

P1- FORTALECIMIENTO DE LA SALUD ANIMAL MEDIANTE INMUNOESTIMULANTES NATURALES COMO SUSTITUTOS A LOS ANTIBIÓTICOS EN GANADERÍA

DIRECCION POSTAL DONDE SE VA A DESARROLLAR LA FORMACIÓN

Parque Tecnológico de Bizkaia. 48160 Derio. Bizkaia

DURACIÓN

48 meses

CONTEXTO

En la ganadería ecológica, el control de las infecciones representa un reto significativo, ya que los tratamientos habituales se basan principalmente en el uso de antibióticos, los cuales pueden tener efectos negativos sobre el suelo y los ecosistemas acuáticos, además de favorecer la aparición de resistencias. Por otro lado, en la producción ganadera convencional, existe una legislación cada vez más restrictiva limitando el uso de este tipo de fármacos. Esta situación, junto con la preocupación por la resistencia antimicrobiana en humanos, impulsa la búsqueda de alternativas eficaces. El presente proyecto propone abordar este desafío mediante el desarrollo y evaluación de inmunoestimulantes basados en compuestos de origen vegetal y microbiano como posibles alternativas terapéuticas. Concretamente, se evaluarán extractos de corteza de árbol, extractos de microalgas, y productos bacterianos cultivados en lactosuero frente a patógenos habituales de rumiantes. De esta manera se aprovecharán recursos y subproductos que se generan en el sector forestal y agroalimentario para generar productos inmunoestimulantes capaces de reforzar el sistema inmunitario del ganado. Mediante esta estrategia novedosa se pretende preparar a los animales para hacer frente a las principales infecciones por las cuales se administran antibióticos a rumiantes (mastitis, respiratorias y diarreas) y mejorar su estado de salud general.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el potencial de compuestos de origen biológico, como estrategias capaces de inducir inmunidad entrenada y potenciar el sistema inmunológico frente a patógenos de interés ganadero, como alternativa al uso de antibióticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto inmunomodulador y la ausencia de citotoxicidad de compuestos naturales sobre células epiteliales mamarias bovinas en ensayos *in vitro* frente a patógenos que causan mastitis.
- Evaluar la capacidad de inmunoestimulantes basados en extractos de corteza de árbol, extractos de microalgas y en bacterias inactivadas para inducir inmunidad entrenada innata (neutrófilos y monocitos/macrófagos) en ensayos *ex vivo*.
- Evaluar la eficacia de inmunoestimulantes frente a infección experimental con *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* en modelo de ratón.
- Evaluar la eficacia de inmunoestimulantes frente a infección experimental con *K. pneumoniae* en caprino.

METODOLOGÍA, PLANIFICACIÓN y FASES de EJECUCIÓN DEL PROYECTO

El proyecto se estructura en cuatro fases secuenciales e integradas que combinan aproximaciones *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, con un diseño traslacional desde cribado inicial hasta validación en especie diana (caprino como modelo de pequeños rumiantes).

- Fase 1. Cribado en modelo de mastitis *in vitro*.

Se evaluarán extractos de corteza de árbol, extractos de microalgas, postbióticos obtenidos a partir del crecimiento de probióticos en lactosuero y productos bacterianos en un modelo de mastitis *in vitro* con células epiteliales mamarias bovinas (línea PS). Para ello, se evaluará el potencial inmunomodulador, la capacidad de inhibir la invasión y multiplicación de bacterias asociadas a mastitis (*E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus uberis*, *K. pneumoniae*) y también la seguridad de los compuestos en ensayos de citotoxicidad. **Hito:** selección de compuestos no citotóxicos con actividad inmunomoduladora y/o antibacteriana como candidatos a tratamiento frente a mastitis. **Entregable:** lista de compuestos candidatos (3–6 compuestos).

- Fase 2. Evaluación de inmunidad entrenada *ex vivo* para identificar inmunostimulantes.

Se analizará la capacidad de extractos de corteza de árbol y productos bacterianos para activar la respuesta innata (neutrófilos y monocitos/macrófagos) y producir una respuesta inmunitaria entrenada mediante ensayos funcionales de NETosis, fagocitosis y capacidad bactericida frente a patógenos relevantes. **Hito:** Identificación de compuestos

con activación funcional de la inmunidad innata. **Entregable:** ranking funcional de compuestos inmunoestimulantes.

- **Fase 3. Evaluación de la eficacia *in vivo* en un modelo murino de infección.**

Se evaluará la eficacia de los compuestos inmunoestimulantes seleccionados en la Fase 2 en modelos validados de infección por *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*, patógenos conocidos de enfermedades respiratorias, digestivas y mamitis. Se analizará la capacidad para reducir la carga bacteriana, mejorar la supervivencia y modular la respuesta inmune innata. **Hito:** Validación de compuestos con eficacia protectora *in vivo*. **Entregable:** selección de los 3 compuestos más prometedores.

- **Fase 4. Desarrollo y validación del modelo caprino de infección y evaluación traslacional de eficacia.**

Se evaluará la eficacia de los compuestos inmunoestimulantes seleccionados en la Fase 3 en un modelo experimental de neumonía por *K. pneumoniae* en caprino (modelo de rumiante). Se analizará su capacidad para potenciar la inmunidad innata y reducir la carga bacteriana y las lesiones. **Hito:** demostración de eficacia traslacional de los compuestos en el modelo rumiante. **Entregable:** evidencia experimental de eficacia en especie diana.

- **Fase 5. Análisis de datos, interpretación y publicación de resultados.**

Durante el desarrollo del proyecto se analizarán los datos, se interpretarán los resultados y se consultará la bibliografía disponible.

CRONOGRAMA

Fase / Actividad	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Fase 1. Cribado en modelo de mamitis <i>in vitro</i>				
Fase 2. Evaluación de la inmunidad entrenada <i>ex vivo</i> para identificar inmunoestimulantes				
Fase 3. Evaluación de la eficacia <i>in vivo</i> en un modelo murino de infección				
Fase 4. Desarrollo y evaluación del modelo caprino de infección y evaluación de la eficacia				
Fase 5. Análisis de datos, interpretación y publicación de resultados				

INTEGRACIÓN DE LA PERSONA SELECCIONADA EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

La persona contratada se incorporará al Grupo de Inmunología Aplicada del Departamento de Ciencia Animal de NEIKER, un equipo con amplia experiencia en inmunología veterinaria, enfermedades infecciosas y desarrollo de estrategias innovadoras para mejorar la salud animal. La persona investigadora participará activamente en todas las fases del proyecto y contará con el apoyo continuo del equipo para desarrollar de forma progresiva su autonomía científica y profesional.

Durante el doctorado tendrá la oportunidad de:

- Integrarse en un equipo multidisciplinar, dinámico y colaborativo
- Participar en proyectos competitivos de ámbito nacional e internacional.
- Adquirir experiencia en técnicas avanzadas de inmunología, microbiología y biología molecular
- Colaborar con grupos de investigación de referencia dentro y fuera de NEIKER.
- Recibir formación científica especializada y formación transversal.
- Participar en seminarios, reuniones científicas y actividades de divulgación.
- Presentar resultados en congresos nacionales e internacionales.
- Realizar estancias en centros de investigación nacionales o extranjeros.
- Publicar resultados en revistas científicas internacionales (al menos 3 propias del proyecto y otras en colaboración)
- Desarrollar un perfil investigador competitivo para su futura carrera profesional.
- Beneficiarse de las condiciones laborales y medidas de conciliación de NEIKER.

En el proceso de selección se tendrá en cuenta la experiencia previa de la persona candidata en técnicas de inmunología y microbiología, y conocimientos de estadística. Así mismo, se valorará positivamente los conocimientos de inglés y estar en posesión del permiso de conducción tipo B.