

Grupo de Bases Moleculares de la Adaptación

Carlota Pintado, Alberto Hipólito, Filipa Trigo da Roza, Ester Vergara, Paula Blanco, Lucía García-Pastor, José Antonio Escudero



Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria. Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET).
Universidad Complutense de Madrid.



Equipo de MBA. De izquierda a derecha: Paula Blanco, Ester Vergara, José Antonio Escudero (IP), Carlota Pintado, Lucía García Pastor, Filipa Trigo da Roza y Alberto Hipólito.

El grupo de Bases Moleculares de la Adaptación (MBA, por sus siglas en inglés) es un grupo de reciente creación en la Facultad de Veterinaria de la UCM (www.ucm.es/mbalab). Actualmente se compone de 7 miembros cuyo trabajo se centra en el estudio de los integrones, una de las plataformas genéticas más importantes en el mundo de la resistencia a antibióticos. La importancia de los integrones radica en su elevada prevalencia en Gram negativos, en el poder adaptativo que confieren a su hospedador y en la sin-

cronización sutil con las necesidades de la bacteria, que permite limitar su coste biológico (Escudero *et al.*, 2015).

Los integrones son capaces de captar y de incorporar al genoma bacteriano nuevos genes que vienen embebidos en una estructura movilizable denominada *cassette*. La integración de estos cassettes se produce a través de la recombinación entre su sitio *attC* y el sitio de integración *attI* en el integrón (Mazel, 2006). Estas reacciones son

llevadas a cabo por la integrasa que está codificada en el único gen de la plataforma del integrón. Los genes de los cassettes están generalmente desprovistos de promotor, y se vuelven funcionales al integrarse en el sitio *attI*, ya que el integrón posee un promotor dedicado para su transcripción: el Pc. Los integrones pueden captar y acumular una cantidad variable de cassettes, y el nivel de expresión de cada uno dependerá de su distancia con el Pc. La colección de cassettes es estable en condiciones normales por la falta

de expresión de la integrasa. Sin embargo, en condiciones de estrés, la integrasa (cuya transcripción se encuentra controlada por la respuesta SOS [Guerin *et al.*, 2009]) es expresada y puede producir, además de la integración de nuevos cassettes si los hubiera, la escisión y reordenación de cassettes de la colección. Esto permite acercarse al Pc cassettes que estén alejados y aumentar así su expresión. Esta capacidad de adquisición y acumulación de nuevas funciones, sumada a la expresión diferencial de los cassettes y la posibilidad de su reordenación, hace de los integrones memorias adaptativas bacterianas de bajo coste.

Si bien los integrones más conocidos son los relacionados con la resistencia a antibióticos y portados por plásmidos (los llamados integrones móviles), estos no son en realidad la forma nativa de integron, sino el resultado de la movilización estocástica de algunos integrones desde los cromosomas de bacterias medioambientales. En efecto, encontramos integrones en los cromosomas de más del 10% de las bacterias de las bases de datos, lo que demuestra que son estructuras con un origen evolutivo lejano (Cury *et al.*, 2016; Rowe-Magnus *et al.*, 2001). Estos integrones cromosómicos sedentarios (ICS) contienen en general cassettes de función desconocida y generalmente no relacionada con la resistencia a antibióticos. Se deduce que algunos de estos ICS han sido movilizados por transposones a plásmidos, y han llegado a bacterias de interés clínico, donde la capacidad de capturar cassettes de resistencia ha resultado gran valor adaptativo a sus hospedadores, dando lugar a los integrones móviles.

A los miembros de MBA nos interesan 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 intentar obtener una visión general clara y cuantificada del valor adaptativo de los integrones de resistencia para las bacterias clínicas. Para ello, Alberto Hipólito mide estos parámetros de todos los genes de resistencia descritos hasta la fecha (¡más de 170!). Por otro lado, Filipa Trigo da Roza trabaja en el desarrollo de una herramienta biotecnológica que nos permita captar e identificar el contenido de cassettes de resistencia en muestras de ADN de pacientes, de animales o del medio ambiente. Pero hay cosas muy interesantes de los integrones fuera del campo de la resistencia. Carlota Pintado estudia el origen evolutivo de las integrasas de integron y el papel del dominio I2 de la integrasa. Este dominio solo se encuentra en las integrasas de integron y permite reconocer los sitios *attC* de los cassettes, pero desconocemos su papel cuando las integrasas hacen reacciones de tipo ancestral en las que no hay *attCs* (Escudero *et al.*, 2016). Por su parte, Paula Blanco estudia las funciones de los cassettes de integrones cromosómicos, a las que se les presupone un valor evolutivo importante, pero se desconoce completamente su función (Escudero and Mazel, 2017); y Lucía García-Pastor trabaja en dilucidar como se generan los cassettes *de novo*, fenómeno fundamental del funcionamiento de los integrones para el cual no hay un modelo claro, pero que puede tener una conexión directa con el origen evolutivo de los integrones (Escudero *et al.*, 2015). Y para

que no nos falte de nada, a todos nosotros nos asiste Ester Vergara, nuestra técnico de laboratorio.

El objetivo de MBA, en definitiva, es entender el valor adaptativo de los integrones en los hospitales y fuera de ellos. Contamos para ello con el apoyo financiero del Plan de Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid; del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través de sus proyectos de I+D Excelencia; y del European Research Council a través de una Starting Grant. A todos ellos les estamos muy agradecidos.

REFERENCIAS

- Cury, J., Jove, T., Touchon, M., Neron, B., and Rocha, E.P. (2016). Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Res* 44, 4539-4550.
- Escudero, J.A., Loot, C., Nivina, A., and Mazel, D. (2015). The Integron: Adaptation On Demand. *Microbiol Spectr* 3, MDNA3-0019-2014.
- Escudero, J.A., Loot, C., Parissi, V., Nivina, A., Bouchier, C., and Mazel, D. (2016). Unmasking the ancestral activity of integron integrases reveals a smooth evolutionary transition during functional innovation. *Nat Commun* 7, 10937.
- Escudero, J.A., and Mazel, D. (2017). Genomic Plasticity of *Vibrio cholerae*. *Int Microbiol* 20, 138-148.
- Guerin, E., Cambray, G., Sanchez-Alberola, N., Campoy, S., Erill, I., Da Re, S., Gonzalez-Zorn, B., Barbe, J., Ploy, M.C., and Mazel, D. (2009). The SOS response controls integron recombination. *Science* 324, 1034.
- Mazel, D. (2006). Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol* 4, 608-620.
- Rowe-Magnus, D.A., Guerout, A.M., Ploncard, P., Dychinco, B., Davies, J., and Mazel, D. (2001). The evolutionary history of chromosomal super-integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 652-657.