

Infecciones bacterianas: nuevas dianas y estrategias de prevención y tratamiento

YOUNES SMANI, CELIA REY HIDALGO, ANTONIO MORENO RODRÍGUEZ, IRENE MOLINA PANADERO, KARIM HMADECHA, ANGELA REY HIDALGO, MARÍA JOSÉ LÓPEZ CARBALLO

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Sevilla (España)

✉ ysma@upo.es

 <https://smaniyouneslab.jimdosite.com/>

Los bacilos gramnegativos (BGN) son altamente eficientes en adquirir resistencia a los antimicrobianos, codificada por cambios genómicos que abarcan desde mutaciones puntuales, pasando por el ensamblaje de elementos genéticos preexistentes, hasta la incorporación horizontal de genes desde el ambiente. A este problema de la resistencia antimicrobiana se suma la amenaza inmediata de una reducción en el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, un peligro que ha sido puesto de manifiesto recientemente por la OMS. Por ello, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas antimicrobianas, ya sea para uso exclusivo o en combinación antibióticos disponibles, se ha vuelto una necesidad urgente. Nuestro proyecto principal tiene como objetivo integrar datos experimentales y clínicos para optimizar el uso de los agentes antimicrobianos, identificar nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana y nuevas dianas terapéuticas en bacterias asociadas a infecciones relacionadas con la atención sanitaria, mediante el estudio de las interacciones huésped-patógeno *in vitro*, en modelos animales y en pacientes. Por tanto, nuestras líneas prioritarias de investigación están relacionadas con:

➤ Patogénesis bacteriana y nuevas dianas

En este campo, nuestro interés se ha focalizado en la identificación de nuevas dianas, tanto en el patógeno como en el huésped, implicadas en la virulencia bacteriana. Primero, hemos estudiado los mecanismos moleculares y celulares implicados en la muerte celular causada por *Acinetobacter baumannii*. Estos estudios fueron publicados en varias revistas indexadas. Además, hemos caracterizado por primera vez una vía de señalización locali-



Foto de grupo. De izquierda a derecha: Celia Rey Hidalgo, Antonio Moreno Rodríguez, María del Mar, Younes Smani, Irene Molina Panadero, Karim Hmadcha, Angela Rey Hidalgo, María José López Carballo.

zada en la membrana y el citosol de las células epiteliales pulmonares humanas que regula su adhesión e invasión por *A. baumannii* (Figura 1) (Smani *et al.* 2012a). A raíz de este trabajo, hemos estudiado si la membrana externa de *A. baumannii* contiene otras adhesinas implicadas en su adherencia e invasión en el huésped. Tres adhesinas presentes en esta membrana externa fueron caracterizadas con alta afinidad a la fibronectina, proteína de la matriz extracelular del huésped (Smani *et al.* 2012b; Smani *et al.* 2013; Sánchez *et al.* 2017). También, hemos generado cepas mutantes deficientes en estas adhesinas y demostramos sus implicaciones en la resistencia antimicrobiana y la virulencia bacteriana en modelos murinos experimentales de infección, y en humanos, utilizando dos cohortes de pacientes colonizados e infectados por *A. baumannii* (Smani *et al.* 2013; Smani *et al.* 2014; Sánchez *et al.* 2017). Entre ellas, se encuentra la proteína de la membrana externa A (OmpA), que fue bien caracterizada tanto en estudios preclínicos como en estudios clínicos, con el objetivo de desarrollar inhibidores de la OmpA, para controlar las infecciones causadas por los BGN que expresan esta proteína

o sus homólogas. Actualmente estamos descifrando los mecanismos utilizados por los BGN para entrar en las células hospedadoras. Para ello, estamos estudiando el papel de endosomas/lisosomas regulados por el factor de transcripción EB en el tráfico intracelular de los BGN, cuyos primeros resultados han sido publicados (Parra *et al.* 2018).

➤ Desarrollo y evaluación de nuevas aproximaciones no-antimicrobianas para el tratamiento de infecciones bacterianas

En 2016, hemos registrado la propiedad intelectual de un inhibidor de OmpA, MV5, que mostró una eficacia terapéutica frente a las infecciones causadas por BGN tales como *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* [PCT/EP2015/072166]. Esta invención fue desarrollada gracias a la colaboración con el Dr. E. Giralt (IRB de Barcelona). Los resultados obtenidos son prometedores e interesaron a empresas biotecnológicas como BioVercys y DrugID Biotech. Del mismo modo, hemos

evaluado otras aproximaciones terapéuticas basadas en la estimulación del sistema inmune por la lisofosfatidicolina y el tamoxifeno en monoterapia, o como adyuvante al tratamiento antimicrobiano, frente a BGN en modelos preclínicos (Parra *et al.* 2016; Miro-Canturri *et al.* 2021). Otra aproximación desarrollada por nuestro grupo es el tratamiento combinado entre agentes antimicrobianos utilizados en la práctica clínica y fármacos con uso no-antibacteriano (*repurposing drugs*). Entre estos fármacos, se encuentra la familia de los antihelmínticos que mostraron *in vitro* e *in vivo* actividad sinérgica con colistina frente a BGN (Miró-Canturri *et al.* 2019). Además, se han descubierto nuevos derivados de tiofeno con actividad antimicrobiana como agentes frente a *A. baumannii* y *E. coli* [Patente: PCT/P202330628].

► Detección rápida de resistencia antimicrobiana

Hemos desarrollado un sistema denominado ESRI (*Extended Spectrum Resistance to β -lactams/ β -lactamase inhibitors [BL/BLI]*) para la detección rápida de aislados clínicos de *E. coli* resistentes a las combinaciones BL/IBL, y que desarrollan una ESRI (Rodríguez *et al.* 2020; Rodríguez *et al.* 2022). Se trata de un método colorimétrico capaz de identificar en 2 horas aislados clínicos, procedentes de muestras de sangre y de líquidos estériles, de *E. coli* resistentes a los BL/IBL, mediante la hidrólisis del anillo β -lactámico de un BL/IBL, y de determinar la capacidad de desarrollo de ESRI por *E. coli*. Los resultados de esta innovación fueron patentados [Nº de solicitud de patente P201930573].

Bibliografía

Miró-Canturri A, Vila-Domínguez A, Caretero-Ledesma M, Ayerbe-Algaba R, Pachón J, Jiménez-Mejías ME, Smani Y. (2021). Repurposing of the tamoxifen metabolites to treat methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* infections. *Microbiol Spectr* 9(2):e0040321.

Parra-Millán R, Guerrero-Gómez D, Ayerbe-Algaba R, Pachón-Ibáñez ME, Miranda-Vizuete A, Pachón J, Smani Y. (2018). Intracellular Trafficking and Persistence of *Acinetobacter baumannii* Requires Transcription Factor EB. *mSphere* 3(2):e00106-18.

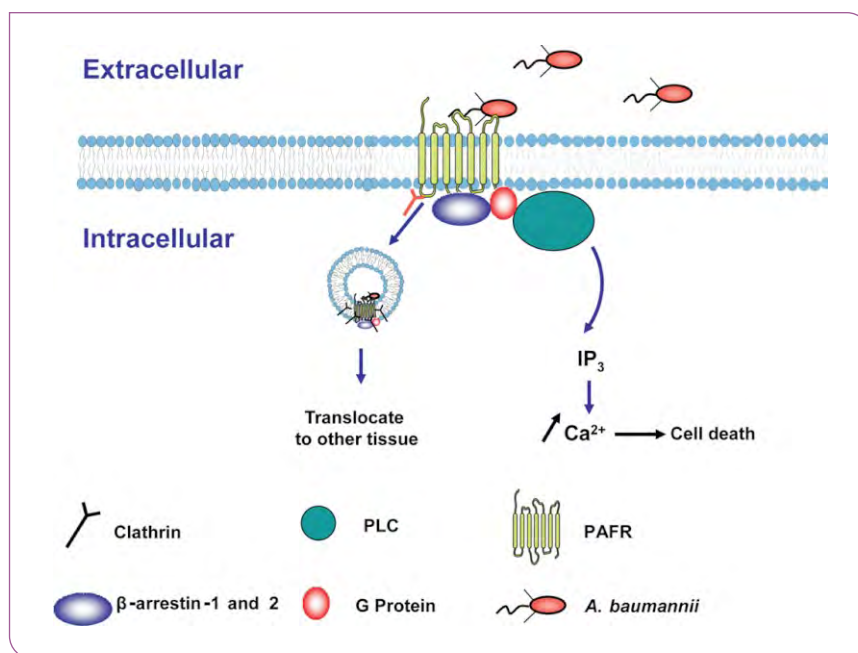


Figure 1. Esquema propuesto para el mecanismo de adherencia e invasión de *A. baumannii* en células epiteliales pulmonares humanas.

Parra Millán R, Jiménez Mejías ME, Sánchez Encinales V, Ayerbe Algaba R, Gutiérrez Valencia A, Pachón Ibáñez ME, Díaz C, Pérez Del Palacio J, López Cortés LF, Pachón J, Smani Y. (2016). Efficacy of lysophosphatidylcholine in combination with antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* in experimental murine peritoneal sepsis and pneumonia models. *Antimicrob Agents Chemother* 60(8):4464-70.

Rodríguez Villodres A, Gálvez Benítez L, Arroyo MJ, Méndez G, Mancera L, Vila Domínguez A, Lepe Jiménez JA, Smani Y. (2022). Ultrasensitive and rapid identification of ESRI developer- and piperacillin/tazobactam-resistant *Escherichia coli* by the MALDIptaz test. *Emerg Microbes Infect* 11(1):2034-44.

Rodríguez-Villodres Á, Gil-Marqués ML, Álvarez-Marín R, Bonnin RA, Pachón-Ibáñez ME, Aguilar-Guisado M, Naas T, Aznar J, Pachón J, Lepe JA, Smani Y. (2020). Extended-spectrum resistance to β -lactams/ β -lactamase inhibitors (ESRI) evolved from low-level resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 75(1):77-85.

Sánchez-Encinales V, Álvarez-Marín R, Pachón-Ibáñez ME, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Garnacho-Montero J, Martínez-Martínez L, Vila J, Tomás MM,

Cisneros JM, Bou G, Rodríguez-Baño J, Pachón J, Smani Y. (2017) Overproduction of outer membrane protein A by *Acinetobacter baumannii* as a risk factor for nosocomial pneumonia, bacteremia, and mortality rate increase. *J Infect Dis* 215(6):966-74.

Smani Y, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Ibáñez-Martínez J, Pachón J. (2012a). Platelet-activating factor receptor initiates contact of *Acinetobacter baumannii* expressing phosphorylcholine with host cells. *J Biol Chem* 287(32):26901-10.

Smani Y, Domínguez-Herrera J, Pachón J. (2013). Association of the outer membrane protein Omp33 with fitness and virulence of *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis*. 208(10):1561-70.

Smani Y, Fàbrega A, Roca I, Sánchez-Encinales V, Vila J, Pachón J. (2014). Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 58(3):1806-8.

Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. (2012b). Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PLoS One* 7(4):e33073.