



València, jueves 25 de noviembre de 2021

Un estudio del CSIC encuentra nuevos genes relacionados con la resistencia al principal tratamiento de la tuberculosis

- El Instituto de Biomedicina de Valencia aplica una novedosa técnica genética para indagar en las causas de la resistencia a los antibióticos usados contra la bacteria que causa la enfermedad
- Cada año, más de un millón de personas mueren por tuberculosis en el mundo y se detectan medio millón de nuevos casos resistentes a los antibióticos más importantes para su tratamiento

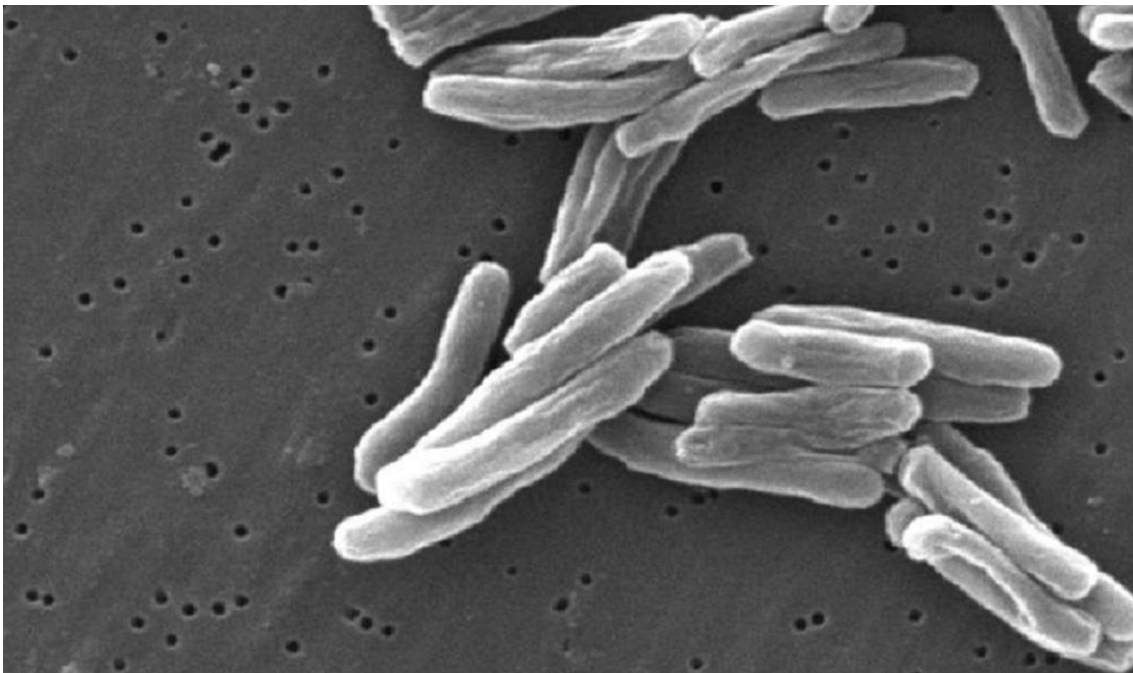


Imagen de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. / Wikipedia

Un grupo de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IBV-CSIC), ha realizado un estudio a gran escala de los mecanismos de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la

tuberculosis, a uno de los principales antibióticos para su tratamiento, la isoniazida. Utilizando novedosas técnicas de genómica funcional, el equipo del IBV-CSIC analizó todos los genes de la bacteria para determinar los implicados en el mecanismo de resistencia al fármaco, comparando luego los resultados con datos clínicos. Así, identificaron nuevos genes responsables de la resistencia a isoniazida con una técnica que permitirá evaluar nuevos fármacos contra la enfermedad y anticiparse a posibles resistencias.

Los resultados del estudio, publicados en [Communications Biology](#), han permitido encontrar una serie de nuevos genes que no se habían relacionado hasta ahora con resistencia a isoniazida. Junto a la rifampicina, son los dos antibióticos más importantes en el tratamiento de la tuberculosis, una enfermedad que mata un millón de personas al año en todo el mundo. La resistencia a estos dos antibióticos aumenta las probabilidades de fallo del tratamiento en más del 40% de los pacientes, mientras que si no hay resistencias, las probabilidades de fallo son de menos del 5%. Son dos antibióticos clave y para los que no existe una alternativa viable a día de hoy.

Aunque la isoniazida lleva décadas en uso, aún existen interrogantes sobre cómo adquiere resistencia la bacteria. Aproximadamente en un 15% de los aislados clínicos se desconoce la mutación o mutaciones causantes de la resistencia. “En este estudio buscamos genes implicados en la resistencia a isoniazida que no hayan sido descritos con anterioridad”, explica **Victoria Furió**, investigadora de la Unidad Genómica de la Tuberculosis del IBV, liderada por **Iñaki Comas**. “Aquí hemos usado una aproximación basada en la genómica funcional, que consiste en determinar de forma experimental la función de todos los genes del genoma”.

En este trabajo, el equipo del IBV utilizó la secuenciación mediada por transposón. Los transposones son secuencias de material genético (ADN) con capacidad de ‘saltar’ dentro del genoma o incluso entre genes. Cuando un transposón se inserta en medio de un gen impide que se pueda expresar correctamente y ejercer su función. “Si una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* con esta mutación crece muy bien en presencia del antibiótico isoniazida sabemos que ese gen en particular está asociado con resistencia a ese antibiótico”, aclara la investigadora del IBV-CSIC.

El equipo del centro de investigación valenciano repitió este proceso con todos los genes de la bacteria. Para ello, generaron un conjunto de mutantes del bacilo de la tuberculosis, cada uno con una única inserción en un gen diferente, y monitorizaron su crecimiento usando la secuenciación mediada por transposón. “Así hemos podido ver que algunos mutantes crecen extremadamente bien en presencia de isoniazida mientras que otros lo hacen muy mal, obteniendo una lista de genes asociados a resistencia. Finalmente, hemos validado nuestros resultados usando secuencias de cepas clínicas de *Mycobacterium tuberculosis*”, finaliza **Victoria Furió**.

Nuevos genes

“Hemos podido encontrar una serie de nuevos genes que no se habían relacionado hasta ahora con resistencia a isoniazida”, revela la investigadora del IBV-CSIC. “Además, la técnica desarrollada nos permite conocer mucho mejor los mecanismos por los que la

bacteria adquiere la resistencia”. Así, los resultados de este estudio se han validado utilizando una colección global de cepas de tuberculosis. Gracias a una gran cantidad de datos sobre mutaciones en la bacteria, los investigadores consiguieron relacionar los genes obtenidos en este trabajo con datos clínicos.

Por otra parte, “el conjunto de técnicas desarrolladas en este estudio es aplicable a cualquier otro antibiótico”, asegura **Furió**. “Esto es de especial relevancia para poder evaluar nuevos fármacos contra la tuberculosis y anticiparse a los mecanismos de resistencia que podrían aparecer”. En el trabajo colabora la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio).

Victoria Furió, Miguel Moreno-Molina, Álvaro Chiner-Oms, Luis Villamayor, Manuela Torres-Puente, Iñaki Comas. **An evolutionary functional genomics approach identifies novel candidate regions involved in isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis.** *Communications Biology*. DOI: [10.5281/zenodo.5575540](https://doi.org/10.5281/zenodo.5575540)

CSIC Comunicación Comunitat Valenciana