

Red de regulación mediada por el sistema de *quorum sensing* en *Stenotrophomonas maltophilia*: retos y aplicaciones potenciales

DANIEL YERO, CELESTE GÓMEZ, MARC BRAVO, JUAN CAMILO ORTIZ, OSCAR CONCHILLO-SOLÉ, JOAN LLUIS PONS, XAVIER DAURA E ISIDRE GIBERT

Grupo de Patogénesis Bacteriana y Antimicrobianos (PatoBAnt), Institut de Biotecnologia i de Biomedicina y Departament de Genètica i de Microbiologia Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Edifici Mòdul B, Parc de Recerca UAB. Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona (España)

✉ daniel.yero@uab.cat | isidre.gibert@uab.cat

 <https://www.instagram.com/patobant/>

➤ Introducción y antecedentes

Stenotrophomonas maltophilia continúa siendo un problema de salud con un incremento de casos, especialmente por neumonía, en los últimos años (Sader *et al.*, 2025). El manejo clínico de las infecciones por este patógeno nosocomial oportunista se dificulta debido a su multi-resistencia intrínseca y la habilidad de formar biopelículas en los dispositivos médicos. La falta de datos reales de la incidencia de infecciones por *S. maltophilia*, la heterogeneidad genética y fenotípica de las cepas circulantes y el desconocimiento detallado de sus mecanismos de patogenicidad y virulencia, entre otros, hacen de este microorganismo un reto para los sistemas de salud y la comunidad científica.

El Grupo de Patogénesis Bacteriana y Antimicrobianos (PatoBAnt) del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina de la UAB trabaja desde hace más de una década en descifrar los mecanismos moleculares de patogénesis y resistencia en *S. maltophilia*. Una de las líneas de investigación se centra en estudiar los mecanismos de *quorum sensing* (QS) en esta bacteria. El principal sistema de QS en estos microorganismos se basa en el ácido graso cis-11-metil-2-dodecanoico, conocido como DSF (del inglés *Diffusible Signal Factor*) como molécula autoinductora. El DSF es sintetizado intracelularmente por la enzima RpfF y es detectado extracelularmente mediante el sistema de dos componentes RpfC/RpfG. Todos estos elementos están codificados por un clúster genético denominado *rpf*.

Anteriormente nuestro grupo había demostrado que entre las cepas de *S. mal-*

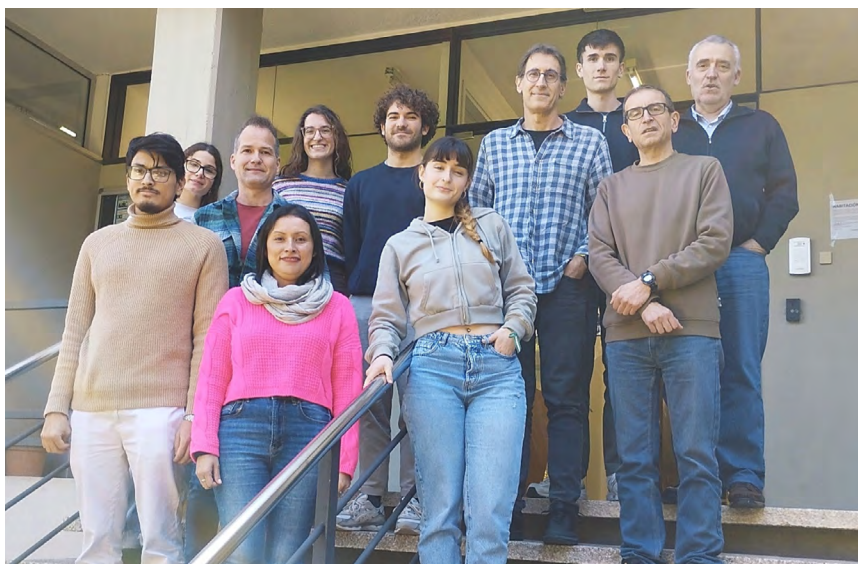


Foto de grupo (marzo 2024). De izquierda a derecha: Juan Camilo Ortiz, Noelia Gil, Daniel Yero, Celeste Gómez, Irene Silva, Joan Lluís Pons, Lidia Sánchez, Xavier Daura, Marc Bravo, Oscar Conchillo e Isidre Gibert.

tophilia podemos encontrar dos variantes genéticas del cluster *rpf*, *rpf-1* o *rpf-2*, que determinan mecanismos de regulación del QS y fenotipos diferenciados en estas cepas (ver artículo de revisión por Huedo *et al.*, 2018). Un estudio posterior reveló que estas diferencias genéticas no se correlacionan con la mayoría de los fenotipos de virulencia y resistencia en *S. maltophilia*, excepto que las cepas del tipo *rpf-2* tienen en general una capacidad aumentada de formar biopelículas probablemente por la presencia de un operón para un pili alternativo de tipo Fli/Tad. También se encontraron algunas correlaciones positivas en cuanto a la resistencia a colistina y algunos Beta-lactámicos y la variante *rpf*, aunque el mecanismo

detrás de esta relación se desconoce (Yero *et al.*, 2020).

Nuestro grupo también ha investigado sobre la posible presencia de un sistema de QS en *S. maltophilia* basado en el autoinductor de tipo N-acil homoserina lactona (AHL). Todo y que no se ha detectado aún una AHL sintasa que justifique la presencia de este sistema, sí hemos demostrado la existencia de una proteína de tipo LuxR "solo" que responde a AHLs exógenas (ver artículo de revisión por Huedo *et al.* 2018). A raíz de un estudio multicéntrico, en el que participó nuestro grupo, con 2389 aislados de 22 países se ha demostrado que esta proteína está presente en el 89.3% de las cepas (Gröschel *et al.*, 2020).

➤ Resultados recientes del grupo y perspectivas futuras

Más recientemente nuestro grupo ha continuado investigando sobre el QS en *S. maltophilia* con objetivos bien definidos: (i) estudiar sistemáticamente la red de regulación mediada por el QS, (ii), investigar sobre mecanismos de inhibición del QS o *quorum quenching* (QQ), y (iii), aplicar estos conocimientos en el diseño de nuevas estrategias antimicrobianas. En primer lugar, se incorporaron al grupo herramientas genéticas para el marcaje de cepas con fluorescencia basados en transposones mini-Tn7 y su aplicación en la visualización de biopelículas mediante microscopía confocal (Alio *et al.*, 2020; Mamat *et al.*, 2023) gracias a la colaboración con el laboratorio de Microbiología Celular del Research Center Borstel y la Universidad de Hamburg, ambos en Alemania. Adicionalmente se desarrollaron métodos analíticos de detección de DSF y se determinó cuantitativamente la cinética de síntesis de DSF en *S. maltophilia* durante la curva de crecimiento, con un máximo de producción al inicio de la fase estacionaria (Coves *et al.*, 2023).

Para el estudio más detallado de la red de regulación mediada por QS en *S. maltophilia* se realizaron estudios de RNA-seq estimulando las células con los autoinductores DSF o AHL (Coves *et al.*, 2023). Este trabajo permitió identificar un nuevo regulador de tipo TetR que controla genes relacionados con el catabolismo de ácidos grasos y que podría jugar un papel en la detección de autoinductores de QS intracelularmente. En este mismo estudio se describieron los cambios en el transcriptoma de *S. maltophilia* entre la fase de crecimiento exponencial y estacionaria. En la fase estacionaria se desregulan genes relacionados con el metabolismo energético y transporte de metabolitos, factores de transcripción y homeostasis de la membrana (Coves *et al.*, 2023; Coves *et al.*, 2024). Actualmente estamos estudiando a nivel molecular cada componente individual del sistema y otros elementos de la cascada de señalización para describir una red de interacción proteína-proteína y regulación genética mediada por QS en *S. maltophilia*. Este proyecto está financiado por el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación (PID2023-150290OB-I00).

En cuanto a posibles sistemas de QQ en *S. maltophilia*, identificamos y caracterizamos

recientemente una enzima con actividad dual penicilina y AHL acilasa (Bravo *et al.*, 2025). Esta enzima es capaz de degradar diferentes moléculas de tipo AHL que *S. maltophilia* podría encontrar en el ambiente producidas por otros microorganismos. Esta enzima tiene un papel fisiológico en la modulación de la resistencia intrínseca a Beta-lactámicos, formación de biopelículas y el *fitness* bacteriano. En cuanto a la inhibición del sistema de QS basado en DSF hemos trabajado en colaboración con un grupo de la University College Cork en Irlanda evaluando compuestos químicos derivados de este autoinductor como estrategia antibacteriana y anti-biopelícula (Gómez *et al.*, 2023). Actualmente continuamos con esta colaboración evaluando nuevos derivados del DSF y además con el grupo de la Dra. Rosario Núñez del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC) estudiando derivados de clústeres de boro como antimicrobianos y posibles portadores de autoinductores de QS.

Bibliografía

- Alio I, Gudzuhan M, Pérez García P, Danso D, Schoelmerich MC, Mamat U, Schaible UE, Steinmann J, Yero D, Gibert I, Kohl TA, Niemann S, Gröschel MI, Haerdter J, Hackl T, Vollstedt C, Bömeke M, Ege-Ikamp R, Daniel R, Poehlein A y Streit WR. (2020). Phenotypic and Transcriptomic Analyses of Seven Clinical *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Identify a Small Set of Shared and Commonly Regulated Genes Involved in the Biofilm Lifestyle. *Appl Environ Microbiol.* 86:e02038-20.
- Bravo M, Conchillo-Solé Ò, Coves X, García-Navarro A, Gómez AC, Márquez-Martínez M, Ferrer-Mirallés N, Daura X, Gibert I y Yero D. (2025). An acyl-homoserine lactone acylase found in *Stenotrophomonas maltophilia* exhibits both quorum quenching activity and the ability to degrade penicillin antibiotics. *Sci Rep.* 15:8557.
- Coves X, Bravo M, Huedo P, Conchillo-Solé Ò, Gómez AC, Esteve-Codina A, Dabad M, Gut M, Daura X, Yero D y Gibert I. (2023). A *Stenotrophomonas maltophilia* TetR-Like Transcriptional Regulator Involved in Fatty Acid Metabolism Is Controlled by Quorum Sensing Signals. *Appl Environ Microbiol.* 89:e0063523.
- Coves X, Mamat U, Conchillo-Solé O, Huedo P, Bravo M, Gómez AC, Krohn I, Streit WR, Schaible UE, Gibert I, Daura X y Yero D. (2024). The Mla system and its role in maintaining outer membrane barrier function in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Cell Infect Microbiol.* 14:1346565.
- Gómez AC, Horgan C, Yero D, Bravo M, Daura X, O'Driscoll M, Gibert I y O'Sullivan TP. (2023). Synthesis and evaluation of aromatic BDSF bioisosteres on biofilm formation and colistin sensitivity in pathogenic bacteria. *Eur J Med Chem.* 261:115819.
- Gröschel MI, Meehan CJ, Barilar I, Diricks M, Gonzaga A, Steglich M, Conchillo-Solé O, Scherer IC, Mamat U, Luz CF, De Bruyne K, Utpatel C, Yero D, Gibert I, Daura X, Kampmeier S, Rahman NA, Kresken M, van der Werf TS, Alio I, Streit WR, Zhou K, Schwartz T, Rossen JWA, Farhat MR, Schaible UE, Nübel U, Rupp J, Steinmann J, Niemann S y Kohl TA. (2020). The phylogenetic landscape and nosocomial spread of the multidrug-resistant opportunist *Stenotrophomonas maltophilia*. *Nat Commun.* 11:2044.
- Huedo P, Coves X, Daura X, Gibert I y Yero D. (2018). Quorum Sensing Signaling and Quenching in the Multidrug-Resistant Pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Cell Infect Microbiol.* 8:122.
- Mamat U, Hein M, Grella D, Taylor CS, Scholzen T, Alio I, Streit WR, Huedo P, Coves X, Conchillo-Solé O, Gómez AC, Gibert I, Yero D y Schaible UE. (2023). Improved mini-Tn7 Delivery Plasmids for Fluorescent Labeling of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Appl Environ Microbiol.* 89:e0031723.
- Sader HS, Mendes RE, Doyle TB, Winkler ML y Castanheira M. (2025). Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Europe, Asia, and Latin America (2018-2023). *Int J Infect Dis.* 153:107803.
- Yero D, Huedo P, Conchillo-Solé O, Martínez-Servat S, Mamat U, Coves X, Llanas F, Roca I, Vila J, Schaible UE, Daura X y Gibert I. (2020). Genetic Variants of the DSF Quorum Sensing System in *Stenotrophomonas maltophilia* Influence Virulence and Resistance Phenotypes Among Genotypically Diverse Clinical Isolates. *Front Microbiol.* 11:1160.