

# Las bacterias simbiotas de los nematodos entomopatógenos como fuente de nuevos antibióticos

VICENTE-DÍEZ, I., VAQUERO, E., POU, A., CAMPOS-HERRERA, R.\*

Departamento de Viticultura, Instituto de Ciencias de la Vid y del Vino (Gobierno de La Rioja, Universidad de La Rioja, CSIC), Finca La Grajera, Ctra. Burgos Km 6 Salida 13 Lo-20, Logroño 26007 (La Rioja, España).

✉ raquel.campos@icv.es

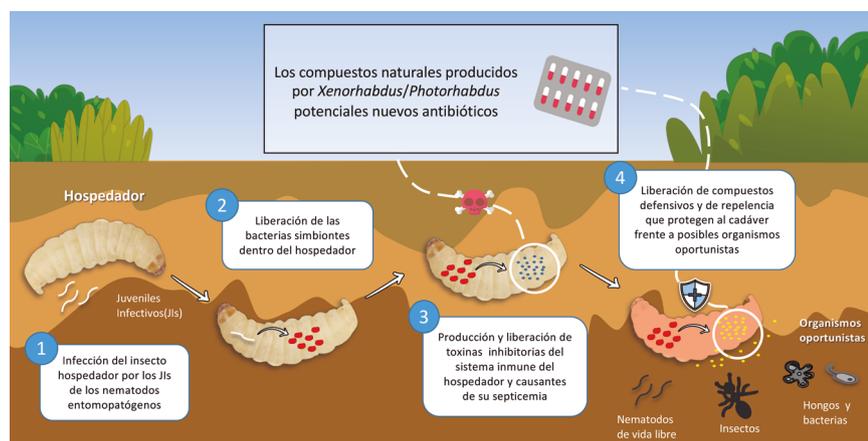


Figura 1. Esquema de la biología y la producción natural de las distintas toxinas de las bacterias *Xenorhabdus* spp. y *Photorhabdus* spp.

El uso de microorganismos productores de antibióticos para prevenir enfermedades se remonta milenios atrás. Hace más de 2000 años, en China, Serbia, Grecia y/o Egipto ya se usaban cataplasmas de pan mohoso para tratar heridas abiertas. Sin embargo, la explosión de su uso y el inicio de “la era de los antibióticos” no ocurrió hasta el descubrimiento de la penicilina en 1928 con los estudios llevados a cabo por Alexander Fleming con el hongo *Penicillium notatum*. Desde la década de los 50 hasta mediados de la década de los 60, el descubrimiento y la obtención de nuevas sustancias activas con función de antibiótico fue exponencial y el conjunto de la sociedad se benefició mucho de ello, dando comienzo a la medicina moderna y aumentando la esperanza de vida de la población (Hutchings et al., 2019). No obstante, las circunstancias han cambiado y la situación actual está marcada por dos importantes factores. En primer lugar, se ha frenado drásticamente el descubrimiento de nuevas sustancias activas con actividad antibiótica. Los criterios de evaluación y de seguridad de estas sustancias están

ahora sujetas a normativas más estrictas que implican mayor tiempo de investigación y un mayor número de pruebas que garanticen su seguridad, ralentizando su desarrollo. En segundo lugar, la aparición de resistencias a los antibióticos se ha convertido en uno de los mayores retos a los que se enfrenta actualmente el sector sanitario. La resistencia a los antibióticos es la capacidad de las células bacterianas de evitar los efectos bacteriostáticos o bactericidas de los antibióticos (Munita & Arias, 2016). En la actualidad, este tipo de resistencias son uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo y dificulta en gran medida la aparición de nuevos compuestos que mantengan los niveles de eficacia a los que hemos estado acostumbrados.

En las últimas décadas, se viene trabajando en una nueva fuente de sustancias activas con función antibiótica proveniente de las bacterias simbiotas de los nematodos entomopatógenos. Las bacterias Gram-negativas de la familia Morganellaceae, *Xenorhabdus* spp. y *Photorhabdus* spp., tienen

una relación mutualista, específica y persistente con los juveniles infectivos (JIs) de los nematodos entomopatógenos (*Rhabditida*: *Steinernematidae* y *Heterohabditidae*, respectivamente) (Adeolu et al., 2016). Estas bacterias están caracterizadas por un complejo metabolismo secundario en el que son capaces de producir una enorme variedad de compuestos, como policétidos o péptidos no ribosómicos, con capacidad antibiótica (Tobias et al., 2017). Estos metabolitos secundarios son los responsables de: (i) causar la muerte en el insecto diana una vez infectado por los JIs de los nematodos simbiotas y (ii) proteger el cadáver del insecto mientras los nematodos completan su ciclo de vida, haciendo de defensa frente a la aparición de posibles organismos oportunistas que pudieran aprovecharse de los recursos del cadáver (ej. bacterias, hongos, etc.) (Flórez et al., 2015) (Fig. 1). La gran diversidad de compuestos que producen y la variedad de funciones ecológicas que realizan convierten a estas bacterias terrestres en un nicho de estudio de compuestos con gran interés tanto para la protección de cultivos como para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos.

De manera más extendida, la actividad insecticida, antifúngica y antibacteriana de estos compuestos se ha venido estudiando en el control de plagas y enfermedades agrícolas, pero actualmente, se ha comenzado a explorar su posible empleo clínico. El reciente trabajo publicado por Lanois-Nouri et al. (2022) ha supuesto un avance en el desarrollo de posibles nuevos antibióticos producidos por estas bacterias para el sector farmacológico. Se ha descubierto que la especie *Xenorhabdus nematophila* es capaz de sintetizar *Odilorhabdinas* (ODL), una nueva clase de compuestos

antibacterianos. Se trata de péptidos lineales de diez polímeros que inhiben la traducción bacteriana mediante su unión a la subunidad pequeña del ribosoma, en un punto de unión no muy explotado por los antibióticos actuales (Sarciaux et al., 2018). Estos compuestos están ya en desarrollo preclínico para el tratamiento de infecciones multirresistentes en pacientes hospitalizados (Racine and Gualtieri, 2019). La plasticidad, la termoestabilidad, la vida útil y hasta por el momento, su seguridad para la salud humana son algunos de los puntos fuertes de esta línea de investigación en el sector sanitario (Kusakabe et al., 2022).

El grupo In-Vid (CSIC, ref. 886222), perteneciente al Instituto de las Ciencias de la Vid y el Vino (ICVV, Logroño, La Rioja), es un grupo de referencia internacional en el estudio de nematodos entomopatógenos y cuenta con una amplia colección de estos organismos y de sus bacterias simbiotas (Fig. 2). En los últimos años ha evaluado el potencial de los metabolitos secundarios producidos por *Xenorhabdus* spp. y *Photorhabdus* spp. para el control de plagas y enfermedades del viñedo y el efecto que estos compuestos pueden tener en la vid, en la uva y en el posterior proceso de vinificación (Vicente-Díez et al., 2021a, 2021b). Los resultados obtenidos hasta la fecha demuestran que estas bacterias simbiotas tienen una enorme capacidad tóxica frente a distintos agentes patógenos, lo que las convierte en una buena alternativa como fuente de nuevos antibióticos. El potencial uso de estos compuestos en el sector sanitario es cada vez más evidente y el desarrollo de antibióticos provenientes de estas bacterias ya ha comenzado.

## Agradecimientos

Esta nota divulgativa se enmarca dentro del proyecto PID2019-104112RB-I00 financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033) y del proyecto regional del Instituto de Estudios Riojanos (IER-2022 Resolución de 6 de octubre de 2022). IVD está financiado mediante un contrato predoctoral FPI-UR-2020.

## Referencias

➤ Adeolu, M., Alnajjar, S., Naushad, S., Gupta, R.S., 2016. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': Proposal for



**Figura 2.** Autores del trabajo y parte del equipo de investigación de nuevos productos derivados de las bacterias *Xenorhabdus* spp. y *Photorhabdus* spp. De izquierda a derecha: Elisabet Vaquero, Alicia Pou, Raquel Campos-Herrera e Ignacio Vicente-Díez.

enterobacteriales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morgane. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 66, 5575–5599. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001485>

➤ Flórez, L. V., Biedermann, P.H.W., Engl, T., Kaltenpoth, M., 2015. Defensive symbioses of animals with prokaryotic and eukaryotic microorganisms. Nat. Prod. Rep. 32, 904–936. <https://doi.org/10.1039/c5np00010f>

➤ Kusakabe, A., Wang, C., Xu, Y., Molnár, I., Stock, S.P., 2022. Selective toxicity of secondary metabolites from the entomopathogenic bacterium *Photorhabdus luminescens* sonorensis against plant parasitic nematodes. Microbiol Spectr. 23;10:e0257721. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02577-21>

➤ Lanois-Nouri, A., Pantel, L., Fu, J., Houard, J., Ogier, J.C., Polikanov, Y.S., Racine, E., Wang, H., Gaudriault, S., Givaudan, A., Gualtieri, M., 2022. The Odilorhabdin Antibiotic Biosynthetic Cluster and Acetyltransferase Self-Resistance Locus Are Niche and Species Specific. MBio, e02826-21. <https://doi.org/10.1128/MBIO.02826-21>

➤ Racine, E., Gualtieri, M., 2019. From Worms to Drug Candidate: The Story of Odilorhabdins, a New Class of Antimicrobial Agents. Front. Microbiol. 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02893>

➤ Sarciaux, M., Pantel, L., Midrier, C., Serri, M., Gerber, C., Marcia de

Figueiredo, R., Campagne, J.-M., Villain-Guillot, P., Gualtieri, M., Racine, E., 2018. Total Synthesis and Structure–Activity Relationships Study of Odilorhabdins, a New Class of Peptides Showing Potent Antibacterial Activity. J. Med. Chem. 61, 7814–7826. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00790>

➤ Tobias, N.J., Wolff, H., Djahanschiri, B., Grundmann, F., Kronenwerth, M., Shi, Y.M., Simonyi, S., Grün, P., Shapiro-Ilan, D., Pidot, S.J., Stinear, T.P., Ebersberger, I., Bode, H.B., 2017. Natural product diversity associated with the nematode symbionts *Photorhabdus* and *Xenorhabdus*. Nat. Microbiol. 2, 1676–1685. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0039-9>

➤ Vicente-Díez, I., Blanco-Pérez, R., Chelkha, M., Puelles, M., Pou, A., Campos-Herrera, R., 2021a. Exploring the use of entomopathogenic nematodes and the natural products derived from their symbiotic bacteria to control the grapevine moth, *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae). Insects 12, 1033. <https://doi.org/10.3390/insects12111033>

➤ Vicente-Díez, I., Blanco-Pérez, R., González-Trujillo, M. del M., Pou, A., Campos-Herrera, R., 2021b. Insecticidal Effect of Entomopathogenic Nematodes and the Cell-Free Supernatant from Their Symbiotic Bacteria against *Philaenus spumarius* (Hemiptera: Aphrophoridae) Nymphs. Insects 12, 448. <https://doi.org/10.3390/insects12050448>