



PERÚ

Presidencia  
del Consejo de Ministros

Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología  
e Innovación Tecnológica



**FONDECYT 1109\_11421427**

**Investigador Principal: JUANA MERCEDES DEL VALLE MENDOZA**

**“Caracterización epidemiológico-molecular de las infecciones por Bartonella bacilliformis”**

### RESUMEN DEL PROYECTO

#### **Breve Descripción del proyecto de Investigación-Resumen ejecutivo (Objetivo, Metodología, Justificación)**

**Objetivo General:** Caracterizar a nivel epidemiológico molecular cepas de Bartonella bacilliformis en las diferentes fases de la infección (Fiebre, Verruga, Bacteriemia asintomática).

#### **Objetivos específicos:**

1.- Describir la presentación clínica e inmunológica de la enfermedad causada por Bartonella bacilliformis en las diferentes fases de infección:

Determinar la etiología y caracterizar la presentación fenotípica y epidemiológica. Caracterizar los parámetros bioquímicos y hematológicos. Cuantificar los niveles de anticuerpos específicos para Bartonella bacilliformis

2.- Estudios Microbiológicos

Establecer los niveles de resistencia a antimicrobianos. Desarrollar mutantes in vitro. Establecer las relaciones clonales y evolutivas. Caracterizar las proteínas de membrana. Determinar la presencia y variabilidad así como cuantificar la expresión de factores de virulencia Sujetos de Estudio

Se colectaran muestras de sangre o verruga de pacientes con sospecha de Enfermedad de Carrión procedentes de la ciudad de Cajamarca.

#### **Metodología**

La etiología se establecerá en base: diagnóstico clínico rutinario (microscopía), cultivo e identificación molecular y PCR a partir de sangre, suero y biopsia.

Se establecerá los niveles de hematocrito, hemoglobinemia y recuento de leucocitos. Se determinará la presencia de alteraciones en parámetros bioquímicos (Proteína C Reactiva, Hierro, Zn<sup>2+</sup>, cobre y folato).

Se evaluarán los niveles de IgM / IgG. Se seleccionarán mutantes resistentes a antibióticos mediante crecimiento en placas y siembras continuas. La clonalidad de las cepas se establecerá mediante:

Electroforesis en Campo Pulsante, Multilocus Sequencing Typing and Amplified Fragment Length Polymorphisms. Las proteínas de membrana bacteriana se extraerán y visualizarán en geles de poliacrilamida y se procederá a su secuenciación para establecer la identidad. Se determinará por PCR la presencia de genes identificados como codificantes para factores de virulencia (IaIA, IaIB, deformina, flagelina).

#### **Justificación**

Bartonella bacilliformis es un patógeno que causa una elevada morbi-mortalidad en zonas endémicas, tiene como limitación el diagnóstico de laboratorio de rutina.

Los estudios clínicos, moleculares y de resistencia a antimicrobianos propuestos permitirán conocer mejor las vías de infección, la evolución de la enfermedad y apoyará en las descripciones clínicas de la Enfermedad de Carrión en las zonas andinas, facilitando el tratamiento y erradicación microbiológica de este patógeno. Estos resultados nos permitirán avanzar hacia nuevos tratamientos, detectando nuevas posibles dianas terapéuticas. El correcto conocimiento de la enfermedad de Carrión nos permitirá establecer tratamientos oportuno y adecuado lo que tendrá un impacto directo en la calidad de vida de los habitantes de la zona. Esto permitirá el diseño de estrategias para minimizar al máximo el impacto de esta patología y proponer una mejora en la gestión de recursos que se traduzcan en beneficios tangibles para la población en riesgo y en avances que repercutan en el desarrollo de conocimientos científicos. Por este motivo es necesario incorporar profesionales cualificados y calificados que permitan alcanzar los objetivos propuestos y aperturar nuevas líneas de investigación básica-aplicada en las ciencias Biomédicas.

Así mismo las publicaciones como resultado de este trabajo nos permitirán consolidarnos como referentes en el estudio de la Enfermedad de Carrión.

#### **Impacto y resultados preliminares y esperados del Proyecto:**

La enfermedad de Carrión es considerada una prioridad nacional y es un problema de salud pública por la alta morbi-mortalidad que generan en la población de las regiones afectadas. En la Región de Cajamarca la incidencia permanece o se ha incrementado en relación años anteriores debido a la dificultad del diagnóstico. El trabajo que se viene realizando a través de la estrategia nacional de enfermedades metaxénicas no es suficiente, se requiere un trabajo sostenido con las áreas de ciencias de la salud y la población en riesgo para lograr mejorar el diagnóstico, que los pacientes reciban un tratamiento adecuado y oportuno, y para lograr un control de la enfermedad. Este trabajo reforzará y permitirá el diseño de la Estrategia Regional para el control de la enfermedad de Carrión, además ofrecerá una referencia para el diseño o reestructuración del programa de control de los vectores y/o plagas, además de tener un impacto directo en la historia natural de la enfermedad.

Esta investigación pretende reducir las tasas de morbi- mortalidad causada por la Bartonella bacilliformes. El contar con un diagnóstico apropiado y oportuno de la enfermedad permitirá que el personal de salud pueda brindar un tratamiento adecuado y eficaz al paciente, reduciendo de esta manera los costes sanitarios por hospitalización y tratamientos fallidos. Esto es primordial para que cualquier acción de este tipo sea de verdad exitosa, de lo contrario pierde su sentido y deviene un mero acto puntual. En las zonas rurales la afección por síndrome febril de los miembros del núcleo familiar genera un desbalance económico, psicológico y social en el entorno familiar, por este motivo es importante contar con un sistema adecuado para el manejo de la enfermedad.

En la primera etapa de este proyecto hemos implementado la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa para identificar Bartonella spp. a partir de muestras de sangre. Los resultados de este trabajo Biotecnología han sido publicados en las revistas indexadas Blood transfusión (Ruiz, J. et al., 2012) y Plos One (del Valle, J. et al. ISSN: 1932-6203, artículo aceptado Oct 2012). Congreso Panamericano de Infectología (W.Silva, W. et al. 2011). Hemos aislado cepas clínicas las cuales nos van a permitir realizar

los estudios de resistencia antibacteriana y ensayos inmunológicos propuestos. El conocimiento de los niveles de resistencia a antimicrobianos y de los mecanismos de resistencia subyacentes o potenciales tendrán una incidencia directa a nivel clínico / asistencial facilitando el tratamiento y erradicación microbiológica de este patógeno. Todo ello permitirá no sólo avanzar en el conocimiento de la patogenia de *B. bacilliformis*, si no poder avanzar hacia nuevos tratamientos, detectando nuevas posibles dianas terapéuticas. Este proyecto permitirá incursionar en técnicas de biología molecular mediante el intercambio del personal entre los grupos de investigación participantes y otros grupos de investigación externos que estén interesados en incursionar en el área de los síndromes febriles. Nuestros jóvenes investigadores tendrán la capacidad de realizar estancias de entrenamientos en centros extranjeros que permitirán formar redes entre grupos de investigación que contribuyan de esta manera con su formación científica.