



UNIVERSIDAD: UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA (UPNA)

NOMBRE DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN WIT: CARDIOLOGÍA

PROGRAMAS DE DOCTORADO: <https://www.unavarra.es/escuela-doctorado/programas-de-doctorado/plan-actual/ciencias-salud/doctorado-ciencias-salud>

<https://www.unavarra.es/escuela-doctorado/programas-de-doctorado/plan-actual/ingenierias-arquitectura/doctorado-biotecnologia>

DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA

La Unidad de Investigación en Patogénesis Microbiana trata de entender a nivel molecular cómo crecen las bacterias patógenas cuando se adhieren a la superficie de los dispositivos y tejidos médicos, dando lugar a infecciones resistentes a los antibióticos y con tendencia a la cronicidad. Para entender esta forma de crecimiento bacteriano, conocida como biofilm, se utilizan estrategias de ingeniería genética, junto con enfoques ómicos, biología sintética y modelos animales.

El objetivo final es identificar los elementos críticos en la formación de biofilms para prevenir su formación, eliminar los ya formados, mejorar los tratamientos existentes y favorecer la formación de biofilms de bacterias no patógenas con fines terapéuticos.

La endocarditis infecciosa (EI) es una inflamación de los tejidos internos del corazón, el endocardio, generalmente de las válvulas. Se trata de una



enfermedad infecciosa poco frecuente, con una incidencia anual que oscila entre 3 y 7 por cada 100 000 personas-año. Aunque es relativamente rara, la morbilidad y la mortalidad causadas por la EI siguen siendo elevadas y sigue siendo el tercer o cuarto síndromes infecciosos con riesgo de muerte, después de la sepsis, la neumonía y el absceso intraabdominal. Esto se debe en parte a la dificultad del tratamiento. Incluso los tratamientos prolongados con antimicrobianos de amplio espectro no suelen erradicar la infección, por lo que en muchos casos es necesaria la intervención quirúrgica, con el consiguiente riesgo de mortalidad. La hipótesis actual de que la EI es una infección por biofilm explica su resistencia a los antimicrobianos y por qué la interrupción quirúrgica y la eliminación del biofilm mejoran las posibilidades de curación. *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de endocarditis infecciosa (EI) (33). La gran capacidad de *S. aureus* para adherirse a las válvulas dañadas y colonizarlas depende de varias adhesinas superficiales (componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas de la matriz adhesiva, MSCRAMM) que median la adhesión a las proteínas de la matriz extracelular del huésped. Las adhesinas incluyen tanto proteínas como polisacáridos. En particular, la proteína de unión al fibrinógeno, el factor de aglutinación A (ClfA) y la proteína de unión a la fibronectina A (FnBPA) desempeñan un papel fundamental en la colonización e invasión de las válvulas, mientras que otras MSCRAMM parecen estar menos implicadas. La unión al fibrinógeno media la adhesión primaria de la bacteria a la endocarditis no bacteriana, y la posterior unión a la fibronectina desencadena la internalización de las células endoteliales, seguida de respuestas locales proinflamatorias y procoagulantes. En los estudios realizados para comparar las cepas de *S. aureus* aisladas de portadores nasales sanos y de pacientes con EI, se detectó una gran variabilidad en la capacidad de adhesión *in vitro* al fibrinógeno y la fibronectina, que no se correlacionó con la infectividad *in vivo*. Este resultado indica que las condiciones *in vitro* de laboratorio no pueden captar las diferencias de regulación y expresión génica que muy probablemente los



aislados de la infección portan y desarrollan para adaptarse a sus respectivos lugares de colonización.

Hipótesis: Entender cómo un patógeno redirige y afina su expresión génica en respuesta a los retos de la infección es fundamental para el desarrollo de terapias antiinfecciosas más eficientes.

En este proyecto, evaluaremos el perfil transcripcional de *S. aureus* durante un proceso de endocarditis humana. Para ello, utilizaremos la secuenciación de ARN de alto rendimiento "dual RNA-seq" para capturar simultáneamente todas las clases de transcripciones codificantes y no codificantes tanto en *S. aureus* como en las células endoteliales del huésped.

NOMBRE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

MICROBIAL PATHOGENESIS

RESPONSABLE DEL GRUPO:

- Nombre y apellidos con su enlace al Portal de producción científica:
Iñigo Lasá

<https://www.navarrabiomed.es/en/research/research-units/microbial-pathogenesis>

<https://orcid.org/0000-0002-6625-9221>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7003887382>

<https://publons.com/researcher/1197059/inigo-lasa/>



- Departamento: Navarrabiomed
- Correo electrónico: ilasa@unavarra.es
- Teléfono: 848422117

EQUIPO INVOLUCRADO EN LA LÍNEA:

Iñigo Lasa
Cristina Solano
Maite Echeverz
Carmen Gil
Begoña García
Pablo Iturbe
Carmen Gomez Arrebola
Liliana Laverde

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN DEL GRUPO:

- Characterization of the two-component signal transduction system in *Staphylococcus aureus*
- Analysis of the biological meaning of “noncontiguous operon” architecture in bacteria

- Entidades involucradas en las líneas y persona responsable:
- ✓ Académicas:
José R. Penadés, MRC Centre for Molecular Bacteriology and Infection, Imperial College London, UK



Jean Marc Ghigo, Institut Pasteur. Paris

Jörg Vogel: Helmholtz-Center for Infection Research, Würzburg, Germany.

Felipe Cava, Department of Molecular Biology, Umea University, Sweden

Xianyang Fang: Tsinghua University, Beijing, China.

Andreas F. Haag: University of Glasgow, Scotland, UK.

✓ Industriales:

Recombina S. L. (<https://www.recombina.com/es/>)

▪ Reseña del grupo:

El objetivo de la Unidad de Investigación en Patogénesis Microbiana es conocer, a nivel molecular, cómo las bacterias patógenas crecen adheridas a la superficie de dispositivos médicos o tejidos, produciendo infecciones que no responden al tratamiento antibiótico y por lo tanto tienden a la cronicidad. Para estudiar esta forma de crecimiento bacteriano, al que se denomina biofilm, utilizan estrategias de ingeniería genética, aproximaciones ómicas, biología sintética y modelos de experimentación animal.

El fin último de su investigación es identificar los elementos críticos del proceso de formación de biofilm para así prevenir su formación, eliminar biofilms ya formados, mejorar los tratamientos existentes o favorecer la formación de biofilms de bacterias no patógenas con fines terapéuticos.

Las principales áreas de interés del grupo se centran en el estudio de la adhesión bacteriana a superficies abióticas (implantes) y tejidos, el estudio de los mecanismos de transducción de señal que permiten a la bacteria



adaptarse a los diferentes ambientes del huésped y la identificación de nuevas dianas para el tratamiento de infecciones.

- Enlace del grupo al Portal de producción científica:

<https://www.navarrabiomed.es/en/research/research-units/microbial-pathogenesis>

TITULACIONES:

- Biological Science
- Medical Science
- Computer Science

REQUISITOS ADICIONALES

Los candidatos o candidata deben tener un conocimiento profundo de microbiología y/o biología celular. Es deseable que tenga conocimientos de biología molecular y bioinformática, y un alto nivel de motivación e interés por el proyecto de investigación. La experiencia con modelos de infección sería también deseable.