produtos a base de endolisinas já são

aprovados e comercializados para o biocontrole de infecções bacterianas, como Staphekt™ (Microes), produto a base de gel ou pomada contendo endolisinas de fagos contra infecções de *Staphylococcus aureus* (Totté et al., 2017).

O uso de bacteriófagos como agentes terapêuticos para tratar infecções bacterianas iniciou imediatamente após a descoberta dos fagos em 1915 por Twork e 1917 por d'Herelle e ganhou destaque nas primeiras décadas do século XX, mas gradualmente perdeu visibilidade com o advento dos antibióticos, especialmente a penicilina, até meados dos anos 40 (Egido et al., 2022). Por muitas décadas, a crença predominante era que os antibióticos eram preferíveis devido à sua capacidade de ação de amplo espectro, uma perspectiva que recebeu o respaldo das indústrias farmacêuticas, visto que criar um único produto eficaz contra múltiplos patógenos infecciosos era considerado vantajoso (Murray et al., 2021).

Porém, atualmente, com o crescente desafio da resistência bacteriana a antibióticos devido a mutações adquiridas por meio da transferência de genes, como a transdução e conjugação, e o papel de elementos genéticos móveis, o uso de bacteriófagos no tratamento de infecções ganhou destaque novamente (Aranaga et al., 2022).

Atualmente, um grupo de bactérias multirresistentes têm sido popularmente designado como ESKAPE e engloba os microrganismos *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.* Dessa forma, o uso de bacteriófagos poderia fornecer um efeito sinérgico aos tratamentos com antibióticos existentes para combater infecções desses patógenos (Moelling et al., 2018).

Bacteriófagos têm sido usados no tratamento de infecções, incluindo aquelas causadas por patógenos resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. No entanto, os resultados variam em ensaios clínicos, e existem desafios, como a potencial liberação de toxinas bacterianas após a lise do patógeno e a falta de conhecimento sobre a diversidade dos bacteriófagos, sua segurança e critérios de seleção adequados (Elois et al., 2023).

Com base na crescente utilização dos bacteriófagos para biocontrole nas áreas anteriormente apresentadas no capítulo, surge a necessidade do desenvolvimento de legislações para controle e qualidade dos bioprodutos. Geralmente, as regulamentações variam conforme o país e a finalidade do produto, sendo majoritariamente relacionadas à segurança alimentar e à proteção da saúde humana (Q. Yang et al., 2023).

Em casos de bioprodutos relacionados a área alimentar, as agências regulatórias, como a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos ou a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) na União Europeia, realizam esse tipo de regulamentação (Sharma, 2013). A terapia fágica foi regulamentada como medicamento pela Agência Europeia de Medicamentos em 2011, em países como Reino Unido, França e Bélgica; enquanto no caso da China, por exemplo, ocorre um processo de formação da regulamentação com base em tratamentos com regulamentações semelhantes, como aqueles relacionados a vacinas com vetores virais (Q. Yang et al., 2023).

Dessa forma, com base na crescente utilização dos fagos, incluindo a terapia fágica frente infecções por bactérias multirresistentes, o desenvolvimento de regulamentações

prezando a bioética é imprescindível para manter a segurança, equidade, transparência e proteção do meio ambiente, dos seres humanos e outros animais (Broncano-Lavado et al., 2021).

RESISTÊNCIA BACTERIANA E TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL CARREADA POR FAGOS NO ÂMBITO DE SAÚDE ÚNICA

Estima-se que cerca de 75% das doenças infecciosas humanas que emergiram ou re-emergiram nas últimas décadas são zoonóticas, ou seja, tiveram sua origem nos animais (McEwen & Collignon, 2018). O compartilhamento de doenças infecciosas entre humanos, animais e o ambiente impulsionou a colaboração na busca da saúde ideal para todos (Collignon, 2012). Baseado no conceito que a saúde humana é também a saúde animal e ambiental, a Saúde Única apresenta-se como uma abordagem interdisciplinar que reconhece a interconexão entre essas áreas e busca promover a prevenção e o controle de doença (McEwen & Collignon, 2018; Zinsstag et al., 2012).

Doenças zoonóticas podem ser causadas por vários agentes, incluindo vírus, bactérias, parasitas e fungos. Bactérias Gram-negativas e Gram-positivas podem ser zoonóticas (Rahman et al., 2020). O uso de antibióticos tem sido uma estratégia fundamental ao longo das décadas para o tratamento e controle de infecções bacterianas (Kittler et al., 2017).

A descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, no início do século XX foi por muito tempo pensada como a solução para o combate às doenças bacterianas na sociedade (Fleming, 1980). A descoberta do DNA como código genético teve um impacto significativo na comunidade científica. As variações genéticas nas populações, resultado de mutações, permitem que certos indivíduos ou cepas sobrevivam às mudanças ambientais. A introdução de antibióticos nas populações bacterianas aumenta a frequência de genes de resistência e a aptidão biológica (Kaplan, 2014).

Bactérias podem adquirir material genético por transferência horizontal, gerando novas variantes. Isso ocorre por transformação, conjugação ou transdução, na qual um bacteriófago transfere DNA não viral entre células hospedeiras bacterianas (Borodovich et al., 2022; von Wintersdorff et al., 2016).

Os bacteriófagos desempenham um papel importante na evolução e patogênese bacteriana, transferindo material genético entre diferentes cepas ou espécies bacterianas, por meio da transferência de material genético entre distintas cepas ou espécies bacterianas (Brüssow et al., 2004; Canchaya et al., 2003). Após a infecção de um hospedeiro, os bacteriófagos temperados apresentam a capacidade de integrar-se ao cromossomo do hospedeiro, permanecendo na forma de profagos até que sejam reativados sob condições específicas. Profagos que abrigam genes responsáveis pela codificação de toxinas e outros fatores de virulência têm a capacidade de induzir a chamada conversão lisogênica, que se configura como o meio mais evidente de contribuição para a patogênese bacteriana (Meng et al., 2022; Penadés et al., 2015)

A resistência antimicrobiana é um importante problema de saúde e o seu surgimento

e propagação são o resultado de uma interação complexa de múltiplos fatores interligados. Nesse contexto, diversos estudos foram conduzidos com o intuito de analisar o genoma de fagos isolados a partir de distintas matrizes (Quadro 1). Tais pesquisas evidenciaram que o papel dos bacteriófagos na disseminação de genes de resistência.

Quadro 1 - Genes de resistência a antimicrobianos veiculados por fagos em diferentes espécies bacterianas e matrizes.

Genes de resistência	Bactérias hospedeiras	Matriz	Referência
Genes de resistência à betalactâmicos (<i>blaTEM</i> , <i>blaCTX-M9</i>)	<i>Escherichia coli</i>	Esgoto urbano e amostras de rio	(Colomer-Lluch, Jofre, et al., 2011)
<i>mecA</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		
Genes de resistência à betalactâmicos (<i>blaTEM</i> , <i>blaOXA-1</i> , <i>blaCTX-M-1</i> , <i>blaCTX-M3</i> , <i>blaCTX-M-15</i> , <i>blaCTX-M-14</i>)	<i>Escherichia coli</i>	Amostras fecais coletadas de aves	(Al-Mustapha et al., 2023)
Genes de resistência à aminoglicosídeos (<i>aac(6)-Ib-cr</i> , <i>aph(3)-IIIa</i>)	N/A	Amostras fecais de granjas de frangos de corte e galinhas poedeiras	(Y. Yang et al., 2020)
<i>blaCTX-M</i>			
Genes de resistência à macrolídeos (<i>ermB</i> , <i>ermF</i>)			
<i>floR</i>			
<i>mcr-1</i>			
<i>qnrS</i>			
Genes de resistência à sulfonamidas (<i>sul1</i> , <i>sul2</i>)			
<i>vanA</i>			
<i>tetM</i>			
<i>int11</i>			
(Colomer-Lluch, Imamovic, et al., 2011)	<i>Escherichia coli</i>	Resíduos fecais de suínos, aves e bovinos	(Colomer-Lluch et al., 2011)
<i>mecA</i>			
Genes de resistência à tetraciclinas (<i>tet(44)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(Y)</i> , <i>tet(Q)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(36)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(32)</i> , <i>tet(X)</i> , <i>tetA(P)</i> , <i>tet(A)</i> , <i>tet(H)</i>)	N/A	Águas residuais	(Wang et al., 2018)
Genes de resistência à aminoglicosídeos (<i>aph(3)-III</i> , <i>aadA6</i> , <i>aadA1</i> , <i>ant(6)-Ia</i> , <i>aadE</i> , <i>aac(6)-IIa</i> , <i>strB</i> , <i>aac(6)aph(2'')</i> , <i>strA</i> , <i>aadA5</i> , <i>ant(6)Ib</i> , <i>aadA8b</i> , <i>aadA17</i> , <i>aph(3)-Ic</i>)			

Genes de resistência à macrolídeos (<i>mef(A)</i> , <i>mef(B)</i> , <i>erm(F)</i> , <i>msr(D)</i> , <i>lnu(C)</i> , <i>lnu(B)</i> , <i>ere(A)</i> , <i>erm(B)</i> , <i>erm(G)</i> , <i>srm(B)</i> , <i>erm(42)</i> , <i>car(A)</i> , <i>erm(X)</i> , <i>msr(E)</i> , <i>lnu(F)</i>)			
Genes de resistência à fenicolis (<i>floR</i> , <i>cat</i> , <i>optrA</i> , <i>catQ</i> , <i>cm1A1</i> , <i>cmx</i> , <i>catB3</i> , <i>fexA</i> , <i>cml</i> , <i>catB8</i> , <i>catP</i> , <i>cfr</i> , <i>catB2</i> , <i>cat(pC194)</i> , <i>catA2</i>)			
Genes de resistência à sulfonamidas (<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>sul3</i>)			
<i>qnrS</i>	<i>Escherichia coli</i>	Estações de tratamento de águas residuais	(Marti et al., 2014)
<i>blaSHV</i>			
Genes de resistência à tetraciclinas (<i>tetA</i> , <i>tetW</i>)	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Stenotrophomonas spp.</i> , <i>Salmonella Gallinarum</i> , <i>Shigella sonnei</i> e <i>Citrobacter sedlakii</i>	Solo, água, cama de aves, esgoto, lagoa	(Anand et al., 2016)
Genes de resistência à betalactâmicos (<i>blaOXA-2</i> , <i>blaTEM</i>)			
<i>tet(A)</i>	<i>Escherichia coli</i>	Carne de frango	(Shousha et al., 2015)
<i>aphA1</i>			
<i>blaTEM</i>			
<i>floR</i>			

A natureza ecológica da resistência antimicrobiana é um reflexo e uma consequência da interconectividade e da diversidade da vida no planeta (Robinson et al., 2016). Portanto, qualquer medida para combater esse problema precisa considerar não apenas a saúde humana e animal, mas também o meio ambiente. A abordagem conhecida como Saúde Única, oriunda do inglês *One Health*, reconhece as interconexões estabelecidas entre meio ambiente, bem como da saúde humana e animal e, portanto, se torna crucial para o enfrentamento da resistência antimicrobiana (Ryu et al., 2017).

As estratégias de mitigação voltadas às resistências antimicrobianas e ancoradas na abordagem de Saúde Única foram desenvolvidas pela OMS e outras agências internacionais como a FAO (Organização para a Alimentação e Agricultura) e a OIE (Organização Mundial da Saúde Animal), juntamente com outros países (WHO, 2015). Dentre estas estratégias, está o fortalecimento dos conhecimentos e evidências por meio de vigilância e pesquisa que se alinha integralmente com os trabalhos que buscam avaliar o papel dos fagos e a transferência horizontal de genes. Conforme discutido acima, a HGT mediada por fagos desempenha um papel crucial na disseminação de genes de resistência entre diferentes espécies bacterianas. Portanto, a vigilância e a investigação desses eventos são essenciais para identificação e prevenção da resistência antimicrobiana. Além de permitir a identificação de padrões emergentes de resistência antimicrobiana relevantes para humanos e animais, a vigilância

auxilia na avaliação da eficácia das estratégias adotadas para controlar esse problema (McEwen & Collignon, 2018).

REFERÊNCIAS

Al-Mustapha, A. I., Raufu, I. A., Ogundijo, O. A., Odetokun, I. A., Tiwari, A., Brouwer, M. S. M., Adetunji, V., & Heikinheimo, A. (2023). Antibiotic resistance genes, mobile elements, virulence genes, and phages in cultivated ESBL-producing *Escherichia coli* of poultry origin in Kwara State, North Central Nigeria. *International Journal of Food Microbiology*, 389, 110086. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110086>

Anand, T., Bera, B. Ch., Vaid, R. K., Barua, S., Riyesh, T., Virmani, N., Hussain, M., Singh, R. K., & Tripathi, B. N. (2016). Abundance of antibiotic resistance genes in environmental bacteriophages. *Journal of General Virology*, 97(12), 3458–3466. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000639>

Aranaga, C., Pantoja, L. D., Martínez, E. A., & Falco, A. (2022). Phage Therapy in the Era of Multidrug Resistance in Bacteria: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4577. <https://doi.org/10.3390/ijms23094577>

Bai, J., Kim, Y.-T., Ryu, S., & Lee, J.-H. (2016). Biocontrol and Rapid Detection of Food-Borne Pathogens Using Bacteriophages and Endolysins. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00474>

Borodovich, T., Shkoporov, A. N., Ross, R. P., & Hill, C. (2022). Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterology Report*, 10. <https://doi.org/10.1093/gastro/goac012>

Broncano-Lavado, A., Santamaría-Corral, G., Esteban, J., & García-Quintanilla, M. (2021). Advances in Bacteriophage Therapy against Relevant MultiDrug-Resistant Pathogens. *Antibiotics*, 10(6), 672. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060672>

Brüssow, H., Canchaya, C., & Hardt, W.-D. (2004). Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(3), 560–602. <https://doi.org/10.1128/MMBR.68.3.560-602.2004>

Canchaya, C., Fournous, G., Chibani-Chennoufi, S., Dillmann, M.-L., & Brüssow, H. (2003). Phage as agents of lateral gene transfer. *Current Opinion in Microbiology*, 6(4), 417–424. [https://doi.org/10.1016/S13695274\(03\)00086-9](https://doi.org/10.1016/S13695274(03)00086-9)

Castillo, D., & Middelboe, M. (2016). Genomic diversity of bacteriophages infecting the fish pathogen *Flavobacterium psychrophilum*. *FEMS Microbiology Letters*, 363(24), fnw272. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw272>

Collignon, P. (2012). The Importance of a One Health Approach to Preventing the Development and Spread of Antibiotic Resistance (p. 19–36). https://doi.org/10.1007/82_2012_224

Colomer-Lluch, M., Imamovic, L., Jofre, J., & Muniesa, M. (2011). Bacteriophages Carrying Antibiotic Resistance Genes in Fecal Waste from Cattle, Pigs, and Poultry. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(10), 4908–4911. <https://doi.org/10.1128/AAC.00535-11>

Colomer-Lluch, M., Jofre, J., & Muniesa, M. (2011). Antibiotic Resistance Genes in the

Bacteriophage DNA Fraction of Environmental Samples. *PLoS ONE*, 6(3), e17549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017549>

D'Accolti, M., Soffritti, I., Mazzacane, S., & Caselli, E. (2021). Bacteriophages as a Potential 360-Degree Pathogen Control Strategy. *Microorganisms*, 9(2), 261. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020261>

Despotovic, M., de Nies, L., Busi, S. B., & Wilmes, P. (2023). Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health. *Current Opinion in Microbiology*, 73, 102291. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102291>

Drulis-Kawa, Z., Majkowska-Skrobek, G., Maciejewska, B., Delattre, A.-S., & Lavigne, R. (2012). Learning from Bacteriophages - Advantages and Limitations of Phage and Phage-Encoded Protein Applications. *Current Protein and Peptide Science*, 13(8), 699–722. <https://doi.org/10.2174/138920312804871193>

Egido, J. E., Costa, A. R., Aparicio-Maldonado, C., Haas, P.-J., & Brouns, S. J. J. (2022). Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab048>

Elois, M. A., Silva, R. da, Pilati, G. V. T., Rodríguez-Lázaro, D., & Fongaro, G. (2023). Bacteriophages as Biotechnological Tools. *Viruses*, 15(2), 349. <https://doi.org/10.3390/v15020349>

Fan, X., Li, W., Zheng, F., & Xie, J. (2013). Bacteriophage Inspired Antibiotics Discovery against Infection Involved Biofilm. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 23(4), 317–326. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2013007717>

Fischetti, V. A. (2010). Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.002>

Fleming, A. (1980). Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* by Alexander Fleming, Reprinted from the *British Journal of Experimental Pathology* 10:226-236, 1929. *Reviews of infectious diseases*, 2(1), 129–139.

García, P., Martínez, B., Rodríguez, L., & Rodríguez, A. (2010). Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk. *International Journal of Food Microbiology*, 141(3), 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.029>

Gordillo Altamirano, F. L., Kostoulias, X., Subedi, D., Korneev, D., Peleg, A. Y., & Barr, J. J. (2022). Phage-antibiotic combination is a superior treatment against *Acinetobacter baumannii* in a preclinical study. *eBioMedicine*, 80, 104045. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104045>

Guerin, E., & Hill, C. (2020). Shining Light on Human Gut Bacteriophages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00481>

Hussain, W., Yang, X., Ullah, M., Wang, H., Aziz, A., Xu, F., Asif, M., Ullah, M. W., & Wang, S. (2023). Genetic engineering of bacteriophages: Key concepts, strategies, and applications. *Biotechnology Advances*, 64, 108116. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108116>

Jensen, K. C., Hair, B. B., Wienclaw, T. M., Murdock, M. H., Hatch, J. B., Trent, A. T., White, T. D., Haskell, K. J., & Berges, B. K. (2015). Isolation and Host Range of Bacteriophage

with Lytic Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Potential Use as a Fomite Decontaminant. *PLOS ONE*, 10(7), e0131714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131714>

Jones, J. B., Jackson, L. E., Balogh, B., Obradovic, A., Iriarte, F. B., & Momol, M. T. (2007). Bacteriophages for Plant Disease Control. *Annual Review of Phytopathology*, 45(1), 245–262. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto45.062806.094411>

Jun, J. W., Giri, S. S., Kim, H. J., Yun, S. K., Chi, C., Chai, J. Y., Lee, B. C., & Park, S. C. (2016). Bacteriophage application to control the contaminated water with *Shigella*. *Scientific Reports*, 6(1), 22636. <https://doi.org/10.1038/srep22636>

Kaplan, T. (2014). The Role of Horizontal Gene Transfer in Antibiotic Resistance. *Eukaryon*, 10, 80.

Kittler, S., Wittmann, J., Mengden, R. A. L. P., Klein, G., Rohde, C., & Lehnerr, H. (2017). The use of bacteriophages as One-Health approach to reduce multidrug-resistant bacteria. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 5, 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2016.06.001>

Klumpp, J., Dunne, M., & Loessner, M. J. (2023). A perfect fit: Bacteriophage receptor-binding proteins for diagnostic and therapeutic applications. *Current Opinion in Microbiology*, 71, 102240. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102240>

Kumar, S. B., Arnipalli, S. R., & Ziouzenkova, O. (2020). Antibiotics in Food Chain: The Consequences for Antibiotic Resistance. *Antibiotics*, 9(10), 688. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9100688>

Labrie, S. J., Samson, J. E., & Moineau, S. (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, 8(5), 317–327. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>

Liu, R., Han, G., Li, Z., Cun, S., Hao, B., Zhang, J., & Liu, X. (2022). Bacteriophage therapy in aquaculture: current status and future challenges. *Folia Microbiologica*, 67(4), 573–590. <https://doi.org/10.1007/s12223-022-00965-6>

Luong, T., Salabarria, A.-C., Edwards, R. A., & Roach, D. R. (2020). Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy. *Nature Protocols*, 15(9), 2867–2890. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0346-0>

Marti, E., Variatza, E., & Balcázar, J. L. (2014). Bacteriophages as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase and fluoroquinolone resistance genes in the environment. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(7), O456–O459. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12446>

McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. In *Antimicrobial Resistance in Bacteria from Livestock and Companion Animals* (p. 521–547). ASM Press. <https://doi.org/10.1128/9781555819804.ch25>

Meng, M., Li, Y., & Yao, H. (2022). Plasmid-Mediated Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Soil. *Antibiotics*, 11(4), 525. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040525>

Moelling, K., Broecker, F., & Willy, C. (2018). A Wake-Up Call: We Need Phage Therapy Now. *Viruses*, 10(12), 688. <https://doi.org/10.3390/v10120688>

Murray, E., Draper, L. A., Ross, R. P., & Hill, C. (2021). The Advantages and Challenges of Using Endolysins in a Clinical Setting. *Viruses*, 13(4), 680. <https://doi.org/10.3390/v13040680>

Ngoi, S. T., Chong, C. W., Ponnampalavanar, S. S. L. S., Tang, S. N., Idris, N., Abdul

Jabar, K., Gregory, M. J., Husain, T., & Teh, C. S. J. (2021). Genetic mechanisms and correlated risk factors of antimicrobial-resistant ESKAPEE pathogens isolated in a tertiary hospital in Malaysia. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 10(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-009365>

Obradovic, A., Jones, J. B., Momol, M. T., Olson, S. M., Jackson, L. E., Balogh, B., Guven, K., & Iriarte, F. B. (2005). Integration of Biological Control Agents and Systemic Acquired Resistance Inducers Against Bacterial Spot on Tomato. *Plant Disease*, 89(7), 712–716. <https://doi.org/10.1094/PD-89-0712>

Oduor, J. M. O., Kadija, E., Nyachio, A., Mureithi, M. W., & Skurnik, M. (2020). Bioprospecting Staphylococcus Phages with Therapeutic and Bio-Control Potential. *Viruses*, 12(2), 133. <https://doi.org/10.3390/v12020133>

Peltomaa, R., López-Perolio, I., Benito-Peña, E., Barderas, R., & Moreno-Bondi, M. C. (2016). Application of bacteriophages in sensor development. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(7), 1805–1828. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9087-2>

Penadés, J. R., Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Carpena, N., & Novick, R. P. (2015). Bacteriophage-mediated spread of bacterial virulence genes. *Current Opinion in Microbiology*, 23, 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.019>

Poluri, K. M., Sitthisak, S., Khairnar, K., & Czajkowski, R. (2021). Editorial: Bacteriophages Isolation From the Environment and Their Antimicrobial Therapeutic Potential. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.649334>

Rahman, Md. T., Sobur, Md. A., Islam, Md. S., Levy, S., Hossain, Md. J., El Zowalaty, M. E., Rahman, A. T., & Ashour, H. M. (2020). Zoonotic Diseases: Etiology, Impact, and Control. *Microorganisms*, 8(9), 1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091405>

Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., Hay, S. I., Jiwakanon, J., Kakkar, M., Kariuki, S., Laxminarayan, R., Lubroth, J., Magnusson, U., Thi Ngoc, P., Van Boeckel, T. P., & Woolhouse, M. E. J. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(7), 377–380. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw048>

Rogovski, P., Cadamuro, R. D., da Silva, R., de Souza, E. B., Bonatto, C., Viancelli, A., Michelon, W., Elmahdy, E. M., Treichel, H., Rodríguez-Lázaro, D., & Fongaro, G. (2021). Uses of Bacteriophages as Bacterial Control Tools and Environmental Safety Indicators. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.793135>

Ryu, S., Kim, B. I., Lim, J.-S., Tan, C. S., & Chun, B. C. (2017). One Health Perspectives on Emerging Public Health Threats. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 50(6), 411–414. <https://doi.org/10.3961/jpmp.17.097>

Saw, P. E., & Song, E.-W. (2019). Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy. *Protein & Cell*, 10(11), 787–807. <https://doi.org/10.1007/s13238-019-0639-7>

Schenberg, A. C. G. (2010). Biotecnologia e desenvolvimento sustentável. *Estudos Avançados*, 24(70), 07–17. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300002>

Sharma, M. (2013). Lytic bacteriophages. *Bacteriophage*, 3(2), e25518. <https://doi.org/10.4161/bact.25518>

Shousha, A., Awiwanont, N., Sofka, D., Smulders, F. J. M., Paulsen, P., Szostak, M. P., Humphrey, T., & Hilbert, F. (2015). Bacteriophages Isolated from Chicken Meat and the Horizontal Transfer of Antimicrobial Resistance Genes. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(14), 4600–4606. <https://doi.org/10.1128/AEM.00872-15>

Solomon, S. E. B., Farias, M. R. de, & Pimpão, C. T. (2016). Use of Staphylococcus aureus Phage Lysate Staphage Lysate (SPL)® for the Control of Recurrent Pyoderma Eczema in Dogs with Atopic Dermatitis. *Acta Scientiae Veterinariae*, 44(1), 7. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81103>

Strathdee, S. A., Hatfull, G. F., Mutalik, V. K., & Schooley, R. T. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 186(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017>

Totté, J. E. E., van Doorn, M. B., & Pasmans, S. G. M. A. (2017). Successful Treatment of Chronic Staphylococcus aureus-Related Dermatoses with the Topical Endolysin Staphfect SA.100: A Report of 3 Cases. *Case Reports in Dermatology*, 9(2), 19–25. <https://doi.org/10.1159/000473872>

von Wintersdorff, C. J. H., Penders, J., van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., van Alphen, L. B., Savelkoul, P. H. M., & Wolffs, P. F. G. (2016). Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>

Wagemans, J., Holtappels, D., Vainio, E., Rabiey, M., Marzachi, C., Herrero, S., Ravanbakhsh, M., Tebbe, C. C., Ogliastro, M., Ayllón, M. A., & Turina, M. (2022). Going Viral: Virus-Based Biological Control Agents for Plant Protection. *Annual Review of Phytopathology*, 60(1), 21–42. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-021621-114208>

Wang, M., Xiong, W., Liu, P., Xie, X., Zeng, J., Sun, Y., & Zeng, Z. (2018). Metagenomic Insights Into the Contribution of Phages to Antibiotic Resistance in Water Samples Related to Swine Feedlot Wastewater Treatment. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02474>

World Health Organization. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. www.paprika-annecy.com

Yang, Q., Le, S., Zhu, T., & Wu, N. (2023). Regulations of phage therapy across the world. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1250848>

Yang, Y., Xie, X., Tang, M., Liu, J., Tuo, H., Gu, J., Tang, Y., Lei, C., Wang, H., & Zhang, A. (2020). Exploring the profile of antimicrobial resistance genes harboring by bacteriophage in chicken feces. *Science of The Total Environment*, 700, 134446. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134446>

Zhang, H., Bao, H., Billington, C., Hudson, J. A., & Wang, R. (2012). Isolation and lytic activity of the *Listeria* bacteriophage endolysin LysZ5 against *Listeria monocytogenes* in soya milk. *Food Microbiology*, 31(1), 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2012.01.005>

Zhang, X., Zhang, X., Gao, H., & Qing, G. (2022). Phage display derived peptides for Alzheimer's disease therapy and diagnosis. *Theranostics*, 12(5), 2041–2062. <https://doi.org/10.7150/thno.68636>

Zinsstag, J., Meisser, A., Schelling, E., Bonfoh, B., & Tanner, M. (2012). From 'two medicines' to 'One Health' and beyond. *Onderstepoort J Vet Res*, 79(2). <https://doi.org/10.4102/ojvr.v79i2.492>