

Molecular Basis of Adaptation Lab. Integrones: evolución y resistencia a antibióticos y a bacteriófagos

JOSÉ ANTONIO ESCUDERO

Universidad Complutense de Madrid CNB-CSIC (España)

✉ joseantonioescudero@yahoo.es

El grupo de Bases Moleculares de la Adaptación (MBA, por sus siglas en inglés) es un grupo creado en la Facultad de Veterinaria de la UCM en 2018 (www.ucm.es/mbalab) pero que pronto se mudará al Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Actualmente se compone de 7 miembros cuyo trabajo se centra en el estudio de los integrones, una plataforma genética de gran importancia en el mundo de la resistencia a antibióticos.

Los integrones son máquinas de recombinación capaces de incorporar al genoma bacteriano nuevos genes. Estos vienen codificados en una estructura movilizable denominada *cassette* (Escudero et al., 2015). La integrasa permite la captación y acumulación de cassettes formando una colección de funciones con valor adaptativo. Los cassettes codifican genes generalmente desprovistos de promotor, y se expresan desde el promotor *Pc* próximo al sitio de integración. La expresión de la integrasa está controlada por la respuesta SOS del hospedador (Guerin et al., 2009); en ausencia de estrés la colección de cassettes es estable, pero si la respuesta SOS se activa, la integrasa puede, además de captar nuevos cassettes, reordenar los existentes para modular sus niveles de expresión (Souque et al., 2021). Esto hace de los integrones memorias adaptativas bacterianas de bajo coste que dan a su hospedador adaptación a demanda.

En MBA estamos interesados en muchas facetas diferentes de los integrones, desde la capacidad de adaptación que confieren a las bacterias hasta su origen evolutivo. Por un lado, trabajamos en descifrar su valor adaptativo para bacterias clínicas cuando portan genes de resistencia a antibióticos. Esto toma diferentes formas. Por un lado, Alberto Hipólito mide el coste biológico de todos los genes de resistencia descritos en integrones hasta la fecha (¡más de 170!) en *Escherichia coli*. Esta labor está sien-



Equipo de MBA. De izquierda a derecha: Amalia Prieto, Alberto Hipólito, Ester Vergara, José Antonio Escudero (IP), Nicolas Kieffer, Laura Ortiz-Miravalles y André Carvalho.

do ampliada por Laura Ortiz-Miravalles a otros entornos genéticos de importancia clínica, y, junto con Amalia Prieto, también a diferentes condiciones ambientales importantes (Ortiz-Miravalles and Prieto et al., 2025). Por otro lado, para comprender mejor el valor adaptativo de los integrones también estamos descubriendo nuevas funciones codificadas en cassettes que hasta ahora eran de función desconocida. Nicolás Kieffer y Alberto han descubierto recientemente la presencia de sistemas de resistencia a bacteriófagos en integrones (Kieffer and Hipólito et al., 2025); y Nicolás, además, ha descubierto una nueva familia de genes de resistencia a fosfomicina que está caracterizando actualmente.

Además de la perspectiva Eco & Evo y funcional, nos gustan los aspectos genéticos más fundamentales, como la regu-

lación de la expresión de los diferentes elementos del integrón, como la integrasa y el array de cassettes. Por un lado, André Carvalho ha cambiado nuestra comprensión de cómo se expresan los genes en el array, revelando que cada cassette modula a su manera los niveles de transcripción que llegan desde el *Pc* al siguiente cassette de la colección (Carvalho et al., 2024). También hemos aclarado una controversia sobre si existen riboswitches que regulan la expresión de algunos genes de resistencia (Hipólito et al., 2022). Además, durante su postdoctorado, Paula Blanco demostró que en integrones cromosómicos con arrays muy largos hay cassettes que no codifican genes sino promotores (Blanco et al., 2024a), por lo que no son estructuras tan silenciosas. También borró, junto con Filipa Trigo da Roza (ahora en el PBE-lab, CNB-CSIC), el superintegrón de *Vibrio*

cholerae, todo un hito en el campo de los integrones cromosómicos, por su longitud y fuerte estabilización (Blanco and Trigo da Roza *et al.*, 2024b). Por otro lado, Amalia está caracterizando la heterogeneidad fenotípica de la expresión de la integrasa, co-dirigida por Lucía García-Pastor, profesora en Farmacia (UCM) y antigua postdoc del laboratorio.

Por último, también nos gusta explorar el potencial biotecnológico del integrón. Durante su tesis en MBA, Filipa desarrolló una plataforma bacteriana que capta cassettes de integrón directamente desde ADN genómico de forma independiente de secuencia y de función. Esta herramienta permite establecer librerías de cassettes de forma rápida, sensible y específica, que pueden usarse fácilmente para el descubrimiento de nuevos genes con funciones deseadas. Su trabajo ha dado lugar a tres patentes y esperamos publicarlo pronto.

El objetivo de MBA es, en definitiva, entender el funcionamiento y el valor adaptativo de los integrones en los hospitales y fuera de ellos. Cada persona en MBA tiene un proyecto propio y Ester Vergara, técnico de laboratorio, facilita el avance de todos. A menudo hay sinergias entre resultados, por lo que las colaboraciones entre nosotros son numerosas. También tenemos magníficos colaboradores externos a los que estamos muy agradecidos. Y, por supuesto, nuestro trabajo solo es posible gracias al apoyo de muchas instituciones, especialmente el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; el European Research Council (a través de una Starting Grant); la Comunidad de Madrid (Prog. Atracción de Talento); y ahora, también, de la Fundación La Caixa. A todas ellas les estamos muy agradecidos.

Referencias

- Blanco, P., Hipólito, A., García-Pastor, L., Trigo da Roza, F., Toribio-Celestino, L., Ortega, A.C., Vergara, E., San Millán, Á., Escudero, J.A. (2024a). Identification of promoter activity in gene-less cassettes from *Vibrionaceae* superintegrons. *Nucleic Acids Res* 52, 2961–2976. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1252>
- Blanco, P., Trigo da Roza, F., Toribio-Celestino, L., García-Pastor, L., Caselli, N., Morón, Á., Ojeda, F., Darracq, B., Vergara, E., Amaro, F., San Millán, Á., Skovgaard, O., Mazel, D., Loot, C., Escudero, J.A. (2024b). Chromosomal integrons are genetically and functionally isolated units of genomes. *Nucleic Acids Res* 52, 12565–12581. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae866>
- Carvalho, A., Hipólito, A., Trigo da Roza, F., García-Pastor, L., Vergara, E., Buendía, A., García-Seco, T., Escudero, J.A. (2024). The expression of integron arrays is shaped by the translation rate of cassettes. *Nat Commun* 15, 9232. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53525-6>
- Escudero, J.A., Loot, C., Nivina, A., Mazel, D. (2015). The Integron: Adaptation On Demand. *Mobile DNA* III 139–161. <https://doi.org/10.1128/9781555819217.ch6>
- Guerin, É., Cambray, G., Sanchez-Alberola, N., Campoy, S., Erill, I., Re, S. Da, Gonzalez-Zorn, B., Barbé, J., Ploy, M.C., Mazel, D. (2009). The SOS response controls integron recombination. *Science* (1979) 324, 1034. <https://doi.org/10.1126/science.1172914>
- Hipólito, A., García-Pastor, L., Blanco, P., Trigo da Roza, F., Kieffer, N., Vergara, E., Jové, T., Álvarez, J., Escudero, J.A. (2022). The expression of aminoglycoside resistance genes in integron cassettes is not controlled by riboswitches. *Nucleic Acids Res.* <https://doi.org/10.1093/nar/gkac662>
- Kieffer, N., Hipólito, A., Ortiz-Miravalles, L., Blanco, P., Delobelle, T., Vizuite, P., Ojeda, F.M., Jové, T., Jurenas, D., García-Quintanilla, M., Carvalho, A., Domingo-Calap, P., Escudero, J.A. (2025). Mobile integrons encode phage defense systems. *Science* 388, eads0915. <https://doi.org/10.1126/science.ads0915>
- Ortiz-Miravalles, L., Prieto, A., Kieffer, N., Vergara, E., Cantón, R., San Millán, Á., Baquero, F., Hipólito, A., Escudero, J.A. (2025). Effect of oxygen on antimicrobial resistance genes from a one health perspective. *Sci Total Environ* 979, 179523. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.179523>
- Souque, C., Escudero, J.A., Maclean, R.C. (2021). Integron activity accelerates the evolution of antibiotic resistance. *Elife* 10, 1–47. <https://doi.org/10.7554/eLife.62474>

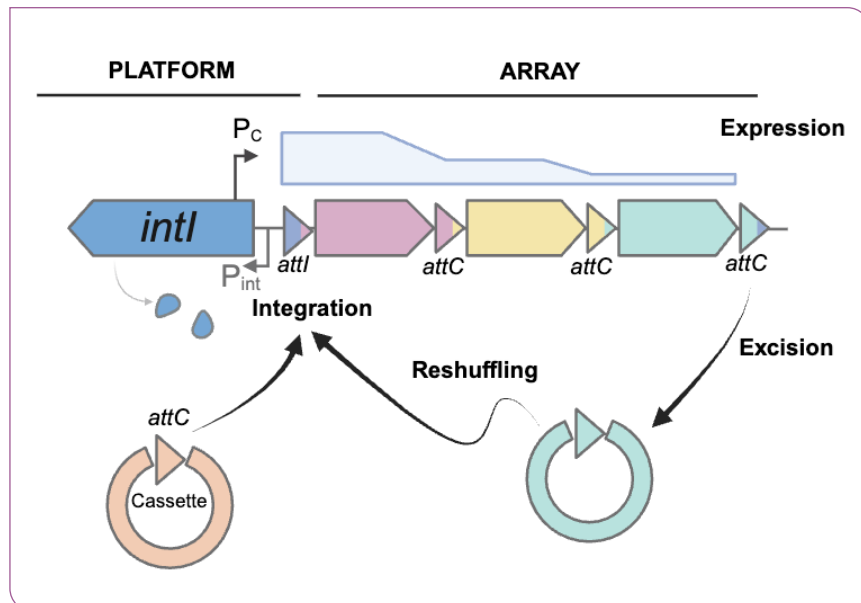


Figura 1. Estructura y funcionamiento del integrón.