

|| REVISION DE TRABAJOS CIENTÍFICOS _____

Integrones: plataformas bacterianas de recombinación genética y su influencia en la resistencia bacteriana

David Ortega-Paredes¹ y Jeannete Zurita^{1,2,3}

¹Unidad de Investigaciones en Biomedicina. Zurita&Zurita Laboratorios. Quito, Ecuador
daortegap@gmail.com

²Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

³Servicio de Microbiología y Tuberculosis, Hospital Vozandes, Quito, Ecuador

Recibido: 30, 06, 2013; aceptado: 03, 10, 2013

RESUMEN.- La gran plasticidad de los genomas bacterianos ha permitido su adaptación frente a la presión selectiva ejercida por la terapia con antibióticos; esta versatilidad se encuentra mediada por elementos genéticos que permiten la reorganización de genes y la diseminación de determinantes de resistencia por transferencia horizontal. Dentro de este contexto, los integrones juegan un papel importante al ser plataformas de recombinación sitio-específica con capacidad de incorporar y expresar genes en casete. Se han descrito gran número de genes en casete con capacidad de conferir resistencia a diversas familias de antimicrobianos. Dichas estructuras genéticas pueden incorporarse en los integrones y formar colecciones de genes que confieren multiresistencia a antibióticos. Los integrones se encuentran frecuentemente asociados a estructuras genéticas móviles como plásmidos y transposones lo cual los convierte en actores fundamentales para la dispersión horizontal intra e interespecífica de genes. Muchos de los arreglos de genes en casete descritos en América del Sur se relacionan con resistencia a familias de antibióticos de amplio uso clínico como β -lactámicos, quinolonas y aminoglucósidos lo cual produce un marcado incremento en el fracaso terapéutico, al proporcionar a los patógenos bacterianos una combinación de genes de resistencia a los compuestos más empleados en el tratamiento de infecciones bacterianas.

PALABRAS CLAVES: antibióticos, América del Sur, genes en casete, Integrones, resistencia bacteriana

ABSTRACT.- The plasticity of bacterial genomes drives their adaptation under antibiotic

selective pressure. Diverse genetic elements allow genes rearrangement and horizontal transfer. On this view, integrons play an important role, because they are able to carry out a site-specific recombination; capture and express gene cassettes. To date, we know a variety of gene cassettes that confer resistance to multiple antibiotic families. The gene cassettes can be inserted into integrons like resistance gen collections, organized in diverse arrays which are important factors present in multi-drug resistant organisms. Additionally, integrons are frequently associated to mobile genetic elements such as conjugative plasmids and transposons; this association leads the horizontal intra and inter-specific transfer of resistant determinants. Many of the gene cassettes arrays described in South America confer resistance to therapeutic antibiotics such β -lactamics, quinolones and aminoglycosides. These gene arrays produce an increase of therapeutic failure, because they provide bacterial pathogens with a battery of resistant genes against common used antimicrobials.

KEYWORDS: antibiotics, bacterial resistance, gene cassette, integrons, South America

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas incrementó de manera drástica la esperanza de vida de la población, por lo cual se considera a los antibióticos como uno de los mayores avances de la medicina del siglo XX, incluso se llegó a postular la erradicación de las enfermedades infecciosas gracias a su aplicación médica. Sin embargo, al poco tiempo de su introducción, la efectividad de estos compuestos se redujo, debido a la selección de cepas resistentes a la terapia antibiótica, para dar inicio a la carrera por descubrir y sintetizar nuevas moléculas con actividad contra organismos resistentes. Dichos compuestos, finalmente, han perdido su efectividad para el tratamiento de infecciones. En la actualidad se han registrado organismos resistentes a todos los compuestos usados en la práctica médica.

Situación que amenaza nuestra capacidad de combatir las enfermedades infecciosas.

La adquisición de resistencia a los antibióticos se debe a la excepcional capacidad adaptativa de las bacterias, que modifican su información genética en eventos de mutación, que resultan en variantes de genes preexistentes, capaces de conferirles resistencia a presiones selectivas, tales como el uso de antibióticos, lo cual genera cepas resistentes a la terapia antibiótica. Estos eventos adaptativos, se ven potenciados por la formidable plasticidad del genoma bacteriano, liderada por un conjunto de elementos genéticos móviles (plásmidos, bacteriófagos y ADN libre) y elementos de recombinación genética (transposones e integrones) que permiten la transferencia horizontal y la reorganización de sus determinantes genéticos (Figura 1). De esta

manera, las bacterias pueden adquirir genes y colecciones de genes seleccionados bajo presión selectiva de manera intra o interespecífica.

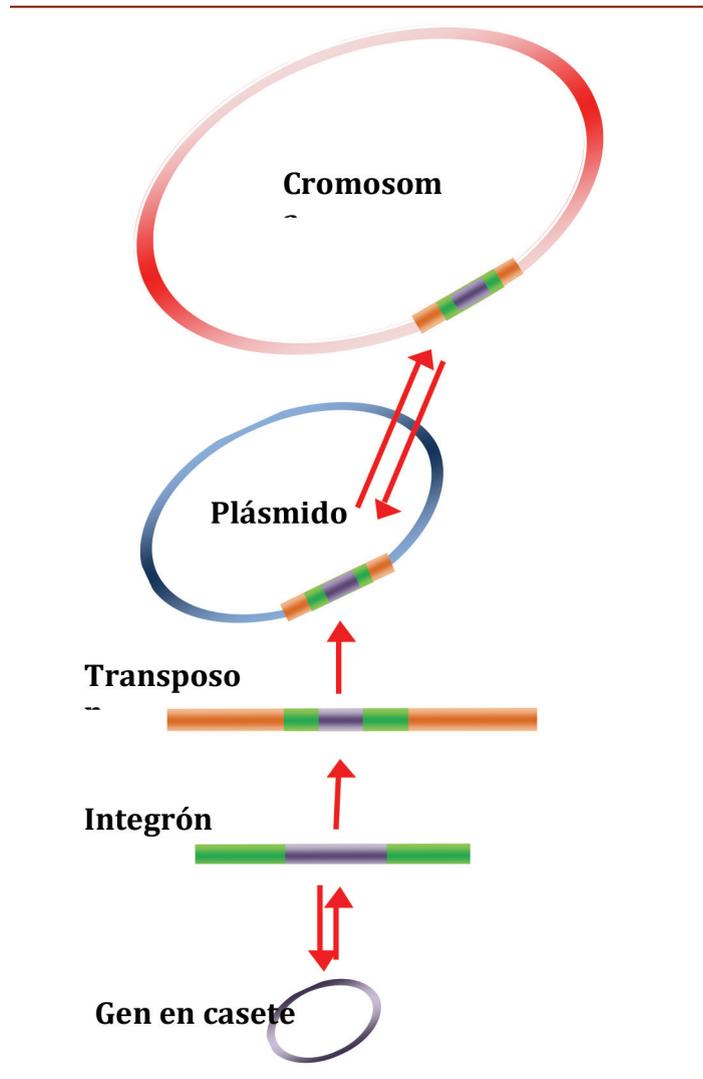


Figura 1. Esquema jerárquico y funcional de los elementos genéticos móviles relacionados con integrones. Los genes en casete se recombinan en la región variable del integrón, el cual puede estar dentro de un transposón que le permite movilizarse entre secuencias de ADN. Los transposones que contienen integrones pueden encontrarse y movilizarse entre plásmidos y en el cromosoma bacteriano. La acción colaborativa de estas plataformas de recombinación y elementos genéticos móviles juegan un papel crucial en la adaptación bacteriana a presiones selectivas. El esquema no es proporcional.

Dentro de este contexto, los integrones juegan un importante papel en la diseminación de genes de resistencia a antibióticos, al ser plataformas genéticas capaces de capturar genes e integrarlos en un medio que asegura su expresión.

Adicionalmente, los integrones, por lo general, encuentran asociación a elementos móviles o de recombinación, lo cual permite que toda la plataforma pueda movilizarse de forma estable dentro del genoma de la misma bacteria o hacia otros genomas.

Procesos que finalmente determinan la aparición de cepas resistentes a múltiples familias de antibióticos o multiresistentes. Esta revisión se ha enfocado en los integrones clínicamente más significativos (Integrones clase 1, 2 y 3), en base a su asociación con la multiresistencia bacteriana. Adicionalmente, discutiremos las características de estas plataformas implicadas en la epidemiología de la resistencia mediante estudios realizados en América del Sur.

Estructura de los integrones. Los integrones fueron reconocidos inicialmente como elementos genéticos móviles codificadores de una variedad de genes de resistencia a antimicrobianos, con capacidad de realizar una recombinación sitio-específica de genes en casete y dotarlos de un promotor encargado de su expresión. Esta capacidad les permitía adquirir varios genes en diferentes conformaciones y existir en diferentes formas que diferían entre sí por el número y naturaleza de los casetes insertados. Por este motivo, Stokes y Hall, 1989, propusieron para designarlos con el nombre de elementos de integración de ADN o integrones.

Trabajos posteriores como el de Recchia y Hall, 1995, demostraron que los integrones no son elementos genéticos móviles, son los genes en casete integrados en estos sistemas quienes presentan la capacidad de movilizarse. En la actualidad, el concepto más difundido de integrón es el propuesto por Hall y Collis, 1995, que se refiere a los integrones como: elementos

dinámicos que contienen los determinantes genéticos de un sistema de recombinación sitio-específica que reconoce, captura y expresa genes en casete.

La estructura básica que define al integrón consiste en un gen *IntI* que codifica una integrasa de la familia de las tirosina recombinasas, encargada de catalizar la inserción/escisión específica de genes en casete (Hall *et al.*, 1991). La integración ocurre en un segundo elemento genético adyacente al gen *IntI*, conocido como, el sitio primario de recombinación *attI* (Collis *et al.*, 1993). Finalmente, Para asegurar la expresión de los genes insertados, un integrón funcional contiene uno o dos promotores, embebidos en el gen de la integrasa o la secuencia *attI*, orientados hacia el sitio de recombinación (Jove *et al.*, 2010; Collis y Hall, 1995) (Figura 2a). Además, los casetes génicos son elementos móviles de ADN circular que se encuentran libres en el citoplasma. Su estructura consta de dos elementos funcionales: un marco de lectura abierto (open reading frame, *orf*), que frecuentemente carece de promotor, y un sitio de recombinación *attC* o elemento 59 pb, de tamaño y secuencia variables, que contiene dos secuencias palindrómicas imperfectas, las cuales son reconocidas por la integrasa para iniciar la recombinación (Collis y Hall, 1992) (Figura 2b).

Los casetes insertados constituyen la parte variable del integrón (Región Variable, RV) y en principio se pueden insertar un número indefinido de genes en casete en la región variable de un integrón.

Sin embargo, la expresión de los casetes disminuye conforme se van alejando de la región promotora (Figura 2). Es decir, los casetes que se expresan en mayor medida son los últimos que fueron insertados. En aislados clínicos se ha descrito un máximo de ocho casetes insertados en un integrón de clase 1, dentro de un transposón en

un plásmido conjugativo (Naas *et al.*, 2001). Además, existen los llamados “superintegrone” que contienen docenas de genes en su región variable; este tipo de integrones son cromosómicos, han sido descritos en una variedad de especies y raramente codifican genes de resistencia a antibióticos (Fluit y Schmitz, 2004).

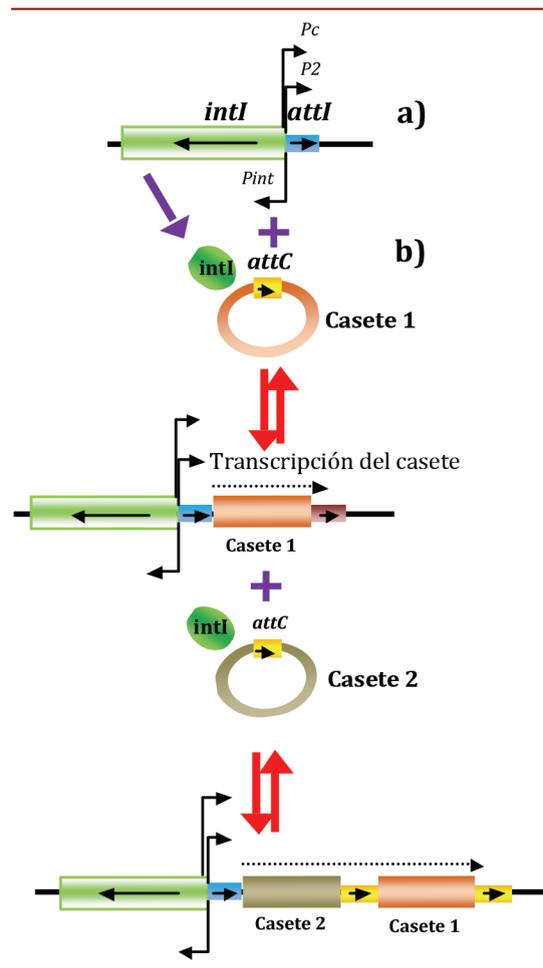


Figura 2. Estructura básica de los integrones, casetes génicos y esquema de la recombinación sitio-específica. a) Las plataformas de recombinación sitio-específica (integrones) presentan en su estructura un gen *intI* que codifica una integrasa y su promotor *Pint*, un sitio de recombinación *attI* y uno o dos promotores *Pc*, *P2*; b) los casetes génicos son elementos móviles de ADN circular compuestos por un marco de lectura abierto y un sitio de recombinación *attC*. La integrasa codificada por el gen *intI* reconoce el sitio *attC* en el casete génico y cataliza su recombinación en el sitio *attI*, de esta manera el último casete insertado en la plataforma se encuentra en la región más próxima al gen *intI*. Todos los genes insertados en la región variable del integrón se expresan gracias a los promotores localizados en el gen *intI* o el sitio *attI*. Las flechas indican la dirección de la transcripción, el esquema no es proporcional (Figura basada en Cambray *et al.*, 2010).

Existe una gran diversidad de casetes genéticos de resistencia (alrededor de 130), los cuales difieren entre sí por la secuencia del *orf* que presentan, muchos de los cuales codifican determinantes de resistencia a antibióticos β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprima, sulfonamidas, lincosaminas, macrólidos, rifampicina, macrólidos, fosfomicina, desinfectantes y metales pesados (Partridge *et al.*, 2009; Mazel, 2006, Fluit y Schmitz, 2004).

Clases de integrones.- Inicialmente los integrones fueron agrupados en clases basadas en la identidad nucleotídica de su integrasa. Sin embargo, debido a la variedad de integrasas descritas se han propuesto otras alternativas de clasificación como: integrones de resistencia o integrones móviles y superintegrones. Debido a su relevancia clínica, en esta revisión consideraremos a los integrones móviles de clases 1, 2 y 3. A continuación, revisaremos la estructura de estos tres tipos de integrones mediante el empleo de las estructuras más frecuentemente descritas. No obstante, es importante recalcar que la

estructura de las regiones conservadas, en especial 3'CS puede presentar variabilidad.

Integrones clase 1.- Los integrones clase 1 han sido reconocidos en diferentes sitios en plásmidos y transposones no relacionados, así como en cromosomas bacterianos, que contienen variedad de genes de resistencia en diferentes arreglos. Este tipo de integrones se encuentran con frecuencia en aislados clínicos y su presencia se ha correlacionado con la multirresistencia. Su estructura consta de una región variable flanqueada por dos segmentos conservados. El segmento 5' conservado o 5'CS incluye al gen de la integrasa (*IntI1*), uno o dos promotores que aseguran la expresión de los genes en la región variable y el sitio adyacente de recombinación *attI1*. El segmento 3' conservado o 3'CS, frecuentemente, incluye al gen *qacE Δ 1*, que codifica resistencia a compuestos de amonio cuaternario; *sul1*, gen de resistencia a sulfonamidas y un marco de lectura abierto, *orf5*, con función desconocida (Mazel *et al.*, 2006) (Figura 3a).

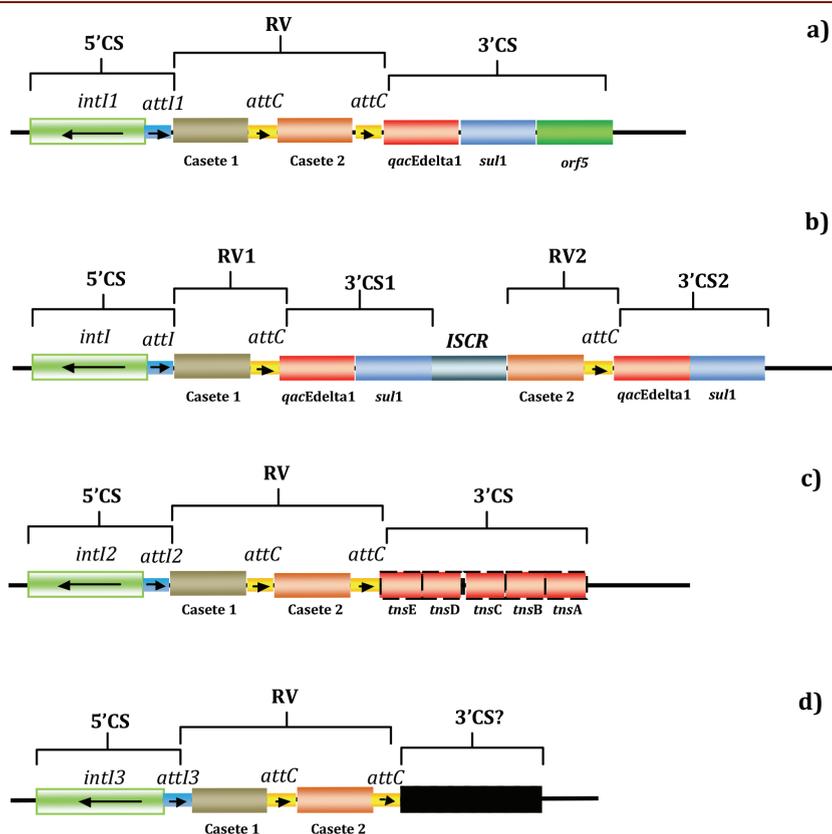


Figura 3. Estructura de integrones clínicamente más relevantes. a) integrón clase 1; b) integrón clase 1 complejo o inusual; c) Integrón clase 2; d) Integrón clase 3; *intI*, gen que codifica la integrasa; *attI*, sitio de recombinación del integrón; *attC*, sitio de recombinación del gen en casete; 5'CS, región conservada en 5'; 3'CS, región conservada en 3'; RV, región variable; *tns*, módulo de transposición, *qacEA1*, gen que codifica resistencia a compuestos de amonio cuaternario; *sul1*, gen que codifica resistencia a sulfonamidas; *orf*, marco de lectura abierto. El esquema no es proporcional.

Integron clase 1 inusual.- Los integrones clase 1 inusuales, fueron caracterizados por primera vez en 1990 por Hall y Stokes. Estos integrones tienen el inicio 5' de un integrón clase 1 típico con uno o varios casetes genéticos insertados entre sus regiones 5'CS y 3'CS, por lo cual se le conoce como primera región variable (RV1). Sin embargo, en la primera región 3'CS1 únicamente la primera parte de la secuencia coincide con una región 3'CS típica ya que presenta una secuencia de inserción *ISCR* a continuación del gen *sul1*,

seguida de una segunda región variable con uno o más casetes insertados y una segunda región 3' conservada 3'CS2, donde encontramos un gen *qacEA1*, en ocasiones fusionado con un *orf3* (*orf3:qacEA1*) y seguido de un gen *sul1* (Figura 3b).

Integrones Clase 2.- Los integrones de clase 2, al igual que los integrones de clase 1, presentan una región 5'CS, donde se localiza el gen *IntI2*, que codifica una integrasa 2; secuencias promotoras y el sitio de recombinación *attI2*. Usualmente

en el segmento 3'CS se encuentran uno o varios genes involucrados en procesos de transposición *tnsA*, *tnsB*, *tnsC*, *tnsD* y *tnsE* (Figura 3c) (Hansson *et al.*, 2002). En integrones clase 2 de muestras clínicas se han descrito pocas combinaciones de genes en la región variable, la más frecuentemente reportada es *| dfrA1 | sat2 | aadA1*. La cual confiere resistencia a trimetoprima, estreptomina y espectinomicina (Dubois *et al.*, 2007).

Integrones clase 3.- Fueron descritos en un aislados de *Serratia marcescens* resistente a carbapenémicos (antibiótico β-lactámico de última generación) con un arreglo que incluye un gen *bla_{IMP}* (Arakawa *et al.*, 1995). Presentan una integrasa *intI3*,

un sitio de recombinación *attI3* y una región variable, actualmente se desconocen los detalles de su región 3' (Correia *et al.*, 2003; Arakawa *et al.*, 1995) (Figura 3d).

Integrones y diseminación de genes de resistencia a antibióticos en América de Sur.- Mediante una búsqueda en la base de datos para integrones INTEGRALL (www.integrall.bio.ua.pt) hemos identificado los genes en casete (Tabla 1) y arreglos de genes en casete (Tabla 2) descritos en América del Sur. En esta sección emplearemos la información obtenida en esta búsqueda para discutir algunas de las características más importantes de los integrones, desde el punto de vista epidemiológico en la Región.

Tabla 1
Casetes génicos reportados en América del Sur (base de datos INTEGRALL)

RESISTENCIA	GENES EN CASETE
Aminoglucósidos	<i>aadA2</i> , <i>aadA6</i> , <i>aadA23</i> , <i>aadB</i> , <i>aacA</i> , <i>aacA3</i> , <i>aacA4</i> , <i>aacA4-CR</i> , <i>aacA7</i> , <i>aacA35</i> , <i>aacA31</i> , <i>aadA1</i> , <i>sat2</i> , <i>rmtD</i>
β-lactámicos	<i>bla_{CARB-4r}</i> , <i>bla_{CTX-M-2r}</i> , <i>bla_{IMP-1b}</i> , <i>bla_{IMP-16r}</i> , <i>bla_{GES-1r}</i> , <i>bla_{GES-5r}</i> , <i>bla_{GES-7r}</i> , <i>bla_{OXA-1r}</i> , <i>bla_{OXA-2r}</i> , <i>bla_{OXA-4r}</i> , <i>bla_{OXA-17r}</i> , <i>bla_{OXA-56r}</i> , <i>bla_{OXA-101r}</i> , <i>bla_{OXA-129r}</i> , <i>bla_{VIM-1r}</i> , <i>bla_{VIM-2r}</i> , <i>bla_{VIM-11r}</i> , <i>bla_{VIM-13r}</i>
Quinolonas	<i>qnrB6</i> , <i>qnrB10</i>
Trimetoprim	<i>dfr15b</i> , <i>dfrA1</i> , <i>dfrA3b</i> , <i>dfrA7</i> , <i>dfrA12</i> , <i>dfrA21</i> , <i>dfrA22</i> , <i>dfrA23</i> , <i>dfrA25</i> , <i>dfrB5</i>
Cloranfenicol	<i>catB2</i> , <i>catB3</i> , <i>cmlA4</i> , <i>cmxA</i>
Rifampin	<i>Arr2</i> , <i>arr4</i> , <i>arr5</i>

Tabla 2
 Arreglos de genes en la región variable de integrones descritos en América del Sur
 (base de datos INTEGRALL)

INTEGRONES CLASE 1			
ESPECIE	ACCESIÓN	ARREGLO	REFERENCIA
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AM283490	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{IMP-1b} <i>aacA31</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i>	Mendes <i>et al.</i> , 2007
<i>A. baumannii</i>	GU304661	<i>Int I1</i> 5'CS <i>dfrA12</i> <i>orfF</i> <i>aadA2</i> 3'CS	Accesión directa
<i>A. baumannii</i>	AJ640197	<i>Int I1</i> <i>bla</i> _{VIM-1} <i>aacA31</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i>	Accesión directa
<i>Citrobacter freundii</i>	AM412777	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{OXA-101} <i>aacA4</i>	Porto <i>et al.</i> , 2010
<i>Escherichia coli</i>	AM295980	<i>aadB</i> <i>catB3</i> <i>qacEA1</i>	Castanheira <i>et al.</i> , 2007
<i>E. coli</i>	GQ466184	<i>IntI1</i> <i>aacA7</i> <i>aadB</i> <i>aadA4</i> <i>orf</i> <i>bla</i> _{OXA-2} <i>orfD</i>	Accesión directa
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	EF219164	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{GES-7}	Dropa <i>et al.</i> , 2010
<i>K. pneumoniae</i>	AJ968952	<i>IntI1</i> <i>dfrA23</i>	Penteado <i>et al.</i> , 2009
<i>K. pneumoniae</i>	EF660563	<i>IntI1</i> <i>arr5</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2008
<i>K. pneumoniae</i>	DQ902344	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{GES-5} <i>aacA3</i> <i>bla</i> _{OXA-17} <i>transposasa</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2007
<i>K. pneumoniae</i>	EF219163	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{GES-1}	Castanheira <i>et al.</i> , 2004
<i>K. pneumoniae</i>	FJ976897	<i>IntI1</i> <i>dfrA22</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	FJ976898	<i>IntI1</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	FJ985262	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{OXA-2}	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	GQ139471	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{GES-5} <i>aacA4</i> <i>bla</i> _{OXA-17} <i>dfrA21</i> <i>catB3</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Accesión directa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EF660562	<i>IntI1</i> <i>aacA7</i> <i>catB3</i> <i>arr4</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2008
<i>P. aeruginosa</i>	DQ236170	<i>IntI1</i> <i>orf126</i> <i>bla</i> _{GES-1} <i>aacA4</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2007
<i>P. aeruginosa</i>	DQ236171	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{GES-5} <i>aacA4</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2007
<i>P. aeruginosa</i>	AY605049	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-11}	Pasteran <i>et al.</i> , 2005
<i>P. aeruginosa</i>	AJ584652	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{IMP-16} <i>aacA33/aacA4</i> <i>aacA4</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Mendes <i>et al.</i> , 2004a
<i>P. aeruginosa</i>	AJ586617	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-2} <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Mendes <i>et al.</i> , 2004b
<i>P. aeruginosa</i>	AJ628983	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-11} <i>aacA35</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	AM931299	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-13} <i>aacA4</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ176869	<i>IntI1</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	AY660529	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla</i> _{OXA-56} <i>aadA7</i> <i>orf1</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	AY913771	<i>IntI1</i> <i>aadB</i> <i>aacA4</i> <i>bla</i> _{CARB-4}	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	AY913772	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>dfr15b</i> <i>bla</i> _{CARB-4}	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139276	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla</i> _{OXA-2} <i>orfD</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139277	<i>IntI1</i> <i>aadB</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139278	<i>IntI1</i> <i>dfrB5</i> <i>aacA4</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139279	<i>IntI1</i> <i>dfrB5</i> <i>aacA4</i> <i>bla</i> _{OXA-2}	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139280	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i>	Accesión directa
<i>P. aeruginosa</i>	DQ139281	<i>IntI1</i> <i>aadB</i> <i>aadA6</i>	Accesión directa
<i>Pseudomonas putida</i>	AM283489	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-1} <i>aacA31</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i>	Mendes <i>et al.</i> , 2007
<i>P. putida</i>	GQ857074	<i>IntI1</i> <i>bla</i> _{VIM-2} <i>aacA4</i> <i>tniC</i>	Accesión directa
<i>P. putida</i>	JF922882	<i>IntI1</i> <i>dfrA15b</i>	Accesión directa
<i>Salmonella enterica</i> subsp. Enterica	AJ809407	<i>IntI1</i> <i>aadA23</i>	Michael <i>et al.</i> , 2005a

Cont. tabla 2

<i>S. entérica</i> subsp. Enterica	AJ867237	<i>IntI1</i> <i>dfrA15b</i> <i>cmlA4</i> Δ <i>aadA2</i>	Michael <i>et al.</i> , 2005a
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Agona	DQ267940	<i>IntI1</i> <i>dfrA25</i>	Peirano <i>et al.</i> , 2006
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Agona	DQ278189	<i>IntI1</i> <i>orfD</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-1/IS1}</i> <i>aadA1</i>	Peirano <i>et al.</i> , 2006
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Anatum	AM237807	<i>IntI1</i> <i>bla_{IMP}</i> <i>dfrA7</i> <i>orf</i> <i>aac8</i> <i>bla_{OXA-2}</i>	Accesión directa
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Bredeney	AM932669	<i>IntI1</i> <i>dfrA21</i> <i>bla_{OXA-129}</i> <i>aadA1</i> group II intron-like element	Michael <i>et al.</i> , 2008
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Bredeney	AM932670	<i>IntI1</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Michael <i>et al.</i> , 2008
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Derby	AM087143	<i>IntI1</i> <i>aadA2</i>	Michael <i>et al.</i> , 2005b
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Derby	FN252410	<i>IntI1</i> <i>aadA2</i>	Accesión directa
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Enteritidis	DQ278190	<i>IntI1</i> <i>orf2</i> <i>dfrA5</i> <i>orfD</i>	Peirano <i>et al.</i> , 2006
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Infantis	DQ278188	<i>IntI1</i> <i>aacA</i> <i>orf</i>	Peirano <i>et al.</i> , 2006
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Senftenberg	FN252408	<i>IntI1</i> <i>dfrA25</i>	Accesión directa
<i>S. entérica</i> subsp. enterica serovar Typhimurium	AJ496285	<i>IntI1</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>S. entérica</i> subsp. Enterica serovar Typhimurium	FN252409	<i>IntI1</i> <i>aadA23</i>	Accesión directa

INTEGRONES CLASE 1 COMPLEJOS

ESPECIE	ACCESIÓN	ARREGLO	REFERENCIA
<i>C. freundii</i>	EU091084	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>sapC</i> -like <i>sapB</i> -like <i>qnrB10</i>	Quiroga <i>et al.</i> , 2007
<i>C. freundii</i>	AY162283	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-4}</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>dfrA3b</i> <i>orf105</i> <i>suI1</i>	Arduino <i>et al.</i> , 2003
<i>Enterobacter cloacae</i>	EU052800	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>sapC</i> -like <i>sapB</i> -like <i>qnrB10</i> <i>qacEA1</i>	Quiroga <i>et al.</i> , 2007
<i>K. pneumoniae</i>	EU780013	<i>IntI1</i> <i>dfrA12</i> <i>orfF</i> <i>aadA2</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Márques <i>et al.</i> , 2008
<i>K. pneumoniae</i>	EF636461	<i>IntI1</i> <i>aacA4-CR</i> <i>bla_{OXA-1}</i> <i>catB3</i> <i>arr2</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>sapB</i> -like <i>sapB</i> -like <i>qnrB6</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i>	Quiroga <i>et al.</i> , 2007
<i>K. pneumoniae</i>	AM040450	<i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Vignoli <i>et al.</i> , 2006
<i>K. pneumoniae</i>	AM040449	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-2}</i> <i>orfD</i> <i>qacEdelta1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i>	Vignoli <i>et al.</i> , 2006
<i>K. pneumoniae</i>	EU622037	<i>IntI1</i> <i>aacA</i> <i>aadA1</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU622856	<i>IntI1</i> <i>dfrA15b</i> <i>clmA4</i> <i>aadA2</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-59}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU622038	<i>IntI1</i> <i>aadA2</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU597467	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-2}</i> <i>orfD</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU622039	<i>IntI1</i> <i>dfrA21</i> <i>qacEdelta1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU622040	<i>IntI1</i> <i>aadA1</i> <i>qacEdelta1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEdelta1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU622041	<i>IntI1</i> <i>dfrA22</i> <i>qacEdelta1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>K. pneumoniae</i>	EU117158	<i>IntI1</i> <i>aacA7</i> <i>bla_{OXA-2}</i> <i>orfD</i> <i>qacEdelta1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa
<i>Morganella morganii</i>	AJ621187	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-2}</i> <i>orf2</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Power <i>et al.</i> , 2005
<i>P. aeruginosa</i>	DQ914960	<i>IntI1</i> <i>orf102</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-56}</i> <i>aadA7</i> <i>tnpA</i> <i>quaEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR14</i> <i>rmtD</i> <i>orfA</i> <i>groEL</i> <i>ISCR14</i> <i>suI1</i> <i>orf</i> <i>cmxA</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2008
<i>S. entérica</i> susp. Enterica serovar Infantis	AJ311891	<i>IntI1</i> <i>aacA4</i> <i>bla_{OXA-2}</i> <i>orfD</i> <i>qacEA1</i> <i>suI1</i> <i>ISCR1</i> <i>bla_{CTX-M-2}</i> <i>orf3/qacEA1</i>	Accesión directa

Cont. tabla 2

INTEGRONES CLASE 2			
ESPECIE	ACCESIÓN	ARREGLO	REFERENCIA
<i>Vibrio cholerae</i>	GU570569	<i>IntI2</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i> <i>ybeA</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2011
<i>V. cholerae</i>	GU570570	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i> <i>ybeA</i>	da Fonseca <i>et al.</i> , 2011
<i>A. baumannii</i>	DQ176450	<i>IntI2</i> <i>sat2</i> <i>aadB</i> <i>catB2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2005a
<i>A. baumannii</i>	DQ176451	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>A. baumannii</i>	FJ785524	<i>IntI2</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>A. baumannii</i>	FJ785525	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadB</i> <i>catB2</i> <i>dfrA1</i> <i>bla_{CARB-4}</i> <i>aadA1</i> <i>ybeA</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>A. baumannii</i>	FJ785526	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>A. baumannii</i>	FJ785527	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>A. baumannii</i>	FJ792804	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	DQ082896	<i>IntI2</i> <i>sat2</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2005b
<i>E. cloacae</i>	EF042190	<i>IntI2</i> <i>insB</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Ramírez <i>et al.</i> , 2010
<i>E. cloacae</i>	DQ268533	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>Morganella morganii</i>	AJ938161	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i>	Accesión directa
<i>Raoultella terrigena</i>	DQ275532	<i>IntI2</i> <i>dfrA1</i> <i>sat2</i> <i>aadA1</i> <i>ybeA</i> <i>ybfA</i> <i>ybfB</i> <i>ybgA</i>	Accesión directa

aac8, elemento del grupo II intron-like; *groEL*, proteína chaperón; *InsB*, Transposasa S1; *intI1*, integrasa clase 1; *intI2*, integrasa clase 2; *ISCR1*; *orf*, marco de lectura abierto con función no determinada; *qacEdelta1*, resistencia a compuestos de amonio cuaternario; *sul1*, resistencia a sulfonamidas; *tnpA*, **transposasa de Tn501**.

Diversos trabajos han registrado la presencia de integrones con genes insertados que codifican resistencia a antimicrobianos de importancia clínica. Es el caso de *bla_{CTX-M-2r}*, que confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación mediante β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), localizado en la segunda región variable de integrones inusuales (Vignoli *et al.*, 2006; Arduino *et al.*, 2002). Quiroga y colaboradores, 2007, describen integrones inusuales que portan el gen *aac6'Ib-cr*, el cual, gracias a la mutación *cr*, ha extendido su perfil, no solo como degradador de aminoglucósidos, sino como degradador de quinolonas. Se ha documentado ampliamente la relación entre la emergencia de cepas multirresistentes con limitadas alternativas terapéuticas y la presencia de integrones con diferentes

arreglos de genes en su región variable. Tal es el caso de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensible únicamente a colistina (Colistin only sensitive, COS), en las cuales se detectó la presencia de *bla_{GES-5}* en la región variable de un integrón clase 1 (da Fonseca *et al.*, 2007) y la localización de los genes *bla_{VIM-11}* y *bla_{GES-1}* en diferentes integrones de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (Pasteran *et al.*, 2005).

Los integrones se encuentran frecuentemente relacionados con elementos genéticos móviles, los cuales les confieren la capacidad de movilizarse de forma intra o interespecífica, para facilitar la dispersión de arreglos de genes en casete responsables de la multirresistencia. Esta característica ha sido documentada en varios trabajos que confirman este fenómeno. Porto y

colaboradores, 2010, identificaron el gen *bla*_{OXA-101} que formaba parte de un integrón clase I en un plásmido conjugativo de elevado peso molecular en tres diferentes especies de la familia enterobacteriaceae (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*), lo cual confirma la diseminación de la resistencia a antibióticos β-lactámicos de forma inter-específica, gracias a la asociación del gen con un integrón y este con un plásmido conjugativo.

También se ha demostrado la transferencia interespecífica de integrones entre grupos menos relacionados. Marchiaro y colaboradores, 2010, describieron en su artículo un aislado de *Pseudomonas putida* portador de un plásmido móvil que contenía un integrón de clase 1, con los genes *bla*_{VIM} (resistencia a carbapenémicos mediada por metalo-β-lactamasas) y *aacA4* (resistencia a aminoglucósidos), que carece de región 3'CS, pero con un módulo de transposición *tni* completo. La identidad nucleotídica de la integrasa y los casetes insertados es completa con los genes homólogos de *P. aeruginosa*, en tanto que los módulos de trasposición coinciden con sus homónimos de *Klebsiella aerogenes*. Experimentos de conjugación demostraron que el plásmido portador del integrón tiene la capacidad de transferirse de *E. coli* a *P. aeruginosa*. Este artículo también arroja evidencia acerca de la función de algunas especies, como *P. putida*, raramente relacionada con infecciones humanas, como reservorios y agentes diseminadores de resistencia a antimicrobianos.

La capacidad de las bacterias no fermentadoras para adquirir y diseminar genes de resistencia a antibióticos de importancia clínica, quedó ilustrada en el trabajo de Mendes y colaboradores, 2007, donde se caracteriza un integrón clase 1 con el gen *bla*_{IMP-1} en un plásmido conjugativo en aislados no relacionados genéticamente de *Acinetobacter* sp. y un aislado de *P. putida*. El integrón denominado In86 se identificó como la causa del aislamiento frecuente de cepas de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. El trabajo de Penteadó y colaboradores, 2009, registró el integrón In86 en *K. pneumoniae*, con una secuencia corriente arriba idéntica a la identificada en *P. putida*, por lo cual, propone a esta especie como la fuente del integrón adquirido por *K. pneumoniae*.

El estudio de Power y colaboradores, 2005, caracteriza un aislado de *Morganella morganii* resistente a cefalosporinas de tercera generación (β-lactámicos de amplio espectro), donde se detectaron los genes *bla*_{CTX-M-2} y *bla*_{OXA-2} en coexistencia en la región variable de un integrón inusual dentro de un plásmido conjugativo. Este trabajo evidencia el origen del gen *bla*_{CTX-M-2}, encontrado en el integrón, en el cromosoma de *Klebsiella ascorbata*, en base a la identidad nucleotídica de las secuencias que flanquean a *bla*_{CTX-M-2} en la región variable. Este resultado muestra la capacidad de adquisición de genes cromosómicos por elementos genético móviles, además de su capacidad de mutar bajo presión selectiva hacia una variante clínicamente relevante y el papel de los integrones como plataformas

que adquieren arreglos de genes en casete y actúan coordinadamente con plásmidos conjugativos para su diseminación.

La incorporación de integrones clase 1 y 2 en el genoma bacteriano es evidente en trabajos como el de Crowley y colaboradores, 2002, que identifica genes de resistencia en integrones clase 1 en el genoma de *Burkholderia cenocepacia* con regiones de contenido G/C que corresponden a los encontrados en enterobacterias. Ramírez y colaboradores, 2005b, evidenciaron la incorporación de integrones clase 2 localizados en transposones de la familia Tn7 en genomas bacterianos. La incorporación de integrones en el genoma da una nueva dimensión al problema, ya que su localización cromosómica permite la transferencia vertical de la resistencia sin comprometer la transferencia horizontal, ya que mantiene su capacidad de transposición a elementos móviles.

Es importante considerar que al transferirse un integrón que se encuentra embebido en un plásmido, la resistencia que adquiere la bacteria receptora es el resultado, tanto de los genes codificados en el integrón, como de los genes que se encuentran tanto en el plásmido como en el cromosoma bacteriano. Un ejemplo representa el aislado multirresistente con el cual se realizó el primer reporte de *qnrA1* (resistencia a quinolonas) en América Latina. Castanhira y colaboradores, 2007, analizaron una cepa de *E. coli* con un plásmido conjugativo que contiene las secuencias de los genes *qnrA1* y *bla_{FOX-5}*, Además de un integrón con los genes *aadB* y *CatB3*. Este plásmido

de 41 kb confiere a la cepa resistencia a fluoroquinolonas y β -lactámicos y gracias a la presencia de un integrón clase 1, resistencia a aminoglucósidos y cloranfenicol, además de mantener una plataforma activa para la integración de genes de resistencia adicionales.

La presencia de elementos que codifican simultáneamente determinantes de resistencia a diferentes familias de antibióticos, permite la selección de cepas multirresistentes, debido a la capacidad de mantenerse en la población bajo distintas presiones selectivas. Este fenómeno es ejemplificado por la presencia de regiones variables de integrones clase 1 que codifican resistencia a carbapenémicos y aminoglucósidos, los cuales han sido aislados de bacterias no fermentadoras y se han relacionado con la selección y dispersión de resistencia a carbapenémicos bajo una terapia con aminoglucósidos (Mendes *et al.*, 2004a y Mendes, 2007).

Además, los integrones asociados a plásmidos conjugativos juegan el papel de reservorios ambientales de resistencia, como lo evidencian varios trabajos (Michael *et al.*, 2008; Peirano *et al.*, 2006; Michael *et al.*, 2005a, b), en los cuales se describe la presencia de genes de resistencia a cloranfenicol, tetraciclinas, sulfonamidas, aminoglucósidos, trimetoprim y β -lactámicos en cepas de *Salmonella entérica* aisladas de cerdos aparentemente sanos. Los cuales cumplen la función de portadores asintomáticos que, en su flora comensal, mantienen y dispersan genes de resistencia al ambiente.

La adquisición y diseminación de resistencia se ve favorecida por la estructura de genes en casete que confieren resistencia a antibióticos. Este también es un proceso dinámico que puede ocurrir tanto por pequeñas mutaciones, en casetes existentes, que modifican el espectro de resistencia, como por un evento evolutivo independiente. Da Fonseca y colaboradores, 2008, demostraron este fenómeno, mediante el análisis de la identidad nucleotídica de los sitios *attC* de los casetes *arr-2* y *arr-3* (que confieren resistencia a rifampina), para llegar a la conclusión que el casete *arr-3* es el mismo que *arr-2* con dos mutaciones puntuales en el gen *arr-2*, en tanto que *arr-4* y *arr-5* son casetes distintos que evolucionaron independientemente.

En América del Sur se han descrito pocas combinaciones de genes en la región variable de integrones clase 2 de muestras clínicas, los genes en casete reportados con mayor frecuencia son *dfrA1*, *sat2* y *aadA1*. Los cuales confieren resistencia a trimetoprim, estreptomicina y espectinomicina (Dubois *et al.*, 2007). En muestras ambientales y clínicas se ha reportado su asociación a diferentes combinaciones de genes *tms* y se ha postulado que la evolución de integrones clase 2 y los transposones asociados podría deberse a eventos independientes (Ramírez *et al.*, 2010). Así como, la adquisición de genes de resistencia por eventos de recombinación ilegítima (Ramírez *et al.*, 2010).

Mediante mapeo por PCR, nuestro grupo ha registrado, la presencia de los genes *bla_{VIM}* y *bla_{IMP}*, en aislados clínicos

de *Pseudomonas aeruginosa* colectados en Quito-Ecuador (Yauri *et al.*, 2010). Al momento la Unidad de Investigaciones en Biomedicina. Zurita & Zurita Laboratorios, en colaboración con el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se encuentran profundizando los estudios en integrones de aislados clínicos en distintas especies de bacterias patógenas humanas, con el fin de proveer información antes no disponible útil para una mejor comprensión de la dinámica de la resistencia en el Ecuador.

CONCLUSIÓN

La emergencia de bacterias multirresistentes debida al apareamiento y diseminación de genes de resistencia es el resultado de una combinación entre la generación de variantes con mayor capacidad adaptativa, la transferencia horizontal de esos variantes por elementos genéticos móviles y la selección de clones con alta capacidad de transmisión y/o mantenimiento de estos genes. El estudio de dinámica de los genes de resistencia y sus plataformas genéticas de diseminación son esenciales para establecer estrategias eficaces de control de infecciones, identificar o replantear alternativas terapéuticas y facilitar una visión integrada de los mecanismos evolutivos que permiten la Biología adaptativa de los microorganismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N y Ohta M. 1995. A novel

- integron-like element carrying the metallo- β -lactamase gene blaIMP. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39**(7): 1612–1615.
- Arduino SM, Catalano M, Orman BE, Roy PH y Centrón D. 2003. Molecular epidemiology of orf513-bearing class 1 integrons in multiresistant clinical isolates from Argentinean hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**(12): 3945–9.
- Arduino SM, Roy PH, Jacoby GA, Orman BE, Piñeiro SA y Centrón D. 2002. blaCTX-M-2 is located in an unusual class 1 integron (In35) which includes Orf513. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(7): 2303–2306.
- Cambray G, Guerout AM y Mazel D. 2010. Integrons. *Annual Review of Genetics*, **44**(1): 141–66.
- Castanheira M, Pereira AS, Nicoletti AG, Pignatari ACC, Barth AL y Gales AC. 2007. First Report of Plasmid-Mediated qnrA1 in a Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* Strain in Latin America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **51**(4): 1527–1529.
- Castanheira M, Mendes RE, Walsh TR, Gales AC y Jones RN. 2004. Emergence of the Extended-Spectrum B-Lactamase GES-1 in a *Pseudomonas aeruginosa* Strain from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **48**(6): 2344–2345.
- Collis CM y Hall RM. 1995. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39**(1): 155–62.
- Collis CM, Grammaticopoulos G, Briton J, Stokes HW y Hall RM. 1993. Site-specific insertion of gene cassettes into integrons, *Molecular Microbiology*, **9**(1): 41–52.
- Collis CM y Hall RM. 1992. Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *Molecular Microbiology*, **6**(19): 2875–85.
- Correia M, Boavida F, Grosso F, Salgado MJ, Lito LM y Cristino JM, et al. 2003. Molecular characterization of a new class 3 integron in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**(9): 2838–2843.
- Crowley D, Daly M, Lucey B, Shine P, Collins JJ, Cryan B, Moore JE, Murphy P, Buckley G y Flanning S. 2002. Molecular epidemiology of cystic fibrosis-linked *Burkholderia cepacia* complex isolates from three national referral centres in Ireland. *Journal of Applied Microbiology*, **92**(5): 992–1004.
- Da Fonseca ÉL, dos Santos Freitas F, Vicente AC. 2011. Pc promoter

- from class 2 integrons and the cassette transcription pattern it evokes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **66**(4): 797–801.
- Da Fonseca ÉL, dos Santos Freitas F, Amorim JC y Vicente AC. 2008. Detection of new arr-4 and arr-5 gene cassettes in clinical *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* strains from Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **52**(5): 1865–1867.
- Da Fonseca ÉL, Vieira VV, Cipriano R y Vicente AC. 2007. Emergence of bla GES-5 in clinical colistin-only-sensitive (COS) *Pseudomonas aeruginosa* strain in Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **59**(3): 576–577.
- Dropa M, Balsalobre LC, Lincopan N, Mamizuka EM, Cassettari VC, Matté GR y Matté MH. 2010. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carrying the novel extended-spectrum β -lactamase gene variants bla(SHV-40), bla(TEM-116) and the class 1 integron-associated bla(GES-7) in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, **16**(6): 630–632.
- Dubois V, Parizano MP, Arpin C, Coulangue L, Bezian MC y Quentin C. 2007. High genetic stability of integrons in clinical isolates of *Shigella* spp. of worldwide origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **51**(4): 1333–1340.
- Fluit AC y Schmitz FJ. 2004. Resistance integrons and super-integrons. *Clinical Microbiology Infection*, **10**(4): 272–288.
- Hall RM y Collis CM. 1995. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Molecular Microbiology*, **15**(4): 593–600.
- Hall RM, Brookes DE y Stokes HW. 1991. Site-specific insertion of genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination crossover point. *Molecular Microbiology*, **5**(8): 1941–1959.
- Hall RM y Stokes HW. 1990. The structure of a partial duplication in the integron of plasmid pDGO100. *Plasmid*, **23**(1): 76–79.
- Hansson K, Sundstrom L, Pelletier A y Roy PH. 2002. IntI2 integron-integrase in Tn7. *Journal of Bacteriology*, **184**(6): 1712–21.
- Jove T, Da Re S, Denis F, Mazel D y Ploy MC. 2010. Inverse correlation between promoter strength and excision activity in class 1 integrons. *PLoS Genetics*, **6**(1): e1000793
- Marchiaro P, Viale AM, Ballerini V, Rossignol G, Vila AJ y Limansky AS. 2010. First report of a Tn402-like class 1 integron carrying blaVIM-2 in

- Pseudomonas putida* from Argentina. *Journal of Infections in Developing Countries*, **4**(6): 412–416.
- Márquez C, Labbate M, Raymondo C, Fernández J, Gestal AM, Holley M, Borthagaray G y Stokes HW. 2008. Urinary tract infections in a South American population: dynamic spread of class 1 integrons and multidrug resistance by homologous and site-specific recombination. *Journal of Clinical Microbiology*, **46**(10): 3417–3425.
- Mazel D. 2006. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology*, **4**(8): 608–620.
- Mendes RE, Castanheira M, Toleman MA, Sader HS, Jones RN y Walsh TR. 2007. Characterization of an Integron Carrying bla IMP-1 and a New Aminoglycoside Resistance Gene, aac(6′)-31, and Its Dissemination among Genetically Unrelated Clinical Isolates in a Brazilian Hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **51**(7): 2611–2614.
- Mendes RE, Toleman MA, Ribeiro J, Sader HS, Jones RN y Walsh TR. 2004a. Integron Carrying a Novel Metallo-β-Lactamase Gene, blaIMP-16, and a Fused Form of Aminoglycoside-Resistant Gene aac(6′)-30/aac(6′)-Ib′: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48**(12): 4693–4702.
- Mendes RE, Castanheira M, Garcia P, Guzman M, Toleman MA, Walsh TR y Jones RN. 2004b. First isolation of bla(VIM-2) in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48**(4): 1433–1434.
- Michael GB, Cardoso M y Schwarz S. 2008. Occurrence of integrons and antimicrobial resistance genes among *Salmonella enterica* from Brazil. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **32**(2): 120–129.
- Michael GB, Cardoso M, Schwarz S. 2005a. Class 1 integron-associated gene cassettes in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Agona isolated from pig carcasses in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**(5): 776–779.
- Michael GB, Cardoso M y Schwarz S. 2005b. Identification of an aadA2 Gene Cassette from *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Derby. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, **52**(10): 456–459.
- Naas T, Mikami Y, Imai T, Poirel L y Nordmann P. 2001. Characterization of In53 a class 1 palmid- and composite-transposon-located

- integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *Journal of Bacteriology*, **183**(1): 235–249.
- Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E y Iredell JR. 2009. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiology Reviews*, **33**(4): 757–784.
- Pasteran F, Faccone D, Petroni A, Rapoport M, y Galas M. 2005. Novel Variant (blaVIM-11) of the Metallo-B-Lactamase blaVIM Family in a GES-1 Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in Argentina. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**(1): 474–475.
- Peirano G, Agersø Y, Aarestrup FM, dos Reis EM y dos Prazeres Rodrigues D. 2006. Occurrence of integrons and antimicrobial resistance genes among *Salmonella enterica* from Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **58**(2): 305–309.
- Penteado AP, Castanheira M, Pignatari AC, Guimarães T, Mamizuka EM y Gales AC. 2009. Dissemination of bla(IMP-1)-carrying integron In86 among *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring a new trimethoprim resistance gene dfr23. *Diagnostic Microbiology and infectious disease*, **63**(1): 87–91.
- Porto A, Ayala J, Gutkind G y Di Conzaa J. 2010. A novel OXA-10-like β -lactamase is present in different Enterobacteriaceae. *Diagnostic Microbiology and Infection Diseases*, **66**(2): 228–229.
- Power P, Galleni M, Di Conza J, Ayala JA y Gutkind G. 2005. Description of In116, the first blaCTX-M-2-containing complex class 1 integron found in *Morganella morganii* isolates from Buenos Aires, Argentina. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **55**(4): 461–465.
- Quiroga MP, Andrés P, Petroni A, Alfonso JC, Bistué S, Guerriero L, Vargas LJ, Zorreguieta A, Tokumoto M, Quiroga C, Tolmasky ME, Galas M, y Centrón D. 2007. Complex Class 1 Integrons with Diverse Variable Regions, Including aac(6)-Ib-cr, and a Novel Allele, qnrB10, Associated with ISCR1 in Clinical Enterobacterial Isolates from Argentina. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **51**(12): 4466–4470.
- Ramírez MS, Piñeiro S, Argentinian Integron Study Group y Centrón D. 2010. Novel Insights about Class 2 Integrons from Experimental and Genomic Epidemiology. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **54**(2): 699–706.
- Ramírez MS, Quiroga C y Centrón D. 2005a. Novel rearrangement of a class 2 in-

- tegron in two non-epidemiologically related isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**(12): 5179–5181.
- Ramírez MS, Vargas LJ, Cagnoni V, Tokumoto M y Centrón D. 2005b. Class 2 Integron with a Novel Cassette Array in a *Burkholderia cenocepacia* Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**(10): 4418–4420.
- Recchia GD y Hall RM. 1995. Gene cassettes: a new class of mobile element. *Microbiology*, **141**(Pt 12): 3015–3027.
- Stokes HW y Hall RM. 1989. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Molecular Microbiology*, **3**(12): 1669–1683.
- Vignoli R, Cordeiro N, Seija V, Schelotto F, Radice M, Ayala J, Power P y Gutkind G. 2006. Genetic environment of CTX-M-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in Uruguay. *Revista Argentina de Microbiología*, **38**(2): 84–88.
- Yauri MF, Alcocer I, Zurita J y Rodríguez-Riglos M. 2010. Resistencia a carbapenemes asociada a integrones clase 1 en *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*, **31**(1, 2): 20–33.