

Grupo de Infecciones bacterianas y terapias antimicrobianas (BIAT Group)

Eduard Torrents, Maria del Mar Cendra, Swapnil Sanmukh, Lucas Pedraz, Núria Blanco-Cabra, Laura Moya, Alba Rubio-Canalejas, Víctor Campo



Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Barcelona



Foto de grupo de izquierda a derecha: Alexandra Cunnanan, Alba Rubio-Canalejas, Swapnil Sanmukh, Lucas Pedraz, Domingo Marchan, Eduard Torrents, Núria Blanco-Cabra, Maria del Mar Cendra, Laura Moya, Berta Torrecilla.

Las enfermedades infecciosas constituyen un grave y persistente problema de salud pública. La aparición y prevalencia de cepas bacterianas multirresistentes a antibióticos (AMR) implora el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas. Además, existe una necesidad urgente de detectar infecciones bacterianas de manera rápida y fiable, y de entender los procesos de resistencia a antibióticos, infección y formación de biopelículas (biofilm).

El grupo de investigación, Infecciones bacterianas y terapias antimicrobianas (**BIAT Group**) (www.ibecbarcelona.eu/bactinf/ [@Torrentslab](http://www.torrentslab.eu/twitter), liderado por el Dr. Eduard Torrents está formado por dos investigadores postdoctorales, 5 estudiantes pre-doctorales y diferentes estudiantes de máster y de grado. El grupo arrancó su andadura en la Universidad de Estocolmo (Suecia) y, tras la concesión de un contrato de investigación Ramón y Cajal al Dr. Torrents (2008), se trasladó al Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), centro que recientemente ha recibido su segunda acreditación Centro de Excelencia Severo Ochoa por parte del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Nuestra actividad científica se centra en: (i) comprender el mecanismo molecular de las infecciones bacterianas y la formación de biopelículas, (ii) identificar, caracterizar y estudiar nuevas moléculas y dianas antimicrobianas y (iii) aplicar la bioingeniería y nanomedicina a la microbiología, desarrollando terapias antimicrobianas basadas en nanopartículas y sistemas de diagnóstico basados en tecnología lab-on-a-chip.

Nuestras líneas de investigación se resumen a continuación:

1 DESCIFRAR LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DURANTE LA FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS Y LA VIRULENCIA BACTERIANA, Y ENTENDER LA FISIOLÓGIA DE LAS BACTERIAS QUE CRECEN BAJO ESTAS CONDICIONES

Este objetivo busca comprender el papel de diferentes genes durante la formación de biofilm y el proceso de infección. Se subdivide en tres subobjetivos diferentes:

1.1) Estudiar diferentes genes involucrados en la síntesis del ADN bacteriano. Las **RiboNucleotidil Reductasas (RNR)** son enzimas vitales que catalizan la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, esenciales para la síntesis y reparación del ADN. Hasta el momento se han descrito tres clases de RNR: clase I (subdividida en Ia, Ib, Ic y Id), II y III. La distribución de las RNR que presentan los microorganismos es muy compleja, pudiéndose encontrar cualquier combinación de las diferentes RNR en un mismo genoma. Por ejemplo, en *Pseudomonas aeruginosa* encontramos RNR de clase I, II y III, lo que le confiere al microorganismo una gran ventaja adaptativa. Nuestro grupo de investigación ha elucidado los factores transcripcionales involucrados en la transcripción de las distintas clases de RNR en *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* durante el crecimiento en condiciones de laboratorio, formación de biofilm y el proceso de infección. Actualmente estudiamos cómo los reguladores transcripcionales AlgR, NrdR, FNR, ANR, DNR, NarL afectan a la transcripción de los genes que codifican las RNR.

1.2) Estudiar la variación entre aislados clínicos y las cepas de laboratorio de *Pseudomonas aeruginosa* dependiendo del nicho ecológico en el que crezcan. Recientemente hemos demostrado que las cepas bacterianas de laboratorio han sido mal utilizadas en todo el mundo, pues los aislados clínicos presentan una mayor diversidad en comparación con las cepas de laboratorio. Queremos comprender la base molecular de la regulación transcripcional en aislados clínicos y sus implicaciones en la virulencia y la formación de biopelículas para desarrollar tratamientos específicos y diseñar estrategias antibacterianas apropiadas para cada tipo de infección.

1.3) Explorar la dependencia entre perfiles transcripcionales y gradientes de concentración de oxígeno. En la compleja estructura 3D de biofilm, aparece un gradiente de concentración de oxígeno, por lo que la adaptación bacteriana es esencial para la maduración completa del biofilm y el establecimiento de una infección bacteriana crónica. Para este fin, hemos desarrollado un biorreactor similar a un quimiostato acoplado a un sistema de detección de oxígeno basado en un microsensar, capaz de caracterizar la expresión de genes en condiciones variables y controladas de oxígeno.

2 DESCUBRIR NUEVAS TERAPIAS ANTIMICROBIANAS EMPLEANDO TÉCNICAS DE NANOMEDICINA Y DISEÑO DE NANOPARTÍCULAS ENFOCADAS AL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CRÓNICAS

Muchos medicamentos antibacterianos disponibles actualmente no son efectivos contra las infecciones crónicas, pues no pueden penetrar en los biofilms bacterianos. El objetivo del grupo es mejorar las estrategias de liberación de antibióticos para combatir infecciones, por ejemplo, modificando nanopartículas (NP) para que degraden el biofilm y mejorar así la liberación de fármacos antibacterianos. Estamos desarrollando diversas NP (metálicas, sílice, dextrano, nanorrobots, grafeno, etc.) para combatir infecciones por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Mycobacterium* y sus respectivas biopelículas. También estamos desarrollando terapias específicas para biofilms en heridas (wound healing).

En colaboración con el Hospital de la Vall d'Hebrón estamos desarrollando terapias

basadas en el uso de NP junto con calor y/o electricidad para tratar infecciones bacterianas (dos patentes registradas).

Finalmente, estamos desarrollando una plataforma de microfluídica para analizar y tratar biopelículas bacterianas, lo que ayudará al tratamiento de infecciones bacterianas crónicas. Hemos desarrollado este dispositivo, en colaboración con el Prof. Samitier (IBEC), y gracias a la financiación del programa CaixaImpulse (La Caixa).

3 DESARROLLAR SISTEMAS DE CO-CULTIVO BACTERIANO EN FORMA DE BIOFILM

Hemos comenzado a desarrollar un sistema para co-cultivar diferentes especies bacterianas que imita las biopelículas formadas durante una infección pulmonar o un proceso de curación de heridas. Estos cultivos se combinan con células del epitelio pulmonar para cribar fármacos antibacterianos.

4 DESARROLLAR VACUNAS ANTIBACTERIANAS

Estamos desarrollando un nuevo método para engañar al sistema inmunitario y desencadenar una respuesta inmune protectora efectiva (tanto humoral como celular). Hemos seleccionado como prueba de concepto las infecciones causadas por *S. aureus* y *P. aeruginosa*, pero a priori, podría utilizarse con diversas patologías infecciosas o para prevenir el crecimiento y la acción de bacterias AMR. Este proyecto es en colaboración con el profesor Ruiz del grupo de Materiales nanoestructurados y funcionales (NONOSFUN-ICN2) del Instituto Catalán de Nanomedicina (ICN2) en un proyecto financiado por BIST-IGNITE.

5 IDENTIFICAR Y DETECTAR NUEVOS FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS. DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA PROBAR COMPUESTOS ANTIMICROBIANOS

Para superar la situación actual con las bacterias multirresistentes y las infecciones crónicas no tratables, es esencial centrarse en el descubrimiento y desarrollo de nuevas

moléculas antimicrobianas, antibiofilm y que tengan como diana diferentes componentes y enzimas bacterianos. Estamos optimizando el uso de *Galleria mellonella* para estudios de infección bacteriana y para identificar *in vivo* la actividad antimicrobiana de nuevas moléculas.

PUBLICACIONES RECIENTES MÁS RELEVANTES DE LOS ÚLTIMOS 4 AÑOS

- Blanco-Cabra N, Vega-Granados K, Moya L, Vukomanovic M, Parra A, de Cienfuegos LA, Torrents E.** (2019). Novel oleanolic and maslinic acids derivatives as a promising treatment against bacterial biofilms in nosocomial infections: as in vitro and in vivo study. *ACS Infectious Diseases*. 5 (9):1581-1589.
- Vukomanovic M, Torrents E.** (2019). High time resolution and high signal-to-noise monitoring of the bacterial growth kinetics in the presence of plasmonic nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*. 17(1):21.
- Crespo A, Blanco-Cabra N, Torrents E.** (2018). Aerobic vitamin B₁₂ biosynthesis is essential for *Pseudomonas aeruginosa* class II ribonucleotide reductase activity during planktonic and biofilm growth. *Frontiers in Microbiology*. 9: 986.
- Basas J, Palau M, Ratia C, del Pozo JL, Marí MT, Gomis, X, Torrents E, Almirante B, Gavaldà J.** (2018). High-dose daptomycin is effective as an antibiotic-lock therapy in rabbit model of *Staphylococcus epidermidis* catheter-related infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 62(2): e01777-17.
- Crespo A, Pedraz L, Hofstadt MVdH, Gomila G, Torrents E.** (2017). Regulation of ribonucleotide synthesis by the *Pseudomonas aeruginosa* two-component system AlgR in response to oxidative stress. *Scientific Reports*. 7:17892.
- Crespo A, Gavaldà J, Julián E, Torrents E.** (2017). A single point mutation in class III ribonucleotide reductase promoter renders *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 inefficient for anaerobic growth and infection. *Scientific Reports*. 7: 13350.
- Crespo A, Pedraz L, Astola J, Torrents E.** (2016). *Pseudomonas aeruginosa* exhibits deficient biofilm formation in the absence of class II and class III ribonucleotide reductases due to hindered anaerobic growth. *Frontiers in Microbiology*. 7:688.
- Noguera-Ortega E, Rabanal RM, Secanella-Fandos S, Torrents E, Luquin M, Julián E.** (2016). γ -irradiated mycobacteria enhance survival in bladder tumor-bearing mice although they are less efficacious than live mycobacteria. *Journal of Urology*. 195(1):198-205.
- Baelo A, Levato R, Julian E, Crespo A, Astola J, Gavaldà J, Engel E, Mateos-Timoneda MA, Torrents E.** (2015). Degrading bacterial ECM with DNase-coated nanoparticles to enhance antibiotic delivery in biofilm infections. *Journal of Controlled Release*. 209:150-158.
- Cendra, MdM., Blanco-Cabra, N., Pedraz, L., Torrents, E.** (2019). Facing the in vitro challenge in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* coexistence. *Scientific Reports*. 9:16284.