

Póster

Actividad *in vitro* e *in vivo* del inhibidor de la proteína de la membrana externa A (OmpA) frente a *Acinetobacter baumannii* sensible y resistente a colistina.



Verónica López Casado (1), Viviana Encinales Sánchez (1), Raquel Parra Millán (1), Vila-Farrès X (2), María Eugenia Pachón Ibáñez (1), Vila J (3), Texiedo M (2), Jerónimo Pachón (1), Giralt E (2), Younes Smani (1)

(1) Departamento de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla.

(2) Departamento de Química Orgánica, Universitat de Barcelona, Barcelona.

(3) Departamento de Microbiología Clínica, CRESIB, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, Barcelona.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, MV5, OmpA

RESUMEN

Motivación: El tratamiento ante la infección por *Acinetobacter baumannii* se ha hecho difícil debido al aumento de la tasa de resistencia antibiótica, incluso a colistina que es el último recurso terapéutico (1). Recientemente, se describió que *A. baumannii* deficiente en el gen *ompA* presenta mayor sensibilidad a varios antibióticos incluso la colistina (2,3). Por lo tanto, OmpA podría ser una buena diana terapéutica para aumentar la sensibilidad de este patógeno a colistina. El objetivo del estudio es determinar la actividad *in vitro* de un péptido inhibidor de OmpA (MV5) frente a cepas sensible (Col-S) y resistente (Col-R) a colistina de *A. baumannii* y evaluar la eficacia terapéutica de MV5 en combinación con colistina *in vivo*.

Métodos: Se utilizaron 2 cepas de *A. baumannii*, una Col-S y otra Col-R. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de colistina de estas cepas en presencia y en ausencia de MV5. Se realizaron curvas de crecimiento bajo distintas condiciones de colistina y MV5. Para estudiar el mecanismo de actuación del MV5, se efectuó la extracción de proteínas de la membrana externa (OMPs) y se analizó el perfil proteico mediante SDS-PAGE de ambas cepas en presencia y ausencia de MV5. Se realizaron ensayos en modelo experimental murino de sepsis peritoneal por la cepa Col-S, tratados o no con MV5 (10 mg/kg/d) y colistina (10 mg/kg/d) durante 3 días, determinando la carga bacteriana en bazo y pulmón, la bacteriemia, así como la supervivencia.

Resultados: Se observó una disminución en la CMI de colistina de ambas cepas en presencia de MV5. Las curvas de crecimiento mostraron una actividad sinérgica *in vitro* de MV5 con colistina, apreciándose un descenso significativo del crecimiento bacteriano en el tratamiento combinado respecto al tratamiento solo con colistina. Al analizar el perfil de OMPs de las cepas Col-S y Col-R se observó la sobreexpresión de la proteína Omp25 cuando ambas cepas se trataron con MV5, indicando un posible mecanismo de resistencia a colistina adicional de *A. baumannii*. El tratamiento con MV5 en el modelo de sepsis peritoneal murina redujo significativamente la carga bacteriana en bazo y pulmón con respecto al control y el porcentaje de hemocultivo positivo, y hubo una mayor supervivencia.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que el MV5 puede actuar en sinergia con colistina *in vitro* e *in vivo*, lo que ayudaría a resolver los problemas relacionados con el tratamiento contra *A. baumannii* resistentes a colistina.

BIBLIOGRAFIA

1. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 2012; **13**:2319-2336.
2. Smani Y, Fàbrega A, Roca I, Sánchez-Encinales V, Vila J, Pachón J. Role of OmpA in the Multidrug Resistance Phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; **58**, 1806-1808.
3. Sugawara E, Nikaido H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol* 2012; **194**:4089-4096.