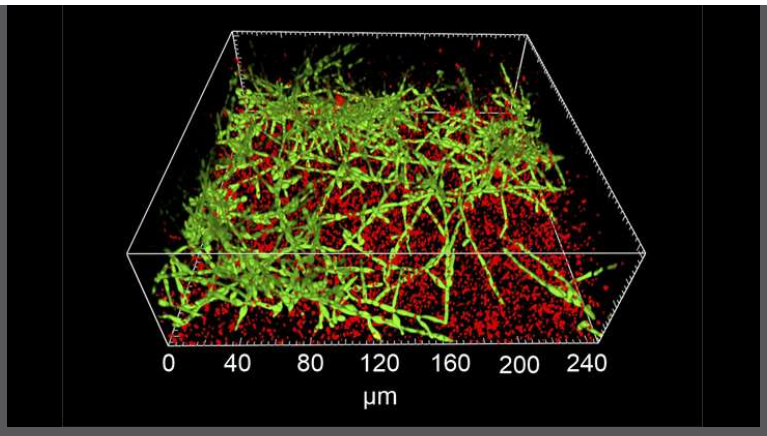
UABDIVULGA
BARCELONA RECERCA I INNOVACIÓ

08/09/2022

Nuevas moléculas que inhiben la formación de biofilm en diferentes patógenos oportunistas



Investigadores del grupo de investigación en Patogénesis Bacteriana y Antimicrobianos del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina (IBB) y del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB han evaluado varios compuestos que han demostrado inhibir la formación de biofilm en patógenos humanos oportunistas de importancia clínica. Las dianas de estas moléculas incluyen tanto bacterias patógenas multirresistentes gramnegativas y grampositivas, así como el hongo patógeno *Candida albicans*. El trabajo se ha realizado en colaboración con tres laboratorios europeos,

Biofilm mixto formado por *Candida albicans* (verde) y *Pseudomonas aeruginosa* (rojo) - Uwe Mamat

Las bacterias formadoras de biofilm son una seria amenaza para la salud pública debido, entre otras cosas, a su alta resistencia a los antimicrobianos. La formación de biofilm representa un importante factor de virulencia, porque permite que los patógenos evadan las defensas del hospedador, proporciona adhesión e integridad mecánica a las poblaciones microbianas y crea microambientes que facilitan el intercambio de nutrientes y metabolitos y la comunicación entre las células. Se conoce que los sistemas de señalización conocidos como «quorum sensing» (QS) regulan la formación de estos biofilms durante la colonización del hospedador y en la transición a infecciones crónicas. En consecuencia, todos los elementos que intervienen en la regulación de los sistemas de QS podrían ser potencialmente dianas atractivas para combatir las bacterias multirresistentes formadoras de biofilm.

Los biofilms son polimicrobianos en la naturaleza y los sistemas de comunicación entre células (QS) ayudan a que las especies más susceptibles dentro del biofilm se conviertan en más resistentes. Se han identificado biofilms mixtos intra- e inter-reino (bacterias/hongos), como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa*/*Staphylococcus aureus* o *P. aeruginosa*/*C. albicans*, en infecciones pulmonares, de la piel y en aparatos médicos que ocasionan un serio problema para los sistemas de salud. Por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística tardan más en recuperarse de infecciones pulmonares mixtas que aquellos que están infectados por una sola especie. Una de las últimas líneas de investigación reciente de nuestro grupo en el IBB está relacionada con el estudio de biofilms bacterianos mixtos.

Por otro lado, se ha demostrado que algunos productos naturales con actividad antimicrobiana y antibiofilm participan interfiriendo con los sistemas de QS bacterianos. Por ejemplo, moléculas de furanonas aisladas de algunas algas australianas interfieren con la actividad de los sistemas QS basados en moléculas señales del tipo AHL y AI-2. Se ha propuesto que los autoinductores AHL y AI-2 son moléculas universales o de amplio espectro en la comunicación de célula a célula porque son producidos y detectados por muchos microorganismos diferentes. Se ha demostrado que muchas furanonas halogenadas y moléculas análogas sintéticas inhiben la formación de biofilm en una variedad de patógenos. Nuestro trabajo más reciente se enmarca en este contexto.

En este trabajo, que fue posible gracias a una colaboración internacional con el Dr. Timothy P O'Sullivan (Escuela de Farmacia, University College Cork, Irlanda), el Dr. Uwe Mamat (Research Center Borstel, Alemania) y el Dr. Sascha Brunke (Hans Instituto Knoell, Jena, Alemania), se evaluó una biblioteca de diversas dihalofuranonas sintetizadas en el laboratorio del Dr. O'Sullivan. Las nuevas furanonas se probaron como inhibidores de biofilm en varios patógenos humanos oportunistas, incluidos *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *C. albicans*. Las furanonas seleccionadas se sometieron a análisis adicionales utilizando microscopía confocal láser de barrido en el laboratorio del Dr. Mamat para determinar su efecto en biofilms de una sola especie o mixtos de *C. albicans* y *P. aeruginosa*. Finalmente, el compuesto candidato más prometedor que no mostró toxicidad en células humanas provocó un aumento de la supervivencia en un modelo de infección aguda en larvas de *Galleria mellonella* (gusano de la cera). Este trabajo ha sido publicado recientemente en European *Journal of Medical Chemistry*.

Daniel Yero, Xavier Daura i Isidre Gibert
Instituto de Biotecnología y de Biomedicina (IBB)
Departamento de Genética y Microbiología
Universitat Autònoma de Barcelona
Daniel.Yero@uab.cat, Xavier.Daura@uab.cat, Isidre.Gibert@uab.cat

Referencias

Gómez AC, Lyons T, Mamat U, Yero D, Bravo M, Daura X, Elshafee O, Brunke S, Gahan CGM, O'Driscoll M, Gibert I, O'Sullivan TP. 2022. **Synthesis and evaluation of novel furanones as biofilm inhibitors in opportunistic human pathogens.** *Eur J Med Chem*. 242:114678. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114678. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36037789/

View low-bandwidth version