

## Grupo MICROMOL: Identificación de dianas terapéuticas y desarrollo de estrategias alternativas para el tratamiento y prevención de infecciones bacterianas

Jordi Barbé<sup>a</sup>, Montserrat Llagostera<sup>a</sup>, Susana Campoy<sup>a</sup>, Maria Pilar Cortés<sup>a</sup>, Jesús Aranda<sup>a</sup> y Ivan Erill<sup>b</sup>

 [Jordi.Barbe@uab.cat](mailto:Jordi.Barbe@uab.cat)  
[Susana.Campoy@uab.cat](mailto:Susana.Campoy@uab.cat)

<sup>a</sup>Departament de Genètica i de Microbiologia, Facultat de Biociències, Campus Bellaterra, Universitat Autònoma de Barcelona  
y <sup>b</sup>Department of Biological Sciences, University of Maryland, Baltimore County, Baltimore, MD, United States  
<http://grupsderecerca.uab.cat/micromol/en>



Foto del grupo: De izquierda a derecha, arriba: Marc Gaona, Jordi Corral, M. Pilar Cortés, Ruth Ricart, Miquel Sánchez-Osuna, Ivan Erill, Joan Ruiz, Jesús Aranda, Montserrat Llagostera y Jordi Barbé. Abajo: Susana Escribano, Elisabeth Frutos, Susana Campoy, Julia López y Jennifer Otero.

La selección y dispersión de bacterias multirresistentes fruto de un uso abusivo de los antibióticos en sus diferentes ámbitos de aplicación, ha provocado la disminución de la efectividad de los compuestos antimicrobianos disponibles. Esto supone uno de los mayores retos de nuestra sociedad y de la salud pública a nivel mundial, ya que no sólo conlleva un coste sanitario elevado, sino que, año tras año, aumenta sin cesar el número de muertes debidas a estos patógenos recalcitrantes.

La comprensión de los mecanismos moleculares que gobiernan el comportamiento de

los patógenos bacterianos es esencial para el desarrollo de terapias que actúen de manera diferencial a como lo hacen los sistemas antimicrobianos conocidos y permitan la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

En este escenario, las líneas de investigación de nuestro grupo tratan de ahondar en la identificación de nuevas dianas terapéuticas y en el desarrollo de estrategias alternativas que permitan incrementar la eficiencia y la variedad de herramientas enfocadas al tratamiento y prevención de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos.

Desde el inicio de nuestra andadura, en 1985, los mecanismos asociados a la reparación del DNA, y concretamente a los que se refieren al sistema SOS, una respuesta génica que se activa en presencia de lesiones en el DNA, han sido una de las bases en nuestra investigación. Nuestros estudios han permitido definir la red génica de este sistema y caracterizar su regulación en multitud de microorganismos, trazando la posible evolución de dicha respuesta a lo largo del Dominio Bacteria (Erill *et al.*, 2007). Además, hemos vinculado la implicación del sistema SOS con la capacidad de diseminación de resistencias a antibióticos y de islas de patogenicidad y

otros factores de virulencia (Guerin *et al.*, 2009). Más recientemente, nuestros trabajos han demostrado que el regulador positivo de la respuesta SOS, RecA, está directamente asociado con la quimiotaxis y algunos movimientos sobre superficie, como *swarming* o *twitching* en *Salmonella enterica* o en *Acinetobacter baumannii*, respectivamente (Irazoki *et al.*, 2016). Los estudios en la motilidad de *A. baumannii* (Pérez-Varela *et al.*, 2017), han derivado en un nuevo proyecto de investigación en el que hemos podido evidenciar como transportadores pertenecientes a prácticamente todas las familias de bombas de flujo descritas, además de su papel en la resistencia, están implicadas en la motilidad y en la virulencia de este microorganismo (Pérez-Varela *et al.*, 2019). Estos resultados nos permiten continuar con esta línea dirigida a la búsqueda de nuevos tratamientos centrados en moléculas como potenciales inhibidores de dichas bombas.

Otra línea de trabajo importante en nuestro grupo ha sido el estudio de los sistemas de captación de cationes divalentes, oligoelementos esenciales para la mayoría de los organismos vivos. Dentro del hospedador la concentración disponible de éstos es extraordinariamente baja, de modo que las bacterias patógenas han desarrollado sistemas de captación de alta afinidad que les permiten sobrevivir en estos ambientes. Estos mecanismos están expuestos en la superficie del patógeno y acostumbran a ser altamente inmunógenos, lo que los convierte en candidatos perfectos para el desarrollo de estrategias de inmunoterapia. Nuestro grupo ha estudiado los sistemas de captación y sus mecanismos de control en *S. enterica*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, identificando proteínas y cepas que permitan el desarrollo de nuevas vacunas (Teixido *et al.*, 2011; Aranda *et al.*, 2012). Actualmente, gracias a la concesión de financiación por un proyecto, estamos estudiando los perfiles de sistemas de captación de hierro en bacterias conocidas como ESKAPE (*Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) de origen hospitalario, y que conforman un grupo de especies bacterianas para las que la Organización Mundial de la Salud

determinó como prioritaria la búsqueda de nuevas estrategias para su tratamiento dado su elevado grado de multiresistencia. El objetivo principal de este proyecto es el desarrollo de mecanismos de inmunoterapia activa y pasiva de amplio espectro basados en la conservación de estos sistemas de captación de alta afinidad entre distintos aislamientos y especies.

Una tercera alternativa de tratamiento en la que nuestro grupo está dedicado desde hace más de diez años es la aplicación biotecnológica de los bacteriófagos utilizando como modelo *S. enterica*. Fruto de dicha investigación, hemos desarrollado un coctel de distintos bacteriófagos que se ha aplicado con éxito como terapia oral en pollos de engorde infectados experimentalmente con *S. enterica* en condiciones que mimetizan las de una granja comercial (Colom *et al.*, 2015; Colom *et al.*, 2017), y también en el tratamiento de alimentos contaminados experimentalmente (Spricigo *et al.*, 2013). Gracias a la colaboración con el grupo de NanoQuímica y Materiales Supramoleculares dirigido por el Dr. Daniel Maspoch del Institut Català de Nanotecnologia (ICN2), hemos desarrollado diferentes estrategias de encapsulación de bacteriófagos con diferentes materiales biocompatibles, que les confieren estabilidad incrementando su tiempo de residencia y prolongando de forma significativa su efecto terapéutico tras su administración en terapia oral (Colom *et al.*, 2015; Colom *et al.*, 2017). Continuando con esta línea, nuestro interés actual y futuro recae en determinar y caracterizar los mecanismos de resistencia a los bacteriófagos en diferentes ámbitos de aplicación y también en profundizar en el análisis de sus genomas para poder determinar nuevas funciones que ayuden a garantizar la seguridad de los futuros productos basados en fagos. Relacionado con ello, estamos involucrados en un proyecto H2020 Fast Track to Innovation para el desarrollo de un producto comercial biocida y un aditivo alimentario basado en bacteriófagos para el control de *S. enterica*.

En toda nuestra trayectoria, queda patente nuestro interés por trasladar a la sociedad todo nuestro bagaje adquirido en la investigación básica. Por ello, la transferencia de tecnología es también un eje que articula este

grupo reflejada en la obtención de diversas patentes vinculadas a sistemas de captación de cationes divalentes y bacteriófagos, esta última de concesión internacional y licenciada para su explotación.

Además, también intentamos promover la relación con el sector productivo de nuestra sociedad ofreciendo servicios, estableciendo acuerdos y/o contratos con empresas, para, en base a nuestra experiencia, estimular la transferencia de tecnología y conocimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aranda, J., Teixido, L., Fittipaldi, N., Cortés, P., Llagostera, M., Gottschalk, M., and Barbé, J. (2012) Inactivation of the gene encoding zinc-binding lipoprotein 103 impairs the infectivity of *Streptococcus suis*. *Can J Vet Res* 76: 72–6.
- Colom, J., Cano-Sarabia, M., Otero, J., Arriñez-Soriano, J., Cortés, P., Maspoch, D., and Llagostera, M. (2017) Microencapsulation with alginate/CaCO<sub>3</sub>: A strategy for improved phage therapy. *Sci Rep* 7: 41441
- Colom, J., Cano-Sarabia, M., Otero, J., Cortés, P., Maspoch, D., and Llagostera, M. (2015) Liposome-Encapsulated Bacteriophages for Enhanced Oral Phage Therapy against *Salmonella* spp. *Appl Environ Microbiol* 81: 4841–9
- Erill, I., Campoy, S., and Barbé, J. (2007) Aeons of distress: an evolutionary perspective on the bacterial SOS response. *FEMS Microbiol Rev* 31: 637–56
- Guerin, E., Cambay, G., Sanchez-Alberola, N., Campoy, S., Erill, I., Re, S.D., *et al.* (2009) The SOS response controls integron recombination. *Science* (80-) 324.
- Irazoki, O., Mayola, A., Campoy, S., and Barbé, J. (2016) SOS System Induction Inhibits the Assembly of Chemoreceptor Signaling Clusters in *Salmonella enterica*. *PLoS One* 11: e0146685
- Pérez-Varela, M., Corral, J., Vallejo, J.A., Rumbó-Feal, S., Bou, G., Aranda, J., and Barbé, J. (2017) Mutations in the  $\beta$ -Subunit of the RNA Polymerase Impair the Surface-Associated Motility and Virulence of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978. *Antimicrob Agents Chemother* 63. pii: e02190-18
- Pérez-Varela, M., Corral, J., Aranda, J., and Barbé, J. (2019) Roles of Efflux Pumps from Different Superfamilies in the Surface-Associated Motility and Virulence of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978. *Antimicrob Agents Chemother* 63. pii: e02190-18
- Spricigo, D.A., Bardina, C., Cortés, P., and Llagostera, M. (2013) Use of a bacteriophage cocktail to control *Salmonella* in food and the food industry. *Int J Food Microbiol* 165: 169–174
- Teixido, L., Carrasco, B., Alonso, J.C., Barbe, J., and Campoy, S. (2011) Fur Activates the Expression of *Salmonella enterica* Pathogenicity Island 1 by Directly Interacting with the *hilD* Operator *in vivo* and *in vitro*. *PLoS One* 6: e19711.