

Resumen

La capacidad que poseen las bacterias para adaptarse a su entorno y desarrollar resistencia a los compuestos antimicrobianos actualmente conocidos (antibióticos, desinfectantes y conservantes) plantea un serio problema, económico y de salud pública, el cual se agrava a pasos agigantados. Tan sólo en el año 2019, informes oficiales de las Naciones Unidas cifran en 700 000 los fallecimientos que se pueden atribuir directamente a la infección provocada por algún tipo de bacteria resistente a los antibióticos. Por desgracia, algunos estudios recientes sugieren que estos datos pueden resultar incluso más desalentadores, rondando los 1.27 millones de fallecidos en este mismo año (Murray et al., 2022). El rápido desarrollo de resistencia a antimicrobianos que presentan algunas bacterias afecta ya, de manera particularmente negativa, a las industrias médica y alimentaria, entre muchas otras. Este problema, lejos de tener solución, parece avanzar mucho más rápidamente que nuestra capacidad para entender las causas e implicaciones, del mismo. Por lo tanto, se hace cada vez más necesario ampliar nuestro conocimiento sobre los mecanismos que conducen al origen, selección y transmisión de resistencia a antimicrobianos en poblaciones bacterianas, con el fin de diseñar terapias de desinfección eficaces para atajar este indeseable fenómeno.

El objetivo principal de la tesis doctoral que se plantea consiste en el estudio, análisis y desarrollo de modelos mecanísticos de resistencia a antimicrobianos. Se tratará de trabajar siempre con modelos *operacionales*, de forma que su resolución y simulación debe resultar suficientemente eficiente como para ser integrados en esquemas prácticos de optimización, los cuales se emplearán en el diseño de protocolos óptimos de desinfección. En particular, se tratará de desarrollar una metodología de modelado que permita explicar el origen, selección y transmisión de resistencia a antimicrobianos dentro de poblaciones bacterianas, intentando mantener un compromiso óptimo entre precisión y eficiencia. Los modelos basados en población (*macro-escala*) suelen presentar un planteamiento relativamente sencillo, pero resultan insuficientes para describir adecuadamente las dinámicas implicadas en el origen, selección y transmisión de resistencia, procesos aleatorios por naturaleza (Merdan et al., 2017). Por otro lado, los modelos basados en individuos (*micro-escala*) describen propiedades únicas para cada bacteria que conforma la población, por lo que generalmente poseen una estructura demasiado compleja para implementar metodologías de resolución y análisis de manera eficiente, exceptuando el caso de poblaciones formadas por un número reducido de individuos. Alternativamente, el modelado *meso-escala* (Martínez-López et al., 2021; García et al., 2018) trata de posicionarse en un rango de operación situado a medio camino entre la *micro-escala* y la *macro-escala* (ver Figura 1), describiendo la población bacteriana como un conjunto de sus propiedades medias sin renunciar completamente a las singularidades que presentan las bacterias entre sí. El enfoque *meso-escala*, que se abordará en esta tesis, permite estudiar el interesante problema de la combinación de los efectos de las distintas escalas beneficiándose, por lo tanto, de las principales ventajas del modelado *micro-escala* y *macro-escala*. Además, también se estudiarán y compararán diferentes técnicas numéricas de aplicación a la resolución de las ecuaciones diferenciales ordinarias, estocásticas Kloeden and Platen (1992), o en derivadas parciales (Vande Wouwer et al., 2014), que puedan estar implicadas en los modelos que se estudien.

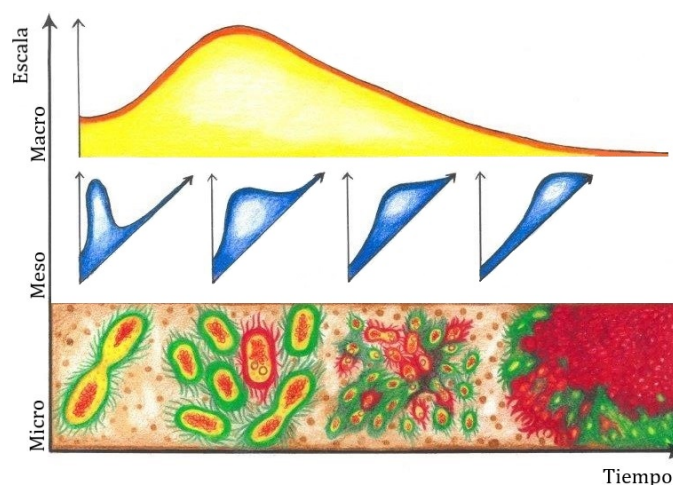


Figura 1. Representación de las tres escalas de modelado que se estudiarán para explicar el problema de la resistencia bacteriana a antimicrobianos.

*Autor para la correspondencia: nmartinez@iim.csic.es

Un problema particularmente atractivo en este contexto consiste en el modelado de los mecanismos que dan lugar al origen, selección y transmisión de resistencia a antimicrobianos en biopelículas. Estas agregaciones de bacterias pueden resistir de manera más eficiente los protocolos de desinfección, como resultado directo de su agrupación (Ranjbaran et al., 2021). La caracterización matemática de la resistencia a antimicrobianos en biopelículas abarca las diferentes escalas de modelado que se acaban de describir (Klapper and Dockery, 2010), planteando un problema idóneo para aplicar de manera conjunta la totalidad de las técnicas estudiadas en el transcurso de la tesis.

Finalmente, se intentará validar de forma experimental los distintos modelos desarrollados durante la tesis, así como los resultados que se vayan obteniendo de los procesos de optimización ejecutados sobre dichos modelos. Para ello, se procurará emplear datos obtenidos principalmente mediante dos técnicas experimentales: la citometría de flujo (McKinnon, 2018) y el morbidostato (Pedreira et al., 2021). La citometría de flujo es una técnica diseñada para medir las propiedades físicas y químicas de poblaciones celulares que puede ser utilizada para obtener datos estadísticos, como la distribución del volumen celular, que ayudan a caracterizar las poblaciones bacterianas. Esta técnica proporcionaría la base experimental para el modelado *meso-escala*. Por otro lado, el morbidostato es un dispositivo de cultivo bacteriano que permite medir propiedades de crecimiento, monitorizar poblaciones y estudiar la regulación dinámica de los protocolos de desinfección basados en el uso de antimicrobianos. El objetivo sería utilizar los datos obtenidos para dotar a los modelos de capacidades predictivas, aplicando los distintos pasos del ciclo de identificación de modelos (Vilas et al., 2018), a saber, el análisis de identificabilidad estructural y práctica, la estimación de parámetros, así como el diseño óptimo de experimentos y la validación final del modelo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo de la Agencia Nacional (RTI2018-093560-J-I00 (MCIU/AEI/FEDER, UE), RYC2019-028006-I/AEI/10.13039/501100011033) y a la 20213AT00 Atracción de Talento para RYC2019 del CSIC.

Referencias

- García, M.R., Vázquez, J.A., Teixeira, I.G., Alonso, A.A., 2018. Stochastic individual-based modeling of bacterial growth and division using flow cytometry. *Front. Microbiol.* 8. doi:10.3389/fmicb.2017.02626.
- Klapper, I., Dockery, J., 2010. Mathematical description of microbial biofilms. *SIAM Review* 52, 221–265. doi:https://doi.org/10.1137/080739720.
- Kloeden, P.E., Platen, E., 1992. Numerical Solution of Stochastic Differential Equations. Springer-Verlag. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-12616-5.
- Martínez-López, N., Vilas, C., García, M.R., 2021. Comparativa entre modelos estocásticos de crecimiento bacteriano a distintas escalas, in: XLII Jornadas Automática. Servizo de Publicacións da UDC, pp. 442–449. URL: http://hdl.handle.net/2183/28358, doi:10.17979/spudc.9788497498043.442.
- McKinnon, K.M., 2018. Flow cytometry: An overview. *Current Protocols in Immunology* 120, 5.1.1–5.1.11. doi:https://doi.org/10.1002/cpim.40.
- Merdan, M., Bekiryazici, Z., Kesemen, T., Khaniyev, T., 2017. Comparison of stochastic and random models for bacterial resistance. *Advances in Difference Equations* 1, 133. doi:https://doi.org/10.1186/s13662-017-1191-5.
- Murray, C.J., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Naghavi, M., y col., 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399, 629–655. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Pedreira, A., Vázquez, J.A., García, M.R., 2021. Morbidostato: un sistema de cultivo continuo para el estudio evolutivo de poblaciones bacterianas sometidas a estrés por compuestos antimicrobianos, in: Proc. del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Microbiología. URL: http://hdl.handle.net/10261/260798.
- Ranjbaran, M., Carciofi, B.A.M., Datta, A.K., 2021. Engineering modeling frameworks for microbial food safety at various scales. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 20, 4213–4249. doi:https://doi.org/10.1111/1541-4337.12818.
- Vande Wouwer, A., Saucez, P., Vilas, C., 2014. Simulation of ODE/PDE Models with Matlab, Octave Scilab: Scientific and Engineering Applications. Springer. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-06790-2.
- Vilas, C., Arias-Méndez, A., García, M.R., Alonso, A.A., Balsa-Canto, E., 2018. Toward predictive food process models: A protocol for parameter estimation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 58, 436–449. doi:https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1186591.

ACTAS DEL SIMPOSIO CONJUNTO DE LOS GRUPOS TEMÁTICOS
DE CEA MODELADO, SIMULACIÓN, OPTIMIZACIÓN E
INGENIERÍA DE CONTROL

EDITORES:

DANIEL SARABIA ORTIZ,
ALEJANDRO MERINO GÓMEZ

Abril de 2022

ISBN: 978-84-09-41387-4

Las actas del Simposio Conjunto de los Grupos Temáticos de CEA. Modelado, Simulación, Optimización e Ingeniería de Control están sujetas a una licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License.

