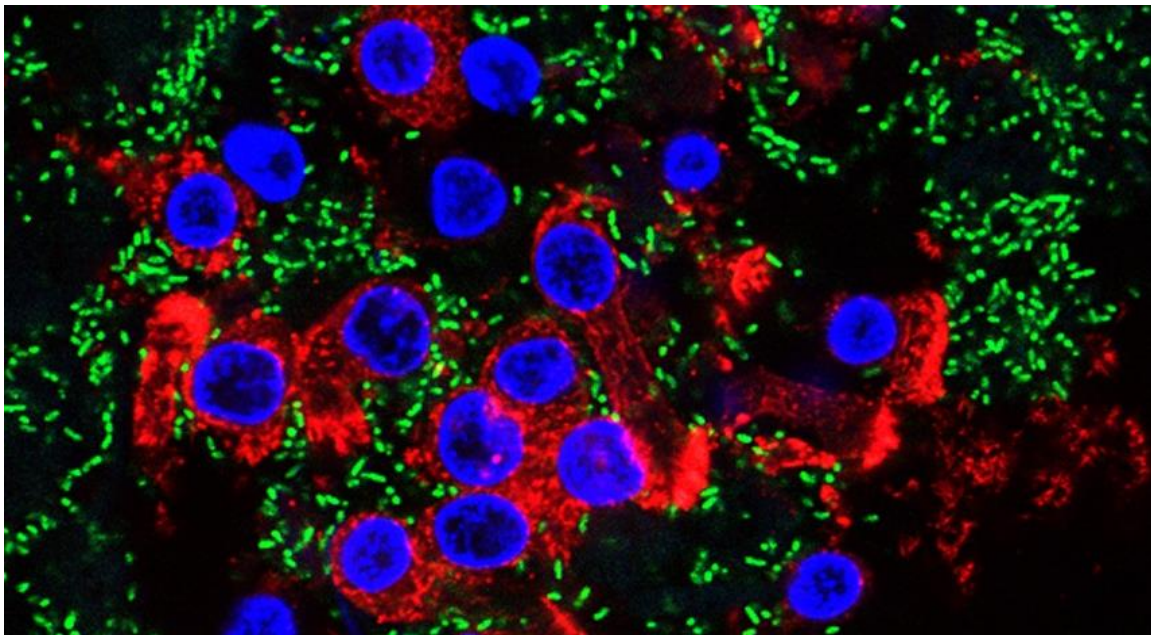


Madrid, jueves 30 de marzo de 2023

Identifican una nueva estrategia para combatir la resistencia bacteriana a los antibióticos

- Investigadores del CSIC mejoran la respuesta terapéutica de antibióticos ya existentes al inducir, por primera vez de forma temporal, un tipo de sensibilidad colateral
- La sensibilidad colateral transitoria, es decir, la inducción temporal del proceso por el que la resistencia a un antibiótico genera mayor sensibilidad a otro, podría utilizarse en forma de nuevas terapias



Infección de células pulmonares por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. / Pablo Laborda (DTU Biosustain)

La resistencia de las bacterias a los antibióticos es una de las principales amenazas globales de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta *pandemia silenciosa* causa aproximadamente 700.000 muertes al año y, si no se revierte la tendencia, podría convertirse en 2050 en la primera causa de mortalidad con 10 millones de muertes anuales. Ahora, investigadores del Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC publican en la revista *Nature Communications* un estudio que muestra cómo la sensibilidad colateral puede inducirse de forma temporal, algo no descrito hasta

la fecha, para evitar la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos y para mejorar la respuesta terapéutica de fármacos antibacterianos ya existentes.

Se trata de la “sensibilidad colateral transitoria”, llamada así por los investigadores del CNB-CSIC firmantes del estudio **Sara Hernando-Amado, Pablo Laborda y José Luis Martínez**. Si la sensibilidad colateral es la compensación evolutiva por la que la adquisición de una mutación de resistencia a un antibiótico por parte de una bacteria conlleva mayor sensibilidad a otro, el tipo de sensibilidad colateral descrita por los investigadores destaca por ser inducible de forma temporal, por evitar la aparición de mutaciones de resistencia a los antibióticos en las bacterias tratadas y por proporcionar una mejora terapéutica en el uso de antibióticos ya comercializados.

El equipo del CNB-CSIC liderado por José Luis Martínez ha demostrado que se puede inducir la sensibilidad colateral utilizando cloruro de decualinio, un fármaco con propiedades antisépticas y desinfectantes. Este compuesto, a diferencia de los antibióticos, no selecciona mutaciones de resistencia en diferentes cepas mutantes y cepas clínicas multirresistentes, pero induce sensibilidad colateral transitoria, de forma consistente, en dichas cepas. En estudios previos, los autores identificaron la aparición de sensibilidad colateral al antibiótico tobramicina tras el uso de ciprofloxacino, y que esta sensibilidad era mayor cuando se adquirían mutaciones en un gen concreto (*nfxB*). Por otro lado, el equipo identificó que este compuesto era capaz de inactivar NfxB de forma temporal, produciendo una resistencia transitoria (inducible) al antibiótico ciprofloxacino.

A ello se suman los resultados del presente estudio, en el que los investigadores muestran que esta resistencia transitoria también lleva asociada la sensibilidad colateral a tobramicina. La investigadora que ha liderado el trabajo en el CNB-CSIC, Sara Hernando-Amado, explica que “si bien el fenómeno de la sensibilidad colateral ha sido profundamente estudiado, nunca se había planteado que fuera posible inducirla temporalmente, de forma no heredable, y de modo robusto en diferentes mutantes y cepas clínicas resistentes a diferentes antibióticos”.

Además, continúa la investigadora, “esta estrategia supone una mejora en el [tratamiento que propusimos recientemente](#), donde explotábamos la sensibilidad colateral clásica, dado que inducimos un mayor nivel de sensibilidad a tobramicina. Además, la resistencia que provoca el cloruro de decualinio a ciprofloxacino es transitoria, desaparece cuando lo hace este compuesto, de modo que en el proceso no se acumulan nuevas mutaciones estables de resistencia bacteriana, como ocurre con los tratamientos clásicos”.

Sensibilidad sin resistencia

“Nos preguntamos si inhibiendo de forma temporal la actividad de NfxB (induciendo así una resistencia transitoria) podríamos también dar lugar a un estado de sensibilidad transitoria a tobramicina, algo que podríamos explotar terapéuticamente y que evitaría la selección de mutantes resistentes a un primer antibiótico”, explica Hernando-Amado.

Los resultados del grupo de José Luis Martínez muestran que el uso combinado de cloruro de decualinio y tobramicina elimina tanto cepas mutantes resistentes de la bacteria

Pseudomonas aeruginosa (un patógeno prevalente que causa infecciones en pacientes hospitalizados o con patologías previas y que genera infecciones crónicas en pacientes con fibrosis quística) como cepas clínicas muy variadas, incluyendo las inicialmente resistentes a tobramicina, y sin causar la adquisición de mutaciones genéticas que favorezcan la resistencia a otros antibióticos.

Este trabajo demuestra que el uso de este compuesto y de otros aún por identificar podría permitir el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para tratar las infecciones bacterianas.

S Hernando-Amado, P Laborda, JL Martínez. **Tackling antibiotic resistance by inducing transient and robust collateral sensitivity.** *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-023-37357-4

Comunicación CNB-CSIC / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es