

CONVOCATORIA 2019 Vigencia: 1/04/19 al 31/03/21	PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
Título: Determinación del potencial antibacteriano in vitro de compuestos antioxidantes naturales regionales frente a la infección por <i>Yersinia enterocolítica</i> y <i>Salmonella hadar</i> y <i>heidelberg</i> en líneas celulares aviares y humanas	
Resolución de aprobación: 616/19	
Línea/s de Investigación: Tecnología biológica y Microbiología	
Directora de Proyecto: María Milagros López de Armentia	
Dirección de correo electrónico: milagrosarmentia@gmail.com	
Integrantes del Equipo de Investigación:	
Sánchez Colucci Agustina Denis- Investigador	
Martínez, Federico- Becario estudiante	
Carrera/s UMaza a la/s que está asociado el Proyecto: Farmacia	
Unidad/es Académica/s UMaza: Facultad de Farmacia y Bioquímica	
Proyecto Interinstitucional con Instituto de Histología y Embriología de Mendoza (IHEM), Mendoza, Argentina.	
-Department of Biological Sciences, University of Toronto at Scarborough, Toronto, Canada	

• **DESARROLLO DEL PROYECTO**

RESUMEN

Los serotipos de Salmonella entérica, hadar y heidelberg, son agentes causales de salmonelosis, una infección intestinal, ampliamente distribuida por todo el mundo. Actualmente, las principales fuentes de infección en humanos incluyen productos avícolas, como el consumo de carne de ave o huevos contaminados. En Argentina, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) a través del Programa de Control de las Micoplasmosis y Salmonelosis (Resolución N° 882/02) exige a los establecimientos avícolas a realizar controles de sus animales para disminuir el impacto de esta zoonosis en la salud pública. Yersinia enterocolitica es un microorganismo que aparece ampliamente distribuido en la naturaleza. Está reconocido como un patógeno importante que ocasiona una serie de infecciones que abarcan desde diarreas inespecíficas hasta afecciones invasivas, dependiendo de la cepa, la

dosis, factores genéticos, edad y condiciones inmunológicas del huésped. La infección clínica en humanos es transmitida generalmente a través de alimentos, principalmente cerdo crudo o mal cocido y sus derivados. Sin embargo, se destacan otros factores de riesgo como el consumo de agua contaminada y el contacto con animales domésticos los cuales actúan como reservorio.

Esta investigación se ha centrado en el estudio de la posible actividad antimicrobiana de componentes de origen vegetal con características antioxidante, que pueden constituir alternativas terapéuticas para el tratamiento de infecciones por Yersinia y Salmonella. Proponemos evaluar, el potencial de la actividad antibacteriana en infecciones por Yersinia y Salmonella. Para ello, utilizaremos técnicas de microbiología y biología celular y los resultados obtenidos constituirán un aporte al desarrollo e identificación de antimicrobianos efectivos que puedan ser implementados en el control de la enfermedad.

Existen múltiples antecedentes en los que se ha determinado el efecto antibacteriano de los compuestos que proponemos analizar por lo tanto esperamos observar actividad antibacteriana en el modelo celular propuesto.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Objetivo general:

Determinar la acción antibacteriana de compuestos de origen vegetal in vitro frente a *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella enterica* serotipo hadar y heidelberg y su habilidad de invadir y colonizar células aviares y humanas, desencadenando posteriormente una respuesta celular proinflamatoria.

Objetivos específicos:

- 1) Evaluar la asociación e invasión de *S. hadar* y heidelberg en un modelo de células aviares y de *Y. enterocolitica* en un modelo humano de cáncer colon.
- 2) Determinar la actividad antibiótica de los compuestos (RV e HT) frente a *Y. enterocolitica* y/o *S. hadar* y heidelberg y analizar el efecto de los compuestos en la infección en un modelo celular.
- 3) Estudiar la modulación de la respuesta pro-inflamatoria durante la infección de *Y. enterica* y *S. hadar* y heidelberg.

RESULTADOS ESPERADOS

La escasa información en relación a la patogenicidad de *S. hadar* y heidelberg propone una problemática a la hora de afrontar las infecciones por dicho patógeno. En Estados Unidos y Canadá, *S. Heidelberg* ha sido identificada como uno de los serotipos que mayormente infecta humanos y aves de corral [12], [13]. Recientemente, en Argentina se han reportado un caso de aislamiento de *S. Heidelberg* resistente a oximino-cefalosporinas recuperado de un paciente internado en Buenos Aires [14]. Sin embargo, poco se conoce sobre la patogenicidad de esta bacteria en células aviares y humanas. Por ello, se está desestimando la capacidad de esta bacteria de afectar la salud humana. Finalmente, teniendo en cuenta que cada modelo bacteriano posee características distintivas que impiden que se generalice a un grupo de bacterias con semejanzas por ejemplo estructurales; es de gran importancia poder abordar este estudio de caracterización de patogenicidad de especies y de susceptibilidad a antibióticos.

Esperamos caracterizar la infección de *Y. enterocolitica* y *S. hadar* y heidelberg en líneas

células aviarias y humanas, como así también determinar el tipo de respuesta inmune que estas células desarrollan al ser infectadas. Además, esperamos definir la respuesta de las cepas bacterianas al tratamiento con compuestos antioxidantes naturales, tanto en el contexto del crecimiento bacteriano, como en el de la infección. Finalmente, consideramos que los resultados a obtenerse en este proyecto podrán contribuir al entendimiento y conocimiento de los mecanismos moleculares asociados a las infecciones por *Salmonella* y *Yersinia*. El estudio de la posible actividad antimicrobiana de los compuestos propuestos, resulta en el desarrollo de técnicas tanto farmacéuticas como bioquímicas, que en su conjunto tienden a comenzar el desarrollo de una línea de investigación que tenga como finalidad la evaluación de compuestos de origen natural, frente a patógenos de interés clínico.

Una gran variedad de artículos científicos demuestra que los compuestos a analizar (RV and HT) poseen actividad frente a diversas especies de bacterias, y si bien el estudio en *Yersinia* y *Salmonella* será inédito, creemos que éstos compuestos tienen características que los hacen importantes candidatos antibacteriano frente a una gran variedad de patógenos, incluyendo en éste contexto la hipótesis de la actividad frente a dichas bacterias.

Por otro lado, en términos de la formación de recursos humanos y del crecimiento en el área de ciencia y técnica de nuestra universidad esperamos que el desarrollo de la presente propuesta de trabajo contribuya a la generación de recursos humanos capacitados en técnicas de microbiología, biología molecular y celular, así como la incorporación de un trabajo en conjunto de la UMAZA, con la Universidad de Toronto en Canadá y el IHEM en Mendoza. Sin dudas, la posibilidad de que investigadores como becarios de la UMAZA puedan trabajar en conjunto con una unidad ejecutora del CONICET, así como con una universidad internacional, caracterizada por su excelencia en ciencia y catalogada dentro de las mejores universidades del mundo, será el puntapié inicial para poder, en un futuro, consolidar nuestro grupo de investigación de la UMAZA, fortalecido en colaboraciones tanto nacionales como internacionales.