

València, 5 de desembre de 2023

Investigadors del CSIC posen a prova el mètode per a predir la resistència a antibiòtics en la tuberculosi

- **Un consorci d'hospitals de la Comunitat Valenciana liderat per l'Institut de Biomedicina de València (CSIC) realitza una anàlisi comparant 785 mostres amb tècniques de seqüenciació massiva**
- **Els resultats, publicats a 'The Lancet Microbe', van trobar nous casos de tuberculosi resistent a fàrmacs no detectats amb el mètode utilitzat com a referència en l'actualitat**

Un equip d'investigació de l'Institut de Biomedicina de València (IBV), del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), juntament amb centres hospitalaris de la Comunitat Valenciana, ha realitzat un estudi que aplica tècniques de seqüenciació massiva a 785 mostres de pacients obtingudes en 25 hospitals per a predir possibles resistències a fàrmacs del bacteri que produeix la tuberculosi. Els resultats, publicats a la revista *The Lancet Microbe*, van trobar 13 nous casos de tuberculosi resistent enfront dels trobats amb el diagnòstic de rutina, que utilitza el mètode de referència actual, basat en el cultiu de mostres. Això obri la porta a utilitzar la seqüenciació massiva de l'ADN com a mètode de referència, acurtant els terminis de detecció de resistències.

Els bacteris resistents a antibiòtics són un dels principals problemes de salut pública del món. Entre els 10 bacteris que causen més morts per la seua resistència a antibiòtics està *Mycobacterium tuberculosis*, la causant de la tuberculosi, la malaltia infecciosa més letal en el planeta fins a l'aparició de la COVID-19. S'estima que 200.000 persones van morir en 2022 per alguna forma de tuberculosi resistent a diversos fàrmacs (multidrogorresistente). A això s'uneix el cost per als sistemes de salut: tractar un cas de tuberculosi sensible costa 180 euros als països europeus, però pot arribar als 200.000 en casos amb resistències més complicades.

Disposar de diagnòstics que detecten de manera ràpida i precisa les resistències a antibiòtics és vital per a personalitzar el tractament i evitar el desenvolupament de resistències addicionals. El mètode utilitzat actualment als hospitals es basa en el cultiu de mostres del pacient infectat, que en el cas de *Mycobacterium tuberculosis* tarden setmanes, per a obtenir el perfil de resistències del bacteri (el seu fenotip). Aquestes resistències són causades per mutacions genètiques, de manera que canvis específics en l'ADN s'associen sempre amb resistència a antibiòtics concrets. L'OMS va publicar en

2021 el primer catàleg de mutacions associades a resistència de *Mycobacterium tuberculosis*, sent l'estudi més complet fins a la data.

En la seua elaboració participa l'investigador del CSIC Iñaki Comas. El seu grup a l'Institut de Biomedicina de València, encapçalat per la investigadora Victoria Furió, ha utilitzat ara tècniques de seqüenciació massiva del material genètic (ADN) d'aquest bacteri per a predir a quins antibiòtics és resistent i com eixa predicció podria millorar el diagnòstic i tractament de la malaltia. Les tècniques de seqüenciació massiva permeten determinar amb rapidesa i precisió la seqüència d'ADN de qualsevol ésser viu, i el seu principal avantatge és que poden ser usades a gran escala.

Nous casos de tuberculosi resistent

“El nostre projecte consisteix a avaluar la nostra capacitat de predicció de resistències utilitzant el catàleg de l'OMS, particularment en un entorn de baixes resistències com és la Comunitat Valenciana”, explica Victoria Furió. “Per a això seqüenciem l'ADN extret de mostres de pacients amb tuberculosi i obtenim per predicció genòmica el perfil de resistència dels fàrmacs usats en el tractament. Posteriorment, comparem el perfil de resistències obtingut amb seqüenciació massiva amb l'obtingut mitjançant testat fenotípic, que és el mètode de referència actual, i comprovem que precisa és la predicció i la millora que pot representar en el diagnòstic”.

El projecte s'ha dut a terme amb la col·laboració de 25 hospitals de la Comunitat Valenciana, que han aportat les 785 mostres clíniques incloses en l'estudi, així com les dades de resistència del mètode de referència que apliquen en els laboratoris clínics. Les mostres van ser processades en el laboratori de bioseguretat de la Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (Fisabio). Els investigadors de l'IBV-CSIC van estudiar els quatre antibiòtics de primera línia de tractament de la tuberculosi, obtenint una especificitat superior al 99,5% i un rang de sensibilitat entre el 85 i el 50% en funció de l'antibiòtic mitjançant la seqüenciació massiva de l'ADN.

“Trobem una gran complementarietat entre els dos mètodes”, assegura Iñaki Comas. “Si bé la genòmica preveu correctament la gran majoria de resistències, va haver-hi exemples sol detectats pel cultiu. També trobem exemples en l'altra direcció, on la genòmica superava al mètode estàndard. De fet, gràcies a la predicció genòmica vam poder detectar dos nous casos de tuberculosi multidrogorresistent i onze casos de tuberculosi monorresistent a fluoroquinolones”, assenyala l'investigador del CSIC.

Segons Comas, els principals avantatges de l'ús de seqüenciació massiva en el diagnòstic de resistències són la rapidesa, “si es realitza en el moment que es detecta un cultiu positiu per a tuberculosi”, i el gran nombre d'aplicacions que proporciona l'accés al genoma complet del bacteri. Això permet, simultàniament, establir el perfil de resistències per a tot l'espectre de fàrmacs (no sols els quatre principals); identificar casos de resistències a antibiòtics que es perden pel mètode de referència; i obtenir informació per a realitzar anàlisis epidemiològiques i de transmissió. “Amb una sola

determinació del genoma podem predir les resistències i les relacions epidemiològiques entre casos”, resumeix Comas.

Aquest equip de l'IBV-CSIC pertany al CIBER en Epidemiologia i Salut Pública i la PTI+ Salut Global del CSIC, i va ser pioner a Espanya en la utilització d'aquestes tècniques de seqüenciació massiva per a determinar les variants en el coronavirus associades a les successives ones en la recent pandèmia de COVID-19.

Referència:

García-Marín et al. ***Role of the first WHO mutation catalogue in the diagnosis of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis in the Valencia Region, Spain: a retrospective genomic analysis.*** *The Lancet Microbe*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00252-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00252-5)



Una investigadora de l'IBV-CSIC treballa amb M. tuberculosi en el laboratori de bioseguretat nivell 3 de Fisabio (València).