

Grupo de Estrés y Evolución Bacteriana

JESÚS BLÁZQUEZ

Departamento de Biotecnología Microbiana. Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). C/Darwin, 3; 28049-Madrid (España)

✉ blazquez@cnb.csic.es



Miembros del grupo. De izquierda a derecha: Ángel Ruiz, Pablo García, Elisa Anchuelo, Esmeralda Cebrián, Jesús Blázquez, Laura Romero, Otto Hagen, Isabel Martín, Sonia Gullón.

El grupo de *Estrés y Evolución Bacteriana* del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) estudia los mecanismos moleculares que limitan o promueven la resistencia a los antibióticos en bacterias. Uno de sus hallazgos más relevantes ha sido la identificación de un sistema alternativo de corrección de errores en el ADN, exclusivo de las actinobacterias y algunas arqueobacterias. Este sistema, basado en la proteína NucS, es estructural y evolutivamente distinto al sistema canónico de reparación de errores (MMR, por sus siglas en inglés), basado en las proteínas MutS y MutL y presente en la mayoría de los organismos.

NucS actúa como un factor de reparación del ADN corrigiendo errores de apareamiento de bases (mismatches) que ocurren durante la replicación. En actinobacterias como *Mycobacterium* y *Streptomyces*, NucS se asocia con la ADN polimerasa, detecta los desajustes en el apareamiento de bases y facilita su corrección con la intervención de proteínas aún no identificadas. Además, NucS inhibe la recombinación entre secuencias de ADN no idénticas (recombinación homeóloga), siendo crucial para la estabilidad genética.

La ausencia o mal funcionamiento de NucS provoca un aumento drástico en la

tasa de mutación, generando cepas hipermutadoras que favorecen la adaptación bacteriana a presiones selectivas como los tratamientos antimicrobianos. El grupo del CNB investiga la frecuencia con la que aparecen variantes de NucS con actividad baja o nula en cepas clínicas de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium abscessus*, y cómo estas variantes se relacionan con la aparición de resistencias. Este fenómeno es especialmente relevante en *M. tuberculosis*, que desarrolla resistencia exclusivamente por mutación, ya que no adquiere genes mediante transferencia horizontal.

El estudio de este nuevo mecanismo de reparación tiene implicaciones profundas para comprender la biología de las actinobacterias y podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas. Además, este conocimiento tiene aplicaciones en biotecnología: puede utilizarse para modular la estabilidad genética en la producción de compuestos industriales y biomédicos en *Streptomyces* y otras actinobacterias.

Referencias

- Blázquez, J., et al.** (2018). Antibiotic-induced genetic variation: How it arises and how it can be prevented. *Ann. Rev. Microbiol.* 72:209-230. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062139>
- Buenestado-Serrano, S., et al.** (2024). Genomic analysis of microevolution, reinfection and highly complex diversity in patients with sequential isolates of *Mycobacterium abscessus*. *Nat Commun.* <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46552-w>
- Castañeda-García, A., et al.** (2017). A non-canonical mismatch repair pathway in Prokaryotes. *Nat. Comm.* <https://doi.org/10.1038/ncomms14246>
- Castañeda-García, A., et al.** (2020). Specificity and mutagenesis bias of the mycobacterial alternative mismatch repair analyzed by mutation accumulation studies. *Sci. Adv.* 6, eaay4453. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay4453>
- Cebrián-Sastre, E., et al.** (2021). Control of genome stability by EndoMS/ NucS-mediated non-canonical mismatch repair. *Cells.* <https://doi.org/10.3390/cells10061314>
- Cebrián-Sastre E., et al.** (2023). Selective Pressure by Rifampicin Modulates Mutation Rates and Evolutionary Trajectories of Mycobacterial Genomes. *Microbiol Spectr.* <https://doi.org/10.1128/spectrum.01017-23>
- Do TT, et al.** (2022). Inactivation of a New Potassium Channel Increases Rifampicin Resistance and Induces Collateral Sensitivity to Hydrophilic Antibiotics in *Mycobacterium smegmatis*. *Antibiotics* (Basel). 11: 509. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040509>
- Fressatti-Cardoso, R., et al.** (2022). Non-canonical mismatch repair protein NucS modulates the emergence of antibiotic resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Microbiol Spectr.* <https://doi.org/10.1128/spectrum.02228-22>
- Martín-Blecua I., et al.** (2025). The unique role of *nucS*-mediated noncanonical mismatch repair in *Mycobacterium tuberculosis* resistance evolution. *mBio.* <https://doi.org/10.1128/mbio.03310-25>



Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas
Desde 12/05/2025 al 15/10/2025

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| ▶ Casteleiro Suárez, Lucía | ▶ Llamós, Mirella | ▶ Riesco Espinosa, Pedro |
| ▶ Erdociain Pérez, Maite | ▶ Lopez Traba, Noemí | ▶ Roldán García, Mikel |
| ▶ Ferrer Castellano, Rosa | ▶ Maestre Gil, Fernando Tomás | ▶ Sánchez De la Nieta Moreno, Ricardo |
| ▶ Galán Sicilia, Beatriz | ▶ Miguel Romero, Laura | ▶ Treviño Rangel, Rogelio de Jesús |
| ▶ González Alsina, Alexandre | ▶ Pareja Cerbán, Inés | ▶ Úbeda García, Sergio |
| ▶ González Méndez, Jaime | ▶ Peña Villafuella, Raquel | ▶ Valdés Chiara, Paula |
| ▶ Hernández Rodríguez, Carmen Sara | ▶ Pérez Estévez, Antonio Javier | ▶ Virgós Vicuña, Amaia |