

Factores epigenéticos implicados en la resistencia a antimicrobianos en el gonococo

Paz Guillén-Martín^{1*} Programa de Doctorado en Biotecnología

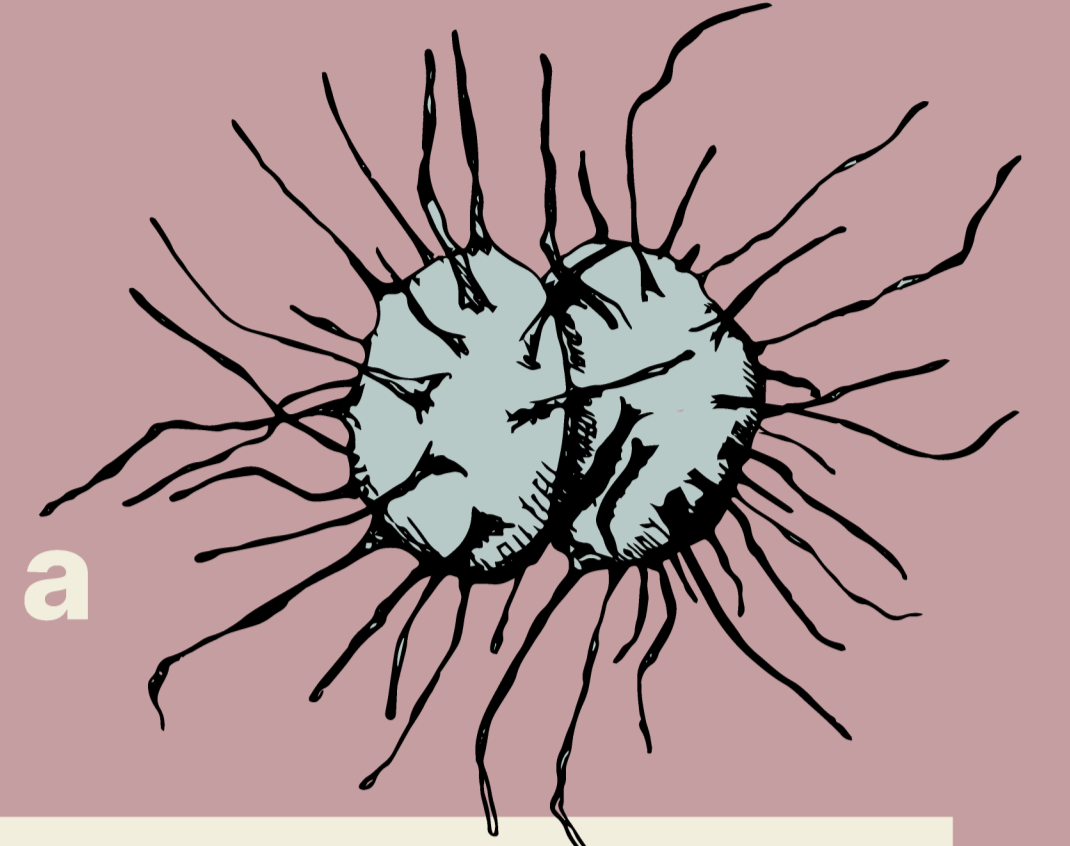
Directores: Leonor Sánchez-Busó^{1,3}, Iñaki Comas^{2,3} Tutor académico: Rafael Sirera

¹Área de Genómica y Salud, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO-Salud Pública), Valencia, España.

²Unidad de Genómica de la Tuberculosis, Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC), Valencia, España.

³CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III.

*paz.guillen@fisabio.es



Introducción

La gonorrea es la **infección de transmisión sexual (ITS)** causada por ***Neisseria gonorrhoeae***. Se trata de una de las ITS más común en todo el mundo, habiendo causado 82,4 millones de casos en 2020 y su tratamiento se está volviendo cada vez más difícil a causa de las resistencias a antimicrobianos (RA). La **secuenciación de ADN y ARN** ha resultado ser una poderosa herramienta para profundizar en la biología y patogenicidad de patógenos humanos como *N. gonorrhoeae*, permitiendo estudiar, entre otros, los determinantes genéticos que causan la RA. Sin embargo, existe evidencia científica sobre que **modificaciones sobre el material genético (epigenéticas) también podrían estar implicadas**.

Epigenética y resistencias a antimicrobianos

La importancia de la epigenética en el desarrollo de RA en *N. gonorrhoeae* es todavía un aspecto que está por estudiar a pesar de que sí que se conoce:

- La estructura y composición de sus 13-15 sistemas de restricción-modificación
- Su relevancia en la generación de diversidad genética y aumento de la supervivencia
- En otras *Neisseria*, metiltransferasas de ADN relacionadas con una mayor susceptibilidad a antibióticos

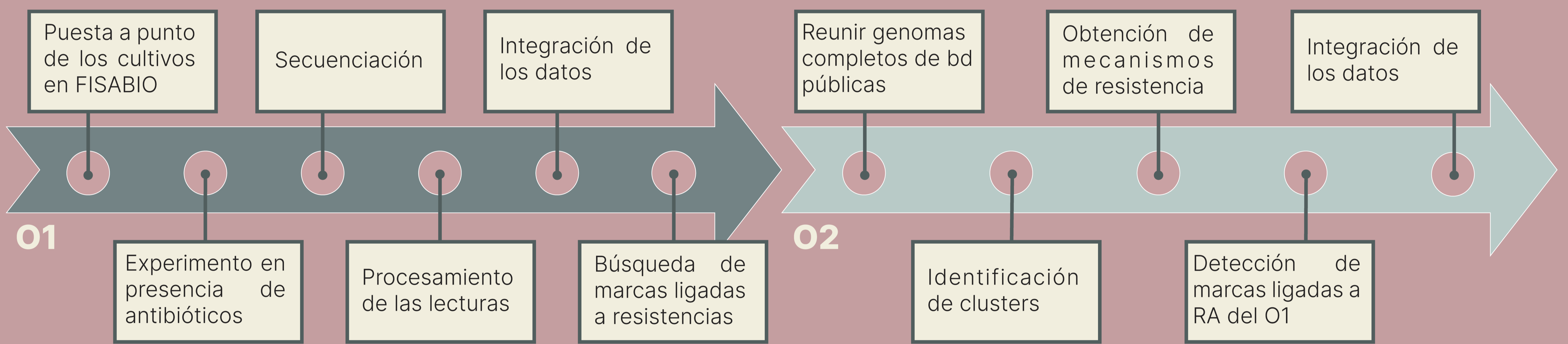
Objetivos

O1. Explorar el papel de las modificaciones epigenéticas en la resistencia a antimicrobianos.

O2. Estudiar la distribución de las firmas genómicas del O1, así como la variabilidad genética de las metilasas y las regiones de especificidad asociadas en un data set de genomas públicos que representen linajes circulantes

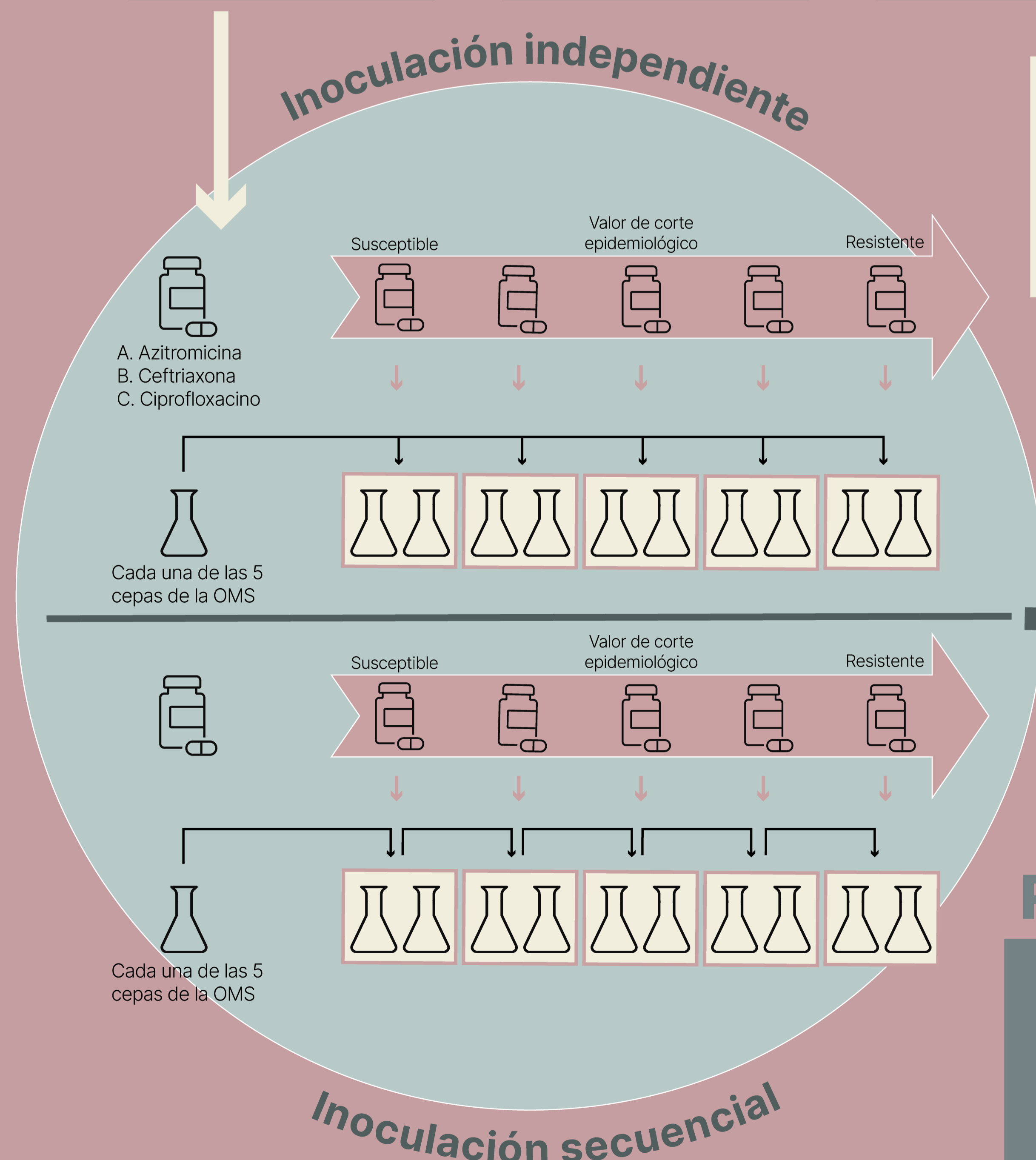
Etapas principales

Enfoque **experimental** y **computacional**:



Inoculación independiente

La parte central del trabajo consiste en un **estudio de evolución experimental** utilizando de manera separada **5 cepas de gonococo de referencia de la OMS** en presencia de **tres antibióticos** (por un lado azitromicina, por el otro ceftriaxona y finalmente, ciprofloxacino), utilizando **dos estrategias de inoculación** para cada uno de los antimicrobianos: independiente y secuencial.



Después, una combinación de **tecnologías de secuenciación de alto rendimiento de ADN y ARN** permitirán la **búsqueda de nuevas marcas ligadas a resistencia** a los antimicrobianos en el gonococo a unos niveles todavía poco explorados.

Resultados previstos y posibles utilidades

- Desvelar los **mecanismos de resistencia a antimicrobianos que todavía están poco explorados** y permitir una **mejor comprensión de la resistencia**
- Informar sobre **nuevos objetivos terapéuticos** para tratar la gonorrea resistente
- Contribuir a **actualizar las bases de datos** de acceso abierto sobre mecanismos de resistencia a antimicrobianos del gonococo
- Abrir **nuevas líneas de investigación**

Bibliografía

Budroni, S., Siena, E., Hotopp, J. C. D., Seib, K. L., Serruto, D., Nofroni, C., Comanducci, M., Riley, D. R., Daugherty, S. C., Angiuoli, S. V., Covacci, A., Pizza, M., Rappuoli, R., Moxon, E. R., Tettelin, H., & Medini, D. (2011). *Neisseria meningitidis* is structured in clades associated with restriction modification systems that modulate homologous recombination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(11), 4494-4499.

Jen, F. E.-C., Seib, K. L., & Jennings, M. P. (2014). Phasevarions Mediate Epigenetic Regulation of Antimicrobial Susceptibility in *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 4219-4221.

Papaleo, S., Alvaro, A., Nodari, R., Panelli, S., Bitar, I., & Comandatore, F. (2022). The red thread between methylation and mutation in bacterial antibiotic resistance: How third-generation sequencing can help to unravel this relationship. *Frontiers in Microbiology*, 13, 957901.

Sánchez-Busó, L., Golparian, D., Parkhill, J., Unemo, M., & Harris, S. R. (2019). Genetic variation regulates the activation and specificity of Restriction-Modification systems in *Neisseria gonorrhoeae*. *Scientific Reports*, 9(1), 14685.

World Health Organization. (2021). *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact*. World Health Organization.