

Entendiendo la evolución para luchar contra la resistencia a los antibióticos

CRISTINA HERENCIAS, PAULA RAMIRO, LAURA JARABA SOTO, LAURA ÁLVARO, IGNACIO DE QUINTO, ADA MUÑOZ CAZALLA, JOÃO GAMA, ÁLVARO SAN MARTÍN, ASTRID HENRICH Y JERÓNIMO RODRÍGUEZ BELTRÁN

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria–Hospital Ramón y Cajal y CIBERINFEC (España)

✉ jeronimo.rodriguez.beltran@gmail.com

"The emergence of antibiotic resistance is the most eloquent example of Darwin's principle of evolution that there ever was. It is a war of attrition. It is naive to think we can win."

David Livermore

Desde el desierto más árido hasta las fosas abisales más profundas, los microorganismos pueblan todos los rincones del planeta. Su extraordinaria capacidad adaptativa ofrece un sinfín de posibilidades para la vida microbiana, pero también plantea un enorme desafío para el control de las enfermedades infecciosas. En particular, la evolución de resistencia a antimicrobianos (AMR, por sus siglas en inglés) socava los cimientos de la medicina moderna y amenaza la salud pública global.

A principios del año 2021 creamos el grupo "Dinámicas Evolutivas de la Resistencia a Antibióticos" (www.evodynamicslab.com) en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (IRYCIS). Nuestro objetivo es desentrañar las bases ecológicas y evolutivas de la AMR mediante un abordaje que combina biología evolutiva, microbiología molecular y sintética, bioinformática y modelado computacional. Nuestra visión es que solo desde una perspectiva evolutiva y multidisciplinar podremos predecir y prevenir futuras expansiones de clones resistentes y, a la vez, establecer un marco conceptual robusto para manejar las infecciones de forma más eficaz. Además, creemos que esta visión servirá como base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan controlar la propagación de resistencias y preservar un arsenal antibiótico cada vez más limitado.



Foto de grupo. Astrid Henrich, Laura Jaraba, Laura Álvaro, Jero Rodríguez, Cris Herencias, Nacho de Quinto, Álvaro San Martín, Paula Ramiro, João Gama y Ada Muñoz (de izquierda a derecha).

En concreto, nuestro trabajo aborda a las siguientes líneas de investigación:

➤ Transferencia horizontal de genes y resistencia

La transferencia horizontal de genes (HGT, por sus siglas en inglés) de factores de virulencia y resistencia impulsa la evolución de los principales patógenos humanos y explica gran parte del aumento de infecciones multirresistentes. Comprender las fuerzas que determinan el éxito o fracaso de la HGT es, por tanto, crucial para anticipar la emergencia de nuevos patógenos resistentes.

Sin embargo, aún queda mucho por entender: ¿Cómo afecta al crecimiento (o *fitness*) la transferencia de un fragmento genético a un determinado organismo? ¿Cómo afecta la identidad de los genes transferidos al éxito (o fracaso) de la HGT? ¿Cuál es el papel del contexto genómico en

la modulación de estos parámetros? ¿Cambian las trayectorias evolutivas cuando el mismo gen está codificado en un plásmido, en el cromosoma o en otro elemento genético? ¿Podemos aprovechar esta información para predecir y prevenir la aparición de patógenos bacterianos?

Estas preguntas (y muchas otras) guían nuestra investigación, que busca generar un conocimiento sistemático y cuantitativo de la HGT, no solo por curiosidad científica, sino porque creemos que está en la base del desarrollo de estrategias predictivas y preventivas.

➤ ¿Qué impulsa el éxito ecológico y evolutivo de los clones bacterianos de alto riesgo?

Uno de los principales motores de la crisis de resistencia es la aparición y disseminación global de clones resistentes epi-

demiológicamente exitosos. Estos clones de alto riesgo han adquirido rasgos adaptativos que potencian su patogenidad y capacidad de supervivencia, incluyendo la resistencia a múltiples antibióticos.

En el laboratorio, estudiamos tanto la epidemiología molecular de estos complejos clonales de alto riesgo como las bases metabólicas que explican su ventaja evolutiva. Para ello empleamos una combinación de tecnologías genéticas avanzadas (genómica, transcriptómica, construcción de modelos metabólicos a escala genómica (GEMs) y ensayos de cribado genético CRISPRi) combinada con ensayos de competición *in vitro* que nos permite reconstruir la historia evolutiva a nivel molecular de estos clones de alto riesgo y diseccionar los mecanismos que les confieren ventaja adaptativa.

➤ Nuevas estrategias para contrarrestar la evolución de resistencias antimicrobianas

Se han detectado resistencias a prácticamente todos los antibióticos poco después de su introducción en la práctica clínica, lo que sugiere que la aparición de resistencias acabará superando nuestra capacidad para desarrollar nuevos compuestos antimicrobianos. En el laboratorio estamos trabajando en dos estrategias de intervención complementarias para contrarrestar y revertir la evolución de la resistencia a los antibióticos en poblaciones bacterianas.

En primer lugar, desarrollamos terapias basadas en la combinación de transferencia de microbiota fecal y edición genética con CRISPR/Cas9. El objetivo es descontaminar de manera selectiva el tracto gastrointestinal de pacientes colonizados por bacterias multirresistentes, utilizando probióticos personalizados derivados del propio paciente.

En segundo lugar, investigamos cómo la adquisición de plásmidos de resistencia induce eventos de sensibilidad colateral, un fenómeno por el cual la resistencia a un antibiótico conlleva una mayor susceptibilidad a otros antimicrobianos. La explotación terapéutica de la sensibilidad colateral representa una alternativa muy prometedora, pues convierte la propia adquisición de resistencia en el punto débil de la bacteria resistente, lo que puede ser explotado mediante tratamientos combinados.



Representación conceptual de dos de nuestras estrategias frente a la resistencia a antibióticos: probióticos personalizados mediante edición genética para eliminar bacterias multirresistentes del intestino, y sensibilidad colateral, que aprovecha vulnerabilidades asociadas a la evolución de resistencia. Porque a veces la mejor medicina es dejar que la evolución haga su trabajo (Fuente: ChatGPT, Jerónimo Rodríguez).

En conjunto, nuestro trabajo aborda la resistencia a antibióticos como un proceso dinámico que solo puede entenderse desde la ecología y la evolución. Al estudiar tanto los mecanismos moleculares como sus consecuencias clínicas, buscamos reglas generales que permitan anticipar trayectorias de adaptación y aprovechar vulnerabilidades emergentes. Nuestro objetivo último es transformar este conocimiento en estrategias prácticas que ayuden a contener la expansión de la resistencia y garanticen que los antibióticos sigan siendo una herramienta eficaz para la medicina del futuro.

Bibliografía reciente

Herencias C, Álvaro-Llorente L, Ramiro-Martínez P, Fernández-Calvet A, Muñoz-Cazalla A, DelaFuente J, Graf FE, Jaraba-Soto L, Castillo-Polo JA, Cantón R, San Millán Á y Rodríguez-Beltrán J. (2024). β -lactamase expression induces collateral sensitivity in *Escherichia coli*. *Nature Communications* 15: 4731.

Muñoz-Cazalla A, de Quinto I, Álvaro-Llorente L, Rodríguez-Beltrán J y Herencias C. (2025). The role of bacterial metabolism in human gut colonization. *International Microbiology* 28: 401–410.

Ramiro-Martínez P, de Quinto I, Jaraba-Soto L, Lanza VF, Herencias-Rodríguez C, González Casanova A,

Peña-Miller R y Rodríguez-Beltrán J. (2025). Plasmids promote bacterial evolution through a copy number-driven increase in mutation rate. *bioRxiv*: 2025.07.21.665944.

Ramiro-Martínez P, de Quinto I, Lanza VF, Gama JA y Rodríguez-Beltrán J. (2025). Universal rules govern plasmid copy number. *Nature Communications* 16: 12345.

Sanmartín Á, Iturbe P, Rodríguez-Beltrán J y Lasa I. (2025). ExcludonFinder: mapping transcriptional overlaps between neighboring genes. *Nucleic Acids Research* 53: gkaf686.