

Título: **ANÁLISIS GENÓMICO COMPARATIVO Y EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PATOGENICA DE 9 ESPECIES BACTERIANAS DE ALTO IMPACTO CLÍNICO EN COLOMBIA**

DESCRIPCIÓN

**Convocatoria No. 657-2014**

**Entidad:** UNIVERSIDAD EL BOSQUE - UNBOSQUE

**Grupo de Investigación:** COL0012542 - Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, COL0022164 - Grupo de Virología - Universidad El Bosque, 1 - I3 Institute of Infection, Immunity and Innovation, faculty of Science

**Investigador Principal:** Betsy Esperanza Castro Cardozo

**Resumen Ejecutivo:** La resistencia bacteriana a los antibióticos es un alarmante problema de salud pública a nivel mundial, ya se han identificado clones bacterianos para los cuales no hay alternativas quimioterapéuticas disponibles, esto sumado al descenso en la identificación de nuevos antibióticos, plantea una era post-antibiótica muy preocupante. Uno de los sitios donde mayor impacto tiene este fenómeno son las unidades de cuidado intensivo (UCI) ya que las infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes son más difíciles de tratar, y están asociadas con el incremento de la morbilidad, mortalidad, prolongada estancia hospitalaria y elevados costos de tratamiento de los pacientes. En países con mayor ingreso per capita han implementado sistemas de vigilancia permanentes donde determinan la frecuencia de las principales infecciones, comportamiento de la resistencia bacteriana, uso y consumo de antibióticos, relación huésped-patógeno, características genéticas y características moleculares de los aislamientos bacterianos y clones emergentes; lo que permite hacer una detección temprana de los nuevos perfiles de resistencia y posibles brotes, para implementar medidas de control con mayor rapidez y eficiencia. En Colombia no existe un sistema nacional de vigilancia de infecciones intrahospitalarias. Razón por la cual algunos grupos de investigación de carácter privado en el país han establecido redes de vigilancia con varios hospitales a nivel nacional, que analizan únicamente los datos generados por los laboratorios clínicos de cada institución. Sin embargo, esta metodología no permite relacionar directamente las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y moleculares, lo cual produce que el estudio de las infecciones en UCI sea parcial y fraccionado.

El grupo GREBO es una de las redes de vigilancia bacteriana privadas más grande del país. De acuerdo a la información recolectada por este grupo, en 2013 los microorganismos causantes de infección en UCI más frecuentes fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*. Además, estos patógenos presentan un perfil de multirresistencia a las principales opciones terapéuticas como aminoglicósidos, glicopéptidos, sulfonamidas, B-lactámicos incluyendo los carbapenémicos entre otros. Por esta razón este proyecto para realizar la tipificación de los clones epidemiológicos más

relevantes y así estudiar los principales elementos genéticos móviles asociados a determinantes de resistencia y virulencia en las 9 bacterias de mayor impacto clínico en Colombia, permitiendo de esta forma comparar su comportamiento con los principales clones de circulación mundial y así, generar datos sólidos y confiables que sirvan de base para diseñar estrategias que faciliten el control, tratamiento y contención de estos patógenos.

Por este motivo, se plantea realizar un estudio cuantitativo observacional descriptivo de corte retrospectivo, orientado a la caracterización genómica y patogénica de los clones más representativos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, causantes de infecciones en pacientes atendidos en UCI en 5 instituciones de tercer nivel de varias ciudades de Colombia, recolectados en un estudio previo, en el cual se realizó una vigilancia activa de estos patógenos durante 9 meses, recuperando y analizando aproximadamente 1000 aislamientos de las especies de interés. A partir de este estudio se cuenta con una amplia caracterización molecular que incluye confirmación de especie, amplificación de genes de resistencia a los principales antibióticos de uso clínico, perfil fenotípico de resistencia, relación genética por PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis) y tipo de ST (sequence type). Datos que se emplearán para realizar la selección de los clones más predominantes o de mayor impacto de cada una de las especies bacterianas.

De esta colección de aislamientos se seleccionará un grupo (máximo 5 aislamientos por cada especie) que cumplan los criterios para ser clasificados como clones representativos. A estos aislamientos se les realizará la caracterización genómica por medio de secuenciación y ensamblaje parcial de los genomas bacterianos y plásmidos empleando la tecnología Illumina MiSeq. Posteriormente, los genomas parciales obtenidos serán comparados con los genomas secuenciados de los principales clones de impacto clínico y epidemiológico reportados a nivel mundial en las 9 especies bacterianas de interés, haciendo énfasis en el análisis de elementos genéticos móviles, factores de virulencia y resistencia bacteriana, permitiendo identificar posibles marcadores moleculares específicos que diferencien estos clones de circulación en Colombia, los cuales serán evaluados por medio de PCR en la totalidad de la colección de aislamientos con el fin de determinar la frecuencia en los mismos. Adicionalmente, se seleccionarán tres aislamientos de los clones secuenciados de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* para determinar su grado de patogenicidad respecto a la capacidad de evasión del sistema inmune (inhibición de la fagocitosis), adherencia (formación de biopelícula o biofilm) y capacidad hemolítica.

Este estudio contribuirá en el avance en el conocimiento de la resistencia bacteriana, patogenicidad y caracterización de la epidemiología molecular de los patógenos de mayor impacto hospitalario en Colombia y en especial en las UCI, así mismo se podrá establecer la frecuencia real de genes de resistencia, virulencia y otros posibles marcadores que caracterizan a los clones de cada especie bacteriana de circulación en Colombia y así contribuir con la generación de información robusta, confiable y sólida de este fenómeno en el país para el diseño de estrategias de contención y control

de la resistencia bacteriana y tratamientos más efectivos de las infecciones a nivel local, regional y nacional.