

Póster

## La inhibición de LpxC reduce la resistencia intrínseca de *A. baumannii* a diferentes clases de antibióticos



José Manuel Caro Vega, Meritxell de Jesús García Quintanilla, Marina Pulido Toledano, Michael McConnell

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*; inhibidor de LpxC; resistencia

### RESUMEN

**Motivación:** *Acinetobacter baumannii* es una bacteria Gram-negativa oportunista que ha emergido como una de las bacterias patógenas nosocomiales altamente resistente más comunes alrededor de todo el mundo. Se asocia con una serie de infecciones nosocomiales incluyendo bacteremia, neumonía, meningitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de estas infecciones son causadas por cepas con alta resistencia a antibióticos usados en las unidades de cuidados intensivos, donde son un problema común. El tratamiento de estas infecciones es obstaculizado por el aumento de cepas de *A. baumannii* que son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles. La monocapa exterior de la membrana externa de las bacterias Gram negativas está formada por un componente denominado lípido A, también llamado endotoxina, que forma parte del LPS, un lipopolisacárido que se encuentra insertado en la pared celular de bacterias Gram negativas. El LPS es pirogénico, responsable de la fiebre, y también causa shock endotóxico. Las enzimas que intervienen en la ruta de biosíntesis del lípido A se han propuesto como nuevas dianas de fármacos y terapias para el tratamiento de la infección. Nuestro trabajo presenta una alternativa a los antibióticos convencionales para tratar cepas multirresistentes consistente en una inhibición enzimática de la biosíntesis de la endotoxina mediante la inhibición de LpxC, una enzima cuya inhibición afectaría a la biosíntesis del lípido A, que protege a la bacteria del ataque de antibióticos.

**Métodos:** Empleamos cepas clínicas de *A. baumannii*, así como mutantes de *lpxA* resistentes a colistina, y cepas complementadas con y sin el gen insertado. Medida de toxicidad del LPS, después del tratamiento con inhibidor usando un ensayo LAL. Medida de LPS, específicamente diferencias en el lípido A, mediante un kit. La resistencia a diferentes antibióticos se caracterizó mediante CMI.

**Resultados:** Tras el tratamiento con el inhibidor obtenemos una disminución en la toxicidad del LPS, así como una disminución de lípido A. Además, se observa un aumento en la resistencia a diferentes antibióticos, como la vancomicina, rifampicina y azitromicina.

**Conclusiones:** La inhibición de genes de la biosíntesis de LPS en *Acinetobacter baumannii* resulta no sólo en una reducción de los niveles de toxicidad de LPS, sino también en una disminución de LPS al tratar con inhibidor de LpxC. Esta disminución de LPS reduce la resistencia de *A. baumannii* a diferentes clases de antibióticos.

### BIBLIOGRAFIA

- Doi, Y. et al. (2009). Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerging infectious diseases*, 15(6), 980.
- Lin, L. et al. (2012). Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *MBio*, 3(5), e00312-12.
- Moffatt, J. H. et al. (2010). Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(12), 4971-4977.
- Raetz, C. R. et al. (2009). Discovery of new biosynthetic pathways: the lipid A story. *Journal of lipid research*, 50(Supplement), S103-S108.
- Vincent, J. L. et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 302(21), 2323-2329.