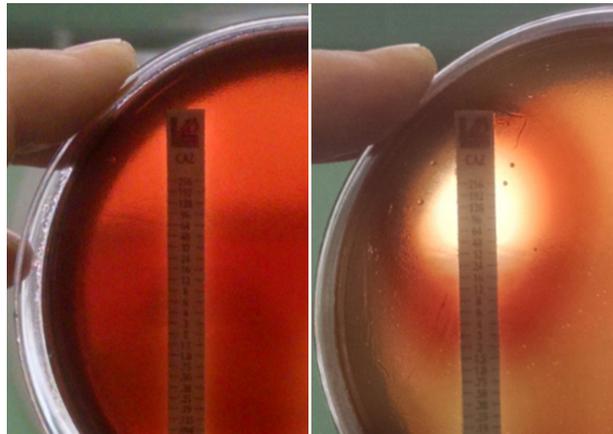


Madrid, 16 de marzo de 2022

Identificada una posible estrategia terapéutica basada en la compensación fisiológica de la resistencia bacteriana a los antibióticos

- Las mutaciones que producen resistencia bacteriana pueden suponer un coste fisiológico que reduce su crecimiento cuando cesa el tratamiento antibiótico
- Esta desventaja puede servir para implementar tratamientos discontinuos utilizando antibióticos ya disponibles



Ensayo de sensibilidad a ceftazidima en un mutante de *P. aeruginosa* resistente a este antibiótico (placa izquierda) y el mismo mutante tras evolución en ausencia de antibióticos (placa derecha). Puede observarse una caída de la resistencia a ceftazidima (CAZ), como un halo de inhibición del crecimiento bacteriano. Sara Hernando-Amado.

Las resistencias bacterianas se deben, entre otras causas, a la adquisición de variaciones genéticas (por ejemplo, mutaciones) como consecuencia de la presión selectiva que ejercen los antibióticos. En algunas ocasiones, un incremento de resistencia a un antibiótico puede suponer para las bacterias un coste fisiológico (por ejemplo, un peor crecimiento) cuando crecen en ausencia del mismo, algo que podría explotarse clínicamente. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, un patógeno oportunista que produce infecciones en pacientes hospitalizados o con patologías previas, tiene una elevada resistencia intrínseca a los antibióticos y una gran capacidad para adquirir mutaciones de resistencia a los mismos, de ahí la importancia de encontrar tratamientos eficaces.

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), usando ensayos de evolución experimental, han identificado una posible estrategia terapéutica que aprovecha el coste fisiológico

asociado a la adquisición de resistencia bacteriana. El nuevo trabajo de **Sara Hernando-Amado, Pablo Laborda, José Ramón Valverde y José Luis Martínez** publicado en *Molecular Biology and Evolution* plantea un escenario en el que este coste de crecimiento podría favorecer una bajada, o incluso reversión, de la resistencia a los antibióticos. En estos casos, se podrían realizar tratamientos discontinuos de antibióticos ya que, pasado un breve periodo de tiempo, las bacterias volverían a ser sensibles al antibiótico inicial. El conocimiento de la evolución y el coste fisiológico asociado se convierte así en una herramienta más para la posible reutilización de antibióticos ya disponibles en clínica.

Sara Hernando-Amado, investigadora en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB-CSIC) destaca “en este trabajo seguimos la evolución de diferentes mutantes de *P. aeruginosa* resistentes al antibiótico ceftazidima en ausencia de antibióticos, simulando periodos de restricción de su uso. Nuestra hipótesis era que el coste fisiológico causado por la adquisición de resistencia a ceftazidima sería compensado mediante nuevas mutaciones o mediante la pérdida de las mutaciones de resistencia originales. Cada una de estas compensaciones evolutivas podría suponer una caída, o incluso reversión, de la resistencia original, algo muy relevante desde el punto de vista clínico”.

La investigadora añade “para acercar nuestro modelo a situaciones clínicas donde hay bajas concentraciones de antibióticos (en ciertos tejidos o cuando cesa el uso de antibiótico) estudiamos si en presencia de bajas -y diferentes- concentraciones de un segundo antibiótico (tobramicina), al que estos mutantes eran inicialmente sensibles, podría ocurrir también una caída de resistencia a ceftazidima”. “Hemos observado que la resistencia a ceftazidima cae en las diferentes situaciones planteadas debido a la adquisición de mutaciones compensatorias intragénicas (en los mismos genes que contenían mutaciones de resistencia a ceftazidima pero en posiciones distintas) y que, además, en ausencia de antibiótico, se mantiene la sensibilidad a tobramicina”.

“Sin embargo, es importante destacar que la frecuencia y el grado de esta caída de resistencia es diferente dependiendo del contexto genético (las mutaciones originales) y del coste fisiológico inicial de cada mutante” añade Hernando-Amado. Estos datos sugieren que el uso de ceftazidima, seguido de periodos de restricción de su uso, permitiría una rápida disminución de la resistencia a este antibiótico, siendo posible volver a utilizarlo para eliminar las infecciones causadas por esta bacteria. Además, este trabajo propone que también sería posible alternar ceftazidima con tobramicina, siendo posible una vuelta al primer antibiótico, de ser requerido, para la eliminación completa de la infección.

A pesar del potencial de estos resultados, los investigadores recalcan que la caída o reversión de la resistencia bacteriana depende de una combinación compleja de factores que deben estudiarse para cada antibiótico concreto y ambiente. Este tipo de estudios básicos es fundamental para diseñar estrategias terapéuticas basadas en la evolución haciendo uso de los antibióticos disponibles en la actualidad.

Más información

S Hernando-Amado, P Laborda, J Valverde, JL Martínez. **Rapid decline of ceftazidime resistance in antibiotic-free and sub-lethal environments is contingent on genetic background.** *Molecular Biology and Evolution* 2022 DOI: <http://doi.org/10.1093/molbev/msac049>

CNB-CSIC Comunicación