

# Aliadas diminutas: actinobacterias asociadas a avispas costarricenses inspiran antibióticos del futuro

## Kattia Núñez-Montero

PhD. en Microbiología Agrícola  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Instituto de Ciencias Aplicadas  
Universidad Autónoma de Chile  
✉ kattia.nunez@uautonoma.cl

## Laura Chavarría-Pizarro

PhD. en Biología con énfasis en Entomología  
Profesora e Investigadora, Escuela de Biología  
Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica  
✉ laura.chavarria@itcr.ac.cr

## Francinie Murillo-Vega

Ingeniera en Biotecnología  
Profesora e Investigadora, Escuela de Biología  
Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica  
✉ frmurillo@itcr.ac.cr

## Mariángel Murillo-Campos

Ingeniera en Biotecnología  
Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica  
✉ mariangel@estudiantec.cr

## Jonathan Parra Villalobos

PhD. Farmacia y Ciencias Biomédicas  
Facultad de Farmacia y Centro de Investigaciones  
en Productos Naturales (CIPRONA)  
✉ jonathan.parra@ucr.ac.cr

Fecha de recepción 6 de noviembre del 2025 | Fecha de aprobación: 15 de abril del 2026

## Resumen

La resistencia antimicrobiana es una de las mayores amenazas para la salud global, impulsando la búsqueda urgente de nuevos fármacos. La búsqueda tradicional de antibióticos en microbios del suelo ha llegado a un límite, con una tasa de éxito menor al 1%. Este artículo presenta una estrategia innovadora: la exploración de actinobacterias aliadas de avispas sociales costarricenses, un nicho ecológico poco estudiado. El proyecto, desarrollado en el Centro de Investigación en Biotecnología del TEC, aplica un enfoque integral que combina cultivo con elicitores, ensayos antibacterianos y análisis químico avanzado mediante espectrometría de masas. Los resultados preliminares muestran que uno de cada siete extractos logró detener el crecimiento de bacterias patógenas, destacando bacterias de los géneros *Saccharopolyspora* y *Pseudonocardia*. Estos hallazgos, junto con el uso de herramientas de análisis computacional, están revolucionando la búsqueda de nuevos antibióticos y abriendo una nueva esperanza frente a bacterias altamente resistentes que representan un desafío actual para la salud pública.

**Palabras clave:** resistencia microbiana, bioprospección, antibióticos, metabolómica.

## Abstract

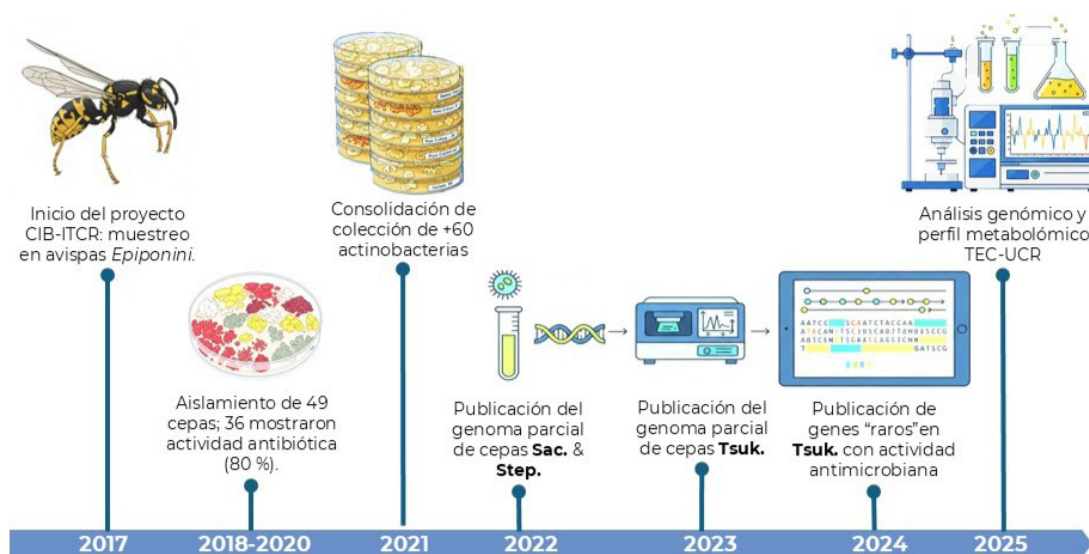
Antimicrobial resistance is one of the greatest threats to global health, driving the urgent search for new drugs. The traditional search for antibiotics in soil microbes has reached its limit, with a success rate of less than 1%. This article presents an innovative strategy: exploring symbiotic bacteria from Costa Rican social wasps, an ecological niche that has been scarcely studied. The project, developed at the Biotechnology Research Center (CIB) of the Costa Rica Institute of Technology, applies an integrated approach that combines bacterial cultivation with natural stimulants, antibacterial assays, and advanced chemical analysis through mass spectrometry. The results show that one out of every seven extracts was able to inhibit the growth of harmful bacteria, highlighting strains from the genera *Saccharopolyspora* and *Pseudonocardia*. These findings, together with the use of computational analysis tools, are revolutionizing the search for new antibiotics and bringing renewed hope against highly resistant bacteria that threatens public health.

**Keywords:** antimicrobial resistance, bioprospecting, actinobacteria, metabolomics, artificial intelligence.

## Introducción

La resistencia a los antibióticos constituye una amenaza creciente para la salud pública global, afectando el tratamiento de infecciones comunes y la capacidad de respuesta ante emergencias sanitarias. Se estima que para el año 2050 las infecciones resistentes podrían provocar más muertes que el cáncer [1]. Este problema no se limita al ámbito hospitalario: impacta también a la agricultura, la producción animal y la industria alimentaria, donde el uso extensivo de antimicrobianos ha favorecido la aparición de cepas resistentes [2, 3].

Durante la llamada *edad de oro* de los antibióticos (1940–1970), la tasa de descubrimiento de nuevos compuestos era alta. Muchos provenían de actinobacterias, especialmente del género *Streptomyces*, aisladas de suelos y ambientes naturales [4]. Sin embargo, el ritmo de descubrimiento decayó drásticamente debido al redescubrimiento constante de moléculas y a las barreras económicas [5]. Frente a este panorama, la ciencia busca nuevas estrategias: explorar microbiomas únicos y aplicar tecnologías especializadas para el estudio de moléculas específicas, también llamadas tecnologías ómicas [6, 7].



**Figura 1.** Línea de tiempo de la investigación para descubrir moléculas antibacterianas en el Centro de Investigación en Biotecnología (CIB-TEC) desde 2017. Se ha empleado enfoque de bioprospección computacional y metabolómica en las cepas de *Streptomyces* sp. (Step.), *Saccharopolyspora* sp. (Sac.) [13] y *Tsukamurella* sp. (Tsuk.) [14,15]. Fuente: Diseño propio con ilustraciones generadas a partir de fotografías originales de laboratorio con Gemini, 2025.

La bioprospección de microbiomas de insectos sociales, como hormigas y avispas, ha emergido como una frontera prometedora de nuevas moléculas bioactivas [8, 9]. Estos insectos han evolucionado relaciones simbióticas con actinobacterias que producen antibióticos para proteger sus colonias de patógenos, lo que las convierte en fuentes ideales de nuevos compuestos [10]. En distintas partes del mundo, se han logrado avances significativos aplicando estos enfoques: en Brasil, actinobacterias de hormigas cortadoras de hojas han dado lugar a la identificación de nuevos policétidos [8]; en Japón, se han caracterizado metabolitos únicos de bacterias marinas profundas [9]; y en Estados Unidos, se han desarrollado plataformas de co-cultivo para activar rutas biosintéticas silenciadas [10]. En este contexto, el Laboratorio de Bacteriología del Centro de Investigación en Biotecnología (CIB) del Instituto Tecnológico de Costa Rica cuenta con capacidades técnicas y humanas para abordar este desafío, con una ruta de investigación basada en las actinobacterias asociadas a avispas sociales costarricenses [11] (Figura 1).

La investigación inició con el aislamiento y evaluación de actividad antibiótica de estas bacterias provenientes de los nidos y adultos de las avispas [12]. Posteriormente, se consolidó una colección de cepas y se publicaron los primeros genomas de cepas de *Saccharopolyspora* sp. y *Streptomyces* sp. [13], y posteriormente el de las cepas 8F y 8J de *Tsukamurella* sp. [14], lo que permitió vislumbrar su potencial biosintético. Estudios fenotípicos posteriores en *Tsukamurella* sp. confirmaron que se trataba de cepas novedosas con un prometedor perfil antimicrobiano [15]. Recientemente, la caracterización genómica avanzada de estas cepas ha revelado una riqueza excepcional de clústeres de genes biosintéticos, confirmándolas como candidatas prioritarias para la búsqueda de nuevos antimicrobianos [16, 17]. Esta trayectoria de siete años de exploración científica ha sido documentada en revisiones que resumen el esfuerzo y los hallazgos del grupo [11, 18]. En la fase actual (2025), el estudio se centra en el análisis metabolómico de los extractos obtenidos.

El objetivo del presente trabajo es comunicar los avances recientes de la bioprospección de antimicrobianos de actinobacterias en el TEC, así como mostrar el potencial de la investigación en curso para avanzar en el descubrimiento y caracterización de moléculas nuevas.

## Metodología

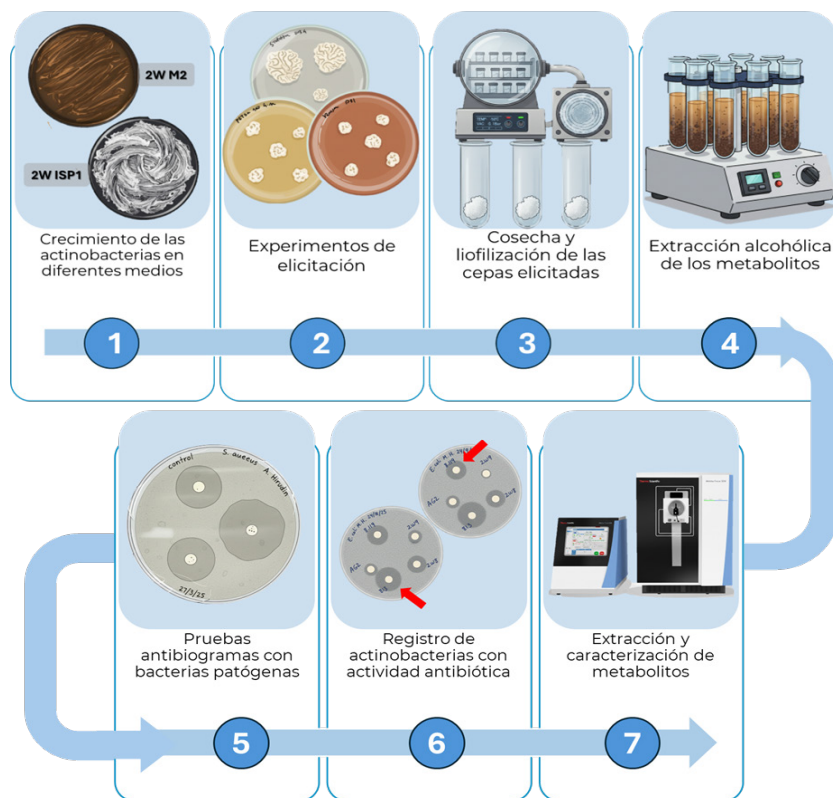
La investigación se desarrolla en tres fases principales: primero, se cultivan las bacterias bajo diferentes condiciones y con compuestos que estimulan la producción de moléculas bioactivas. Luego, se obtienen los extractos y se prueban frente a bacterias patógenas para identificar aquellas con mayor capacidad antibacteriana. Finalmente, los extractos se analizan con espectrometría de masas, lo que permite identificar los compuestos (Figura 2). Los pasos generales que se siguen son:

**Cultivo y Elicitación:** Se cultivan 12 cepas seleccionadas bajo diferentes condiciones nutricionales y con cuatro moléculas elicitoras para estimular la producción de metabolitos secundarios, seguido de la cosecha y liofilización de biomasa.

**Extracción y Bioensayos:** Se obtienen extractos crudos con solventes orgánicos, los cuales son evaluados frente a bacterias patógenas mediante antibiogramas. Esto permite evaluar la actividad antibiótica.

**Análisis Metabolómico:** Los extractos activos se analizan mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS). El uso de redes moleculares y herramientas bioinformáticas permite la anotación y potencial identificación de los metabolitos responsables de la actividad biológica.

### Proceso de laboratorio para el descubrimiento de nuevos antibióticos



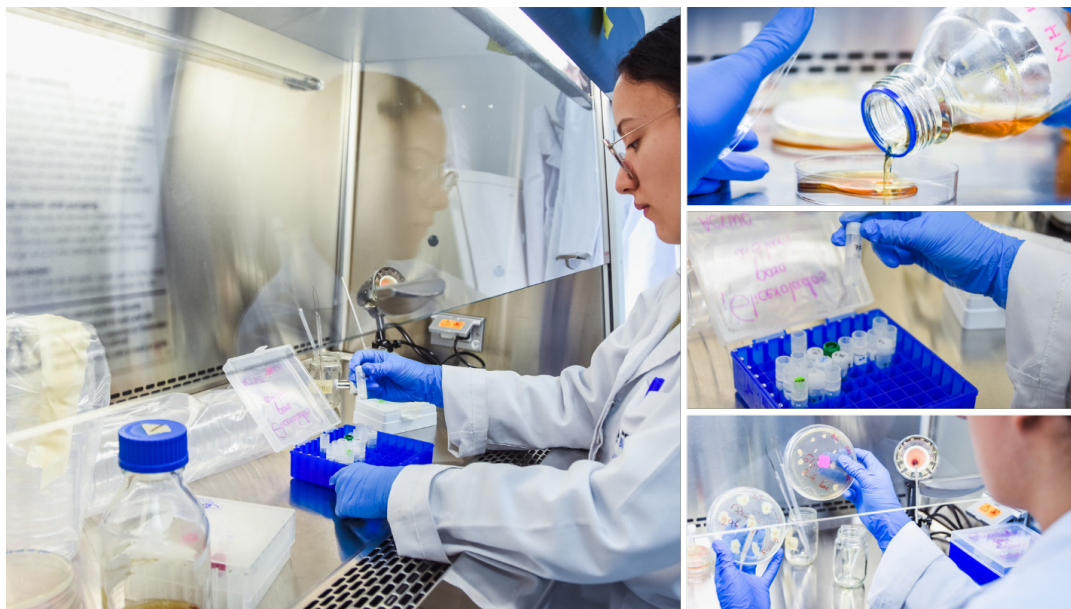
**Figura 2.** Esquema del proceso experimental para el descubrimiento de antibióticos a partir de actinobacterias: (1) crecimiento en diferentes medios de cultivo, (2) experimentos de elicitación, (3) cosecha y liofilización, (4) extracción de metabolitos con acetato de etilo, (5) pruebas de antibiogramas frente a bacterias patógenas, (6) registro de cepas con actividad antibiótica, y (7) extracción y caracterización de metabolitos mediante análisis metabólico de todos los extractos, inclusive los que no muestran actividad antibiótica. **Fuente:** Diseño propio con Ilustraciones generadas a partir de fotografías originales de laboratorio con Gemini, 2025.

## Resultados y discusión

Aunque el proyecto se encuentra en ejecución, se han logrado avances significativos en el cultivo y extracción de metabolitos, con un 70% de avance global. El esquema de trabajo metodológico se ha optimizado para lograr procesar todas las pruebas estipuladas (Figura 3).

Tras completar la fase de crecimiento y elicitación de las cepas seleccionadas, los análisis revelan una notable diversidad de metabolitos, algunos con actividad antibacteriana comprobada en laboratorio. Las cepas codificadas como 8F, 6U y 6M han presentado altos porcentajes de inhibición en pruebas de crecimiento bacteriano, lo que evidencia su potencial para producir compuestos naturales con efecto antimicrobiano.

Hasta el momento se han realizado un total de 1342 pruebas, con un 14% de resultados positivos, la mayor actividad se registra frente a *E. coli* y *Bacillus thuringiensis* (Fig. 4.a). Aunque representa una fracción limitada, confirma la presencia de cepas con capacidad bioactiva. Los géneros *Saccharopolyspora* sp. y *Pseudonocardia* sp. registran los promedios más altos de actividad, seguidos de *Streptomyces* sp (Fig. 4.b). Este patrón evidencia la riqueza metabólica del grupo y su potencial como fuente natural de nuevos agentes antimicrobianos.

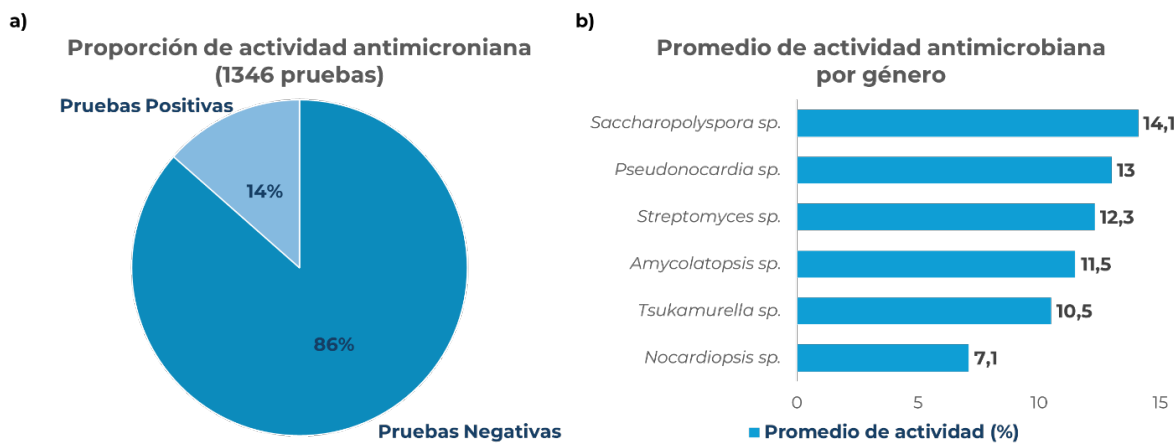


**Figura 3.** Fotografía del trabajo realizado por Eunice Córdoba Fernández, estudiante de la carrera de Ingeniería en Biotecnología y asistentes de Investigación en el Laboratorio de Bacteriología del Centro de Investigación en Biotecnología del TEC. Las actinobacterias se trabajan en cámara de bioseguridad donde no se contaminan. Las cepas se preservan crioconservadas y se activan nuevamente en diferentes fases del estudio. Fotografías por Ruth Garita Flores.

Los resultados obtenidos, con un 14% de extractos activos, adquieren mayor relevancia al contrastarlos con el panorama histórico de la bioprospección. Los métodos tradicionales de screening aleatorio en microbios del suelo tienen una tasa de éxito abismalmente baja, estimada en menos del 1% [5, 13]. Este alto fracaso no se debe a la falta de compuestos en la naturaleza, sino a nuestra incapacidad para cultivar la mayoría de los microorganismos (el “microbioma oscuro”) y a la repetición constante de descubrir las mismas moléculas. En este contexto, nuestro enfoque, dirigido a un nicho ecológico específico y utilizando elicitores para activar rutas metabólicas silenciosas, demuestra ser una buena estrategia. La alta actividad de géneros como *Saccharopolyspora* y *Pseudonocardia*, menos explorados que *Streptomyces*, evidencia que desviar los esfuerzos hacia simbioses de insectos es una apuesta valiosa para escapar del ciclo de redescubrimiento [9, 14, 19]. Este potencial se corrobora a nivel genético, ya que análisis genómicos de cepas aisladas en este proyecto, como *Tsukamurella* sp., han confirmado la presencia de una gran diversidad de grupos de genes encargados de fabricar moléculas bioactivas (clústeres biosintéticos), muchos de ellos putativamente novedosos [15,16].

La verdadera disrupción en el campo va más allá de encontrar actividad antimicrobiana en las muestras del laboratorio; reside en nuestra capacidad para predecir y descifrar el potencial oculto de los microbios. Aquí es donde la genómica y las herramientas de análisis computacional e inteligencia artificial (IA) ayudan a predecir moléculas nuevas. Mientras nuestro proyecto avanza hacia la caracterización molecular con LC-HRMS, el estado del arte global ya está utilizando algoritmos de *machine learning* entrenados con miles de compuestos conocidos. Por ejemplo, además de la búsqueda en bases de datos de espectros de masa para la potencial identificación de compuestos, el flujo de trabajo aplicado en este proyecto involucra el uso de árboles de fragmentación para predecir una huella molecular de los metabolitos desconocidos mediante *machine learning*, que a su vez se utiliza para búsqueda en base de datos como PubChem [20]. El uso de estas IAs puede analizar secuencias genéticas de actinobacterias para predecir no solo si un conjunto de genes producirá una molécula novedosa, sino también inferir su estructura tridimensional, como hemos reportado previamente [14,17]. Esto significa que, en el futuro, podremos priorizar en el laboratorio solo los candidatos que de acuerdo a los análisis computacionales sean los más prometedores, pasando de un screening aleatorio a un diseño inteligente que ahorre tiempo y recursos. Este enfoque, complementado con técnicas de

biología sintética para producir los compuestos en organismos llamados biofábricas, no solo aumenta la eficiencia, sino que también democratiza el acceso a la biodiversidad [17]. Así, la bioprospección está evolucionando de una disciplina puramente experimental a una ciencia híbrida, computacional y predictiva, que combina el poder de la evolución natural, reflejado en nuestras avispas, con la precisión de los algoritmos, para impulsar la lucha contra las infecciones.



**Figura 4.** Resultados generales preliminares de la actividad antimicrobiana de los extractos de actinobacterias aisladas de avispas sociales costarricenses de la tribu Epiponini. Las pruebas incluyen extractos de bacterias cultivadas en medio IMA con y sin elicitores. **a)** Proporción total de actividad antimicrobiana detectada. **b)** Promedio de actividad antimicrobiana por género de actinobacteria.

## Conclusiones

Los hallazgos obtenidos hasta el momento en este estudio refuerzan el valor de las actinobacterias asociadas a insectos sociales como una fuente prometedora en la búsqueda de nuevas soluciones antimicrobianas. La identificación de cepas con actividad antibacteriana relevante, así como su potencial biosintético demostrado mediante análisis genómicos y metabolómicos, evidencia que los microorganismos simbiotes de especies nativas representan un recurso de alto valor para el desarrollo de futuros antibióticos.

En este contexto, la biodiversidad microbiana asociada a la fauna costarricense —particularmente en hábitats poco explorados como los nidos de avispas sociales— representa un reservorio genético de enorme importancia científica. Esta riqueza, sin embargo, ha sido históricamente subexplorada en comparación con otras fuentes más tradicionales de bioprospección, como los suelos o ambientes acuáticos. La prospección sistemática de estos microbiomas asociados a organismos silvestres permitirá ampliar el espectro de compuestos bioactivos disponibles y nos invita a reconsiderar el potencial de nuestra propia biodiversidad como un activo estratégico para la ciencia y la salud pública. En un momento histórico marcado por el agotamiento de las fuentes clásicas de antibióticos y el crecimiento de la resistencia microbiana, esta visión resulta particularmente relevante.

Asimismo, el presente trabajo demuestra que es posible integrar metodologías experimentales con herramientas de análisis computacional para acelerar y racionalizar el proceso de descubrimiento. Este enfoque multidisciplinario refuerza la necesidad de consolidar capacidades científicas locales que permitan aprovechar de forma sostenible y ética los recursos genéticos del país.

## Bibliografía

- [1] J. O'Neill, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. UK Government & Wellcome Trust, 2016.
- [2] C. L. Ventola, "The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats," *P & T*, vol. 40, no. 4, pp. 277–283, 2015.
- [3] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), *The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020*. Rome, Italy, 2016.
- [4] J. Berdy, "Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading," *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 65, pp. 385–395, 2012.
- [5] K. Lewis, "The science of antibiotic discovery," *Cell*, vol. 181, no. 1, pp. 29–45, 2020.
- [6] O. Genilloud, "Actinomycetes: still a source of novel antibiotics," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 34, no. 10, pp. 1203–1232, 2017.
- [7] L. Katz and R. H. Baltz, "Natural product discovery: past, present, and future," *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 43, pp. 155–176, 2016.
- [8] A. V. Santos *et al.*, "Occurrence of the antibiotic producing bacterium *Burkholderia* sp. in colonies of the leaf-cutting ant *Atta sexdens rubropilosa*," *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 239, no. 2, pp. 319–323, 2004.
- [9] M. Kamjam, P. Sivalingam, Z. Deng, and K. Hong, "Deep sea actinomycetes and their secondary metabolites," *Front. Microbiol.*, vol. 8, p. 760, 2017.
- [10] M. Poulsen *et al.*, "Complementary symbiont contributions to plant decomposition in a fungus-farming termite," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (PNAS)*, vol. 108, no. 34, pp. 14533–14538, 2011.
- [11] L. Chavarría-Pizarro and K. Núñez-Montero, "Los insectos como aliados de la biotecnología: siete años de exploración en avispas sociales para la búsqueda de nuevos compuestos antibióticos," *Tecnol. Marcha*, vol. 37, Esp., pp. 90–99, 2024.
- [12] L. Chavarría-Pizarro, W. Rivera-Méndez, and W. Watson-Guido, *Evaluación de microorganismos con actividad antimicrobiana asociados a adultos de avispas sociales (Hymenoptera: Vespidae; Polistinae, Epiponini)*. Informe Final de Proyecto, Instituto Tecnológico de Costa Rica, 2018. [En línea]. Disponible en: <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/14960>
- [13] M. Gutiérrez-Araya, K. Núñez-Montero, J. Pizarro-Cerdá, and L. Chavarría-Pizarro, "Draft genome sequences of *Saccharopolyspora* sp. strains and *Streptomyces* sp. strains, isolated from social wasps (Vespidae; Polistinae: Epiponini)," *Microbiol. Resour. Announc.*, vol. 11, no. 1, e00935-21, 2022.
- [14] D. Rojas-Villalta, K. Núñez-Montero, J. Pizarro-Cerdá, and L. Chavarría-Pizarro, "Draft genome sequences of *Tsukamurella* sp. 8F and 8J strains isolated from social wasps (Vespidae; Polistinae: Epiponini)," *Microbiol. Resour. Announc.*, vol. 12, e00237-23, 2023.
- [15] D. Rojas-Villalta, K. Núñez-Montero, and L. Chavarría-Pizarro, "Social wasp-associated *Tsukamurella* sp. strains showed promising biosynthetic and bioactive potential for discovery of novel compounds," *Sci. Rep.*, vol. 14, p. 21118, 2024.
- [16] O. Genilloud, "Mining actinomycetes for novel antibiotics in the omics era: Are we ready to exploit their potential?," *Antibiotics*, vol. 7, no. 4, p. 85, 2018.
- [17] B. Matarrita-Carranza *et al.*, "*Streptomyces* sp. M54: an actinobacteria associated with a neotropical social wasp with high potential for antibiotic production," *Antonie van Leeuwenhoek*, vol. 114, no. 4, pp. 79-98, 2021.
- [18] L. Chavarría-Pizarro, K. Núñez-Montero, M. Gutiérrez-Araya, W. Watson-Guido, W. Rivera-Méndez, and J. Pizarro-Cerdá, "Novel strains of Actinobacteria associated with neotropical social wasps (Vespidae; Polistinae, Epiponini) with antimicrobial potential for natural product discovery," *FEMS Microbes*, vol. 5, xtae005, 2024.
- [19] Parra J, Beaton A, Seipke RF, Wilkinson B, Hutchings MI, Duncan KR. Antibiotics from rare actinomycetes, beyond the genus *Streptomyces*. *Curr Opin Microbiol.* 2023;76:102385.
- [20] Ludwig M, Fleischauer M, Dührkop K, Hoffmann MA, Böcker S. De novo molecular formula annotation and structure elucidation using SIRIUS 4. In: *Computational Methods and Data Analysis for Metabolomics*. 2020. p. 185–207

## Sobre los autores

### **Mariángel Murillo-Campos**

Ingeniera en Biotecnología, Estudiante del Licenciatura en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica.

### **Francinie Murillo-Vega**

Ingeniera en Biotecnología, profesora e investigadora, labora par la Escuela de Biología del Instituto Tecnológico de Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0002-2751-8390>

### **Jonathan Parra-Villalobos**

Doctor en Farmacia y Ciencias Biomédicas, Profesor de la Facultad de Farmacia e Investigador para el Centro de Investigaciones en Productos Naturales (CIPRONA). **Universidad de Costa Rica, Costa Rica**  
<https://orcid.org/0000-0001-7273-0406>

### **Kattia Núñez-Montero**

Doctora en Microbiología Agrícola, directora de Doctorados, Universidad Autónoma de Chile. Docente e Investigadora de la Facultad de Ciencias de la Salud e Instituto de Ciencias Aplicadas, Universidad Autónoma de Chile. <https://orcid.org/0000-0002-8629-5107>

### **Laura Chavarría-Pizarro**

PhD. en Biología con énfasis en Entomología, profesora e investigadora, labora par la Escuela de Biología del Instituto Tecnológico de Costa Rica. <https://orcid.org/0000-0002-7630-1104>