

Grupo MICROMOL-UAB: Mecanismos moleculares y terapias innovadoras para el control de patógenos resistentes a antibióticos

SUSANA CAMPOY^A, JESÚS ARANDA^A, MARIA PILAR CORTÉS^A, IVAN ERILL^B, MONTSERRAT LLAGOSTERA^A Y JORDI BARBÉ^A

^ADepartament de Genètica i de Microbiologia, Facultat de Biociències, y ^BDepartament d'Enginyeria de la Informació i de les Comunicacions, Escola d'Enginyeria. Campus Bellaterra, Universitat Autònoma de Barcelona (España)

✉ Susana.Campoy@uab.cat

 <https://webs.uab.cat/micromol/>

La aparición y propagación de patógenos bacterianos resistentes a los antimicrobianos, muchos de ellos multirresistentes, comprometen seriamente la eficacia de los compuestos antibacterianos actualmente disponibles y constituyen uno de los grandes desafíos de la medicina contemporánea. Ya en 2009, la Organización Mundial de la Salud señaló la resistencia a los antibióticos como una de las principales amenazas para la salud global, y la situación sigue agravándose desde entonces. El arsenal de antimicrobianos resulta insuficiente para tratar las infecciones causadas por determinados patógenos, entre ellos los ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.). Por ello, es prioritario explorar estrategias terapéuticas alternativas, así como profundizar en el conocimiento de los mecanismos de virulencia bacteriana y los procesos moleculares implicados en la diseminación de la resistencia.

El principal reto científico de nuestro grupo de investigación, creado a mediados de los años 80 por los profesores Jordi Barbé y Montserrat Llagostera, se centra en ahondar en el conocimiento molecular de las redes génicas que gobiernan el comportamiento de las células bacterianas, identificar nuevas dianas para el diseño de compuestos antibacterianos innovadores y desarrollar estrategias alternativas que incrementen la eficacia y diversidad de los antibacterianos disponibles para el tratamiento y erradicación de patógenos multirresistentes.

Desde hace más de cuatro décadas, uno de los ejes de nuestra investigación es el



Foto del grupo. De izquierda a derecha, arriba: Susana Campoy, Pilar Cortés, Jordi Corral, Joan Ruiz, Susana Escribano, Jesús Aranda, Montserrat Llagostera, Jordi Barbé e Ivan Erill. Abajo: María Pérez-Varela, Anna Martínez-Sánchez, Ona Lasalle y Carla Millán.

estudio de los mecanismos de reparación del DNA, y en particular del sistema SOS, una respuesta global que se activa cuando se inhibe la replicación cromosómica por lesiones en el material genético. A lo largo de los años, hemos caracterizado este sistema en multitud de microorganismos, trazado su evolución mediante técnicas genómicas y demostrado su implicación en la diseminación de resistencias antibacterianas e islas de patogenidad y su vinculación con múltiples factores de virulencia. Entre los trabajos más recientes destacan, la identificación de nuevos reguladores SOS "no-canónicos" (Sánchez-Osuna M. *et al.*, 2021), el rol del sistema SOS en la motilidad, virulencia y resistencia a antibióticos en patógenos como *Salmonella enteri-*

ca, *Ralstonia solanacearum*, o *A. baumannii*, así como el papel estructural de RecA en los complejos de señalización de quimiorreceptores y las diferencias de regulación existentes en otras bacterias como *Enterobacter cloacae* (Corral J. *et al.*, 2021, Frutos-Grilo E. *et al.*, 2020, Frutos-Grilo *et al.*, 2023). En este contexto, uno de nuestros objetivos es profundizar en la búsqueda de estrategias antibacterianas basadas en la neutralización de componentes de este sistema de reparación ubicuo en el mundo bacteriano.

En paralelo, nuestros estudios con bacterias ESKAPE han revelado la implicación de bombas de eflujo en la motilidad y en la resistencia frente a diversos antimicro-

bianos. El bloqueo de estas bombas, y especialmente de sus reguladores, altera claramente la virulencia y genera fenotipos sensibles a antibacterianos, lo que permite reutilizar aquellos que actualmente han quedado en desuso (Gaona M, *et al.*, 2024). Actualmente, y en colaboración con la Fundación MEDINA, trabajamos en la identificación de compuestos inhibidores de dichos reguladores como posibles tratamientos combinados de amplio espectro frente a bacterias multirresistentes.

Otra de nuestras líneas centrales es el estudio de bacteriófagos como agentes de biocontrol, con especial atención a *S. enterica*, uno de los principales causantes de brotes alimentarios en humanos. Hemos desarrollado distintos cócteles de fagos que se han aplicado con éxito como terapia oral en pollos de engorde y en el tratamiento de alimentos contaminados experimentalmente, así como estrategias de encapsulación con materiales biocompatibles en colaboración con el laboratorio del Dr. Maspoch del Institut de Nanotecnologia (ICN2) (Cortés, P. *et al.*, 2024).

Actualmente, junto con el Centro de Calidad Avícola y Alimentación Animal de la Comunidad Valenciana (CECAV), participamos en ensayos clínicos con un cóctel fágico para el tratamiento de *Salmonella* en granjas de producción. Dicho cóctel es el resultado del proyecto “H2020 Fast Track to Innovation-PHAGOVET”, y se pretende conseguir la autorización de su uso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (Sevilla-Navarro *et al.*, 2024).

Igualmente, continuamos investigando tanto en vías de aplicación efectivas de los bacteriófagos (Torres-Boncompte *et al.*, 2026), como en el desarrollo de nuevos cócteles fágicos eficientes contra serovariedades emergentes, que son multirresistentes a antibacterianos y desinfectantes, como es el caso de *S. enterica* sv. Infantis.

En la línea de nuestros estudios con bacteriófagos, también nos hemos centrado en caracterizar mecanismos de defensa frente a estos entes biológicos, así como en analizar la frecuencia de emergencia de cepas resistentes a los fagos después de su uso en alimentos o en producción animal, ahondando en su seguridad y aplicabilidad en contextos reales. Nuestros estudios han identificado la presencia de variantes bacterianas con susceptibilidad reducida a fagos debida a la adquisición de elementos gené-

ticos móviles procedentes de la microbiota aviar (López-Pérez J., *et al.*, 2023). Entre ellos destacan plásmidos movilizables que, además de genes de resistencia a antibióticos, también codifican múltiples sistemas de defensa anti-fagos capaces de interferir en diferentes etapas del ciclo vírico, por ejemplo, inhibiendo la DNA polimerasa o la RNA polimerasa de RNA, o bloqueando procesos reguladores clave para el fago (López-Pérez J., *et al.*, 2025). La coexistencia de múltiples mecanismos anti-fagos en un mismo plásmido subraya la necesidad de caracterizar y monitorizar estos sistemas para anticipar y mitigar riesgos, y garantizar el futuro de la fagoterapia en salud animal, reforzando la seguridad alimentaria y aumentando la confianza del consumidor en este tipo de productos.

Finalmente, destacar que, durante toda nuestra trayectoria, hemos mantenido un firme compromiso con la transferencia de conocimiento a la sociedad, trasladando los avances de nuestra investigación básica hacia aplicaciones prácticas cotidianas. Este compromiso se refleja no solo en las diversas patentes que hemos desarrollado y transferido, y en los convenios, acuerdos de colaboración, contratos y servicios establecidos con el sector productivo, sino también en nuestra labor docente, impartiendo numerosas horas de clase en los grados y másteres de Biociencias de nuestra universidad, así como en la participación activa de los miembros del grupo en múltiples actividades de divulgación y transferencia dirigida a la sociedad.

Bibliografía

- Corral J, Pérez-Varela M, Sánchez-Osuna M, Cortés P, Barbé J, Aranda J. (2021) Importance of twitching and surface-associated motility in the virulence of *Acinetobacter baumannii*. J. Virulence. 12:2201-2213. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1950268>
- Cortés P, Cano-Sarabia M, Colom J, Otero J, Maspoch D, Llagostera M. (2024). Nano/microformulations for Bacteriophage Delivery. Methods Mol Biol. 2734:117-130. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3523-0_7
- Frutos-Grilo E, Marsal M, Irazoki O, Barbé J, Campoy S. (2020). The Interaction of RecA With Both CheA and CheW Is Required for Chemotaxis. Front Microbiol. 11:583. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00583>. eCollection 2020
- Frutos-Grilo E, Kreling V, Hensel A, Campoy S. (2023). Host-pathogen interaction: *Enterobacter cloacae* exerts different adhesion and invasion capacities against different host cell types. PLoS One. 18: e0289334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289334>. eCollection 2023
- Gaona M, Corral J, Campoy S, Barbé J, Pérez Varela M, Aranda J. (2024). The novel MFS efflux pump SxtP, regulated by the LysR-type transcriptional activator SxtR, is involved in the susceptibility to sulfamethoxazole/trimethoprim (SXT) and the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2024 68:e0071224. <https://doi.org/10.1128/aac.00712-24>. Epub 2024 Aug 28.
- López-Pérez J, Otero J, Sánchez-Osuna M, Erill I, Cortés P, Llagostera M. (2023). Impact of mutagenesis and lateral gene transfer processes in bacterial susceptibility to phage in food biocontrol and phage therapy. Front Cell Infect Microbiol. 13:1266685. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1266685>
- López-Pérez J, Cortés P, Campoy S, Erill I, Llagostera M. (2025) Deciphering the Causes of IbfA-Mediated Abortive Infection in the P22-like Phage UAB_Phi20. Int J Mol Sci. 26:4918. <https://doi.org/10.3390/ijms26104918>
- Sánchez-Osuna M, Cortés P, Lee M, Smith AT, Barbé J, Erill I. (2021) Non-canonical LexA proteins regulate the SOS response in the Bacteroidetes. Nucleic Acids Res. 49:11050-11066. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab773>
- Sevilla-Navarro S, Otero J, López-Pérez J, Torres-Boncompte J, Prucha T, De Gussem M, Silva D, Burgan J, Catalá-Gregori P, Cortés P, Llagostera M. (2024). Limited Emergence of *Salmonella enterica* Serovar Infantis Variants with Reduced Phage Susceptibility in PhagoVet-Treated Broilers. Animals (Basel). 14(16):2352. <https://doi.org/10.3390/ani14162352>
- Torres-Boncompte J, Garcia-Llorens J, Cortés P, Martínez-Sánchez A, Llagostera M, Campoy S, Soriano JM, Catalá-Gregori P, Sevilla-Navarro S. (2026). *In ovo* phage administration to mitigate *Salmonella* Typhimurium colonization in broiler chickens – A new firewall strategy for the poultry industry. Food Control, 180, 111637. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2025.111637>