

# Crean una 'píldora viva' para combatir las infecciones pulmonares resistentes a los antibióticos

- Expertos en biología sintética del Centro de Regulación Genómica (CRG) y Pulmobiotics han diseñado, por primera vez, una bacteria que actúa como una "píldora viva" en el pulmón. El tratamiento reduce las infecciones pulmonares agudas en ratones y duplica la tasa de supervivencia, según los resultados del estudio en *Nature Biotechnology*
- El tratamiento está diseñado para combatir las bacterias resistentes a los antibióticos y disolvió con éxito las biopelículas que se acumulan en la superficie de los tubos endotraqueales de pacientes con neumonía asociada al ventilador, la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos
- La 'píldora viva' asedia a las bacterias resistentes a los antibióticos, abriendo orificios en las paredes celulares y creando unos puntos de entrada fundamentales para que los antibióticos las invadan y eliminen infecciones en su origen
- La investigación allana el camino para diseñar diferentes cepas de la "píldora viva" que puedan abordar otros tipos de enfermedades respiratorias como el cáncer de pulmón, el asma o la fibrosis pulmonar. El grupo también diseña nuevas proteínas que pueden ser administradas por la 'píldora viva'

**Barcelona, 19 de enero de 2023.-** Un equipo de investigación del Centro de Regulación Genómica (CRG) y Pulmobiotics ha diseñado la primera "píldora viva" para tratar las infecciones pulmonares. El tratamiento se dirige a *Pseudomonas aeruginosa*, un tipo de bacteria que es naturalmente resistente a muchos tipos de antibióticos y es una fuente común de infecciones en los hospitales.

El tratamiento consiste en utilizar una versión modificada de la bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, eliminando su capacidad patógena y adaptarla para que, en su lugar, ataque a *P. aeruginosa*. La bacteria modificada se usa en combinación con dosis bajas de antibióticos que no serían eficaces por sí solas.

El equipo científico observó que el uso del tratamiento en ratones redujo significativamente las infecciones pulmonares. La "píldora viva" duplicó la tasa de supervivencia del ratón en comparación con la opción de no usar ningún tratamiento. La administración de una única dosis alta del tratamiento no mostró

signos de toxicidad en los pulmones. Una vez que el tratamiento hubo terminado su curso, el sistema inmune innato eliminó las bacterias modificadas en un período de cuatro días.

Los hallazgos se publican en la revista *Nature Biotechnology* y cuentan con el apoyo de la Fundación "la Caixa" a través de la convocatoria CaixaResearch Health. El estudio ha sido liderado por el Centro de Regulación Genómica (CRG) y Pulmobiotics en colaboración con el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), el Hospital Clínic de Barcelona y el Instituto de Agrobiotecnología (IdAB), un instituto de investigación del CSIC y el gobierno de Navarra.

Las infecciones causadas por *P. aeruginosa* son difíciles de tratar porque la bacteria vive en comunidades que forman biopelículas. Las biopelículas pueden adherirse a varias superficies del cuerpo, formando estructuras impenetrables que escapan al alcance de los antibióticos.

Las biopelículas de *P. aeruginosa* crecen en la superficie de los tubos endotraqueales utilizados por pacientes en estado crítico quienes, por lo tanto, requieren ventiladores mecánicos para respirar. Esto causa neumonía asociada al ventilador (NAV), una afección que afecta hasta uno de cada cuatro (9-27 %) pacientes que requieren intubación. La incidencia supera el 50 % en el caso de los pacientes intubados por covid-19 grave. La NAV puede prolongar la estancia en la unidad de cuidados intensivos hasta un periodo de trece días, y tiene una tasa de mortalidad que alcanza a uno de cada ocho pacientes (9-13 %).

*M. pneumoniae* fue diseñado para disolver biopelículas. El equipo científico modificó la bacteria para proporcionarle la capacidad de producir varias moléculas, incluidas las piocinas, toxinas producidas naturalmente por las bacterias para matar o inhibir el crecimiento de varias cepas de *Pseudomonas*. Para probar su eficacia, recogieron biopelículas de *P. aeruginosa* de los tubos endotraqueales de pacientes en unidades de cuidados intensivos. Mostraron que el tratamiento atraviesa la barrera y disuelve con éxito las biopelículas.

«Hemos desarrollado un ariete que asedia a las bacterias resistentes a los antibióticos. El tratamiento abre orificios en las paredes celulares y crea unos puntos de entrada fundamentales para que los antibióticos las invadan y eliminen la infección en su origen. Creemos que es una nueva estrategia prometedora para abordar la principal causa de mortalidad hospitalaria», dice la **Dra. María Lluch**, directora científica de Pulmobiotics, coautora principal del estudio e investigadora de la Universidad Internacional de Cataluña.

Con el objetivo de utilizar la "píldora viva" para tratar la NAV, se llevarán a cabo más pruebas antes de llegar a la fase de ensayo clínico. Se prevé administrar el tratamiento con un nebulizador, un dispositivo que transforma el medicamento líquido en una niebla que se inhala a través de una boquilla o de una máscara.

*M. pneumoniae* es una de las especies de bacterias más pequeñas conocidas. El Dr. Luis Serrano, director del CRG, tuvo la idea de modificar la bacteria y usarla como una "píldora viva" hace dos décadas. El Dr. Serrano es

especialista en biología sintética, un campo que implica la ingeniería de organismos para que tengan habilidades nuevas y útiles. Con solo 684 genes y sin pared celular, la relativa simplicidad de *M. pneumoniae* la hace ideal para la ingeniería biológica para aplicaciones específicas.

Una de las ventajas de usar *M. pneumoniae* para tratar enfermedades respiratorias es que está adaptada naturalmente al tejido pulmonar. Después de administrar la bacteria modificada, viaja directamente al origen de una infección respiratoria, donde se establece como una fábrica temporal y produce una variedad de moléculas terapéuticas.

Al demostrar que *M. pneumoniae* puede abordar las infecciones en el pulmón, el estudio abre la puerta al desarrollo de nuevas cepas de la bacteria para abordar otros tipos de enfermedades respiratorias como el cáncer de pulmón o el asma. «La bacteria se puede modificar con una variedad de cargas activas distintas, ya sean citoquinas, nanoanticuerpos o defensinas. El objetivo es diversificar el arsenal de la bacteria modificada y liberar su potencial en el tratamiento de una variedad de enfermedades complejas», afirma el Profesor de Investigación ICREA **Dr. Luis Serrano**.

Además de diseñar la "píldora viva", el laboratorio del Dr. Serrano también está utilizando su experiencia en biología sintética para diseñar nuevas proteínas que pueden ser administradas por *M. pneumoniae*. El equipo está utilizando estas proteínas para atacar la inflamación causada por las infecciones por *P. aeruginosa*.

Aunque la inflamación es una respuesta natural del cuerpo en reacción a una infección, la inflamación excesiva o prolongada puede dañar el tejido pulmonar. La respuesta inflamatoria es orquestada por el sistema inmune, que libera proteínas mediadoras como las citoquinas. Un tipo de citoquina, IL-10, tiene propiedades antiinflamatorias bien conocidas, lo que, por tanto, hace que sea de creciente interés terapéutico.

Una investigación publicada en la revista *Molecular Systems Biology* por el grupo de investigación del Dr. Serrano utilizó ModelX y FoldX, dos programas informáticos para el diseño de proteínas, para crear nuevas versiones de IL-10 optimizadas para el tratamiento de la inflamación. Estas nuevas citoquinas tienen nuevas propiedades que mejoran su eficiencia y afinidad.

El equipo científico diseñó cepas de *M. pneumoniae* que expresan estas nuevas citoquinas y probaron su eficacia en los pulmones de ratones con infecciones agudas por *P. aeruginosa*. Mostraron que las versiones diseñadas de IL-10 eran significativamente más efectivas para reducir la inflamación en comparación con la citoquina IL-10 natural.

**Ariadna Montero Blay**, coautora principal del estudio en *Molecular Systems Biology*, indica que «las soluciones bioterapéuticas como *M. pneumoniae* proporcionan vehículos ideales para superar las limitaciones tradicionales de las citoquinas y desbloquear su enorme potencial en el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas. La ingeniería de citoquinas como moléculas

terapéuticas fue fundamental para combatir la inflamación. Otras enfermedades pulmonares como el asma o la fibrosis pulmonar también podrían beneficiarse de este enfoque».

## Contacto

[omar.jamshed@crg.eu](mailto:omar.jamshed@crg.eu)

623 042 388

## Referencia

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>

## Imágenes

Enlace descarga:

[https://crgcnag-my.sharepoint.com/:f/g/personal/ojamshed\\_crg\\_es/EggWq-htciNAt6dXx02SkswB2Mr8Qs17oNEMRowcegJ9Aw?e=VHFY1z](https://crgcnag-my.sharepoint.com/:f/g/personal/ojamshed_crg_es/EggWq-htciNAt6dXx02SkswB2Mr8Qs17oNEMRowcegJ9Aw?e=VHFY1z)

Descripción imagen 1. Esta imagen muestra una sección transversal de un pulmón de ratón infectado con *Pseudomonas aeruginosa*. El ratón fue tratado con una versión de *Mycoplasma pneumoniae* que no produce moléculas terapéuticas, lo que provocó una neumonía grave. Esto se caracteriza por la infiltración masiva de células inflamatorias en los septos alveolares, lo que resulta en la pérdida de aire en los alvéolos. Crédito: Rocco Mazzolini/CRG

Descripción imagen 2. Esta imagen muestra una sección transversal de un pulmón de ratón infectado con *Pseudomonas aeruginosa*. El ratón fue tratado con una versión de *Mycoplasma pneumoniae* que es capaz de producir moléculas terapéuticas como las piocinas diseñadas específicamente para combatir la *P. aeruginosa*. Esta versión terapéutica de *M. pneumoniae* actúa como una "píldora viva" que reduce los efectos de la infección y preserva el aire en los alvéolos. Crédito: Rocco Mazzolini/CRG

## Sobre el CRG

El CRG es un centro de investigación biomédica ubicado en Barcelona. Creado en diciembre de 2000, el CRG acoge a un equipo científico interdisciplinar de más de cuatrocientas personas centradas en comprender la complejidad de la vida, desde el genoma a la célula y a un organismo completo. El CRG es un centro con un modelo de investigación único, focalizado en reclutar internacionalmente líderes de grupo de prestigio. El CRG es miembro del Barcelona Institute of Science and Technology (BIST) y es un centro CERCA del sistema de investigación de la Generalitat de Catalunya.