

# PROYECTO: NUEVAS ESPECIES DE BRUCELLA: NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL Y EL DIAGNÓSTICO DE LA BRUCELOSIS ANIMAL. ANÁLISIS DE VIRULENCIA, RESPUESTA INMUNE Y DESARROLLO DE VACUNAS Y BIOMARCADORES

## ORGANISMO FINANCIADOR



## CONVOCATORIA

Proyectos de investigación fundamental orientada y acciones complementarias dentro del Programa Estatal de I+D+I orientada a los Retos de la Sociedad y específicamente dentro del Reto de Seguridad y Calidad Alimentaria, Actividad Agraria Productiva y Sostenible, Sostenibilidad de los Recursos Naturales e Investigación Marina y Marítima del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación, 2013-2016

<http://www.boe.es/boe/dias/2013/11/21/pdfs/BOE-A-2013-12253.pdf>

## REFERENCIA

RTA2013-00065-C02-01

## INVESTIGADOR PRINCIPAL

M<sup>a</sup> Pilar Jiménez de Bagüés

## EQUIPO DE TRABAJO



- Juan Pedro Bueso Fran
- M<sup>a</sup> Pilar Álvarez Marzo



- Ana Alcaraz Minor



- Ingebjorg H. Nymo



- Safia Ourani Bettache
- Alessandra Occhialini Cantet

## FECHA INICIO

Octubre 2014

## FECHA FINAL

Marzo 2018

## RESÚMEN DEL PROYECTO

La consecución de este proyecto ha permitido que se haya descrito por primera vez la virulencia y patogenicidad de diversas cepas de *Brucella* de reciente descripción, como las cepas de origen marino y las cepas de *Brucella* de origen anfibio en un modelo murino. La puesta a punto de modelos de experimentación animal en brucelosis es fundamental para estudios subsecuentes de aspectos concernientes a la virulencia o patogenicidad de dichas cepas, considerándose, por tanto, una herramienta necesaria e imprescindible en el estudio de la brucelosis.

El análisis de la virulencia de las cepas estudiadas en este proyecto ha servido como base científico- técnica para plantear desarrollo de nuevas vacunas para la brucelosis basadas en el uso de las nuevas cepas de *Brucella*.

Se han ensayado *B. microti*, *B. ceti* de referencia, *B. pinnipedialis* de referencia, *B. pinnipedialis* 22F1 y 4 cepas de origen anfibio como posibles vacunas frente a las 4 especies causantes de la brucelosis en animales de interés doméstico: *Brucella melitensis*, *B. ovis*, *B. suis* y *B. abortus*. Si diferenciamos la vacunación frente a cada una de las especies causantes de la brucelosis animal, los resultados muestran que las cepas de origen marino podrían ser excelentes candidatos debido a su avirulencia y a la elevada protección obtenida, comparable con las vacunas estándares. Las cepas de origen anfibio a la dosis utilizada resultaron moderadamente eficaces frente a todas las infecciones experimentales excepto frente a *B. ovis*, frente a la que obtuvieron una excelente protección.

Se hace necesario profundizar más en el desarrollo de nuevas vacunas frente a la brucelosis animal basadas en el uso de estas nuevas cepas modulando la respuesta del huésped por medio de dosis diferentes, en unos casos aumentada y en otros disminuida (caso de las cepas de origen anfibio) y diferentes vías de vacunación y de infección experimental. Estos aspectos han sido propuestos en un siguiente proyecto RTA de la convocatoria INIA 2017 que ha sido aprobado.

## PUBLICACIONES CIENTÍFICO-TÉCNICAS

INGEBJØRG H. NYMO, MAYKEL A. ARIAS, JULIÁN PARDO, MARÍA PILAR ÁLVAREZ, ANA ALCARAZ, JACQUES GODFROID, MARÍA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS. Marine Mammal Brucella Reference Strains Are Attenuated in a BALB/c Mouse Model. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0150432. 2016 <http://hdl.handle.net/10532/3249>

INGEBJØRG HELENA NYMO, MARIT SEPPOLA, SASCHA AL DAHOUK, KATHRINE, RYVOLD BAKKEMO, MARÍA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, JACQUES GODFROID, ANETT KRISTIN LARSEN. Experimental Challenge of Atlantic Cod (*Gadus morhua*) with a *Brucella pinnipedialis* Strain from Hooded Seal (*Cystophora cristata*). PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0159272 July 14, 2016 <http://hdl.handle.net/10532/3327>

Autores: MAYKEL A.ARIAS , LLIPSY SANTIAGO , SANTIAGO COSTAS-RAMON, PAULA JAIME-SÁNCHEZ, MARINA FREUDENBERG, MARÍA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS AND JULIÁN PARDO. Toll-Like Receptors 2 and 4 Cooperate in the Control of the Emerging Pathogen *Brucella microti*. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Jan 9;6:205. doi: 10.3389/fcimb.2016.00205. <http://hdl.handle.net/10532/3577>

SASCHA AL DAHOUK, STEPHAN KÖHLER, ALESSANDRA OCCHIALINI, MARIA JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, JENS ANDRE HAMMERL, TOBIAS EISENBERG, GILLES VERGNAUD, AXEL CLOECKAERT, MICHEL S. ZYGMUNT, ADRIAN M. WHATMORE, FALK MELZER, KEVIN P. DREES, JEFFREY T. FOSTER, ALICE R. WATTAM, AND HOLGER SCHOLZ. *Brucella* spp. of amphibians comprise genomically diverse motile strains competent for replication in macrophages and survival in mammalian hosts. Scientific Reports Sci Rep. 2017 Mar 16;7:44420. doi: 10.1038/srep44420. <http://hdl.handle.net/10532/3651>

ANETT K. LARSEN , INGEBJØRG H. NYMO, KAREN K. SØRENSEN, MARIT SEPPOLA, ROLF RØDVEN, MARÍA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, SASCHA AL DAHOUK, JACQUES GODFROID. Concomitant temperature stress and immune activation induce mortality despite efficient clearance of an intracellular bacterial infection in Atlantic cod. Revista Scientific Reports. Grupo Nature. (en revisión)

## TRABAJOS PRESENTADOS EN CONGRESOS, CONFERENCIAS O WORKSHOPS RELACIONADOS CON EL PROYECTO

## ACTAS DE CONGRESOS REUNIONES, SIMPOSIOS Y SEMINARIOS INTERNACIONALES

INGEBJØRG H. NYMO, MORTEN TRYLAND, MARIA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, ANNE KIRSTINE FRIE, TORE HAUG, GEOFFREY FOSTER, ROLF RØDVEN, JACQUES GODFROID. Is *Brucella pinnipedialis* unable to sustain a longterm infection in hooded seals (*Cystophora cristata*)? 3rd International One Health Congress (Amsterdam (Holanda), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4052>

SAFIA OUAHRANI-BETTACHE, MARIA PILAR JIMENEZ DE BAGÜES, PASCALE JOSEPH, VERONIQUE JUBIER-MAURIN, ALESSANDRA OCCHIALINI, AND STEPHAN KÖHLER. Aromatic amino acid biosynthesis is dispensable for intramacrophagic growth of *Brucella suis*, despite attenuation of an *aroC* mutant. 68 Congreso de Brucellosis (Chicago (EEUU), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4053>

INGEBJØRG H. NYMO, ANETT K. LARSEN, SASCHA AL DAHOUK, KATRINE BAKKEMO, MARIT SEPPOLA, MARIA PILAR JIMENEZ DE BAGÜES, JACQUES GODFROID. Influence of water temperature on the outcome of a *Brucella pinnipedialis* (hooded seal (*Cystophora cristata*) strain) infection in cod (*Gadus morhua*). 68 Congreso de Brucellosis (Chicago (EEUU), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4054>

LEONOR CONDE, ISABEL FRANCO, MAYKEL A. ARIAS, MARIA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, MARIA ITURRALDE. Differential Acute Phase Protein response induced in mice experimentally infected with *Brucella microti* and the reference strain *Brucella suis* 1330. 68 Congreso de Brucellosis. (Chicago (EEUU), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4055>

SASCHA AL DAHOUK, STEPHAN KÖHLER, ALESSANDRA OCCHIALINI, MARIA PILAR JIMENEZ DE BAGÜES, JENS-ANDRE HAMMERL, GILLES VERGNAUD, AXEL CLOECKAERT, MICHEL S. ZYGMUNT, ADRIAN M. WHATMORE, FALK MELZER, ALICE R. WATTAM, KEVIN P. DREES, JEFFREY T. FOSTER. A heterogeneous population of motile brucellae out of the frog pond. 68 Congreso de Brucellosis (Chicago (EEUU), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4056>

MAYKEL A. ARIAS, MARIA P. JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, JUAN P. BUESO, ANA ALCARAZ, AND JULIAN PARDO. TLR 2 and 4 cooperate in the control of *Brucella microti* infection in mice by controlling the generation of the cytotoxic T CD8 cell response. 68 Congreso de Brucellosis (Chicago (EEUU), 2015). <http://hdl.handle.net/10532/4057>

SASCHA AL DAHOUK, STEPHAN KÖHLER, ALESSANDRA OCCHIALINI, MARIA JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, JENS ANDRE HAMMERL, TOBIAS EISENBERG, GILLES VERGNAUD, AXEL CLOECKAERT, MICHEL S. ZYGMUNT, ADRIAN M. WHATMORE, FALK MELZER, KEVIN P. DREES, JEFFREY T. FOSTER, ALICE R. WATTAM, AND HOLGER C. SCHOLZ. A heterogeneous population of motile brucellae out of the frog pond. 15th Biomedical Biodefense Conference (Munich (Alemania), Abril 2016). <http://hdl.handle.net/10532/4058>

JACQUES GODFROID, INGEBJØRG NYMO, MARIT SEPPOLA, SASCHA AL-DAHOUK, KATHRINE BAKKEMO, MARÍA PILAR JIMÉNEZ DE BAGÜÉS, ANETT LARSEN.. Influence of water temperature on the outcome of a *Brucella pinnipedialis* hooded seal (*Cystophora cristata*) strain infection in cod (*Gadus morhua*). 65th Annual International Conference Wildlife disease Association (WDA) (Cortland NY (EEUU), 2016). <http://hdl.handle.net/10532/4059>

---

#### ACTAS DE CONGRESOS REUNIONES, SIMPOSIOS Y SEMINARIOS NACIONALES

CONDE BOSQUE, L., ARIAS CABRERO M.A., ÁLVAREZ MARZO M.P. , BUESO FRAN J.P. , ITURRALDE NAVARRO, M., JIMÉNEZ DE BAGÜÉS PICAZO, M.P. Evaluation of protection induced by different novel *Brucella* species showing different elimination patterns against *B. melitensis* in a murine model of infection. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología - SEI. (Zaragoza (España), 2017). <http://hdl.handle.net/10532/4060>

CONDE BOSQUE, L. IÑARREA LASHERAS, P., ÁLAVA MARTÍNEZ DE CONTRASTA, M.A., JIMÉNEZ DE BAGÜÉS PICAZO, M.P., ITURRALDE NAVARRO, M. Differential acute phase protein response induced in mice experimentally infected with *Brucella melitensis* 16M or with the vaccine strain Rev1. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología - SEI. (Zaragoza (España), 2017). <http://hdl.handle.net/10532/4061>

---

## ACTIVIDADES DE FORMACIÓN RELACIONADAS CON EL PROYECTO

---

### TESIS DOCTORAL

---

Cabrero, Maykel Arias. Células NK, Linfocitos T CD8+ y el mecanismo de exocitosis granular en la regulación de la inflamación durante la interacción patógeno-huésped en sepsis bacteriana. Universidad de Zaragoza. Facultad de Ciencias Calificación: Sobresaliente cum laude. Fecha de lectura: 6/06/2017

### TRABAJOS DE FIN DE MÁSTER

---

Franco Castillo, Isabel. “Expresión diferencial de las Proteínas de fase aguda en ratón causada por infección crónica con *Brucella suis* e infección aguda por *Brucella microti*”. Universidad de Zaragoza. Facultad de Ciencias. Fecha de lectura: 15/07/2015 <http://hdl.handle.net/10532/4050>

Conde Bosque, Leonor. “Comparación de las proteínas de fase aguda expresadas en suero de ratón por infección de referencia con *Brucella suis* y una nueva cepa emergente BSP”. Universidad de Zaragoza. Facultad de Ciencias. Fecha de lectura: 15/07/2015. <http://hdl.handle.net/10532/4051>