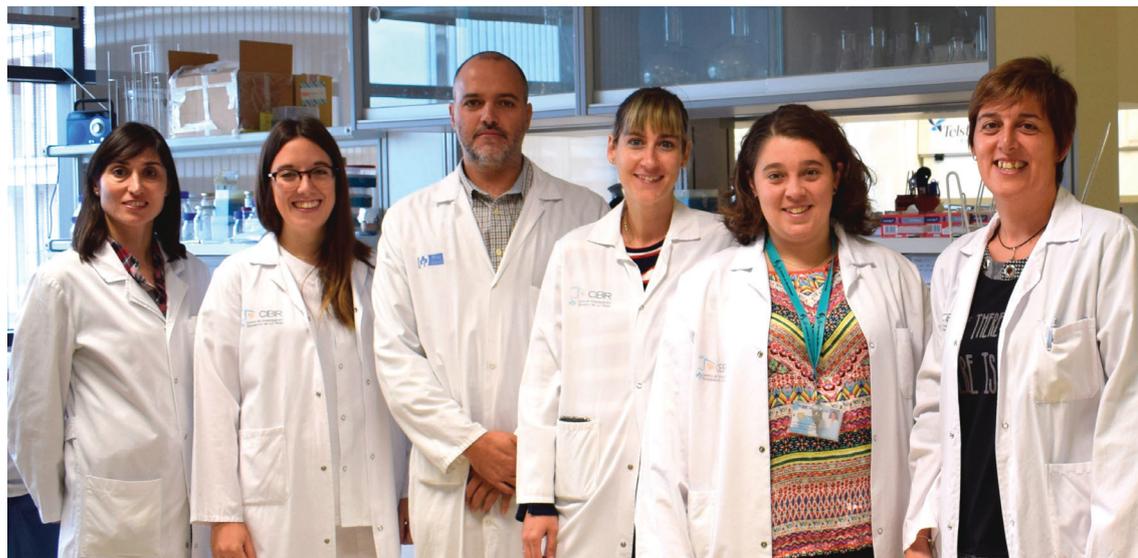


Grupo de Microbiología Molecular: Resistencia a los antibióticos

Beatriz Rojo-Bezares y Yolanda Sáenz Domínguez



Área de Microbiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño (La Rioja)



Grupo de Microbiología Molecular.
De izquierda a derecha: Beatriz Rojo-Bezares, Paula Toledano, José Manuel Azcona-Gutiérrez, María López, Gabriela Chichón y Yolanda Sáenz.

Las infecciones bacterianas siguen siendo un gran problema en salud humana y animal; así como las contaminaciones bacterianas en alimentos o en medioambiente. Este problema se ve acentuado por el alarmante incremento y diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos, y por la escasez de alternativas terapéuticas disponibles para combatirlos. Desde el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), el grupo de Microbiología Molecular se suma al esfuerzo mundial para luchar contra el problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Nuestro grupo, dirigido por la Dra. Yolanda Sáenz y formado por químicos, biólogos, bioquímicos, farmacéuticos y médicos, se inició en 2008 con el propósito principal de caracterizar los mecanismos que las bacterias desarrollan para resistir la acción de los antibióticos, para incrementar su virulencia o para protegerse de presiones medioambientales o del sistema inmune del hospedador. Asimismo, estas investigaciones nos ayudan

a identificar nuevas dianas terapéuticas y a descubrir nuevos compuestos antimicrobianos que combatan estos patógenos.

Con un enfoque interdisciplinar usando técnicas de microbiología, biología molecular y celular, bioquímica, secuenciación masiva o transcriptómica, pretendemos responder a preguntas como:

¿por qué los antibióticos disponibles no tienen actividad frente a bacterias patógenas? ¿existe el mismo comportamiento patogénico entre una especie bacteriana de origen clínico que de origen animal, alimentario o medioambiental? ¿por qué se impone una especie bacteriana en infecciones de ciertos pacientes, como *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística? ¿podemos relacionar el conocimiento del genoma de una bacteria con su capacidad de infección o persistencia? ¿existen nuevas dianas o tecnologías terapéuticas que faciliten el control y erradicación de distintas bacterias patógenas?

Colaboramos con distintos hospitales, centros de investigación y tecnológicos tanto en formación de personal como en trabajos de investigación. En nuestro laboratorio, cada año contamos con 3-5 estudiantes en prácticas o estancias nacionales e internacionales. Además, impartimos cursos y seminarios a investigadores, especialistas y estudiantes y damos apoyo y servicio a empresas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Pseudomonas aeruginosa: origen, resistencia, virulencia y patogenia

La línea de investigación principal se centra en la especie *P. aeruginosa*, uno de los mayores responsables de infecciones hospitalarias y causante de complicaciones graves en enfermedades respiratorias crónicas (fibrosis quística, EPOC). Este patógeno supone un importante problema de salud, dado sus altos niveles de resistencia a antibióticos y virulencia; así como su gran ubicuidad y dificultad

de erradicación. Por ello, este problema no se limita al ámbito hospitalario, sino que requiere un análisis en diferentes nichos ecológicos.

A lo largo de los últimos 10 años, nuestro grupo ha conseguido una amplia colección de *P. aeruginosa* provenientes de muestras clínicas y no clínicas (individuos y animales sanos, alimentos y medioambiente) en las que se investiga: i) los niveles de resistencia a diversos antibióticos y los mecanismos moleculares implicados, ii) la presencia de elementos genéticos movilizables, iii) los factores biológicos implicados en la patogenia (sistemas de secreción, pigmentos, elastasas, motilidad, biofilm, etc.), iv) la toxicidad y virulencia bacteriana empleando modelos celulares o animales, v) genoma completo por secuenciación masiva, iv) nuevas dianas terapéuticas.

Entre los logros obtenidos en nuestro grupo, destacar la primera publicación sobre *P. aeruginosa* en muestras fecales de individuos sanos, la primera descripción de cepas portadoras de la citotoxina ExIA provenientes de muestras animales y medioambientales, la detección de nuevos integrones portadores de genes codificantes de carbapenemasas y la caracterización de clones de alto riesgo en cepas clínicas y no-clínicas. Así mismo con la colaboración del grupo de la Dra. A. Prince de la Universidad de Columbia (Nueva York, EEUU) descubrimos que la acumulación de succinato favorece el crecimiento y adaptación de esta bacteria a los pulmones de pacientes con fibrosis quística.

Patógenos zoonóticos emergentes del género *Streptococcus*

Esta línea de investigación se fundamenta en el estudio tanto de *Streptococcus agalactiae* como de *Streptococcus* del grupo *bovis* y *S. dysgalactiae*, entre otros. En ausencia de medidas de prevención, *S. agalactiae* es la causa más frecuente de infección perinatal (meningitis y sepsis) mediante la transmisión vertical de la madre al recién nacido durante el parto, debido a la colonización del tracto genital en mujeres gestantes. En el ganado bovino la transmisión se produce principalmente en el ordeño, la infección cursa con cuadros de mastitis subclínica o incluso manifestaciones clínicas, conllevando fuertes pérdidas económicas para el sector lechero. En los últimos años, están emergiendo microorganismos zoonóticos, tales como

S. bovis, *S. suis*, *S. dysgalactiae*, *S. equi* y *S. canis*, como patógenos humanos que pueden suponer un problema clínico en el futuro.

Los objetivos planteados en nuestra investigación incluyen analizar los mecanismos de resistencia a antimicrobianos y metales pesados, mecanismos de virulencia y tipificación molecular de los aislados, estudiar los elementos genéticos móviles implicados en la diseminación y transferencia de resistencia y patogenia.

El primer trabajo de caracterización molecular de resistencia a antibióticos y metales pesados, de virulencia y de tipificación molecular realizado en cepas de *S. agalactiae* aisladas de embarazadas en La Rioja; así como las primeras descripciones del gen *Inu(C)* en cepas de *Streptococcus* del grupo *bovis* y del gen *Inu(B)* en una cepa clínica de *S. agalactiae* en Europa, son logros de nuestro grupo.

Genómica bacteriana

En los dos últimos años, hemos incluido en nuestra investigación herramientas genómicas, basadas en la secuenciación masiva, no sólo para el estudio de *P. aeruginosa* y *Streptococcus*, sino también para caracterizar enterobacterias portadoras de carbapenemasas. Con dichas herramientas, determinamos resistoma, viruloma, elementos genéticos movilizables, islas de patogenicidad, etc. que nos permitan averiguar las estructuras implicadas en la diseminación de la resistencia a carbapenémicos; así como la relación clonal y evolutiva en dichos géneros bacterianos.

Nuevas terapias con actividad antimicrobiana o antibiofilm frente a bacterias patógenas

Los antibióticos disponibles son cada vez menos eficaces por lo que existe una necesidad urgente de aplicar nuevos antimicrobianos para prevenir el crecimiento y diseminación de bacterias patógenas de importancia clínica, animal, alimentaria y medioambiental. El plasma atmosférico frío es una técnica capaz de inhibir el crecimiento microbiano, y como no implica condiciones extremas, se ha sugerido su uso para descontaminar superficies sin afectar su estructura.

Desde el grupo de Microbiología Molecular nos proponemos buscar nuevas alternativas

antimicrobianas, que incluyen nuevos compuestos químicos, nanopartículas, péptidos o bacteriocinas, productos naturales obtenidos de bacterias, hongos, plantas, animales y algas; así como el uso del plasma atmosférico frío como técnica antimicrobiana y antibiofilm.

PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES

Riquelme SA, Lozano C, Moustafa AM, Limmatta K, Tomlinson KL, Britto C, Khanal S, Gill SK, Narechania A, Azcona-Gutiérrez JM, DiMango E, Sáenz Y, Planet P, Prince A. (2019). CFTR-PTEN-dependent mitochondrial metabolic dysfunction promotes *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Sci Transl Med* 11(499). eaav4634.

Lozano C, Azcona-Gutiérrez JM, Van Bambeke F, Sáenz Y. (2018). Great phenotypic and genetic variation among successive chronic *Pseudomonas aeruginosa* from a cystic fibrosis patient. *PLoS One* 13(9):e0204167.

Ruiz-Roldán L, Bellés A, Bueno J, Azcona-Gutiérrez JM, Rojo-Bezares B, Torres C, Castillo FJ, Sáenz Y, Seral C. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish children: occurrence in faecal samples, antimicrobial resistance, virulence, and molecular typing. *Biomed Res Int* 2018:8060178.

Rojo-Bezares B, Estepa V, Ceboleda R, de Toro M, Somalo S, Seral C, Castillo FJ, Torres C, Sáenz Y. (2014). Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a Spanish hospital: characterization of metallo-beta-lactamases, porin OprD and integrons. *Int J Med Microbiol* 304(3-4): 405-14.

Estepa V, Rojo-Bezares B, Torres C, Sáenz Y. (2014). Faecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in healthy humans: antimicrobial susceptibility and global genetic lineages. *FEMS Microbiol Ecol* 89(1): 15-9.

Estepa V, Rojo-Bezares B, Torres C, Sáenz Y. (2015). Genetic lineages and antimicrobial resistance in *Pseudomonas* spp. isolates recovered from food samples. *Foodborne Pathog Dis* 12(6): 486-91.

Rojo-Bezares B, Estepa V, de Toro M, Undabeitia E, Olarte I, Torres C, Sáenz Y. (2011). A novel class 1 integron array carrying *bla_{VIM-2}* genes and a new insertion sequence in a *Pseudomonas aeruginosa* strain isolated from a Spanish hospital. *J Med Microbiol* 60(Pt 7): 1053-4.

Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Martín C, Jareño MS, Torres C, Sáenz Y. (2016). *Streptococcus agalactiae* from pregnant women: antibiotic and heavy-metal resistance mechanisms and molecular typing. *Epidemiol Infect* 144(15): 3205-14.

Porres-Osante N, Azcona-Gutiérrez JM, Rojo-Bezares B, Undabeitia E, Torres C, Sáenz Y. (2014). Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* strain in Spain. *J Antimicrob Chemother* 69(7): 1792-5.

Múgica-Vidal R, Sainz-García E, Álvarez-Ordoñez A, Prieto M, González-Raurich M, López M, López M, Rojo-Bezares B, Sáenz Y, Alba-Eliás F. (2019). Production of Antibacterial Coatings Through Atmospheric Pressure Plasma: a Promising Alternative for Combatting Biofilms in the Food Industry. *Food Bioproc Tech* 18(8): 1251-63.