

# Patógenos oportunistas

**José Luis Martínez**

Departamento de Biotecnología Microbiana. Centro Nacional de Biotecnología. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Darwin 3. 28049-Madrid

[www.cnb.csic.es/index.php/es/home/biotecnologia-microbiana/patogenos-oportunistas.html](http://www.cnb.csic.es/index.php/es/home/biotecnologia-microbiana/patogenos-oportunistas.html)



Componentes del grupo de izquierda a derecha: de pie, Alejandra Bernardini, María Blanca Sánchez, José Luis Martínez, Guillermo García-León, Trinidad Cuesta. En cuclillas, Felipe Lira, Manuel Alcalde, Fernando Corona, Jorge Olivares.

Las enfermedades infectocontagiosas continúan siendo una causa fundamental de la morbilidad y mortalidad en el mundo. Uno de los motivos de esta situación es la emergencia de microorganismos resistentes a los antibióticos, bien porque hayan adquirido dicha resistencia como consecuencia de la presión selectiva debido al uso de los antibióticos, bien porque sean intrínsecamente resistentes a los mismos. En nuestro laboratorio estamos interesados en este último tipo de microorganismos y en particular en las bacterias patógenas oportunistas de origen medioambiental que causan una parte importante de las infecciones hospitalarias. Nuestro interés fundamental consiste en entender las redes

que conectan la resistencia a los antibióticos con la virulencia de estos patógenos, así como delimitar si estas redes están bajo control metabólico. Para estos análisis, estamos usando técnicas de genómica, biología molecular y celular, así como estudios de fisiología microbiana.

La mayor parte de los estudios sobre la resistencia a los antibióticos se centran en los aspectos clínicos de este problema. Por ese motivo, el papel que pueden tener los ecosistemas naturales en la evolución de la resistencia y la virulencia ha recibido una atención menor. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que todos los genes de resistencia que han adquirido los patóge-

nos humanos provienen de microorganismos medioambientales. En el caso de patógenos oportunistas, como *P. aeruginosa*, todos los aislados, independientemente de cual sea su origen, comparten un alto nivel de resistencia a los antibióticos, que ha sido adquirido antes del uso de los antibióticos por la humanidad para tratar las enfermedades infecciosas. De igual modo, todas las estirpes de *P. aeruginosa* contienen en su genoma determinantes de virulencia semejantes, lo que indica que este patógeno ha desarrollado estos determinantes para sobrevivir en los ecosistemas naturales (no clínicos) en los que habitualmente se encuentra y puede usarlos también para infectar al paciente humano.

Nuestros estudios han permitido aportar nuevas ideas sobre el papel funcional que tienen los antibióticos y los genes de resistencia a los mismos en los ecosistemas naturales. En particular, hemos propuesto que los antibióticos y sus genes de resistencia podrían tener una función diferente a la de desplazar al competidor y resistir dicha agresión en los ecosistemas naturales. Hemos determinado también que los determinantes de virulencia pueden ser importantes para evitar la acción de depredadores en ecosistemas no clínicos y que pueden ser un factor selectivo importante en la evolución de los meta-zoos (hipótesis de Haldane). Asimismo, hemos propuesto nuevas normas para predecir la emergencia y diseminación de la resistencia a los antibióticos en las bacterias patógenas y hemos estudiado la evolución de las mismas durante infecciones crónicas. Finalmente, nuestros análisis del resistoma intrínseco de patógenos microbianos nos está permitiendo definir nuevos blancos cuya inactivación hace que bacterias como *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Klebsiella pneumoniae* sean más sensibles a los antibacterianos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fernández L, Alvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, Kocincová D, Lam JS, Martínez JL, Hancock RE.** (2013) Characterization of the polymyxin B resistome of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 110-119.
- Martínez JL** (2013). Bacterial pathogens: from natural ecosystems to human hosts. *Environment Microbiol* 15: 325-333
- Olivares J, Alvarez-Ortega C, Linares JF, Rojo F, Köhler T, Martínez JL.** (2012) Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environment Microbiol* 14: 1968-1981.

- Sánchez MB, Martínez JL.** (2012) Differential epigenetic compatibility of qnr antibiotic resistance determinants with the chromosome of *Escherichia coli*. *PLoS One* 7: e35149.
- Hernández A, Ruiz FM, Romero A, Martínez JL.** (2011) The binding of triclosan to SmeT, the repressor of the multidrug efflux pump SmeDEF, induces antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *PLoS Pathogens* 7: e1002103.
- Martínez JL, Baquero F, Andersson DI.** (2011) Beyond serial passages: new methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 5: 439-445.
- Martínez JL, Rojo F.** Metabolic regulation of antibiotic resistance (2011) *FEMS Microbiol Rev* 35: 768-789.
- Linares JF, Moreno R, Fajardo A, Martínez-Solano L, Escalante R, Rojo F, Martínez JL.** (2010) The global regulator Crc modulates the metabolism, the susceptibility to antibiotics and the virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Environment Microbiol* 12: 3196-3212
- Alvarez-Ortega C, Eiegand I, Olivares J, Hancock RW, Martínez JL.** (2010) Genetic determinants involved in the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4159-4167.
- Hernández A, Maté MJ, Sánchez-Díaz PC, Romero A, Rojo F, Martínez JL.** (2009) Structural and functional analysis of SmeT, the repressor of the *Stenotrophomonas maltophilia* multidrug efflux pump *smeDEF*. *J Biol Chem* 284: 14428-14433.
- Martínez JL, Sánchez MB, Martínez-Solano L, Hernández A, Garmendía L, Fajardo A, Alvarez-Ortega C.** (2009) Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in the microbial natural ecosystems. *FEMS Microbiol Rev* 33: 430-44.
- Martínez JL.** (2008) Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 321: 365-367.
- Fajardo A, Martínez-Martín N, Mercadillo M, Galán JC, Ghysels B, Matthijs S, Cornelis P, Wiehlmann L, Tummeler B, Baquero F, Martínez JL.** (2008) The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. *PLoS ONE* 3: e1619.
- Martínez-Solano L, Macía MD, Fajardo A, Oliver A, Martínez JL.** (2008) Chronic *Pseudomonas* infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 47: 1526-1533.
- Martínez JL, Baquero F, Andersson DI.** (2007) Predicting antibiotic resistance. *Nature Rev Microbiol*. 5: 958-965.
- Navas A, Cobas G, Ayala J, Talavera M, Lopez JA, Martínez JL.** (2007) Experimental validation of Haldane's hypothesis on the role of infections as an evolutionary force for Metazoans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104: 13728-13731.
- Linares JF, Gustafsson I, Baquero F, Martínez JL.** (2006) Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103: 19484-19489.

## OTRAS PUBLICACIONES

[http://scholar.google.es/citations?hl=es&user=MHW0UdYAAAAJ&view\\_op=list\\_works](http://scholar.google.es/citations?hl=es&user=MHW0UdYAAAAJ&view_op=list_works)