

Creen una 'píndola viva' per a combatre les infeccions pulmonars resistents als antibiòtics

- **Experts en biologia sintètica del Centre de Regulació Genòmica i Pulmobiòtics han dissenyat, per primera vegada, un bacteri que actua com una "píndola viva" al pulmó. El tractament redueix les infeccions pulmonars agudes en ratolins i duplica la taxa de supervivència, segons els resultats de l'estudi a Nature Biotechnology**
- **El tractament està dissenyat per a combatre els bacteris resistents als antibiòtics i va dissoldre amb èxit les biopel·lícules que s'acumulen a la superfície dels tubs endotraqueals de pacients amb pneumònia associada al ventilador, la principal causa de mortalitat hospitalària**
- **La 'píndola viva' assetja els bacteris resistents als antibiòtics, obrint orificis a les parets cel·lulars i creant uns punts d'entrada fonamentals perquè els antibiòtics les envaeixin i eliminin infeccions a l'origen**
- **La recerca obre la porta per dissenyar diferents ceps de la "píndola viva" que puguin abordar altres tipus de malalties respiratòries com el càncer de pulmó, l'asma o la fibrosi pulmonar. El grup també dissenya noves proteïnes que poden ser administrades per la píndola viva**

Barcelona, 19 de gener de 2023.- Un equip de recerca del Centre de Regulació Genòmica (CRG) i Pulmobiòtics ha dissenyat la primera 'píndola viva' per a tractar les infeccions pulmonars. El tractament es dirigeix a *Pseudomonas aeruginosa*, un tipus de bacteri que és naturalment resistent a molts tipus d'antibiòtics i és una font comuna d'infeccions als hospitals.

El tractament consisteix a utilitzar una versió modificada del bacteri *Mycoplasma pneumoniae*, eliminant la seva capacitat patògena i adaptar-la per a què ataquí a *P. aeruginosa*. El bacteri modificat s'empra en combinació amb dosis baixes d'antibiòtics que no serien eficaços per si soles.

L'equip científic observà que l'ús del tractament en ratolins reduí significativament les infeccions pulmonars. La 'píndola viva' duplicà la taxa de supervivència del ratolí en comparació amb l'opció de no emprar cap tractament. L'administració d'una única dosi alta del tractament no mostrà signes de toxicitat als pulmons. Un cop el tractament va acabar el seu curs, el sistema immune innat eliminà els bacteris modificats en un període de quatre dies.

Les troballes es publiquen a la revista Nature Biotechnology i compten amb el [suport de la Fundació "la Caixa" a través de la convocatòria CaixaResearch](#)

[Health](#). L'estudi ha estat liderat pel Centre de Regulació Genòmica (CRG) i Pulmobiotics en col·laboració amb l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), l'Hospital Clínic de Barcelona i l'Institut de Agrobiotecnologia (IdAB), un institut de recerca del CSIC i el govern de Navarra.

Les infeccions causades per *P. aeruginosa* són difícils de tractar perquè el bacteri viu en comunitats que formen biopel·lícules. Les biopel·lícules poden adherir-se a diverses superfícies del cos, formant estructures impenetrables que escapen a l'abast dels antibiòtics.

Les biopel·lícules de *P. aeruginosa* creixen a la superfície dels tubs endotraqueals utilitzats per pacients en estat crític els quals, per tant, requereixen ventiladors mecànics per respirar. Això causa pneumònia associada al ventilador (NAV), una afecció que afecta fins a un de cada quatre (9-27%) pacients que requereixen intubació. La incidència supera el 50% en el cas dels pacients intubats per covid-19 greu. La NAV pot prolongar l'estada a la unitat de cures intensives fins a un període de tretze dies, i té una taxa de mortalitat que assoleix el 9-13% (un de cada vuit pacients).

M. pneumoniae es dissenyà per a dissoldre biopel·lícules. L'equip científic modificà el bacteri per proporcionar-li la capacitat de produir diverses molècules, incloses les piocines, toxines produïdes naturalment pels bacteris per matar o inhibir el creixement de diverses soques de *Pseudomonas*. Per provar la seva eficàcia, recolliren biopel·lícules de *P. aeruginosa* dels tubs endotraqueals de pacients en unitats de cures intensives. Mostraren que el tractament travessa la barrera i dissol amb èxit les biopel·lícules.

«Hem desenvolupat un ariet que assetja els bacteris resistents als antibiòtics. El tractament obre orificis a les parets cel·lulars i crea uns punts d'entrada fonamentals per a què els antibiòtics les envaeixin i eliminin la infecció a l'origen. Creiem que és una nova estratègia prometedora per abordar la principal causa de mortalitat hospitalària», diu la **Dra. Maria Lluch**, directora científica de Pulmobiotics, coautora principal de l'estudi i investigadora de la Universitat Internacional de Catalunya.

Amb l'objectiu d'utilitzar la 'píndola viva' per a tractar la NAV, es duran a terme més proves abans d'arribar a la fase d'assajos clínics. Es preveu administrar el tractament amb un nebulitzador, un dispositiu que transforma el medicament líquid en una boira que s'inhala a través d'un broquet o d'una màscara.

M. pneumoniae és una de les espècies de bacteris més petites conegudes. El Dr. Luis Serrano, director del CRG, va tenir la idea de modificar el bacteri i emprar-lo com a una 'píndola viva' fa dues dècades. El Dr. Serrano és especialista en biologia sintètica, un camp que implica l'enginyeria d'organismes per a què tinguin habilitats noves i útils. Amb només 684 gens i sense paret cel·lular, la relativa simplicitat de *M. pneumoniae* la fa ideal per a l'enginyeria biològica per aplicacions específiques.

Un dels avantatges d'emprar *M. pneumoniae* per a tractar malalties respiratòries és que està adaptada naturalment al teixit pulmonar. Després d'administrar el

bacteri modificat, viatja directament a l'origen d'una infecció respiratòria, on s'estableix com a una fàbrica temporal i produeix una varietat de molècules terapèutiques.

En demostrar que *M. pneumoniae* pot abordar les infeccions al pulmó, l'estudi obre la porta al desenvolupament de noves soques del bacteri per abordar altres tipus de malalties respiratòries com el càncer de pulmó i l'asma. «El bacteri es pot modificar amb una varietat de càrregues actives distintes, ja siguin citocines, nanoanticossos o defensines. L'objectiu és diversificar l'arsenal del bacteri modificat i alliberar el seu potencial en el tractament d'una varietat de malalties complexes», afirma el Professor d'Investigació ICREA **Dr. Luis Serrano**.

A més de dissenyar la 'píndola viva', el laboratori del Dr. Serrano també està emprant la seva experiència en biologia sintètica per dissenyar noves proteïnes que puguin ésser administrades per *M. pneumoniae*. L'equip està utilitzant aquestes proteïnes per atacar la inflamació causada per les infeccions per *P. aeruginosa*.

Tot i que la inflamació és una resposta natural del cos en reacció a una infecció, la inflamació excessiva o prolongada pot malmetre el teixit pulmonar. La resposta inflamatòria està orquestrada pel sistema immune, que allibera proteïnes mediadores com les citocines. Un tipus de citocina, l'IL-10, té propietats antiinflamatòries ben conegudes, fet que, per tant, fa que sigui de creixent interès terapèutic.

Una recerca publicada a la revista *Molecular Systems Biology* pel grup de recerca del Dr. Serrano utilitzà ModelX i FoldX, dos programes informàtics per al disseny de proteïnes, per a crear noves versions d'IL-10 optimitzades per al tractament de la inflamació. Aquestes noves citocines tenen noves propietats que milloren la seva eficiència i afinitat.

L'equip científic dissenyà soques d' *M. pneumoniae* que expressen aquestes noves citocines i provaren la seva eficàcia en els pulmons de ratolins amb infeccions agudes per *P. aeruginosa*. Mostraren que les versions dissenyades d'IL-10 eren significativament més efectives per a reduir la inflamació en comparació amb la citocina IL-10 natural.

Ariadna Montero Blay, coautora principal de l'estudi a *Molecular Systems Biology*, indica que «les solucions bioterapèutiques com *M. pneumoniae* proporcionen vehicles ideals per superar les limitacions tradicionals de les citocines i desbloquejar el seu enorme potencial en el tractament d'una varietat de malalties humanes. L'enginyeria de citocines com a molècules terapèutiques fou fonamental per a combatre la inflamació. D'altres malalties pulmonars com l'asma o la fibrosi pulmonar també podrien beneficiar-se d'aquest enfocament».

Contacte

omar.jamshed@crg.eu

623 042 388

Referència

Mazzolini et al. (2023) Engineered live bacteria suppress *Pseudomonas aeruginosa* infection in mouse lung and dissolve endotracheal-tube biofilms. *Nature Biotechnology* <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01584-9>

Imatges

Enllaç descàrrega:

[https://crgcnag-my.sharepoint.com/:f/g/personal/ojamshed_crg_es/EqgWq-
hicINAt6dXx02SkswB2Mr8Qs17oNEMRowcegJ9Aw?e=VHFY1z](https://crgcnag-my.sharepoint.com/:f/g/personal/ojamshed_crg_es/EqgWq-
hicINAt6dXx02SkswB2Mr8Qs17oNEMRowcegJ9Aw?e=VHFY1z)

Descripció imatge 1. Aquesta imatge mostra una secció transversal d'un pulmó de ratolí infectat amb *Pseudomonas aeruginosa*. El ratolí es va tractar amb una versió de *Mycoplasma pneumoniae* que no produeix molècules terapèutiques, fet que provocà una pneumònia greu. Això es caracteritza per la infiltració massiva de cèl·lules inflamatòries en els septes alveolars, el que resulta en la pèrdua d'aire als alvèols. Crèdit: Rocco Mazzolini/CRG

Descripció imatge 2. Aquesta imatge mostra una secció transversal d'un pulmó infectat amb *Pseudomonas aeruginosa*. El ratolí es va tractar amb una versió de *Mycoplasma pneumoniae* que és capaç de produir molècules terapèutiques com les piocines dissenyades específicament per a combatre la *P. aeruginosa*. Aquesta versió terapèutica de *M. pneumoniae* actua com a una "píndola viva" que redueix els efectes de la infecció i preserva l'aire als alvèols. Crèdit: Rocco Mazzolini/CRG

Sobre el CRG

El CRG és un centre de recerca biomèdica ubicat a Barcelona. Creat el desembre del 2000, el CRG acull un equip científic interdisciplinari de més de quatre-centes persones centrades a comprendre la complexitat de la vida, des del genoma a la cèl·lula i un organisme complet. El CRG és un centre amb un model de recerca únic, focalitzat a reclutar internacionalment líders de grup de prestigi. El CRG és membre del Barcelona Institute of Science and Technology (BIST) i és un centre CERCA del sistema de recerca de la Generalitat de Catalunya.