

## FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

### **ESTUDIO DE PERSISTORES EN BIOFILMS OBTENIDOS DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE *Burkholderia contaminans* RECUPERADOS DE INFECCIONES CRÓNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA. EMPLEO DE NUEVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS.**

**Figoli, Cecilia Beatriz**

**Bosch, María Alejandra (Dir.)**

Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones Industriales (CINDEFI). Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

[figoli@biotec.quimica.unlp.edu.ar](mailto:figoli@biotec.quimica.unlp.edu.ar)

PALABRAS CLAVE: Infección Crónica, Persistores, Nuevos Antimicrobianos.

### **STUDY OF *Burkholderia contaminans* PERSISTOR CELLS FROM BIOFILMS PRODUCED BY CLINICAL ISOLATES RECOVERED FROM CHRONIC INFECTIONS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. APPLICATION OF NOVEL ANTIMICROBIAL AGENTS**

KEYWORDS: Chronic Infection, Persister Cells, Novel Antimicrobial Agents.

## Resumen

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro laboratorio demostraron que *B. contaminans* es la especie del Complejo *Burkholderia cepacia* de mayor prevalencia entre los patógenos emergentes que colonizan las vías aéreas de pacientes con fibrosis quística (FQ) en nuestra región. Estos organismos pueden transmitirse entre pacientes, son multi-resistentes y capaces de ocasionar neumonía necrotizante con reducción en la expectativa de vida del paciente. Recientemente hemos reportado que las infecciones causadas por *B. contaminans* derivan en procesos pulmonares crónicos que raramente pueden ser erradicados por tratamientos con antimicrobianos. En *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, y *B. cenocepacia*, se demostró que una de las causas que impide la erradicación de la infección crónica, es el surgimiento de "persistores". Estos constituyen sub-poblaciones de células "durmientes" tolerantes a antimicrobianos que surgen en condiciones de stress, o ante exposiciones prolongadas a antimicrobianos. La tolerancia de los persistores no resulta de mutaciones genéticas que modifican la resistencia celular, sino que estas células constituyen una variante fenotípica sobre la cual la gran mayoría de los antibióticos, que requieren organismos metabólicamente activos, no pueden actuar. El objetivo general del presente plan es avanzar en la

caracterización y control de persistores que surgen en biofilms de aislamientos clínicos de *B. contaminans* luego del tratamiento con altas dosis de antimicrobianos. Se estudiará la presencia, localización, características bioquímicas, fenotípicas y viabilidad de los persistores remanentes luego del tratamiento con 4XMIC de ciprofloxacina. Se analizará la eficiencia de la aplicación de nuevos agentes derivados de tiourea y guanidina -en trámite de patentamiento en CONICET- para disgregar biofilms y erradicar las subpoblaciones de persistores. Para tal fin se implementarán cultivos en biofilm con flujo continuo de nutrientes y técnicas microscópicas para estudios estructurales y físicos (microscopía de fluorescencia, escaneo láser confocal, electrónica de barrido, fuerza atómica) y micro-espectroscópicas para análisis localización, composición química y fenotipo (FTIR, microscopía Raman Confocal) sobre los biofilms antes y después del tratamiento con elevadas dosis de antimicrobianos. Estos estudios tendrán como fin último sentar las bases para el desarrollo de nuevos enfoques para la erradicación de infecciones crónicas en pacientes con FQ.