

Grupo de Genética de Micobacterias

CARLOS MARTÍN^{1,2,3}; JESÚS GONZALO-ASENSIO^{1,2}; AINHOA LUCÍA^{1,2}; SOFÍA SAMPER^{2,3}

¹Universidad de Zaragoza, Zaragoza (España)

²CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (España)

³Fundación IIS Aragón, Zaragoza (España)

✉ carlos@unizar.es | jagonzal@unizar.es | ainhoalq@unizar.es | samper@unizar.es



Foto de grupo. Miembros del grupo de investigación "Genética de Micobacterias" en el jardín del hall de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Descripción general del Grupo

El Grupo de Investigación "Genética de Micobacterias" de la Universidad de Zaragoza, y perteneciente al CIBER de Enfermedades Respiratorias del Instituto de Salud Carlos III y al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, está subdividido en cuatro líneas de investigación interdisciplinarias que trabajan en descifrar aspectos clave de la biología de *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la tuberculosis, y de otros microorganismos patógenos.

➤ Situación actual de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) ha sido la enfermedad infecciosa más mortal a lo largo de la historia, hoy lo sigue siendo al cobrarse 1,25 millones de vidas cada año. Aún más alarmante es la aparición de cepas resistentes a los, ya de por sí escasos, fármacos antituberculosos que hacen que el tratamiento sea difícil o incluso imposible. A este hecho hay que sumarle la dificultad para encontrar nuevos fármacos y la relativa facilidad con que la bacteria de la tuberculosis desarrolla resistencia a los mismos. La epidemia de la TB se mantiene a pesar de existir una vacuna, denominada

BCG. Esto se debe a la eficacia de BCG en la prevención de la tuberculosis pulmonar en niños, pero a su gradual pérdida de eficacia en adolescentes y adultos.

➤ Línea "Nuevas vacunas contra la tuberculosis" IP: Carlos Martín

Nuestro trabajo se centra en MTBVAC, una nueva vacuna viva atenuada contra la tuberculosis, diseñada para mejorar la protección de la BCG en recién nacidos y proteger frente a las formas respiratorias en adolescentes y adultos. MTBVAC se ha construido mediante ingeniería genética

a partir de una cepa humana de *Mycobacterium tuberculosis*, eliminando genes de virulencia para hacerla segura y conservando antígenos ausentes en BCG, buscando inducir una mayor respuesta inmunitaria. En modelos animales, incluidos primates, ha mostrado una protección superior frente a *M. tuberculosis*. El proyecto está liderado por la empresa biotecnológica española Biofabri, en colaboración con la Universidad de Zaragoza, TBVI, IAVI, Bharat Biotech en India y FAP en Brasil, que apoyan el desarrollo clínico y la futura distribución internacional. MTBVAC ha demostrado seguridad e inmunogenicidad en ensayos clínicos en Europa y África. Actualmente se encuentra en fase 3 de eficacia en recién nacidos en Sudáfrica, mientras se desarrollan estudios en adolescentes, adultos y personas con VIH. En India está previsto iniciar un ensayo fase 3 de eficacia en adolescentes y adultos en 2025. MTBVAC busca contribuir a la lucha global contra la tuberculosis.

➤ Línea “Evolución pato-adaptativa del complejo *M. tuberculosis* a su hospedador” IP: Jesús Gonzalo-Asensio

La TB afecta a humanos, pero también a otros mamíferos. Sus agentes causales se engloban dentro del denominado Complejo *M. tuberculosis* (MTBC). El MTBC comprende diversos linajes con una homología genómica mayor al 99.95%. Esto, unido a la ausencia de factores de virulencia “clásicos”, o la falta de transferencia genética horizontal, hace que comprender los mecanismos de adaptación patógeno-hospedador sea un reto. Nuestro equipo estudia el sistema de dos componentes PhoPR, como un actor esencial para el control de la virulencia del MTBC. De hecho, la inactivación del gen *phoP* es uno de los fundamentos de la vacuna MTBVAC. Actualmente, dirigimos nuestra investigación al estudio de

polimorfismos en los genes *phoPR* recientemente descritos en el contexto clínico, o a la inhibición genética y farmacológica del sistema PhoPR, como una posible diana de terapias antivirulencia. Otro mecanismo de interacción del MTBC con su hospedador recientemente descrito es la importancia de la vitamina B12 para el desarrollo de la enfermedad de la TB, y actualmente tratamos de explotar esta interacción para el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

➤ Línea “Desarrollo de Antimicrobianos” IPs: Santiago Ramón-García y Ainhoa Lucía Quintana

La línea de antimicrobianos de GGM centra su trabajo en diferentes aproximaciones preclínicas y clínicas orientadas al desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas frente a *M. tuberculosis*, micobacterias no-tuberculosas y bacterias Gram-positivas o Gram-negativas con resistencia múltiple a antibióticos. Las distintas actividades que se realizan incluyen i) el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana y la caracterización de su modo de acción y mecanismos de resistencia, ii) el reposicionamiento de fármacos con aplicaciones antimicrobianas explorando combinaciones y sinergias que mejoren la eficacia terapéutica, iii) el uso de nanopartículas como vehículos de liberación de antimicrobianos, con el fin de aumentar su actividad y reducir posibles efectos adversos, y iv) el uso de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos basados en la tecnología *in vitro* del “Hollow Fiber System”. Finalmente, el equipo aplica sus desarrollos preclínicos a la clínica, coordinando en África el mayor ensayo clínico para la optimización de terapias para el tratamiento de la Úlcera de buruli.

El equipo también participa activamente en diversas actividades divulgativas, y coordina el proyecto MicroMundo en la

Universidad de Zaragoza, siendo un referente en cuanto a innovación educativa, al mismo tiempo que una fuente de aislados bacterianos productores de sustancias antimicrobianas.

➤ Línea “Epidemiología de la tuberculosis y mecanismos de latencia” IP: Sofía Samper

Nuestros estudios sobre TB multirresistente en España, iniciados en 1998, demuestran la importancia de una vigilancia continua y trans-territorial, con impacto directo en políticas de salud pública. Nos centramos en el estudio molecular de la TB, con una destacada contribución a la vigilancia epidemiológica en Aragón y a nivel nacional. El grupo de trabajo, EPI-MOLA, incluye a microbiólogos y epidemiólogos, para el estudio de la tuberculosis en Aragón. Mediante el análisis genómico de *M. tuberculosis*, hemos identificado factores de transmisión, caracterizado brotes relevantes y desarrollado herramientas para el diagnóstico rápido de linajes específicos, como *M. africanum* (L6). La secuenciación WGS ha sido clave para estudiar los 26 brotes mayores en Aragón, con la caracterización de las cepas causantes. Hemos colaborado en el seguimiento de un brote de 25 años en Canarias, y participado en la red europea ERLTB-Net, la cual ha fortalecido la vigilancia de cepas multirresistentes y la implementación de controles de calidad en WGS.

.....