en que los jóvenes investigadores, hoy nuestros senior más prestigiosos, pudieran aprovechar la reunión para presentar sus resultados y discutirlos en una atmósfera distendida y científica.

Desde entonces, el número de socios del Grupo ha ido incrementando paulatinamente (Figura 2), y hemos seguido celebrando regularmente nuestra reunión de Grupo en diversas localizaciones de nuestra geografía española (Figura 1). A pesar de las vicisitudes que tanto de la Sociedad Civil como la Comunidad Científica, han sufrido a lo largo de este tiempo, el espíritu del Grupo de *Micro Molecular* se ha mantenido intacto. No es necesario analizar la bibliometría de los miembros del Grupo para saber que el nivel científico del mismo goza de una salud impecable. En la última Reunión del Grupo, celebrada en Segovia, se presentaron más de 60 comunicaciones orales, casi todas impartidas por miembros jóvenes y entregamos el III Premio Biomedal, cada vez más prestigioso. El nivel científico fue, como lo ha sido siempre, extraordinario. Por otro lado hemos instaurado *TablonMicroMol,* que nos permite mantenernos comunicados más estrechamente que antes, y nuestros colegas en el extranjero que regresan a España se unen al Grupo, o se mantienen unidos cuando deciden empezar aventuras fuera de nuestras fronteras.

El futuro del Grupo está ligado al de sus miembros. Seguimos teniendo equipos muy competitivos, algunos de los cuales aumentan en tamaño, otros generan fructíferas esporas que crean nuevos grupos de investigación de gran capacidad. Tras una generación, los que empezamos la tesis doctoral el año de la primera Reunión, vemos cómo este Grupo es más bien una familia, y creemos que el pilar más importante del mismo no es el científico, sino el personal. Nuestros recuerdos más intensos son los momentos vividos en nuestras reuniones, y creemos y queremos que las generaciones futuras tengan la suerte de poder criarse en un ambiente tan enriquecedor como hemos podido hacerlo nosotros. Así lo siento, y así quería agradeceros a todos vuestro apoyo al Grupo, uno de los valores más cardinales que tenemos.

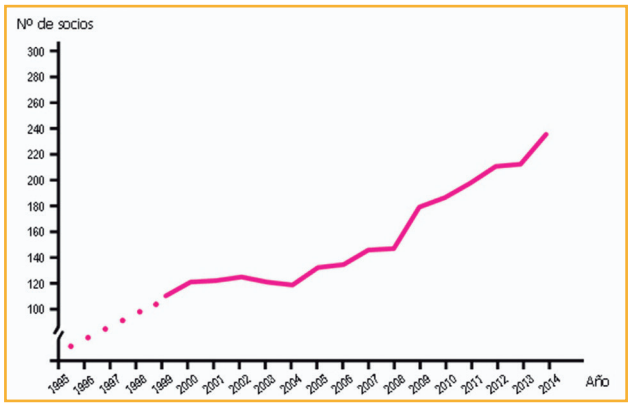

Figura 2. Evolución del número de socios del Grupo de Microbiología Molecular.

Mecanismos moleculares de patogénesis de la infección bacteriana respiratoria

Junkal Garmendia

Instituto de Agrobiotecnología CSIC-UPNa-Gobierno de Navarra,
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias CIBERES

juncal.garmendia@unavarra.es

Nuestro equipo, coordinado por la Dra. Junkal Garmendia, forma parte del Grupo de Sanidad Animal del Instituto de Agrobiotecnología (IdAB), en Navarra, un centro Mixto de titularidad compartida entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Universidad Pública de Navarra (UPNa) y el Gobierno de Navarra. Asimismo, el equipo es miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respira-

Foto de grupo. De izquierda a derecha: Cristina Viadas, Begoña Euba, Javier Moleres, Junkal Garmendia, Ariadna Fernández e Irene Rodríguez.

torias (CIBERES), una red de investigación multidisciplinaria y multiinstitucional en enfermedades respiratorias apoyada por el Instituto Nacional de Salud Carlos III y los Ministerios españoles de Economía y Competitividad y Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. El equipo comenzó su andadura en 2009, estudiando aspectos básicos de la infección respiratoria bacteriana mediante aproximaciones de microbiología molecular y celular, y con carácter traslacional. Así, nuestro marco de trabajo es la generación de conocimientos mecanísticos del proceso infeccioso para su traslado al desarrollo de estrategias terapeúticas para combatir enfermedades infecciosas de interés. Nuestros estudios implican la utilización de células respiratorias inmortalizadas y primarias, modelos animales pre-clínicos, y material clínico de origen humano y porcino. El interés de nuestro grupo se centra en la infección respiratoria por patógenos bacterianos oportunistas del género *Haemophilus* spp., que aprovechan una situación de inmunodepresión del individuo hospedador para provocar infecciones sintomáticas. En la actualidad, trabajamos con las especies *Haemophilus influenzae,* asociada a patología humana, y *Haemophilus parasuis,* asociada a patología porcina.

En humanos, *H. influenzae* es un colonizador asintomático de la nasofaringe de la mayor parte de la población sana. En población infantil, *H. influenzae* es causante de otitis media, bronquiolitis y traqueobronquiolitis. En población adulta de edad avanzada, este patógeno puede provocar neumonía. Además, *H. influenzae* está asociado a la progresión de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), una enfermedad respiratoria crónica de elevada prevalencia mundial, y cuyo principal factor de riesgo es el tabaquismo. La EPOC es una obstrucción irreversible y progresiva de los espacios de intercambio gaseoso. Las partículas y los gases nocivos presentes en el humo de tabaco generan una inflamación pulmonar elevada y crónica, lo que provoca fibrosis, obstrucción de las vías aéreas menores, enfisema y pérdida de elasticidad pulmonar. Todo ello contribuye a la pérdida de la función pulmonar, la reducción de la calidad de vida del paciente y el aumento de la mortalidad. El humo de tabaco favorece también el desarrollo de infecciones pulmonares que provocan un elevado porcentaje de las agudizaciones periódicas sufridas por los enfermos EPOC, denominadas exacerbaciones. Las exacerbaciones son el principal factor de morbilidad y mortalidad de los pacientes EPOC, y generan un gasto elevado para los sistemas sanitarios nacionales. *H. influenzae* es uno de los microorganismos más frecuentemente aislados del tracto respiratorio inferior de enfermos EPOC, en fase estable y en exacerbación. En este contexto, nuestros intereses se centran en la identificación y explotación de dianas terapeúticas para combatir la infección por *H. influenzae*. Nuestras líneas de trabajo se resumen a continuación:

- Interacción de *H. influenzae* con los epitelios respiratorios nasal, faríngeo, bronquial y alveolar humano. En los últimos años, hemos determinado que *H. influenzae* tiene una fase de vida intracelular en células epiteliales respiratorias, e identificado un repertorio de elementos implicados en la transducción de señales de la célula humana que son utilizados por el patógeno para acceder a su nicho intracelular. La posible relación entre la localización intracelular de *H. influenzae* y la infección crónica a pesar del uso de antibióticos, nos ha llevado a explorar estrategias para restringir dicha vida intracelular basadas en el concepto *host-directed therapeutics* (terapias dirigidas al hospedador), mediante la intervención farmacológica de funciones celulares empleadas por *H. influenzae* para acceder a su nicho intraepitelial.
- Factores de virulencia y elementos esenciales para la supervivencia del patógeno durante la infección.

Hemos caracterizado un repertorio de genes de *H. influenzae* implicados en la interacción patógeno-célula respiratoria humana, y que codifican estructuras de la superficie bacteriana. La identificación de funciones bacterianas esenciales en el proceso infeccioso nos ha llevado a explorar estrategias antimicrobianas basadas en el concepto *anti-virulence therapy* (terapias dirigidas al patógeno), destinadas a la intervención de funciones bacterianas esenciales durante la infección.

- Adaptación de *H. influenzae* al aparato respiratorio humano. El éxito de *H. influenzae* como patógeno radica en gran medida en su adaptación al aparato respiratorio humano, un aspecto esencial para evadir la inmunidad respiratoria. Hemos caracterizado a nivel genómico y fenotípico un repertorio de cepas clínicas de *H. influenzae,* aisladas de muestras respiratorias de pacientes pediátricos y respiratorios crónicos adultos. Entre otros, hemos reportado un conjunto de polimorfismos asociados a la infección crónica por *H. influenzae,* potencialmente relacionados con la resistencia del patógeno a la muerte mediada por péptidos antimicrobianos del sistema inmune innato. La identificación de estos rasgos genéticos nos ha llevado a explorar estrategias antimicrobianas basadas en el concepto *anti-adaptation therapy* (terapias dirigidas al patógeno), destinadas a la intervención de funciones implicadas en la adaptación del patógeno al aparato respiratorio humano.
- Exposoma e interferencia terapeútica en la infección respiratoria. La infección asociada a EPOC está modulada por la exposición del paciente al humo de tabaco y a la medicación antiinflamatoria recibida de forma crónica. Ambos aspectos forman parte del exposoma del paciente EPOC, y entender su interferencia en la progresión de la infección por *H. influenzae* puede resultar esencial para el diseño racional de estrategias antimicrobianas efectivas. Hemos determinado que la exposición al humo de tabaco disminuye la capacidad fagocítica del macrófago alveolar para ingerir *H. influenzae,* lo que reduce a su vez la eficiencia de su procesamiento fagolisosomal. Actualmente, nuestro interés se centra en entender la interferencia de terapias antiinflamatorias con distintos mecanismos de acción en la infección por *H. influenzae*.

En ganado porcino, *H. parasuis* es un colonizador asintomático de las fosas nasales de la mayor parte de los animales sanos, y el agente causante de la enfermedad de Glässer, asociada a condiciones estresantes de manejo, traslados y destete de lechones. Este patógeno oportunista es reservorio de un repertorio de plásmidos naturales portadores de genes de resistencia a varias familias de antibióticos. Este aspecto, junto al hecho de que el género *Haemophilus* spp. se caracteriza por su competencia natural para captar ADN del medio externo, hacen de *H. parasuis* un reservorio natural de resistencia antibiótica transmisible a otras especies con repercusión en salud humana, como es *H. influenzae*. En este contexto, nuestros intereses se centran en la identificación de plásmidos naturales en aislados de *H. parasuis* integrantes de la microbiota respiratoria de cerdos sanos, y la caracterización de su transmisibilidad y estabilidad en *H. influenzae*.

Desarrollamos el conjunto de nuestra actividad de forma cooperativa y multidisciplinar, en colaboración con grupos nacionales e internacionales expertos en microbiología clínica, veterinaria y molecular, en neumología, y en el empleo de tecnologías de última generación.

PUBLICACIONES

Puig C, Domenech A, Garmendia J, Langereis JD, Mayer P, Calatayud L, Liñares J, Ardanuy C, Marti S. (2014) Non-typeable *Haemophilus influenzae* isolates from invasive disease and otitis media present higher biofilm formation than strains recovered from respiratory infections. Appl Environ Microbiol. 2014 Sep 5. pii: AEM.02544-14

Garmendia J, Viadas C, Calatayud L, Mell JC, Martí-Lliteras P, Euba B, Llobet E, Gil C, Bengoechea JA, Redfield RJ, Liñares J. (2014) Characterization of nontypable *Haemophilus influenzae* isolates recovered from adult patients with underlying chronic lung disease reveals genotypic and phenotypic traits associated with persistent infection. PLoS One 9(5):e97020

Morey P, Viadas C, Euba B, Hood DW, Barberán M, Gil C, Grilló MJ, Bengoechea JA, Garmendia J. (2013) Relative contribution of lipooligosaccharide inner and outer core modifications to nontypable *Haemophilus influenzae* pathogenesis. Infection and Immunity 81: 4100-4111

Garmendia J, Martí-Lliteras P, Moleres J, Puig C, Bengoechea JA. (2012) Genotypic and phenotypic diversity of the noncapsulated *Haemophilus influenzae:* adaptation and pathogenesis in the human airways. Int Microbiology 15: 159-172

López-Gómez A, Cano V, Moranta D, Morey P, García del Portillo F, Bengoechea JA, Garmendia J. (2012) Host cell kinases, α5 and β1 integrins, and Rac1 signalling on the microtubule cytoskeleton are important for non-typable *Haemophilus influenzae* invasion of respiratory epithelial cells. Microbiology 158: 2384-2398

Garmendia J, Morey P, Bengoechea JA. (2012) Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interactions. European Respiratory Journal 39: 467-477

Martínez-Moliner V, Soler-Llorens P, Moleres J, Garmendia J, Aragon V. (2012) Distribution of genes involved in sialic acid utilization in strains of *Haemophilus parasuis*. Microbiology 158:2117-24

Martí-Lliteras P, López-Gómez A, Mauro S, Hood DW, Viadas C, Calatayud L, Morey P, Servin A, Liñares J, Oliver A, Bengoechea JA, Garmendia J. (2011) Nontypable *Haemophilus influenzae* displays a prevalent surface structure molecular pattern in clinical isolates. PLoS One 6: e21133

Morey P, Cano V, Martí-Lliteras P, López-Gómez A, Regueiro V, Saus C, Bengoechea JA, Garmendia J. (2011) Evidence for a non-replicative nontypable *Haemophilus influenzae* intracellular stage in epithelial cells. Microbiology 157: 234-250

Martí-Lliteras P, Regueiro V, Morey P, Hood DW, Saus C, Sauleda J, Agustí AG, Bengoechea JA, Garmendia J. (2009) Nontypeable *Haemophilus influenzae* clearance by alveolar macrophages is impaired by exposure to cigarette smoke. Infection and Immunity 77: 4232-4242