

Desarrollo de terapias multidiana frente a infecciones intracelulares de *Staphylococcus aureus*

ÁLVARO MOURENZA, BLANCA LORENTE-TORRES, PABLO CASTAÑERA, JESÚS LLANO-VERDEJA, HELENA Á. FERRERO, SERGIO FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, FARZANEH JAVADIMARAND, JAIME PEREZ ALBUERNE, LUIS M. MATEOS Y MICHAL LETEK

Departamento de Biología Molecular, Área de Microbiología, Universidad de León, 24071 León (España)

 amouf@unileon.es



Foto de grupo, de izquierda a derecha. Michal Letek, Jesús Llano, Pablo Castañera, Blanca Lorente, Jaime Pérez, Marta Fernández, Helena Álvarez, Álvaro Mourenza y Luis M. Mateos.

Con el inicio de la era dorada de los antibióticos comenzó, de forma inevitable, la era de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno, basado en la adquisición de mecanismos de resistencia por parte de las bacterias frente a los principales antibióticos empleados en salud humana, constituye hoy un grave problema sanitario.

En este contexto, el grupo del Dr. Michal Letek, en el marco de su línea de investigación sobre patógenos intracelulares y sus mecanismos de resistencia durante la infección bacteriana (Mourenza *et al.*, 2019; Bravo-Santano *et al.*, 2018), ha comenzado

a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria, patógeno intracelular facultativo, es una de las principales causas de mortalidad por infecciones bacterianas en 135 países, y el aislamiento de cepas resistentes a antibióticos, en especial, las resistentes a meticilina (MRSA), es cada vez más común, con el consiguiente impacto sobre la salud global en los próximos años. Ante este escenario de alta presión hospitalaria y eficacia limitada de los antibióticos, surge la necesidad de nuevas terapias. Estas pueden estar dirigidas tanto al hospedador (HDT, por sus siglas en inglés) como a la propia bacteria, con el objetivo de

combinarlas para alterar profundamente la bioquímica de la infección, desestabilizar al patógeno y obtener un tratamiento eficaz, menos vulnerable a la aparición de resistencias.

Actualmente, nuestro grupo desarrolla varias líneas de investigación:

➤ **Reposición de fármacos frente a *S. aureus*:** El reposicionamiento de fármacos, es una estrategia terapéutica de búsqueda de medicamentos previamente aprobados por diferentes agencias reguladoras para su aplicación frente a enfermedades para las que no

fueron diseñados inicialmente (Lorente-Torres *et al.*, 2024). Con este objetivo, se realizaron cribados de alta eficiencia con librerías comerciales de diferentes fármacos (anticancerígenos, antiinflamatorios, antimaláricos, etc.). Esta estrategia, que ha demostrado ser exitosa en otros contextos, nos permitió identificar compuestos con potencial antibacteriano. Posteriormente, analizamos su mecanismo de acción e identificamos su diana, actuando sobre la bacteria o sobre la célula hospedadora (HDT). Además, exploramos combinaciones de compuestos, usando tanto fármacos con acción antibacteriana como con acción HDT que pueden actuar sinérgicamente frente a la infección (artículo en revisión).

➤ Cribado de miARNs como HDT frente a infecciones intracelulares: Esta estrategia se basa en el uso de librerías de miARNs para identificar posibles moléculas capaces de controlar la respuesta de la célula huésped durante la infección (Mourenza *et al.*, 2022). Una vez elaborados estos cribados se seleccionaron los candidatos más prometedores, que se validaron y se emplearon en estudios de ARN-seq dual, con el fin de caracterizar su impacto tanto en el hospedador como su posible efecto, directo o indirecto sobre *S. aureus*. Con esta técnica hemos identificado varias moléculas capaces de reducir la carga intracelular bacteriana por debajo del límite de detección (manuscrito en revisión).

➤ Péptidos antibacterianos basados en ciclótidos: Utilizamos ciclótidos que son péptidos circulares ultra estables y de secuencia amino acídica altamente

modificable, como base para el diseño de nuevos péptidos antimicrobianos. A diferencia de la aproximación clásica (dirigida a la membrana bacteriana), hemos desarrollado en colaboración con César de la Fuente (University of Pennsylvania) y Alicia Vogelaar (University of Southern California) una plataforma que explora la interacción de péptidos con proteínas bacterianas específicas. La combinación de ciclótidos, inteligencia artificial y herramientas de predicción de interacciones proteicas nos ha permitido generar candidatos con potente actividad antibacteriana *in vitro* y durante la infección intracelular de células eucariotas, con baja toxicidad para estas, lo cual marca un hito en la investigación de péptidos antimicrobianos (artículo en revisión).

Lejos de ser líneas independientes, el objetivo final es integrar los mejores candidatos de cada estrategia en estudios clínicos, avanzando hacia una terapia multidiana contra la infección intracelular por *S. aureus*.

Mourenza, Álvaro, Blanca Lorente-Torres, Elena Durante, Jesús Llano-Verdeja, Jesús F. Aparicio, Arsenio Fernández-López, José A. Gil, Luis M. Mateos, and Michal Letek. (2024). Innovative strategies in drug repurposing to tackle intracellular bacterial pathogens, *Antibiotics (Basel)*, 2:13(9):834.

Mourenza, Álvaro, Blanca Lorente-Torres, Elena Durante, Jesús Llano-Verdeja, Jesús F. Aparicio, Arsenio Fernández-López, José A. Gil, Luis M. Mateos, and Michal Letek. (2022). Understanding microRNAs in the context of infection to find new treatments against human bacterial pathogens', *Antibiotics (Basel)*, 11(3), 356.

Mourenza, A., N. Bravo-Santano, I. Pradal, J. A. Gil, L. M. Mateos, and M. Letek. (2019). Mycoredoxins are required for redox homeostasis and intracellular survival in the actinobacterial pathogen *Rhodococcus equi*, *Antioxidants (Basel)*, 8(11), 558.

Referencias

Bravo-Santano, N., J. K. Ellis, L. M. Mateos, Y. Calle, H. C. Keun, V. Behrends, and M. Letek. (2018). Intracellular *Staphylococcus aureus* modulates host central carbon metabolism to activate autophagy, *mSphere*, 8;3(4):e00374-18.

Lorente-Torres, B., J. Llano-Verdeja, P. Castanera, H. A. Ferrero, S. Fernández-Martínez, F. Javadi Marand, L. M. Mateos, M. Letek, and A. Mou-

.....