

## Antimicrobial Resistance Unit (ARU) Unidad de Resistencia a Antibióticos

Natalia Montero Serra, Cristina Bernabé Balas, Jose Francisco Delgado Blas, Manuel Ares Arroyo, Bosco Rodríguez Matamoros, Emilia Wedel, Carlos Serna Bernaldo, Irene Sánchez Méndez, Ana Sempere-Ruiz, María Eugenia Revilla, Niloofer Razmgah, Mónica Suárez Rodríguez y Bruno González-Zorn

[bgzorn@ucm.es](mailto:bgzorn@ucm.es)  
[www.ucm.es/aru](http://www.ucm.es/aru)  
@AruUcm

Universidad Complutense de Madrid.

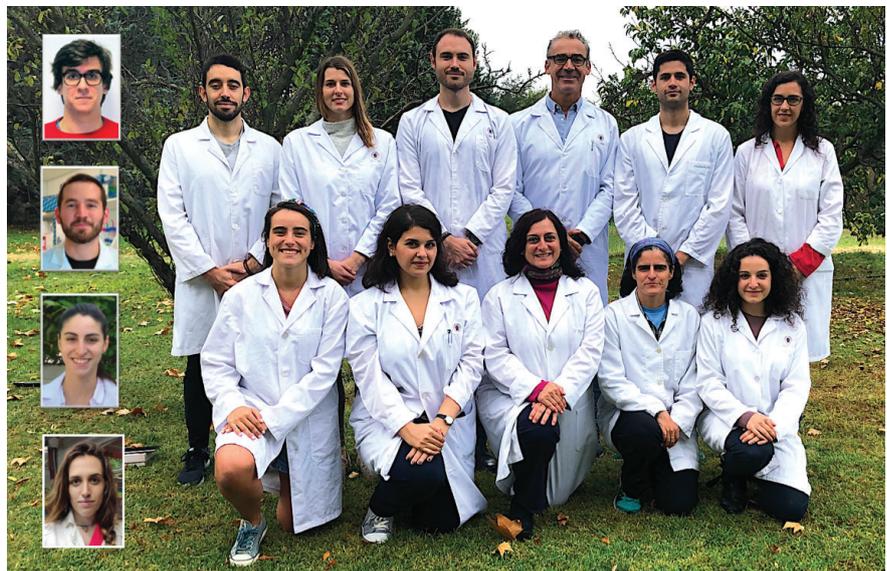


Foto de grupo. Arriba: Carlos Serna, Emilia Wedel, Jose F. Delgado, Bruno González-Zorn, Bosco Rodríguez, Cristina Bernabé. Abajo: María Eugenia Revilla, Niloofer Razmgah, Mónica Suárez, Natalia Montero, Irene Sánchez. Cuadrantes: Gabriel Moyano, Manuel Ares, Ana Sempere, Cristina Calvo.

La resistencia a antibióticos (AMR) representa una de las mayores amenazas del siglo XXI. Su avance conlleva un elevado coste, cobrándose más de 33.000 vidas humanas anuales en la Unión Europea, cifra que se estima en 10 M para el año 2050. Nuestro grupo considera la AMR como un fenómeno ecológico cuyo fundamento abordamos desde una perspectiva de Una Salud o *One Health* (Gonzalez-Zorn *et al.*, 2013). Nuestro objetivo es intentar comprender, a nivel fundamental, cuál es el flujo de mecanismos de resistencia a antibióticos en nuestro ecosistema Tierra, utilizando distintas aproximaciones reduccionistas.

ARU nació en 2004 y durante este tiempo hemos defendido doce tesis doctorales. Nuestros primeros doctorados, Álvaro San Millán y José Antonio Escudero, tienen hoy su propio grupo de investigación con sendos

ERC *Starting Grants*, mientras que otros se han incorporado al programa de formación de excelencia del ECDC o están realizando su postdoc en EEUU o el Reino Unido. Hemos participado y participamos en proyectos de la UE relevantes en resistencia a antibióticos, como EvoTAR (*Evolution and Transfer of Antimicrobial Resistance*), EFFORT (*Ecology from Farm to Fork of Resistance Transmission*), EJP-OH (*European Joint Program on One Health*) o AVANT (*Alternatives to Antimicrobials*), además de en dos ITN Marie Skłodowska-Curie TRAIN-ASAP y CARTNET.

Desde nuestros inicios colaboramos con la *University for Development Studies* en Ghana. Construimos allí un laboratorio de Seguridad Alimentaria y formamos durante cuatro años a Courage K.S. Saba, ahora a cargo del mismo (Saba *et al.*, 2012). Con la ayuda de

la OMS, de la *International Foundation for Science* y de la UCM, hemos instaurado un sistema de hemocultivo y realizado cursos prácticos de microbiología y biotecnología en el *Tamale Teaching Hospital*. Cada año enviamos estudiantes con programas de la UCM y de la CAM para investigar, formarse y realizar voluntariado. Formamos parte de la Red NEAR-JPIAMR con otros países de la UE y África para ayudar en su investigación en AMR.

En nuestros comienzos identificamos un mecanismo de resistencia desconocido hasta ese momento en *Escherichia coli* denominado *armA* (*aminoglycoside resistance methyltransferase*), una **metiltransferasa del ARN 16S** que anula el efecto de los aminogluósidos (González-Zorn *et al.*, 2005). Caracterizamos cómo este mecanismo de

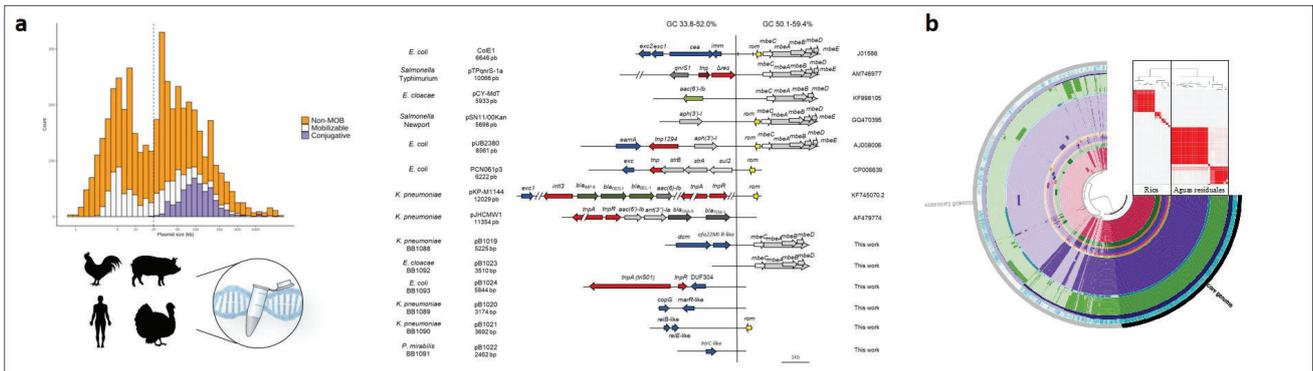


Figura 1. a. Descubrimiento de la relevancia de los plásmidos multicopia (MCP). Utilizando técnicas clásicas, unidas a genómicas y bioinformáticas en humanos, animales y medio ambiente, hemos desvelado la enorme relevancia de los plásmidos de pequeño tamaño en microbiología. Prácticamente la mitad de los plásmidos en las bases de datos son de pequeño tamaño. (Ares-Arroyo, 2018). b. El análisis comparativo del pangenoma de aislados de *E. coli* portadores de genes de metiltransferasas del ARNr 16S procedentes de efluentes naturales y aguas residuales nos permite establecer vínculos entre bacterias, mobilomas ambiente, el efecto antropogénico y su evolución en el tiempo.

resistencia actúa a nivel de ribosoma exclusivamente en el residuo m<sup>7</sup>G1405, interfiriendo con el metiloma del propio ribosoma y con la traducción global en la propia bacteria (Gutiérrez *et al.*, 2013). Estos genes confieren altos niveles de resistencia a la plazomicina, un antibiótico de último recurso aprobado en EEUU en 2018, en fase de aprobación para su uso clínico en Europa. Por lo tanto, es esencial que continuemos trabajando en las metiltransferasas del ARN 16S si queremos que un nuevo antibiótico sea eficaz durante el mayor tiempo posible.

Durante estos años, también hemos identificado que los **plásmidos pequeños multicopia (MCP)** tienen mucha más relevancia que la que se les ha dado en las últimas décadas. En el grupo hemos descubierto que los MCP están presentes en un gran número de bacterias patógenas y no patógenas (Ares-Arroyo 2018). Estos MCP capturan mecanismos de resistencia y los diseminan con un *fitness cost* bajo, que se llega a compensar por completo a través de mutaciones cromosómicas (San Millán 2015). Nos fascina cómo estos MCP permiten la innovación genética dando lugar a un nuevo plásmido de la familia con su propio número de copias. El descubrimiento de la relevancia de los MCP ha creado múltiples líneas de investigación que abren nuevas puertas en el estudio de los plásmidos y su relevancia en la AMR.

Estos estudios previos nos llevaron a interesarnos por la **captación genética y su transmisión**. En colaboración con otros grupos, descubrimos la implicación del meca-

nismo SOS en la captación de *cassettes* de resistencia en los integrones bacterianos (Guerin 2009) y seguimos investigando este mecanismo como elemento de regulación de la AMR y los mecanismos plasmídicos implicados en su diseminación (Hadziabdic S 2018). Dentro de esta línea de investigación, descubrimos que la población sana de grandes ciudades representa un importante reservorio de mecanismos de resistencia emergentes, como la resistencia a colistina mediada por *mcr-1* (Martínez-Ovejero C 2017). Este descubrimiento nos valió el *Premio Nacional de Investigación PRAN* en 2018, mérito de todos los miembros de ARU y en especial de Jose F. Delgado-Blas. Además, en la actualidad estamos utilizando modelos murinos para comprender la transmisión de plásmidos y mecanismos de resistencia a antibióticos entre individuos utilizando sistemas de seguimiento por *videotracking*.

Si tenemos que destacar algo durante la existencia de ARU es sin duda el nivel humano de todos los miembros del grupo. El apoyo entre ellos da lugar a una cohesión y compañerismo que estimamos únicos y esenciales. También hemos sentido el apoyo de todos nuestros colegas del Grupo de Microbiología Molecular, de toda la SEM y de la comunidad microbiológica española, gracias al cual nos asentamos como grupo en España. A todos, muchísimas gracias.

**BIBLIOGRAFÍA REPRESENTATIVA**

Gonzalez-Zorn B, Catalan A, Escudero JA, Domínguez L, Teshager T, Porrero C, Moreno MA. Gene-

tic basis for dissemination of armA. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Sep;56(3):583-5. Epub 2005 Jul 18.

E. Guerin, G. Cambray, N. Sanchez-Alberola, S. Campoy, I. Eril, S. Da Re, B. Gonzalez-Zorn, J. Barbe, M. C. Ploy, D. Mazel. Recombination of integron cassettes is under control of the SOS response. *Science* 324(5930):1034. 2009.

Saba C.K.S. and B. Gonzalez-Zorn. Food Safety in Ghana: A Metha-Analysis. *J Infect Dev Ctries* 6(12):828-35. 2012.

González-Zorn B, Escudero JA. Ecology of antimicrobial resistance: humans, animals, food and environment. *Int Microbiol.* 15(3):101-9. Review. 2013.

Gutiérrez B, Douthwaite S, Gonzalez-Zorn B. Indigenous and acquired modifications in the aminoglycoside binding sites of *Pseudomonas aeruginosa* rRNAs. *RNA Biol.* 10(8):1324-32. 2013.

San Millan A, Santos-Lopez A, Ortega-Huedo R, Bernabe-Balas C, Kennedy SP, Gonzalez-Zorn B. Small plasmid-mediated antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* is enhanced by increases in plasmid copy number and bacterial fitness. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 59(6):3335-41. 2015.

Ovejero CM, Delgado-Blas JF, Calero-Caceres W, Muniesa M, Gonzalez-Zorn B. Spread of *mcr-1*-carrying Enterobacteriaceae in sewage water from Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan 10. pii: dkw533. doi: 10.1093/jac/dkw533.

Hadziabdic S, Fischer J, Malorny B, Borowiak M, Guerra B, Kaesbohrer A, Gonzalez-Zorn B, Szabo I. *In vivo* Transfer and Microevolution of Avian Native IncA/C<sub>2</sub>bla<sub>NDM-1</sub>-Carrying Plasmid pRH-1238 during a Broiler Chicken Infection Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar 27;62(4). Pii: e02128-17. Doi: 10.1128/AAC.02128-17.

Ares-Arroyo M, Bernabe-Balas C, Santos-Lopez A, Baquero MR, Prasad KN, Cid D, Martin-Espada C, San Millan A, Gonzalez-Zorn B. PCR-Based Analysis of ColE1 Plasmids in Clinical Isolates and Metagenomic Samples Reveals Their Importance as Gene Capture Platforms. *Front Microbiol.* 2018 9:469.

Munk P *et al.* Abundance and diversity of the faecal resistome in slaughter pigs and broilers in nine European countries. *Nat Microbiol.* 2018 Oct. 3 (10):1186. Doi: 10.1038/s41564-018-0241-4.