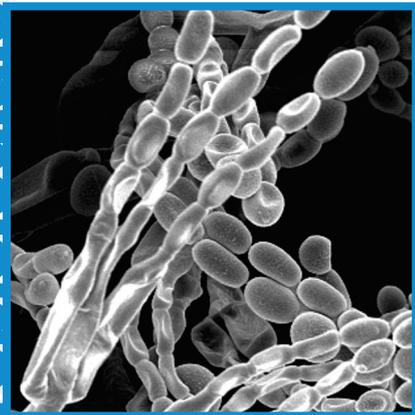
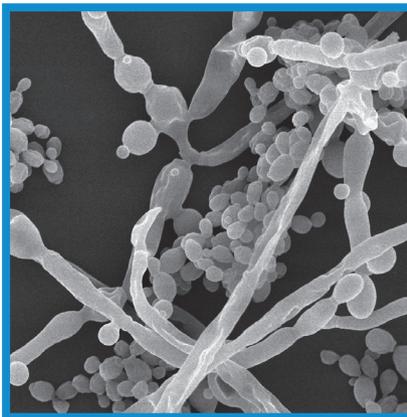
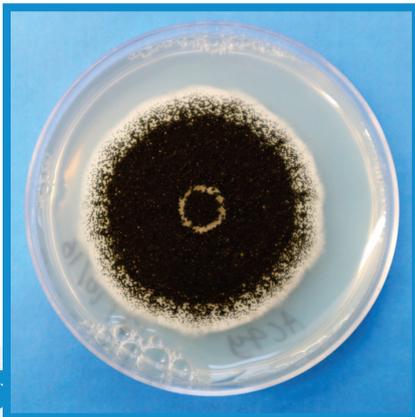


# SEM@foro

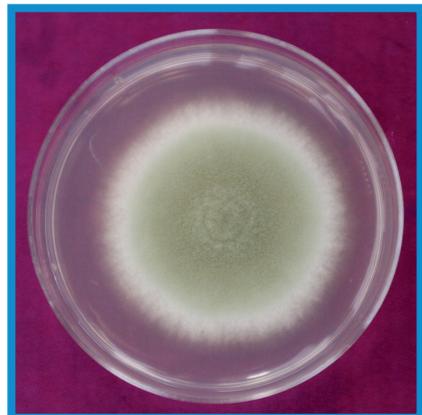
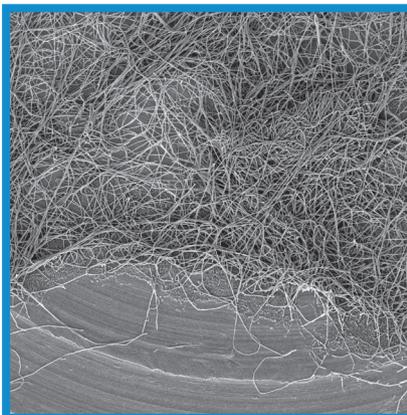
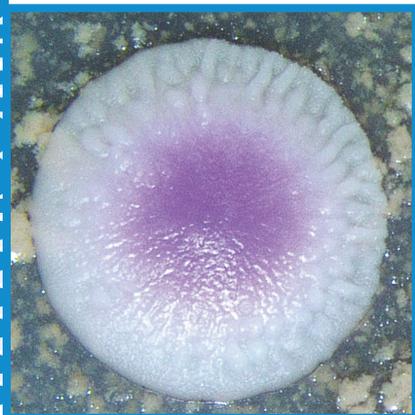
Revista de la Sociedad Española de Microbiología

JUNIO 2019

N.º 67



## HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS



LA POSVERDAD EN LA CIENCIA

## Presidente

Antonio Ventosa Uvero

Dpto. Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Sevilla.  
C/ Prof. García González, 2. 41012 Sevilla.  
ventosa@us.es

## Vice-Presidente

Rafael Giraldo Suárez

Laboratorio de Amiloides Bacterianos Sintéticos  
Departamento de Biotecnología Microbiana  
Centro Nacional de Biotecnología. CNB-CSIC  
C/ Darwin nº 3, 28049 Madrid  
rgiraldo@cnb.csic.es

## Secretario

Juan Alfonso Ayala Serrano

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.  
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.  
C/ Nicolás Cabrera, 1. 28043 Madrid.  
jayala@cbm.csic.es

## Tesorero

Victor Jiménez Cid

Dpto. Microbiología II. Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid.  
vicjcid@ucm.es

## Editores de publicaciones

### International Microbiology

José Berenguer

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.  
Departamento de Biología Molecular.  
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.  
C/ Nicolás Cabrera, 1. 28043 Madrid.  
jberenguer@cbm.uam.es

### SEM@foro

Manuel Sánchez Angulo

Departamento de Producción Vegetal y Microbiología.  
Universidad Miguel Hernández.  
03202 Elche (Alicante).  
m.sanchez@umh.es

### NoticiaSEM

Inmaculada Llamas Company

Departamento de Microbiología.  
Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.  
Campus de Cartuja. 18071 Granada.  
illamas@ugr.es

### Directora de la Colección Española de Cultivos Tipo

Rosa Aznar Novella

Dpto. Microbiología y Ecología.  
Facultat de Ciències Biològiques. Univ. de València.  
C/ Dr. Moliner 50. 46100 Burjassot (València).  
rosa.aznar@uv.es

### Responsable Cursos de Formación Continua on-line

Diego Alejandro Moreno Gómez

Universidad Politécnica de Madrid.  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales.  
José Gutiérrez Abascal, 2. E-28006 Madrid.  
diego.moreno@upm.es

## Vocales

M<sup>a</sup> José Figueras Salvat

Unitat de Biologia i Microbiologia. Facultat de Medicina i  
Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.  
C/ Sant Llorenç, 21. E-43201 Reus (Tarragona).  
mariajose.figueras@urv.cat

Inés Arana Basabe

Dpto. de Inmunología, Microbiología y Parasitología.  
Facultad de Ciencias y Tecnología.  
Universidad del País Vasco (UPV/EHU).  
C/ Barrio Sarriena s/n. E-48940 Leioa (Bizkaia).  
ines.arana@ehu.es

Montserrat Llagostera Casas

Dpto. de Genètica i Microbiologia. Universitat Autònoma  
de Barcelona. Cerdanyola del Vallès. 08193 Barcelona.  
montserrat.llagostera@uab.cat

Ignacio Belda Aguilar

Departamento de Microbiología III.  
Facultad de Biología. Universidad Complutense  
de Madrid. 28040 Madrid.  
ignaciobelda@ucm.es

## Presidentes de Grupos

### Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación

Ana M. García Ruiz

Universidad Politécnica de Madrid.  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales.  
C/ José Gutiérrez Abascal, 2 - 28006 Madrid.  
ana.garcia.ruiz@upm.es

### Hongos Filamentosos y Levaduras (Micología)

Humberto Martín Brieva

Dpto. Microbiología II. Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense.  
Pza. Ramón y Cajal s/n. 28040 Madrid.  
humberto@ucm.es

### Biología de Microorganismos Patógenos

Ángel Domínguez Olavarrí

Departamento de Microbiología y Genética.  
Universidad de Salamanca. 37007 Salamanca.  
ado@usal.es

### Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana

José Antonio Gil Santos

Dpto. Biología Molecular. Facultad Biología.  
Universidad de León. 24004 León.  
jose.a.gil@unileon.es

### Microbiología de los Alimentos

Gonzalo García de Fernando Minguillón

Dpto. Nutrición, Bromatología y Tecnología  
de los Alimentos, Facultad de Veterinaria, UCM.  
Avda. Puerta de Hierro s/n. 28040 Madrid.  
e-mail: mingui@vet.ucm.es

### Microbiología Molecular

Adela González de la Campa

CSIC-ISCIII, Centro Nacional de Microbiología.  
Cta. Pozuelo km. 2. 28220 Majadahonda (Madrid)  
agcampa@isciii.es

### Microbiología del Medio Acuático

Alicia Estévez Toranzo

Departamento de Microbiología.  
Facultad de Biología / CIBUS.  
Universidad de Santiago de Compostela.  
Campus Universitario Sur, s/n.  
15782 Santiago de Compostela - (A Coruña).  
alicia.estevez.toranzo@usc.es

### Microbiología de Plantas

Emilia López Solanilla

Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP).  
Dpto Biotecnología-Biología Vegetal. ETSIAAB.  
Campus Montegancedo  
Universidad Politécnica de Madrid  
28223 Pozuelo de Alarcón  
emilia.lopez@upm.es

### Protistología

Ana Martín González

Dpto. Microbiología III. Facultad de Biología.  
Universidad Complutense.  
C/ José Antonio Novais, 2. 28040 Madrid.  
anamarti@bio.ucm.es

### Taxonomía, Filogenia y Diversidad

Jesús López Romalde

Dpto. Microbiología y Parasitología.  
Facultad de Farmacia, Univ. de Santiago de Compostela.  
15706 Santiago de Compostela (A Coruña).  
jesus.romalde@usc.es

### Docencia y Difusión de la Microbiología

Inés Arana Basabe

Dpto. de Inmunología, Microbiología y Parasitología.  
Facultad de Ciencias y Tecnología.  
Universidad del País Vasco (UPV/EHU).  
C/ Barrio Sarriena s/n. E-48940 Leioa (Bizkaia).  
ines.arana@ehu.es

**SEM@foro** es una publicación semestral de la **Sociedad Española de Microbiología (SEM)**

Director: **Manuel Sánchez Angulo**. E-mail: [m.sanchez@umh.es](mailto:m.sanchez@umh.es).

Co-editor de la Sección de Hongos Filamentosos y Levaduras: **Humberto Martín Brieva**

Webmaster de la SEM: **Jordi Urmeneta Masó**. E-mail: [jurmeneta@ub.edu](mailto:jurmeneta@ub.edu). Departamento de Microbiología. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Avda. Diagonal, 645. E-08028 Barcelona.

La SEM y el Director no comparten necesariamente las opiniones que puedan aparecer en artículos, informaciones o cartas enviados por los socios, ni se responsabilizan de su veracidad.

ISSN: 2254-4399

Depósito Legal: M-12838-2013

Maquetación e Impresión: **Diseño y Control Gráfico, S.L.**. Tel.: 91 731 05 13.

E-mail: [info.dcg@design2aa.com](mailto:info.dcg@design2aa.com) • [www.design-2aa.com](http://www.design-2aa.com)

[www.semicobiologia.org/sec/SEM@FORO](http://www.semicobiologia.org/sec/SEM@FORO)

# SUMARIO

SEM@FORO

NUM. 67 | JUNIO 2019



Collage realizado a partir de las imágenes de los diferentes artículos de los miembros del Grupo de Hongos Filamentosos y Levaduras.

Visite la página web de la SEM:  
[www.sem@microbiologia.org](http://www.sem@microbiologia.org)  
Encontrará información actualizada sobre congresos, reuniones, cursos y becas

## Socios protectores de la SEM:

Francisco Soria Melguizo, S.A.



Fundación Medina



Para solicitar más información, inscripciones o publicidad, diríjase a la Secretaría de la

**Sociedad Española de Microbiología**

CIB-CSIC

c/ Ramiro de Maeztu, 9

28040-Madrid

Tel.: 686716508

[secretaria.sem@sem@microbiologia.org](mailto:secretaria.sem@sem@microbiologia.org)

## NOTA DEL PRESIDENTE

Antonio Ventosa ..... 2

## NUESTROS GRUPOS

Informes de los grupos especializados ..... 3

## ARTÍCULOS

La posverdad en la ciencia ..... 5

Alertas sanitarias y alarma social: científicos, organismos públicos y medios de comunicación ..... 9

Cómics y resistencia a los antibióticos: *Surgeon X* ..... 14

## REUNIONES Y CONGRESOS

Métodos Rápidos y Automatización en Microbiología Alimentaria ..... 15

La Red Española de Microorganismos, REDESMI, ya cuenta con 40 colecciones..... 17

## INTERNATIONAL MICROBIOLOGY

*International Microbiology* ..... 18

## ESPECIAL HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS

Grupo especializado de Hongos Filamentosos y Levaduras:

40 años del grupo de "Micología" de la SEM ..... 19

Laboratorio de patógenos fúngicos postcosecha y alterantes de alimentos (IATA-CSIC) ..... 20

CCCCC Group: Ciclinas, CDK's, Ciclo Celular, Cáncer..... 23

Candidiasis y otras infecciones humanas asociadas a biopelículas microbianas (GIC 15/78 IT 990-16) ..... 25

Microbiología Aplicada y Biotecnología de Hongos ..... 28

Fungal and Bacterial Biomimics Research Group ..... 32

Interacción microorganismo hospedador. Proyecto Proteoma Humano ..... 34

*Trichoderma*: investigación básica y aplicada en la agricultura ..... 37

Grupo de Genómica y Biotecnología Molecular de Hongos ..... 39

Grupo de Inmunología de las Infecciones Fúngicas ..... 41

Micología Molecular en la Universidad de Castilla-La Mancha: la pared celular de *Candida* como diana para el desarrollo de nuevas estrategias antifúngicas..... 43

Homeostasis iónica en levaduras y hongos filamentosos. Aplicaciones biotecnológicas y agrícolas..... 45

La colección de hongos de la Fundación MEDINA fuente de diversidad química con gran potencial para el descubrimiento de nuevos fármacos

y otras aplicaciones biotecnológicas ..... 47

Unidad de Micología de Reus (Universitat Rovira i Virgili)..... 49

## ENTREVISTA JISEM

Carlos y Juana María Gancedo. Consejos para jóvenes microbiólogos ..... 54

## NUESTRA CIENCIA

..... 57

## TESIS

Resúmenes de tesis doctorales ..... 66

## LIBROS

Vacunando. ¡Dos siglos y sumando! ..... 67

Acto de presentación del libro *Microbiología esencial* ..... 67

# Nota del Presidente

Antonio Ventosa

*Presidente de la SEM*



La publicación de este número de SEM@foro coincidirá con la celebración del XXVII Congreso Nacional de Microbiología en Málaga, nuestra actividad más relevante durante el presente año 2019. Todavía permanece en nuestra memoria el excelente congreso anterior, celebrado en Valencia hace dos años, que organizamos conjuntamente con la Federación Europea de Sociedades de Microbiología (FEMS), como 7th Congress of European Microbiologists-26th Congress of the Spanish Society for Microbiology. Recuperamos la dinámica habitual de nuestros congresos nacionales, si bien en esta ocasión hemos tenido muy en cuenta la experiencia organizativa que supuso el congreso conjunto con FEMS. El programa científico de este XXVII Congreso Nacional de Microbiología es excelente y ha supuesto un enorme esfuerzo del Comité Organizador y Científico del Congreso, de los miembros de la Junta Directiva de la SEM, así como de las propuestas recibidas de los socios de la SEM directamente o a través de los grupos especializados. El congreso comenzará y finalizará con sendas conferencias inaugural y de clausura impartidas, respectivamente, por Francis Martínez Mojica y José Luis Balcázar, reciente Premio Jaime Ferrán de Microbiología. Además de los 10 simposios y de las sesiones de pósters, en este congreso tendremos la oportunidad de disfrutar de un elevado número de comunicaciones orales, agrupadas en 12 sesiones relacionadas con las distintas áreas de la Microbiología, que serán presentadas mayoritariamente por jóvenes investigadores, así como de otras sesiones de divulgación o presentación de libros, etc. Se ha puesto el mayor empeño en que las temáticas de las

sesiones sean lo más amplias y transversales posibles, sobre temas de máxima actualidad, impartidas por ponentes de primer nivel tanto nacionales como internacionales. En el tiempo libre podremos visitar la bella ciudad de Málaga y la organización ha previsto un magnífico programa social complementario al científico, que nos permita el intercambio de ideas, colaboraciones, etc... Confiamos que el congreso resulte atractivo para nuestros socios y que la participación de los microbiólogos españoles sea muy satisfactoria y redunde en el éxito de nuestro congreso nacional, que por primera vez se celebra en Málaga.

Durante el congreso tendremos la oportunidad de celebrar nuestra Asamblea Ordinaria anual de socios, en la que se informará acerca de la marcha de la Sociedad, actividades realizadas por la misma y por sus grupos especializados y de la saneada situación económica de la SEM, gracias a algunas actuaciones recientes que han permitido que nuestra economía vaya por buen camino. También tendremos la oportunidad de conocer las inquietudes y propuestas de los socios con respecto al futuro de la Sociedad.

Además de la Asamblea Ordinaria deberemos celebrar una Asamblea Extraordinaria, según la normativa en vigor, para aprobar formalmente el cambio de sede social, que como ya informamos en el anterior número de SEM@foro se realizó a finales del pasado año 2018, y que ha supuesto un ahorro económico y la vuelta a un centro del CSIC, el Centro de Investigaciones Biológicas, en la calle Ramiro de Maeztu 9 de Madrid.

Este número de SEM@foro está dedicado al grupo de Hongos Filamentosos y Levaduras, que precisamente este año cumple su 40 aniversario, desde su creación en 1979. Con tal motivo se incluye una nota de su actual presidente, Humberto Martín Brieve, así como artículos sobre algunos de los actuales excelentes grupos que integran dicho Grupo Especializado, y que son un buen ejemplo del nivel científico de nuestros investigadores en diferentes áreas de la Microbiología en España. Además, también incluye las habituales secciones de noticias y actividades recientes en el ámbito de los grupos e investigadores de nuestra Sociedad, artículos de interés y una interesante entrevista a Carlos y Juana María Gancedo.

Y para terminar, me gustaría recordar a todos nuestros socios que tanto SEM@foro como nuestro boletín mensual NoticiaSEM constituyen dos vehículos de información y difusión que están a disposición de los socios. Os animo a contribuir con vuestras aportaciones en el ámbito de vuestra especialización y noticias de interés para los socios y que tengáis siempre presente que ambas publicaciones son foros abiertos y a disposición vuestra. Tanto Manuel Sánchez Angulo (m.sanchez@umh.es) como Inmaculada Llamas (illamas@ugr.es), editores de SEM@foro y de NoticiaSEM, respectivamente, están a vuestra entera disposición y recibirán con agrado vuestras contribuciones.

Recibe un cordial saludo,

Antonio Ventosa  
Presidente de la SEM

## MICROBIOLOGÍA MOLECULAR



**Adela González de la Campa**  
*Presidenta del Grupo*

Durante el mes de noviembre de 2018 se celebraron elecciones para la renovación de la Junta Directiva. En las mismas participaron 91 de los 333 miembros del grupo (un 27,33%) que ratificaron la siguiente candidatura:

Presidenta: Adela González de la Campa (CSIC-ISCI, Centro Nacional de Microbiología, Madrid). Vicepresidenta: Alicia M. Muro Pastor (CSIC-Univ. de Sevilla, Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis, Sevilla) Tesorera: María Trinidad Gallegos Fernández (CSIC, Estación Experimental del Zaidín, Granada). Secretario: Francisco Ramos Morales (Univ. de Sevilla, Departamento de Genética). Vocales: Josep Casadesús Pursals (Univ. de Sevilla, Departamento de Genética); José Antonio Escudero García-Calderón (Univ. Complutense, Departamento de Sanidad Animal, Madrid); Bruno González Zorn (Univ. Complutense, Departamento de Sanidad Animal, Madrid); Jesús A. Gonzalo Asensio (Univ. de Zaragoza, Departamento Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública); Alejandro Mira Obrador (Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Fundación FISABIO, Valencia); Alejandro Toledo Arana (CSIC-UPNA-Gob. de Navarra, Instituto de Agrobiotecnología, Pamplona).

Como nueva Presidenta, quería agradecer a los miembros de la Junta Directiva saliente y en especial a su Presidente, Bruno González Zorn, su excelente labor. También quiero agradecer a todos los nuevos miembros de la Junta su ilusión y disposición para formar parte de este proyecto. Intentaremos mantener el nivel científico del grupo y también la buena relación personal.

También quería agradecer el excelente trabajo de los organizadores de la XII Reunión del Grupo (José Antonio Ainsa, Rosa Bolea, María F. Fillat, Jesús Gonzalo y Carlos Martín), celebrada en Zaragoza los días 6-8 de septiembre de 2018. En dicha reunión, en la que participaron 120 científicos se presentaron 50 comunicaciones y 100 pósters.

Finalmente, en la Asamblea del Grupo que se celebró en Zaragoza acordamos que nuestra próxima reunión (XIII) tendrá lugar en Granada en septiembre de 2020 y estará organizada por Mari Trini Gallegos, Maximino Manzanera y Silvia Marqués.

## BIODETERIORO, BIODEGRADACIÓN Y BIORREMEDIACIÓN



**Ana M García**  
*Presidenta del Grupo*

Gracias al éxito de la primera edición del International Meeting on New Strategies in Bioremediation Processes (BioRemid2017) organizado por nuestro Grupo hace dos años, este año volverá a celebrarse una segunda edición de este congreso internacional que reúne a científicos y profesionales de la industria para compartir las últimas novedades sobre aspectos relacionados con la biorremediación de ambientes contaminados por contaminantes emergentes y prioritarios. En esta ocasión el congreso, BioRemid2019, se celebrará en Oporto (Portugal) el 24 y 25 de octubre de 2019. Gracias a las buenas relaciones con la International Biodeterioration and Biodegradation Society (BBS), las ponencias seleccionadas serán publicadas en un número especial de la revista International Biodeterioration and Biodegradation. Nuestro Grupo también otorgará un premio a la mejor contribución entre las presentadas por jóvenes investigadores.

## MICROBIOLOGÍA DE PLANTAS



**Emilia López Solanilla**  
*Presidenta del Grupo*

Cómo ya se informó recientemente en NoticiasSEM, el grupo de Microbiología de Plantas celebró del 23 al 25 del pasado mes de enero la VIII reunión (MIP-19'), en Osuna (Sevilla). En esta reunión se llevó a cabo el relevo de varios cargos de la Junta Directiva del grupo. En la actualidad la composición de la misma es la siguiente: Emilia López Solanilla (CBGP-UPM) como Presidenta, José Manuel Palacios Albertí (CBGP-UPM-INIA) como Vicepresidente, Diego F. Romero Hinojosa (IHSM-UMA-CSIC) como Secretario, María Trinidad Gallegos Fernández (EZZ) como Tesorera, y Francisco Javier López Baena (US) y Marta Martín Basanta (UAM) como vocales. Nuestro agradecimiento a Nuria Gaju Ricart (UAB) como vocal saliente, y especialmente a quien ha sido nuestro presidente durante los últimos 8 años, Antonio de Vicente Moreno (IHSM-UMA-CSIC).

Gracias a la insuperable labor del comité organizador presidido por Francisco Javier López Baena y José María Vinardell González (US), la reunión celebrada en la Antigua Universidad de Osuna, acogió 107 participantes con 57 comunicaciones. Las comunicaciones, presentadas por estudiantes de doctorado o investigadores junior, reflejaron el buen estado del grupo con aportaciones de un alto nivel científico en aspectos diversos de la Microbiología de Plantas. Las comunicaciones se dividieron fundamentalmente en sesiones relativas a Diversidad y Ecología e Interacciones Microorganismo-Planta. Destacaron las comunicaciones relativas al estudio de consorcios microbianos con potencial en la aplicación para la promoción del crecimiento de las plantas, el control de enfermedades o la fijación de nitrógeno.

Cómo ya se ha informado anteriormente con más detalle (NoticiaSEM, nº127, Febrero 2019), no faltaron las comunicaciones relativas al estudio concreto de factores de patogenicidad o factores relativos al establecimiento de interacciones beneficiosas tanto en bacterias como en hongos.

La IX reunión del grupo, en 2021, será organizada en Madrid por los grupos de Rafael Rivilla y Marta Martín de la UAM junto a Emilia López Solanilla y Pablo Rodríguez Palenzuela de la UPM. Os animamos a todos aquellos que trabajéis en microbiología asociada a plantas a que os unáis al grupo y nos acompañéis en nuestra próxima reunión.

### MICROBIOLOGÍA DEL MEDIO ACUÁTICO



Alicia Estévez Toranzo  
Presidenta del Grupo

Entre los meses de marzo y abril ha tenido lugar la renovación parcial de la Junta Directiva del Grupo Especializado en Microbiología del Medio Acuático de la SEM en los cargos de Vicepresidente, Secretario y cuatro Vocalías. La única candidatura fue la presentada por la propia Junta Directiva del Grupo en la cual dos de los integrantes renovaban sus cargos (Rosa M<sup>a</sup> Pinó Solé como Vicepresidenta y M<sup>a</sup> Teresa Pérez Nieto como Vocal). Las votaciones tuvieron lugar "on-line" gracias a la colaboración de Jordi Urmeneta (webmaster de la SEM).

Han participado 67 de los 198 miembros del Grupo lo que supone un 33,84% de participación. Los resultados individuales han sido: Vicepresidenta: Rosa M<sup>a</sup> Pintó Solé, 63 votos; Secretario: Manuel L. Lemos Ramos, 60 votos; Vocales: Inmaculada Llamas Company, 57 votos; M<sup>a</sup> Teresa Pérez Nieto, 55 votos;

Esther García Rosado, 54 votos y M<sup>a</sup> del Rocío Pérez Recuerda, 50 votos.

La Junta Directiva felicita a todos los candidatos entrantes y expresa su agradecimiento a los miembros salientes por la labor realizada durante su mandato.

### PROTISTOLOGÍA



Ana Martín González  
Presidenta del Grupo

Del 28 de julio al 2 de agosto de 2019, tendrá lugar nuestro Congreso más importante de la especialidad: el *VIII European Congress of Protistology*, que como el anterior, se celebrará conjuntamente con el *International Society of Protistologists Join Meeting* en Roma. El VIII ECOP-ISOP *Join Meeting* incluye cinco Sesiones Plenarias, dedicadas a temas de gran actualidad como son: Los Microeucariotas de los microbiomas de animales y plantas y sus funciones, Determinación de la forma y tamaño en protistas, Estrategias de adaptación de Dinoflagelados causantes de afloramientos a aguas salobres, Simbiosis en Protistas y por último, Las OTUs como medida de diversidad específica. Además, a lo largo de estos días, se desarrollaran 12 Symposia diferentes, centrados en aspectos biotecnológicos (Producción de sustancias bioactivas), sanitarios (*Waterborne infectious diseases*, infecciones emergentes), interacciones microbianas (Hospedador-parásito, simbiosis mutualistas, patógeno-vector), Multicelularidad en protistas y sistemática (*Metabarcoding*), entre otros temas. El programa se completa con dos sesiones temáticas, dedicadas principalmente a metodologías o herramientas genéticas para el estudio de protistas y el análisis de su diversidad. Desde aquí os animo a asistir a este Congreso, que

promete ser de gran interés y relevancia en el ámbito de la Protistología

### TAXONOMÍA, FILOGENIA Y DIVERSIDAD



Jesús López Romalde  
Presidente del Grupo

A finales del año 2018 correspondía la renovación parcial de la Junta Directiva del Grupo Especializado en Taxonomía, Filogenia y Biodiversidad de la SEM en los cargos de Vicepresidente, Secretario y dos vocalías. El calendario electoral se ha desarrollado durante los meses de enero y febrero de 2019. Una vez finalizado el período de votación electrónica y realizado el escrutinio, se procedió el día 26 de febrero a la proclamación de los resultados y candidatos electos.

Se registró una participación del 38,32%, lo que supone un pequeño descenso con respecto a las elecciones anteriores. La única candidatura fue la presentada por la propia Junta Directiva del grupo, que incluía la renovación de tres de los cargos, concretamente de Vicepresidente, Secretario y una Vocalía, y la inclusión de la Dra. Martha Trujillo en sustitución del Dr. José Luis Copa Patiño que finalizaba su segundo mandato. La votación a cada uno de los cargos se realizó de modo independiente. Los resultados escrutados son los siguientes: Vicepresidente: David Ruiz Arahal, 40 votos; Secretaria: Cristina Sánchez-Porro Álvarez, 39 votos; Vocalías: Martha E. Trujillo Toledo, 40 votos y Margarita Gomila Ribas, 39 votos.

En nombre de la Junta Directiva, felicitar a todos los candidatos y expresar nuestro agradecimiento a todos los participantes en el proceso electoral, así como a Jordi Urmeneta (webmaster de la SEM) su inestimable colaboración para el desarrollo de la votación "on-line".

# La posverdad en la ciencia

Enrique J. de la Rosa

Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC

*Vivimos en una sociedad profundamente dependiente de la ciencia y la tecnología  
y en la que nadie sabe nada de estos temas.  
Ello constituye una fórmula segura para el desastre.*

Carl Sagan

Los investigadores de cualquier campo – hoy nos ocupamos de la Microbiología – nos enfrentamos, normalmente con una buena dosis de entusiasmo y curiosidad, al reto de desentrañar los enigmas de la naturaleza y, también, de la sociedad. Nuestro primer propósito es, sin duda alguna, el conocer. De esta forma, movidos principalmente por la curiosidad y las ganas de saber, elaboramos y confrontamos hipótesis, y vamos aportando evidencias que permiten explicar lo que observamos, así como predecir su comportamiento en otras condiciones. El sistema académico, tanto en su vertiente de docencia universitaria como en la investigadora, se enfrenta de manera estructurada a dicho reto, proporcionando los conocimientos necesarios y cultivando el pensamiento crítico. Esas son las herramientas que permiten a los especialistas de cada campo avanzar en el conocimiento y la comprensión del mundo que nos rodea. Y, así, contribuir al progreso. La investigación en Microbiología es en buena parte responsable del aumento de la calidad de vida de la sociedad. A modo de ejemplo sirvan la potabilización del agua y las medidas de higiene en todos los ámbitos, el desarrollo de los antibióticos y las vacunas, etc. Pero los investigadores en Microbiología aún tienen grandes retos por delante: las enfermedades desatendidas del Tercer Mundo, las crecientes resistencias a los antibióticos, el desarrollo de la biotecnología, etc.

Pero hay otro reto del que quizás no seamos tan conscientes los investigadores y docentes. Y, por tanto, no lo estamos abordando de forma tan efectiva como la

formación académica y la investigación. Me refiero a la transferencia a la sociedad del conocimiento que generamos y de sus posibles aplicaciones. No es un reto menor, ni una ocupación secundaria de docentes e investigadores. De hecho, en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO del año 2005, que, me atrevo a aventurar, es desconocida por la mayoría de mis colegas, se recoge en su artículo 15: “Los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto...”. Todo derecho implica un deber y, por tanto, los docentes e investigadores debemos interiorizar que, como tales, tenemos una “responsabilidad social”. Dicha responsabilidad no acaba en formar a futuros profesionales, profesores e investigadores, ni en generar y difundir nuevo conocimiento en forma de publicaciones. Tenemos, además, que transferirlo más allá del ambiente académico. El no hacerlo no es solo desatender una responsabilidad, sino que, por desgracia, pone en peligro los avances logrados. En la actual sociedad hiperconectada, los bulos corren más deprisa que el conocimiento riguroso. Enfermedades que habían sido prácticamente erradicadas reaparecen por el descenso de la cobertura vacunal; infecciones curables son tratadas con supuestos remedios sin ninguna evidencia científica; hay medios de comunicación que dan más cancha a charlatanes que a especialistas. Y, lo más grave, todas estas prácticas pseudocientíficas no solo socavan la base racional y científica de la sociedad, sino que también causan muertes.

Por ello, iniciativas como la del grupo de Docencia y Difusión de la Microbiología de la Sociedad Española de Microbiología son tan necesarias y valiosas. En su IV Reunión Nacional pusimos en común estrategias, iniciativas, técnicas y experiencias de docencia de la Microbiología a los más pequeños, en los que hay que sembrar el espíritu crítico y la vocación investigadora, así como de divulgación a diversos tipos de público y en diferentes formatos. Una contribución muy importante para concienciarnos de la importancia de enfrentarnos al reto de la divulgación y para dar herramientas a colegas e investigadores en formación.

En consonancia con el escenario que acabo de plantear, llevo ya varios años intentando explicar “Lo que es Ciencia y lo que no lo es” en charlas divulgativas. No es un tema trivial; y menos en el mundo actual con acceso a multitud de fuentes de información o, en muchos casos, de desinformación. Cualquier persona, independientemente de su grado de conocimiento, puede encontrar un gran número de artículos opinando sobre cualquier tema en internet. También los medios clásicos (revistas, periódicos, televisión, radio) presentan opiniones variadas sobre temas científicos y tecnológicos, a veces con muy poco o ningún rigor. Mi intención al dar la charla a estudiantes de secundaria y bachillerato en institutos, o al público en general en ciclos como “Ciencia en Pangea”, “Ciencia con chocolate”, “A Pint of Science”, “Ciencia de Tomo y Lomo”, etc., es facilitarles algunas herramientas para que puedan juzgar por sí mismos si la

**Muere en Italia un niño con otitis tratado con homeopatía en lugar de antibióticos**

• La infección llegó al cerebro

**Los científicos y médicos españoles se unen para exigir leyes contra las pseudociencias**

El presidente de la COSCE afirma que "lo que no esté contrastado científicamente no debe estar en las farmacias"

**España cuatriplica en 2017 sus casos de sarampión, uno de ellos mortal**

Situación preocupante en Europa: los afectados por su mortalidad se triplicaron durante el año pasado

SALUD

**Italia prohíbe entrar en las escuelas a los niños sin vacunar**

MOVIMIENTO ANTIVACUNAS

**Un condado de Nueva York prohíbe a niños sin vacunar de sarampión ir a lugares públicos**

La enfermedad se está propagando con rapidez entre la comunidad judía ultraortodoxa de Rockland

**Muere el niño de 6 años de Olot infectado de difteria**

SANIDAD No estaba vacunado

El niño tenía afectadas las funciones renales y cardíacas y renales

La vacuna contra la difteria se encontraba ingresada en la farmacia desde el 30 de mayo

**Europa registra el brote más letal de sarampión en dos décadas**

SARAMPIÓN

En 2017 se han registrado tantos muertos, 69, como en los 17 años anteriores

**Ni a sus hijos ni a sus perros: el nuevo peligro del movimiento antivacunas son las mascotas**

ENTENDIMIENTO

El movimiento antivacunas ya se ha detectado en países como España y puede impulsar el auge de enfermedades zoonóticas

información recibida estaba, o no, basada en evidencias.

También busco, en un proceso de reflexión conjunto con la audiencia, entender por qué nuestra sociedad está resultando tan susceptible a los bulos que circulan. Quizás una primera conclusión sería que no es que ahora seamos más crédulos, sino que por las redes sociales actuales los bulos circulan de forma más dinámica y llegan a más personas que la información veraz. Ello constituye un motivo muy relevante para que los investigadores nos impliquemos en hacer llegar formación e información rigurosa a la sociedad.

Como los científicos bien sabemos —o deberíamos saber—, una condición muy importante para encontrar una solución a un problema es entender el problema. Se dan ciertamente casos de serendipia, pero no es lo más habitual. Y la popularización de la palabra 'posverdad' me ayudó no solo a comprender el problema, sino, espero, a explicarlo más claramente, pues en los últimos años todos hemos oído esa palabra. Quizás

no estemos del todo seguros de lo que significa exactamente, pero sabemos que se ha utilizado en circunstancias sociopolíticas complicadas, donde han existido manipulaciones, cuyas consecuencias no son fáciles de entender. Me refiero, en concreto, a la campaña presidencial de Donald Trump y a la campaña a favor de la salida del Reino Unido de la Unión Europea.

Una buena estrategia cuando tenemos dudas sobre el significado de una palabra es acudir al diccionario. La Real Academia Española define 'posverdad' como "la distorsión deliberada de una realidad, que manipula creencias y emociones con el fin de influir en la opinión pública y en actitudes sociales". Por su parte, la Fundéu hace referencia a "las circunstancias en las que los hechos objetivos influyen menos a la hora de modelar la opinión pública que los llamamientos a la emoción y a la creencia personal". El artículo de la Wikipedia al respecto también es muy ilustrativo. Ambas definiciones hacen hincapié en las creencias y las emociones. Pero me gusta más la de la Fundéu. Por una parte,

habla de "hechos objetivos", a mi gusto más descriptivo que el término 'realidad', y que casa mejor con las evidencias que anteriormente he remarcado que hay que buscar en cualquier información. Pero, sobre todo, porque habla de "circunstancias". ¡Eso es, precisamente, lo que habría que entender para lograr combatir el problema al que nos enfrentamos! Pero vayamos por partes: ¿Se da la posverdad en la ciencia? Y si se da, ¿es un problema relevante? ¿Se confirman los malos augurios de Carl Sagan?

Este artículo es el resumen de la charla que di en una reunión sobre divulgación y docencia organizada por la Sociedad Española de Microbiología. Por ello, los ejemplos están relacionados con el ámbito de la microbiología: las vacunas, los antibióticos, las infecciones por virus, etc., son temas en discusión en las redes sociales. Hay ejemplos en todos los campos, pero aquí nos centraremos en los arriba mencionados.

Las vacunas representan, probablemente, el caso donde mejor se visualiza el significado

de posverdad en ciencia: emoción y creencia frente a evidencias. Las vacunas son medicamentos. Eso significa que han sido sometidas a ensayos clínicos, y que los han tenido que superar antes de su comercialización. Los ensayos clínicos determinan la toxicidad y la eficacia de la sustancia estudiada. Y solo se permite la comercialización de aquellos productos que presentan una clara eficacia frente a los efectos secundarios. Claro que las vacunas, como cualquier medicamento, tienen efectos indeseados, pero su beneficio supera largamente dichos efectos. Por ello, han servido para hacer desaparecer una enfermedad de la faz de la tierra, la viruela, y están a punto de lograrlo con la polio. Además, han hecho que nos olvidemos de enfermedades como la difteria, el sarampión y alguna otra. Pero muchos padres están más preocupados por los efectos secundarios que ocasionalmente observan en sus hijos tras una inmunización, que por la gravedad de enfermedades que ya no conocen. Hay libros, artículos en revistas, y multitud de páginas web que apelan al miedo de algunos padres con titulares del estilo “las vacunas no son ni eficaces ni seguras”. Un fuerte llamamiento a la emoción que pasa por encima de todas las evidencias que proporcionan los ensayos clínicos. Por desgracia, al disminuir la cobertura vacunal, esto es la proporción de personas vacunadas, reaparecen las infecciones, algunas de las cuales son mortales. Por ello, nos encontramos noticias del estilo “muere el niño de seis años de Olot infectado de difteria”, que no estaba vacunado, o los múltiples casos de sarampión en Europa con resultado de varias muertes.

También proliferan en internet las recomendaciones sobre remedios alternativos a la medicina basada en la evidencia, muchas veces disfrazados del nombre de “medicina complementaria”. Pero otras veces reivindicaban sin pudor eficacia terapéutica, a pesar de no haber sido sometidos a ensayos clínicos: “la homeopatía es eficaz para prevenir y tratar infecciones de repetición (garganta, oídos, ginecológicas, urinarias, etc.)”. Y hay gente que decide tratarse de esa manera. Desgraciadamente, la consecuencia de esa mala decisión también llega a las noticias: “Muere en Italia un niño con otitis tratado con homeopatía en lugar de antibióticos”. Un desgraciado ejemplo del desastre al que se refería Carl Sagan. Aunque la muerte de un

solo niño es ya, por sí misma, injustificable, la magnitud del problema se vislumbra mejor en un estudio realizado en el Hospital Niño Jesús de Madrid: el 55 % de los padres creen en la homeopatía infantil. De nuevo creencias y emociones frente a la evidencia de los ensayos clínicos.

Los virus emergentes, como el del Ébola, son un campo abonado para la ‘posverdad’. El brote de ébola de 2014 a 2016 no solo fue anormalmente intenso, con más de 25.000 contagiados y 10.000 fallecidos en África, sino que a Europa llegaron algunos repatriados infectados e, incluso, una auxiliar de enfermería se contagió en España. No había vacunas ni tratamiento disponible, sólo protocolos de actuación para evitar el contagio y mantener en las mejores condiciones a los infectados. Sin embargo, era fácil encontrar en internet la solución, el suplemento mineral milagroso (MMS, en inglés), con instrucciones para comprarlo y para administrarlo: “El MMS consta de dos componentes abundantes y baratos: clorito sódico, diluido en agua al 28 %, y un ácido débil (ácido cítrico, vinagre, limón). Al combinarlos en proporciones muy pequeñas, empezando con una gota de cada componente, se forma un gas llamado el dióxido de cloro. Se le añade agua o zumo de manzana sin vitamina C (debilita el efecto del MMS) y se ingiere”. No contentos con curar el ébola, también recomendaban el MMS para cáncer, gripes de todo tipo, diabetes, artritis, malaria, psoriasis, hepatitis A, B y C, párkinson, trastorno con déficit de atención, depresión, inflamación, ansiedad, asma y todas las enfermedades producidas por bacterias, virus, hongos, parásitos y otros microorganismos.

De los ejemplos presentados, al menos yo deduzco que la ‘posverdad’ se ha instalado en la percepción social de la ciencia. Así que tenemos que hacer un esfuerzo para entender las circunstancias que la favorecen, además de “bajar de nuestra torre de marfil” y divulgar el conocimiento y el pensamiento crítico. En junio de 2017, la periodista y escritora Rosa Montero publicó en *El País Semanal* un artículo titulado “Consumidores engañados y cautivos”, adjetivos que, en general, cualquiera podríamos temer que se nos aplicaran dadas las argucias de la publicidad. El artículo parecía ir en el sentido de denunciarlo hasta que, en mi percepción, repentinamen-

te cambió de línea argumental y se arrancó con la pregunta “¿No les choca la repentina obsesión científica que le ha entrado a nuestra, en general, acientífica sociedad para denunciar la homeopatía?” Yo tengo a Rosa Montero como una persona sensible y sensata. Además de llevarme un tremendo disgusto, me cuestioné qué estamos haciendo mal los científicos –y no solo nosotros– para que salga un artículo así en un gran medio de difusión. Y qué podemos hacer para evitar el desastre al que se refería Carl Sagan, del cual he dado algunos ejemplos. Porque es imposible que una persona, independientemente de su grado de formación, tenga suficientes conocimientos de microbiología, bioquímica, farmacología, física, química, ciencias sociales, etc., para saber qué está fundamentado en evidencias científicas y qué no lo está. La clave, de nuevo, nos la dio Carl Sagan: “La Ciencia es más que un simple conjunto de conocimientos: es una manera de pensar”. Más que difundir el conocimiento, que también, debemos fomentar el pensamiento crítico. Y debemos exigirselo a los que nos gobiernan.

He hablado anteriormente de ensayos clínicos para comprobar la seguridad y la eficacia de un medicamento. Los ensayos clínicos son un proceso regulado por agencias gubernamentales, que supervisan el trabajo de la industria farmacéutica, así como los estudios científicos y médicos de potenciales nuevos medicamentos. Hay una fase de estudios preclínicos en animales, y tres o cuatro fases de estudios clínicos en personas. Entre fase y fase, las agencias reguladoras estudian los datos presentados antes de autorizar la siguiente fase. Se estudia en primer lugar la seguridad del fármaco, seguida de su eficacia tras una administración tolerable. Se incrementa paulatinamente el número de personas implicadas en el ensayo, buscando posibles efectos secundarios de muy baja frecuencia. Es un proceso costoso en tiempo y en dinero, lo que explica en parte el coste de los medicamentos. El resultado final del sistema de ensayos clínicos son los medicamentos a los que tenemos acceso y que constituyen un pilar fundamental de la medicina basada en la evidencia. Se podrían dar cientos ejemplos puntuales y, también, algunos de medicamentos que han tenido que ser retirados del mercado, gracias al propio seguimiento al que obligan las agencias reguladoras.

Pero me gusta más dar una visión global de la mejora de la salud pública. A mediados del siglo XX enfermaban en España entre 1.000 y 2.000 niños al año de poliomielitis parálisis. Además de las graves secuelas, varios cientos de niños morían cada año. En el año 1963 se introdujo en España la vacuna de la polio. Ya en el año 64 y posteriores hubo menos de 200 casos, siendo el último caso registrado en 1979. ¿Funcionan o no funcionan las vacunas? A principios del siglo XX moría en España un niño de cada seis, menor de cinco años. A finales del siglo XX se había reducido a uno de cada 400. A ello habían contribuido varios factores. La higiene y potabilización del agua, la mejor nutrición y acceso a alimentos variados, la extensión del sistema sanitario, pero también las vacunas, los antibióticos, los medicamentos en general. ¿Funciona o no funciona la medicina basada en la evidencia?

Creo que la respuesta a mi pregunta anterior es que sí: la medicina basada en la evidencia sí funciona. Así que hagámonos la misma pregunta sobre los remedios alternativos: ¿Funciona o no funciona la acupuntura, la homeopatía, la reflexología, la hidroterapia la quiropraxia, el reiki, etc.? En la mayoría de los casos no se han realizado ensayos clínicos que permitan tener una evidencia de que su efectividad esté por encima del efecto placebo. Y cuando se han realizado ensayos clínicos, los datos de efectividad son comparables al efecto placebo. Así que vamos a discutir sobre el efecto placebo. Pero antes quiero volver al artículo de Rosa Montero, en el cual reivindica, respecto a los remedios homeopáticos, "aunque sólo fuera por el efecto placebo, servirían sin riesgo para mejorar la salud."

Debo reconocer que he encontrado la misma confusión en algunos colegas científicos: la duda de si el efecto placebo cura o no cura. La medicina basada en la evidencia se toma muy en serio el efecto placebo. De hecho, el ensayo clínico tradicional se realiza a doble ciego frente al placebo. Esto significa que ni el médico ni el paciente saben qué producto se está administrando: si el fármaco experimental, o el placebo. El placebo es una administración en todo similar a la del fármaco pero que no contiene principio activo. Es un control

necesario basado en que la mente humana puede responder percibiendo una mejora. Para la mejor comprensión del efecto placebo voy a poner dos ejemplos documentados en artículos científicos.

El primero es sobre pacientes con un fuerte dolor de espalda. El dolor es muy difícil de categorizar objetivamente y, quizás por ello, es el síntoma que mejor responde al efecto placebo. A los pacientes con un fuerte dolor de espalda se les realizó una resonancia magnética funcional para ver la activación de áreas cerebrales relacionadas con el dolor. Una vez acomodados en el aparato de resonancia, se les aplicó suero salino (placebo) o un analgésico fuerte. En pacientes que reportaron atenuación del dolor, tanto con el placebo como con el analgésico, se observó activación de áreas cerebrales similares, algunas de ellas relacionadas con el dolor. Efectivamente, el placebo activa nuestro cerebro y puede reducir la percepción del dolor. Pero, ¿se puede decir que cura?

Para contestar esta pregunta necesitamos una dolencia que combine la percepción subjetiva personal con un parámetro medible objetivamente. Y, para ello, se realizó un estudio sobre pacientes con un ataque de asma; será el segundo ejemplo que describa.

A un conjunto de pacientes que acudieron a su médico con un ataque de asma, se les dividió en cuatro grupos. A los pacientes del primero se les trató con el clásico broncodilatador. A los del segundo se les dio el inhalador, pero relleno de suero salino como placebo. Los del tercer grupo fueron tratados con acupuntura, pero sin seguir las reglas de la medicina tradicional china. Por último, los pacientes del cuarto grupo fueron remitidos a casa sin tratamiento. A la semana volvieron a consulta y los pacientes de los tres primeros grupos (broncodilatador, placebo o acupuntura) reportaron una mejora significativa en el 50 % de los casos, mientras que en el grupo no tratado sólo fue el 20 %. Obviamente con estos datos podríamos pensar que el placebo cura. Como había anticipado, en este caso se determinó un parámetro objetivo: el volumen espiratorio forzado. Se mide expulsando todo el aire de los pulmones a través de un tubo

tras haber realizado una inspiración forzada. Se lo habían medido a todos los pacientes el día de la primera visita, y se les volvió a medir en la segunda. Los pacientes del primer grupo, tratados con el broncodilatador, habían incrementado significativamente su volumen espiratorio forzado. Por el contrario, en ninguno de los tres otros grupos había mejora significativa, independientemente de su percepción subjetiva. Es decir, el placebo nos puede hacer sentirnos mejor, pero no nos cura.

No quiero acabar sin hacer referencia a un grave problema. La percepción social, hemos visto, puede depender de emociones y creencias. Pero también puede ser confundida por nuestros gobernantes y nuestros legisladores. Hay varias directivas de la Unión Europea que en poco ayudan a la prevalencia de la evidencia: una es la directiva que reconoce como medicamento a los productos homeopáticos que, recordemos, están eximidos de realizar ensayos clínicos para demostrar su seguridad y eficacia; y otra, la directiva de la Unión Europea que se marca, como fin último, el total reemplazo de los animales de experimentación. Recordemos que los animales son esenciales para la fase preclínica de los ensayos de nuevos medicamentos, así como en muchos de los estudios previos en laboratorio.

A pesar del espectacular avance de la medicina, aún son más enfermedades las que no tienen tratamiento que las que lo tienen. ¿Podremos avanzar en la mejora de la salud global con la competencia desleal de remedios que no tienen que probar nada, y con las normas que cada vez hacen más difícil la investigación biomédica?

Para la charla en la que se basa este artículo pedían tres mensajes para llevar a casa. Me parece interesante acabar con ellos:

- La posverdad infecta la ciencia con manipulaciones y creencias.
- Divulgación y pensamiento crítico son los tratamientos a aplicar.
- El pensamiento crítico hace mejores ciudadanos, con más exigencia sobre nuestros políticos.

# Alertas sanitarias y alarma social: científicos, organismos públicos y medios de comunicación

José Manuel Echevarría

Profesor Honorífico, Universidad Complutense de Madrid. Comendador de la Orden Civil de Sanidad.

## 1. INTRODUCCIÓN

En el año 1962, el hoy desaparecido Hospital Nacional de Enfermedades Infecciosas (por muchas décadas Hospital del Rey de Madrid y actualmente Hospital Carlos III de la Comunidad de Madrid) registró un brote nosocomial de viruela que se originó en un caso importado de África, contabilizó 21 casos, y causó cinco muertes. El doctor Florencio Pérez Gallardo, fundador años después del Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitarias de Majadahonda, hoy Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (NÁJERA, 2006), aisló entonces, en los laboratorios de la Escuela Nacional de Sanidad y usando huevos de gallina embrionados, las que fueron las únicas cepas de virus de la viruela aisladas jamás en España. Transcurridos ya entonces 14 años desde la eliminación de la enfermedad en nuestro país, las características de la España de la época mantuvieron a la población general muy al margen de los graves riesgos sanitarios que entrañó aquel brote. Hoy en día, un episodio como ese desataría, probablemente, una alarma social cercana al pánico.

Entre los años 1976 y 2016, período en el que quien escribe estas líneas trabajó como virólogo en la institución, el CNM se involucró en la gestión de no menos de 14 situaciones de alerta sanitaria de trascendencia mediática en las que se sospechó, y mayoritariamente confirmó, una etiología vírica (Tabla I). En las páginas que siguen se analizarán las circunstancias de la comunicación que concurren en algunas de ellas para tratar de extraer conclusiones útiles con vistas al futuro, al tiempo que para explicar los avances logrados en ese sentido en España de entonces a hoy.

## 2. INCOMUNICACIÓN + INCOMPETENCIA. LA GESTIÓN DEL SÍNDROME TÓXICO

En el mes de mayo de 1981, una parte del territorio español se vio afectado por un brote epidémico de lo que inicialmente se consideró una neumonía atípica grave de origen infeccioso. El brote se cuantificó finalmente en más de 20.000 casos y en 330 fallecimientos, todo ello en el breve espacio

de tiempo de, aproximadamente, un mes (SEGURA & OÑORBE, 2006). Es bien sabido que se trató en realidad de una intoxicación alimentaria causada por un aceite de colza producido para uso industrial, fraudulentamente derivado hacia el consumo humano, y comercializado de forma ilegal. La neumonía atípica no era tal sino edema agudo de pulmón, y los casos cesaron cuando el producto se localizó y retiró. El tóxico responsable de la enfermedad nunca pudo ser identificado con

**Tabla I.** Principales alertas sanitarias con repercusión mediática atendidas por el CNM entre 1976 y 2016. Se destacan en azul oscuro las tres alertas sanitarias que se analizan en este artículo.

Año	Alerta sanitaria (ámbito)	Agente causal
1976	Gripe porcina (global)	Re-emergencia VI A/H1N1
1981	Neumonía atípica grave (nacional)	Aceite tóxico
1980-1990	SIDA (global)	VIH-1
1993	Hepatitis vírica (global)	VHC (hemoderivado contaminado)
1996	Neumonía atípica grave (Alcalá de Henares)	<i>Legionella pneumophila</i>
1998	Hepatitis vírica en cirugía (Valencia)	VHC (anestesiista portador)
1999	Rabia en murciélagos (Sevilla)	EBLV-1
2003	Neumonía atípica grave (global)	SARS CoV
2006	Gripe aviar (global)	VI A/H5N1
2009	Gripe pandémica (global)	Cepa VI A/H1N1 "nueva"
2012	Neumonía atípica grave (global)	MERS CoV
2013	Rabia canina (Castilla la Mancha, Aragón, Cataluña)	RBV (importación a península)
2014	Fiebre hemorrágica (Madrid)	Virus Ebola (salida de África)
2016	Fiebre hemorrágica (nacional)	CCHFV

VI A/H1N1: Virus de la gripe A, tipo H1N1

VIH-1: Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

VHC: Virus de Hepatitis C

EBLV-1: *Lyssavirus* de murciélago europeo tipo 1

SARS CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo

VI A/H5N1: Virus de la gripe A, tipo H5N1

MERS CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente medio

RBV: Virus de la rabia

CCHFV: Virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo

precisión, y los delincuentes responsables de aquel desastre fueron juzgados y condenados por su delito. Toca ahora, por mi parte, juzgar las circunstancias de la comunicación en los sucesos de aquel aciago mes de mayo que como joven virólogo del CNM me tocaron, por suerte o por desgracia, vivir como profesional en vivo y en directo.

A medida que avanzó el brote, los laboratorios del CNM se vieron literalmente inundados de muestras clínicas (biopsias, necropsias y sueros) enviadas desde los hospitales para realizar estudios de diagnóstico etiológico, y los virus se hallaban en el punto de mira. Considérese que en 1981 no había otra cosa para ese fin que el cultivo celular, lo que permitirá calibrar bien la situación que se vivió allí a quien conozca esa herramienta. La presión de los medios de comunicación sobre el Ministro de Sanidad (a la sazón el señor Sancho Rof, doctor en Ciencias Físicas) era enorme y sostenida, y en esas circunstancias se filtró desde el CNM, de alguna manera, algo que nunca pasó para nosotros de débil sospecha y que muy pronto se descartó: el agente etiológico podía ser el microorganismo *Mycoplasma pneumoniae*. Así, el diario El País informaba en su número del 14 de mayo que, según Sanidad, el “microplasma pneumoniae” (sic) era el posible causante de la epidemia de neumonía atípica, a la par que recogía la frase con la que el Ministro quiso tranquilizar a la población: “Se trata de un bichito que si se cae al suelo se mata”. Lógicamente, la información hubo de ser desmentida muy poco después. Los profesionales a cargo del estudio del brote nunca supimos de dónde partió la filtración ni que mente preclara puso en boca del doctor Rof aquella célebre frase.

Descartado pues el “microplasma”, la cosa empeoró, no obstante, solo cinco días después. Así, el mismo periódico (entonces casi emperador de la comunicación escrita en la nueva España democrática) decía en titular que “La enfermedad se transmite por vía digestiva, según las investigaciones del doctor Muro”. El periodista Fernando Granda informaba a continuación que la enfermedad estaba causada por la “*laborella*”, una bacteria nueva para la ciencia descubierta por el doctor Muro que infectaba a “perros, roedores, pájaros, gallinas y plantas” además de a los seres humanos, y que alcanzaba a

las personas a través de la vía digestiva. Aunque el artículo señalaba a las hortalizas como principales vehículos de la infección (los fruteros pagaron muy cara esta precisión en los siguientes días), en no pocos lugares se desató una campaña espontánea de eliminación de reservorios en la que algunos ciudadanos se dieron, escopeta en mano, al sacrificio indiscriminado de perros callejeros, gorriones, y cualquier otra forma de fauna urbana de pluma o pelo allí donde se dejase ver. El ya anciano (y tal vez senil) doctor Muro era, ni más ni menos, que médico del Cuerpo de Sanidad Nacional y Director del Hospital del Rey, y accedió con su historia a los medios de comunicación sin sufrir cortapisa alguna. El doctor Muro fue cesado en su cargo y su supuesto hallazgo (jamás lo publicó) fue descalificado, pero aún hoy existen entusiastas de la conspiración que sostienen en Internet que Muro tenía razón, pero que fue silenciado para dejar más tarde paso a la (falsa) conclusión del aceite tóxico.

Pero aún hubo más, porque durante todos esos días los epidemiólogos del Ministerio, ayudados por un joven norteamericano de origen cubano enviado por los CDC (*Centres for Diseases Control*) de Atlanta (todos sospechábamos que era un becario), se lanzaron al campo a buscar correlaciones, y finalmente las encontraron aunque el ciudadano de a pie no llegase a saberlo. De hecho, su informe oficial, que en el CNM sí pudimos conocer, concluía como punto fuerte que se había encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el riesgo de padecer la enfermedad y el hecho de residir en la cercanía de los pinares, lo que parecía revelar la existencia de misteriosos y desconocidos condicionantes eco-ambientales en la epidemia. Por fortuna, el doctor Tabuenca Oliver, director del Hospital del Niño Jesús de Madrid, fue más diligente en sus investigaciones epidemiológicas y señaló al aceite fraudulento como responsable de la enfermedad a principios del mes de junio. El número del 14 de ese mes del diario El País informó en extenso sobre el papel jugado por Tabuenca en la resolución del brote, y proporcionó un dato muy revelador para juzgar el funcionamiento de la comunicación entre científicos y autoridades sanitarias en la época. En lugar de dirigirse al Ministerio de Sanidad, el investigador se fue directamente al Laboratorio Central de Aduanas, con fecha 3 de junio, para decirle

a su director que debían centrarse en aislar un producto tóxico en el aceite que traía bajo el brazo. El propio doctor Manuel Fernández Bolaños, director del organismo, lo reconoció así ante el periódico.

En resumen, la incompetencia de la entonces jovencísima democracia española se sumó a la ausencia total de canales establecidos para la comunicación para hacer del Síndrome Tóxico un paradigma del fracaso en la gestión de una alarma sanitaria, sin duda la más grave e inquietante que yo haya vivido junto con la del SIDA. Los poderes públicos fueron además negligentes en no acertar a prevenir que se consumase aquel fraude alimentario criminal. No obstante, veremos a continuación cómo el principio de prevención puede, mal aplicado, contribuir a desenfocar una situación de alerta sanitaria y a disparar injustificadamente la alarma entre la población.

### 3. EL ABUSO DEL PRINCIPIO DE PREVENCIÓN. LA PANDEMIA GRIPAL DE 2009-10.

En el mes de abril de 2009 (de nuevo la primavera), la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre una epidemia de gripe que se desarrollaba en México con una tasa de letalidad estimada en un 4%, lo que más que duplicaba el límite superior de la letalidad histórica media de esta por lo demás común enfermedad vírica. El día 10 del mes de junio, la OMS elevaba el nivel de alerta de su sistema de vigilancia de la gripe hasta la cota máxima y declaraba una alerta pandémica a escala global a través de su Directora General, la doctora Margaret Chan. Al margen de que el virus responsable del brote epidémico (una cepa nueva de virus gripal tipo A, subtipo H1N1) estuviese circulando en varios continentes a la vez, y de que en el hemisferio norte continuase haciéndolo al filo del final de la primavera, las muertes por gripe en personas jóvenes y previamente sanas constituían un motivo de especial preocupación para la OMS.

No resultaba, sin embargo, posible en aquel mes de abril localizar los datos en los que se basaba esa alta tasa de letalidad. Yo no fui capaz de encontrarlos por mí mismo ni de encontrar a alguien que me los propor-

cionase. Sí encontré con facilidad, algo después, los que proporcionó en abril el Instituto Salvador Zubirán de México DF sobre la base de 1.500 registros, ya que se hizo eco de ellos el diario El Mundo a día dos de mayo. La cifra de letalidad se situaba en esa serie en el 1,2%, entrando plenamente en el intervalo de los datos históricos (0,5-1,5%). Esta cuestión de la letalidad quedó bastante clara ya a fecha 29 de junio sobre la base de los datos que, a iniciativa de la OMS, se generaron en todo el mundo haciendo (o más bien intentando hacer) algo que nunca se había hecho antes: contar los casos de gripe de uno en uno para registrar la totalidad. Sobre más de 70.000 casos contabilizados y seguidos se registraron a esa fecha 311 fallecimientos, lo que situaba la tasa media de letalidad en el 0,44% (máximo de 1,4% en México sobre 8.279 casos; mínimo de 0,02% en Asia sobre 6.079 casos) (Tabla II).

Cabía pues esperar que, tras conocerse esos nuevos datos, la OMS moderase bastante sus mensajes a los medios de comunicación y a la población, porque había generado ya un alto grado de alarma social en las semanas anteriores avisando de lo que podía ser el comienzo de una pandemia de gripe tan grave como la de 1918, también causada por un virus gripal A/H1N1. Sin embargo, el diario El Mundo titulaba su información del día 29 de agosto con la frase “Ataca los pulmones”, y la subtitulaba anunciando que “La OMS advierte de una cepa de gripe más agresiva”. En la información detallada que seguía a continuación, se decía que no habría capacidad para producir las dosis de vacuna que la población mundial iba a necesitar; que la práctica totalidad de los seres humanos eran susceptibles a la enfermedad; y que las mujeres embarazadas eran especialmente susceptibles y podían “incluso morir” a consecuencia de la infección, recogiendo así las declaraciones a los medios de la propia Directora General. No obstante, a 29 de noviembre el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III proporcionaba algunos datos sobre los muertos por gripe contabilizados en España hasta esa fecha. Eran 118 pacientes fallecidos, y solo un 16,4% de ellos carecía en sus antecedentes médicos de todos los factores de riesgo tradicionalmente asociados a una mayor probabilidad de sufrir una gripe letal. Se trataba, por tanto, de 14 pacientes tras más de ocho meses de epidemia.

**Tabla II.** Recuento de casos de gripe, muertes por gripe y tasa de letalidad según los datos recogidos por los sistemas de vigilancia de los países miembros de la OMS a fecha 29 de Junio de 2009 durante la pandemia gripal declarada ese año. Se individualizan los datos de México por ser el país en el que se detectó la epidemia por primera vez.

Región	Casos / Muertes	Letalidad (%)
México	8.279 / 116	1,4
Norteamérica	35.492 / 148	0,42
Centroamérica y Caribe	1.779 / 6	0,34
Sudamérica	8.292 / 32	0,39
África	73 / 0	0
Asia	6.079 / 1	0,02
Oceanía	4.634 / 7	0,15
Europa	6.209 / 1	0,02
Total	70.837 / 311	0,44

Los compañeros del Sistema Español de Vigilancia de la Gripe (SEVG) publicaron más tarde, en el año 2012, todos sus datos sobre el curso de la pandemia de gripe en España (LARRAURI, 2012), lo que permitió contrastar algunas informaciones que recogieron los medios de comunicación durante su transcurso. Así, el diario El País afirmaba en titular a día 9 de noviembre que “España empieza a vivir la verdadera pandemia”, preparando a la población para lo que se avecinaba. En realidad, el SEVG mostró después en su publicación que el pico máximo de incidencia de la epidemia (unos 400 casos por cien mil habitantes) se alcanzó en España un mes antes del titular, y que en el transcurso de ese mes la tasa había descendido ya hasta el bajo nivel registrado en el mes de agosto (unos 100 casos por cien mil habitantes). El brote cesó aquí virtualmente antes de que terminase el mes de enero de 2010.

Las razones técnicas por las que algunos (tal vez muchos) dudamos desde el principio que la política de la OMS estuviese justificada y fuese adecuada no pueden ser expuestas en este artículo por razones obvias de espacio, pero quien tenga interés en conocer las más las encontrará expuestas brevemente en algunas publicaciones con el necesario aporte de bibliografía para justificarlas (ECHEVARRÍA, 2012, 2013, 2014). Aquí solo haré una serie de consideraciones breves que casan con los objetivos de este artículo y que pretenden explicar racionalmente éstas, llamémosles, anoma-

lías de comunicación que he descrito. Son las siguientes:

1. Se filtraron a la prensa durante las primeras semanas unas cifras de letalidad de base desconocida, y no se desmintieron cuando el Instituto Salvador Zubirán facilitó sus primeros datos objetivos y contrastables.
2. Se interpretó la antigenicidad de una cepa A/H1N1 de virus gripal por secuenciación del genoma y análisis mediante modelos predictivos, concluyéndose erróneamente que la inmensa mayoría de la población carecería de inmunidad contra ella. No se esperó a obtener datos experimentales para comunicar esa conclusión.
3. En aplicación del “principio de prevención”, la OMS asumió todos esos datos y emitió mensajes que causaron una gran alarma entre la población, alarma que los hechos demostrarían a la postre injustificada.
4. Una vez que esos hechos comenzaron a perfilarse con claridad (Diciembre 2009 a Enero 2010), no se reconocieron los errores, ni se rectificaron los mensajes, ni se revirtieron las decisiones tomadas. Las rectificaciones se pospusieron al año 2013 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).
5. El comportamiento de los medios de comunicación fue correcto, puesto que sus informaciones se basaron siempre en las declaraciones de las autorida-

des sanitarias, muy en especial las de la OMS.

Es frase muy conocida de un escritor de cuyo nombre no acierto a acordarme que la realidad supera en ocasiones a la ficción. Siendo yo, por pura afición, escritor de literatura de ficción no pude sino ver en todo este asunto un potencial argumento para escribir un *thriller* de ficción científica, una forma divertida de contar las sospechas que me asaltaron durante aquéllos meses sin comprometer (demasiado) mi condición de especialista serio al servicio del Estado. Nació así la novela titulada “¿Alerta pandémica?”, que se publicó en 2011 y es accesible a los interesados (ECHEVARRÍA, 2011). A mí me resultan estimulantes los relatos en los que se reta al lector a distinguir entre la realidad y la ficción, mucho más si su fondo es una epidemia perfectamente creíble en la que los virus no convierten a los seres humanos en *zombies* ni les enajenan la voluntad en favor de los alienígenas invasores. Lo que no pensé al escribir esa novela es que años después asistiría a una alerta sanitaria en mi propio país a la que no dudaría en calificar como una alerta sanitaria de ficción.

#### 4. LA MALA COMUNICACIÓN PRODUCE MONSTRUOS. LA ALERTA SANITARIA POR ÉBOLA DE 2014.

El África Occidental sufrió un gravísimo brote epidémico de fiebre de Ébola entre los años 2013 y 2015. Por primera vez, los casos se contabilizaron en decenas de miles y los muertos en millares (ALVAR *et al*, 2015). Lógicamente, la OMS puso entonces en alerta a los sistemas sanitarios de todo el mundo ante la posible llegada de casos importados y aún no diagnosticados, con el fin de evitar que el virus se expandiese fuera de África. Pero, ¿qué hacer si un cooperante, un médico o un auxiliar sanitario desplazado a la zona para prestar ayuda se infectase y enfermase? La hipotética situación se materializó más temprano que tarde, y a España le tocó responder a esa pregunta en el verano de 2014. Al final, no fueron uno sino dos los enfermos españoles repatriados para recibir atención médica aquí, porque esa fue nuestra respuesta. La atención llegó muy tarde en los dos casos y ambos fallecieron en el Hospital Carlos III de Madrid pocos días des-

pués de su ingreso. La mala suerte (que no otra cosa) quiso, además, que una auxiliar de clínica que participó voluntariamente en la atención de ambos se infectase a partir del segundo. Y no, *Spain is not different*, porque lo mismo sucedió por las mismas fechas en los Estados Unidos, aunque a nosotros nos tocó, por casualidad, el galardón de registrar la primera transmisión de persona a persona documentada fuera de África en toda la historia del Ébola. Así quedará en los libros por siempre jamás.

Afortunadamente, el filovirus de la fiebre de Ébola se transmite muy mal de persona a persona. En África, las transmisiones suceden fundamentalmente durante ciertos rituales funerarios que entrañan en sí mismos un riesgo elevado de infección, y los brotes se amplifican después por transmisiones nosocomiales al personal sanitario a partir de los enfermos ingresados en unos hospitales que, en general, sufren una extrema pobreza de medios (BORCHERT *et al*, 2011). Paradójicamente, pero a la vez lógicamente, los brotes de Ébola han ido creciendo progresivamente en número de casos a medida que las mejoras en las comunicaciones han permitido hospitalizar a enfermos que antaño fallecían, o se recuperaban espontáneamente de su enfermedad, en los remotos lugares cercanos a las selvas en las que se refugia este agente. En realidad, y aunque parezca lo contrario a primera vista, una persona que incubaba la fiebre de Ébola mientras se pasea por una gran ciudad como Madrid no representa un peligro dramático para la población, pero las circunstancias que se dieron en el caso de la auxiliar madrileña, y especialmente las que influyeron negativamente en la comunicación, evitaron que algo bastante sencillo de transmitir y explicar llegase con claridad hasta el ciudadano medio, dando así lugar al comienzo de una auténtica alarma sanitaria de ficción.

Todo empezó con una rueda de prensa ofrecida por la Ministra de Sanidad, señora Ana Mato, el martes 7 de octubre de 2014. Fue el mismo día en el que la portada del diario ABC titulaba: “Ébola. Una sanitaria de Madrid, primera contagiada fuera de África. Claridad y serenidad ante el Ébola”. Por desgracia, los integrantes de aquella rueda de prensa, emitida en directo por todas las cadenas de televisión del país, adolecieron

tanto de falta de serenidad como de claridad, logrando en unos minutos llevar a la calle la desconfianza y la zozobra que, tal vez, ellos mismos sentían por no haberse informado suficientemente bien consultando a sus expertos antes de la comparecencia. Al día siguiente, miércoles, los medios de comunicación ofrecieron a los ciudadanos motivos aún más sólidos para profundizar sus malas sensaciones.

Los sindicatos de profesionales de la salud declararon, contradiciendo a la Ministra, que no se siguieron los protocolos acordados con la OMS para la atención de esos pacientes repatriados y el seguimiento de sus contactos. En realidad, y como pude explicar días después a sus representantes en una larga reunión, sí se siguieron, pero se revelaron inadecuados en algún punto importante con motivo de aquella primera experiencia de campo, porque algo así no había sucedido nunca hasta entonces. Por su parte, los trabajadores del Hospital Carlos III, enzarzados desde hacía meses en una lucha cuerpo a cuerpo con la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, que pretendía transformar el hospital en un centro para enfermos crónicos, le dijeron a los madrileños repetidas veces que su hospital no estaba preparado para proporcionar ese nivel de atención y asumir tal responsabilidad. Considerando que atendían en ese momento a su compañera enferma, la cosa -además de no ser cierta, como demostraron pronto al salvar su vida- era sin duda para inquietarse. Por su parte, “un veterano médico militar español experto en amenazas NBQ” declaró que “Nos hemos traído a España el caso 0. Ya tenemos el caso 1 y está, de momento, sin control”. Añadió para redondear que “El resto es ponerse a rezar”. Jamás llegué a conocer la identidad del “experto”. Pero lo que va mal un miércoles puede perfectamente ir peor un jueves, y fue el jueves cuando apareció “Excalibur” en escena a todo color.

Excalibur era el perro de la auxiliar afectada. Nadie podía asegurar que no se hubiese infectado ni que, aún no enfermado, no pudiera transmitir el virus durante unas semanas, tal vez más, a sus contactos. Simplemente, no había datos fiables, y los pocos datos que había al respecto no hacían sino ahondar las dudas. Además, la cuarentena no era posible, porque requería unas



Las alertas sanitarias, hoy.

condiciones de bioseguridad (para protección de la comunidad y, sobretudo, de sus cuidadores) que no reunía ninguna instalación no ya de España, sino del mundo. Sólo quedaba pues su humanitario sacrificio para salvaguarda de la Salud Pública, pero las organizaciones animalistas no quisieron escucharlo y organizaron (y escenificaron ante las cámaras) la resistencia ante el “asesinato” de Excalibur. Por circunstancias que no detallaré, yo mismo tuve ocasión de explicar todo esto con calma a una dirigente de una de esas organizaciones, creo que la más influyente. No pudo rebatir mis argumentos ni objetar nada, pero al día siguiente su organización siguió difundiendo los mismos mensajes con la colaboración de los medios.

Llegados a este punto, el Gobierno de España decidió poner en marcha una comisión interministerial *ad hoc* para la gestión del problema, y tuvo el buen sentido de dotarla de la ayuda de un comité científico del que formé parte en razón de mi cargo dentro del CNM. Esa comisión celebró su primera reunión en la tarde del viernes 10 de octubre en el Palacio de La Moncloa. Liderados por la Secretaria de Estado de Comunicación, doña Carmen Martínez Castro, los miembros del Comité asumimos de forma ordenada y

sería las diferentes labores de comunicación con los medios y la población, y destacó en ello el director del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, doctor Fernando Simón Soria. Ese organismo del Ministerio de Sanidad se había creado en 2004, y con aquella ocasión demostró que la determinación política, ejercida con seriedad y eficacia, puede dominar perfectamente la debacle informativa en un Estado de Derecho. De recordar los tiempos del Síndrome Tóxico décadas después, pasé en cuestión de días a sentirme ciudadano de un país europeo del siglo XXI. Quiero reconocer aquí que ello fue posible gracias a la inteligencia, la autoridad y la capacidad de liderazgo de doña Soraya Sáenz de Santamaría, Vicepresidenta del Gobierno y Presidenta de la Comisión. Desde entonces, y en parte gracias a su determinación, disfrutamos en España de un esquema claro que regula el flujo de información entre los científicos, los organismos públicos y los medios de comunicación en las alertas sanitarias, un sistema que se ha demostrado eficaz en la gestión de las alertas más recientes debidas a los virus Zika y Crimea Congo, y que la demostrará sin duda en ocasiones futuras si se respeta escrupulosamente su función desde las instancias del poder político. Hago votos porque así sea.

## 5. CONCLUSIONES

Cuando pronuncié la conferencia en la que se basa este texto se me sugirió que redactase tres frases, a modo de tuits, que fijaran en la mente del público las ideas principales de mi charla. Las copio aquí, tal cual las mostré, como conclusiones:

1. La comunicación en salud solo debe correr a cargo de voces competentes y autorizadas.
2. Las crisis sanitarias son a menudo crisis de (des)información / (in)comunicación.
3. Sé siempre (razonablemente) crítico con el mensaje y con el mensajero.

## 6. REFERENCIAS

- ALVAR, J., ECHEVARRÍA, J.M. & GIMÉNEZ, G. Eds. 2015. Ébola: *tan cerca y tan lejos*. Pigmalión Edypro S.L. Madrid.
- BORCHERT, M., MUTYABA, I., VAN KERKHOVE, M., LUTWAMA, J., LUWAGA, H., BISOBORWA, G., *et al.* 2011. Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi district, Uganda: outbreak description and lessons learned. *BMC Infectious Diseases*, 11: 357.
- ECHEVARRÍA, J.M. 2011. ¿Alerta pandémica? Editorial Meteora. Barcelona.
- ECHEVARRÍA, J.M. 2012. Comentario a “La pandemia gripal: ¿y ahora qué?”. *Virología*, 15:18-19.
- ECHEVARRÍA, J.M. 2013. The first influenza pseudopandemic of the 21st century? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31:269-270.
- ECHEVARRÍA, J.M. 2014. Percepciones de los médicos alicantinos sobre la pandemia de gripe de 2009. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32:132-133.
- LARRAURI, A., JIMÉNEZ-JORGE, S., DE MATEO, S., POZO, F., LEDESMA, J., CASAS, I. & THE SPANISH INFLUENZA SURVEILLANCE SYSTEM. 2012. Epidemiology of the 2009 influenza pandemic in Spain. The Spanish Influenza Surveillance System. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30 (Supl 4): 2-9.
- NÁJERA, R. 2006. El Instituto de Salud Carlos III y la sanidad española. Origen de la medicina de laboratorio, de los institutos de Salud Pública y de la investigación sanitaria. *Revista Española de Salud Pública*, 80 (5): 585-604.
- SEGURA A & OÑORBE J. 2006. El síndrome del aceite tóxico. *Revista de Administración Sanitaria*, 4 (4): 599-606.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2013. Pandemic influenza risk management WHO international guidance. URL: [http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/GIP\\_PandemicInfluenzaRiskManagementInterimGuidance\\_Jun2013.pdf](http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/GIP_PandemicInfluenzaRiskManagementInterimGuidance_Jun2013.pdf) (consulta: 23-9-2018).

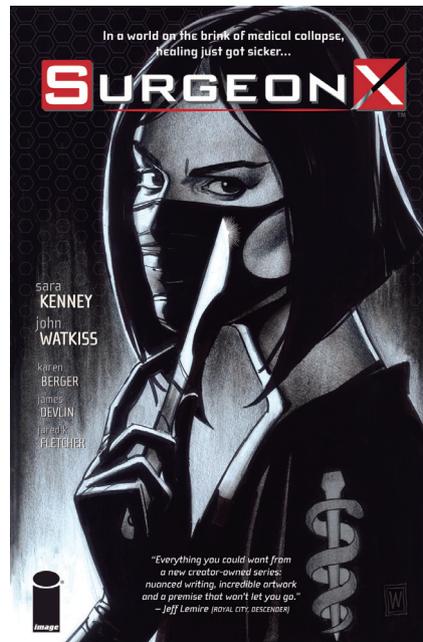
# Cómics y resistencia a los antibióticos: *Surgeon X*

Cristina Moreno Lozano

Medical Anthropology Research Centre (MARC), Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

Digamos que viajamos al 2036 y encontramos un mundo sin antibióticos. ¿Cómo sería la práctica médica en un mundo post-antibiótico? El sugerente cómic *Surgeon X* de Sara Kenney y John Watkiss puede estimular nuestra imaginación en esta dirección. La protagonista, la doctora del *National Health Service* Rosa Scott, nos trae estas historias en un cómic de seis volúmenes, en el que se presenta un mundo distópico, donde el acceso a estos medicamentos está controlado por una nueva ley, introducida por el nuevo partido conservador *Lion Heart*. Bajo el lema “El racionamiento es racional”, la Ley de Conservación de Antibióticos establece que la ración de cada persona se determina en función de su puntuación en el Índice de Contribución a la Productividad (IPC). Los antibióticos, por tanto, sólo están al alcance de algunos. En un escenario de desigualdad y racionamiento, surge un mercado negro de antibióticos, que pretende sobre todo satisfacer las necesidades de aquellos que pueden permitírselo. Al mismo tiempo, surge una clínica clandestina, abastecida por medicamentos ilegales y dirigida por una misteriosa médico, llamada “*Surgeon X*”. Como dice Rosa: “Las circunstancias extremas requieren medicina extrema”. A la Dra. Scott la acompañan además su hermana Martha, profesora de microbiología, su hermano Lewis, que les ayudará a hackear los sistemas clínicos digitales del momento, y otros personajes. Además, a lo largo de la historia, cuestiones de igualdad de género en ciencia y medicina, ideologías políticas o salud mental se enredan con la historia principal de la clínica clandestina.

Los cómics, series y videojuegos con temáticas pandémicas son especialmente



abundantes en la cultura popular occidental actual. La última catástrofe científica o la inevitable próxima pandemia son temas de creciente interés en estas producciones contemporáneas. En estas tramas, a menudo encontramos héroes culturales que salvan la situación, como cirujanos, microbiólogos o epidemiólogos. Protagonistas como la doctora Rosa Scott en *Surgeon X*, o la epidemióloga Erin Mears en la película *Contagion* (2011), son algunos ejemplos de estas heroínas, que no suelen abundar (Lynteris 2016).

También hay que destacar el valor pedagógico de este cómic, sobre todo para aqué-

llos que aspiran a construir puentes entre las ciencias biológicas, la práctica clínica y las ciencias sociales. Con *Surgeon X*, quizás podemos imaginar más fácilmente la implicación social de lo que aprendemos como estudiantes de grado o de postgrado. Los antibióticos son una solución que se ha convertido en problema (Landecker 2016). Se trata de un problema de relevancia ética y práctica para la medicina y la biología, pero también política, histórica y económica para la sociedad. ¿Podría hacerse realidad un futuro sin antibióticos? *Surgeon X* dice más de nuestro presente que de nuestro futuro. Definitivamente, no somos visionarios, sino investigadores frente a un problema que no es fácil de concebir científicamente. ¿Podrían la ficción y la imaginación permitirnos ver más claramente para poder seguir construyendo? Como dice la socióloga Ruha Benjamin: “Las ficciones no pretenden convencer a otros de lo que es, sino ampliar nuestras propias visiones de lo que es posible” (Benjamin 2016).

## BIBLIOGRAFÍA

- Lynteris, C. (2016), The epidemiologist as culture hero: visualizing humanity in the Age of “The Next Pandemic”. *Visual Anthropology* 29: 36-53
- Landecker, H. (2016) Antibiotic Resistance and the Biology of History. *Body & Society* 22(4): 19-52
- Benjamin, R (2016) Racial fictions, biological facts: expanding the sociological imagination through speculative methods. *Catalyst: Feminism, Theory, Technoscience* 2(2): 1-28 (p. 2; su énfasis; mi traducción)

Enlace a la web del cómic: <http://surgeonx.co.uk/>

Enlace al trailer en YouTube: <https://youtu.be/q-wq-yqdytg>

# Métodos Rápidos y Automatización en Microbiología Alimentaria

Josep Yuste Puigvert y Marta Capellas Puig



<http://jornades.uab.cat/workshopmrama>

Centre d'Innovació, Recerca i Transferència en Tecnologia dels Aliments (CIRTTA) y Departamento de Ciencia animal y de los alimentos, Facultad de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès).



## XVII WORKSHOP "MÉTODOS RÁPIDOS Y AUTOMATIZACIÓN EN MICROBIOLOGÍA ALIMENTARIA"

Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona  
Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 20 a 23 de novembre de 2018



Del 20 al 23 de noviembre de 2018, tuvo lugar el XVII *workshop* sobre Métodos rápidos y automatización en microbiología alimentaria (MRAMA), en la Facultad de Veterinaria de la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB; Bellaterra, Cerdanyola del Vallès), dirigido por la Dra. Marta Capellas Puig y el Dr. Josep Yuste Puigvert, profesores de Ciencia y Tecnología de los alimentos, y organizado por el *Centre d'Innovació, Recerca i Transferència en Tecnologia dels Aliments* (CIRTTA) y el Departamento de Ciencia animal y de los alimentos de la UAB. Celebrado anualmente, el *workshop* MRAMA, de un contenido aplicado y de futuro, amplía y difunde los conocimientos teóricos y prácticos sobre métodos innovadores para detectar, contar, aislar y caracterizar rápidamente los microorganismos, y sus metabolitos, habituales en los alimentos y el agua.

En el *workshop*, participaron conferenciantes de renombre. Se encargó de la ponencia

inaugural el **Dr. José Juan Rodríguez Jerez**, profesor de nuestro Departamento, que ofreció una visión general de los métodos rápidos y miniaturizados y la automatización en microbiología. El **Dr. Armand Sánchez Bonastre**, director del Servicio Veterinario de Genética Molecular de la UAB y profesor de nuestro Departamento, informó exhaustivamente sobre la aplicación a la seguridad alimentaria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación genómica masiva, métodos genéticos en constante evolución para detectar e identificar microorganismos. El **Sr. Pablo de Vicente López**, de la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR), en Madrid, presentó el proceso de validación y certificación ISO 16140 para métodos rápidos de microbiología. La **Dra. Glòria Sánchez Moragas**, del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA, CSIC), en Paterna, explicó su experiencia en virus de transmisión alimentaria, destacando la rele-

vancia y los métodos de detección. La **Sra. Àngels Garcia Pascual**, de La Sirena Alimentación Congelada, en Terrassa, participó con una interesante ponencia acerca de la aportación del laboratorio de microbiología en un *retailer* de alimentación congelada. El **Dr. Julio César Lamela Pérez**, del Instituto Uruguayo de Normas Técnicas (UNIT) y la Cooperativa Nacional de Productores de Leche (Conaprole), en Montevideo (Uruguay), también expuso su experiencia en la contaminación cruzada en la industria alimentaria y la aptitud bacteriana para persistir. El **Dr. Kurt Houf**, de la *Ghent University* (Gante, Bélgica), transmitió magistralmente a los asistentes sus amplios conocimientos sobre la identificación y la caracterización de patógenos alimentarios mediante MALDI y la genómica. Y el **Sr. David Tomás Fornés**, investigador científico de Nestec, Centro de Investigación de Nestlé, en Lausana (Suiza), presentó un tema de gran importancia como son los nuevos métodos de referencia ISO y los métodos



Ganadores del sorteo de los ejemplares del libro "Relatos Microscópicos" donados por la SEM. De izquierda a derecha: Marta Capellas Puig, codirectora del *workshop*; Daniel Canals Viñas, Bio 9000, SLU (Barcelona); Miguel Jiménez Cantero, estudiante del grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos (UAB); Mar de Manuel-Rimbau Masnou, Frigoríficos Costa Brava, SAU (Riudellots de la Selva); Josep Yuste Puigvert, codirector del *workshop*; y Miguel Roig Comamala, colaborador en el *workshop*; Publica, SL – Revista *Técnicas de Laboratorio* (Barcelona).

alternativos, y su impacto en laboratorios de microbiología de alimentos. Los contenidos de las ponencias del miércoles dieron lugar a una **mesa redonda** en que se abordaron aspectos sobre el control microbiológico en la industria.

Además, asistieron importantes **empresas de microbiología**, que explicaron y mostraron sus productos y sus servicios (funcionamiento, ventajas y limitaciones, y técnicas en que se basan). Estas empresas, que patrocinaron el XVII *workshop* MRAMA, fueron: 3M España, BC Aplicaciones Analíticas, bioMérieux España, Bio-Rad Laboratories, Bioser, BioSystems, BIOTECON Diagnostics (Alemania), IDEXX Laboratorios, iMiCROQ, ITRAM HIGIENE, Laboratorios MICROKIT, MenidiMedica (Grecia), Merck (Alemania), MicroPlanet Laboratorios, Neogen Europe, Nirco, Promega Biotech Ibérica, Raypa, Romer Labs Diagnostic, Thermo Fisher Diagnostics, Tiselab y Werfen – QIAGEN.

También colaboran con el *workshop* MRAMA: Asesoría y Consultoría Sanitaria (ACONSA), AINIA centro tecnológico, BIPEA (Francia),

Eppendorf Ibérica, Productos Florida, Grupo Kersia – Hypred Ibérica, Intertek Ibérica Spain, LGC Standards, PanReac AppliChem, Premiumlab, Quimivita, Estrategias Alimentarias – Revista *euocarne*, Publica – Revista *Técnicas de Laboratorio*, Sweet Press – Revista *Tecnifood*, la *Associació Catalana de Ciències de l'Alimentació* (ACCA), la Sociedad Española de Microbiología (SEM), la Asociación de Consultores y Formadores de España en Seguridad Alimentaria (ACOFESAL), la Sociedad Española de Seguridad Alimentaria (SESAL), la *Agència de Salut Pública de Barcelona*, la *Agència de Salut Pública de Catalunya*, y la Sociedad Española de Químicos Cosméticos (SEQC).

El *workshop* ha sido una actividad exitosa, tanto por los ponentes y sus ponencias, como por la asistencia de público y la participación de las empresas de microbiología. Reunió a 197 personas, de diversos colectivos nacionales e internacionales: (i) Laboratorios, asesorías y consultorías, e industrias de los ámbitos agroalimentario (entre otros, los sectores cárnico y avícola, productos de la pesca, lácteo, congelados, restauración colectiva,

cacao, panificación y bollería, pastas alimenticias, bebidas analcohólicas –aguas, zumos, purés y concentrados de frutas, licuados vegetales, bebidas refrescantes– y alcohólicas –cervecero, vitivinícola–, ingredientes, aditivos y aromas, envasado), biotecnológico, farmacéutico, etc.; (ii) Profesores y estudiantes de la UAB (grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos, y tercer ciclo) y otras universidades; (iii) Otros centros de investigación; (iv) Administración.

Durante tres días, se realizaron unas **sesiones prácticas en el laboratorio**, en las que se trabajó con algunos equipos y los productos más innovadores del campo de los métodos rápidos y la automatización. Y se organizaron cuatro **talleres**: (i) *¿Peligros microbiológicos en los sistemas APPCC? ¡Por fin, identifícalos correctamente en tu empresa!*, a cargo del **Sr. Jon Basagoiti Azpitarte** (Imagining Management Systems, Ermua); (ii) *El fraude alimentario en los esquemas de certificación. Un nuevo reto para las industrias*, a cargo de SGS ICS Ibérica; (iii) *Uso de los recursos para microbiología predictiva disponibles en internet*, a cargo de la **Sra. Montse Vila Brugalla** (*Agència de Salut Pública de Barcelona*); (iv) *Programa de ensayos interlaboratorios: el indicador clave de calidad*, a cargo de Thermo Fisher Diagnostics.

La **mesa redonda** previa a la clausura oficial, con varios ponentes y profesionales de empresas de microbiología, fue sobre la instrumentación en microbiología de los alimentos, las tendencias del mercado mundial y otros temas de actualidad del sector, y constató, junto con las ponencias del *workshop*, la importancia del correcto muestreo, relacionado directamente con la contaminación del producto; la relevancia de la automatización en el laboratorio; la diversidad de necesidades en cuanto a métodos microbiológicos, según el sector, adaptándose siempre a los criterios y las normativas; así como los progresos en el desarrollo de soluciones que aportan rapidez, precisión, sensibilidad y especificidad.

**El XVIII *workshop* MRAMA se celebrará del 26 al 29 de noviembre de 2019.**

# La Red Española de Microorganismos, REDESMI, ya cuenta con 40 colecciones

Lidia Rodrigo-Torres<sup>1</sup>, Aurora Zuzuarregui Miró<sup>2</sup> y Rosa Aznar Novella<sup>3</sup>

Colección Española de Cultivos Tipo. <sup>1</sup>Gestora REDESMI. <sup>2</sup>Gestora recursos microbianos CECT. <sup>3</sup>Directora de la CECT y REDESMI



REDESMI se inició en el año 2015 mediante la Acción Complementaria “Red Española de Recursos Microbianos en Agroalimentación REDESMI” (AC2013-00028-00-00), financiada por el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) y concedida a la Colección Española de Cultivos Tipo-Universitat de València (CECT-UVEG). Actualmente sigue en marcha gracias al proyecto INIA “Conservación sostenible de recursos microbianos españoles bajo estándares de calidad mediante una aproximación integradora y potenciando su visibilidad” (RMP2015-00001-00-00), concedido dentro de la convocatoria de Acciones Complementarias. Tipo D. “Apoyo a la conservación de los recursos genéticos de interés agroalimentario, en la modalidad de actividades permanentes”, financiado actualmente por la Agencia Estatal de Investigación-MCIU.

La iniciativa surgió por la necesidad de localizar y publicitar las colecciones de microorganismos, que han generado y conservan los grupos de investigación españoles, y la de promover el intercambio y la explotación de esta biodiversidad microbiana. Las 40 colecciones de microorganismos pertenecen a instituciones españolas, públicas o privadas,

que conservan más de 90.000 cepas pertenecientes a uno o más grupos taxonómicos: bacterias, hongos filamentosos, levaduras, microalgas y/o bacteriófagos.

Pero, ¿qué implica formar parte de REDESMI?:

- Es gratuito (actualmente disponemos de la financiación del proyecto)
- Permite dar a conocer el contenido de la colección y el “expertise” del grupo de investigación, ampliando las posibilidades de interacción entre investigadores y empresas, y de promover la explotación comercial de las cepas
- Permite utilizar, de forma gratuita, una herramienta informática para gestionar la información de tus cepas que se almacena en una base de datos (mantenida por la CECT-UVEG)
- Podrás acceder de manera gratuita a cursos de formación organizados por la CECT-UVEG sobre gestión de colecciones de microorganismos, aspectos legales de su utilización, manejo de la herramienta informática...
- Si dispones de cepas de interés biotec-

nológico las podrás depositar de manera gratuita en el depósito público de la CECT-UVEG como depósito REDESMI\* para garantizar su mantenimiento, conforme a los estándares de calidad de



**ORÍGENES**  
aguas • alimentos • industrias  
alimentarias • animales • humano •  
plantas • suelo

Localización geográfica de las colecciones REDESMI accesible en <https://www.microbiospain.org/colecciones-geograficamente/>

\* Depósito REDESMI = depósito público con un Acuerdo de Transferencia de Materiales específico (MTA REDESMI) que regula las condiciones de suministro con fines de explotación comercial.

un Centro de Recursos Microbianos. De este modo se garantiza la disponibilidad inmediata para transferir la cepa facilitando su explotación comercial.

Entra en <https://www.microbiospain.org/contacto/> rellena los campos y selecciona

la opción "Formar parte de REDESMI". A continuación, te pediremos la información de la colección de microorganismos que posteriormente será publicada en la web [www.microbiospain.org](http://www.microbiospain.org). A partir de ese momento la colección será parte de REDESMI.

**Os animamos a inscribir vuestras colecciones en REDESMI.**

Para más información visita la web [www.microbiospain.org](http://www.microbiospain.org) o escribe a [info@microbiospain.org](mailto:info@microbiospain.org). **Síguenos en twitter y Facebook:** @MicroBioSpain

## International Microbiology

José Berenguer

*Editor en jefe de International Microbiology.*

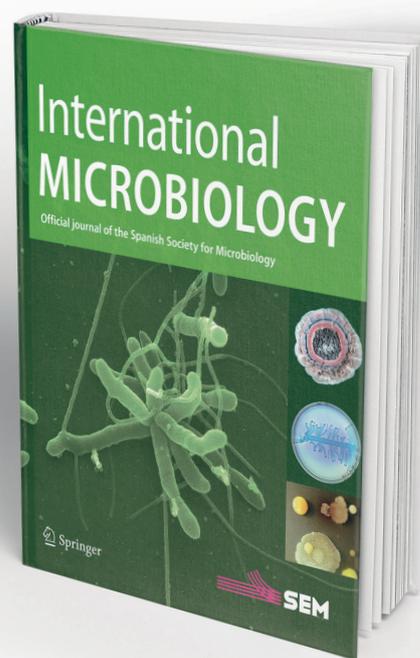
Queridos colegas:

Transcurrido ya más de un año desde el inicio de la publicación de International Microbiology por el grupo Springer-Nature en enero de 2018 quisiera dar algunos datos y hacer algunas reflexiones al respecto. A lo largo de 2018 el número de artículos recibidos (604) se ha multiplicado por seis respecto a los de 2017, con una tasa de aceptación por debajo del 10% (52), y una gran puntualidad en las fechas de publicación a partir de junio de 2018. En los primeros 4 meses de 2019 la tendencia al crecimiento se mantiene, pues hemos recibido más de 280 artículos con una estimación de unos 800 para todo este año. Desde luego son cifras muy altas que serían inmanejables sin un sistema de gestión en línea tan eficaz como el disponible actualmente y que permite filtrar con un par de clics qué artículos se envían a revisar, reduciéndose mucho el esfuerzo que de manera muy generosa hacen los revisores y los editores asociados. Teniendo en cuenta que tenemos limitaciones en cuanto al número de artículos publicables, la tasa de aceptación deberá bajar aún más para 2019.

Este incremento en el número de artículos recibidos tiene que ver desde mi punto de vista con dos factores. Por un lado, se ha ganado mucho en visibilidad al estar asociados a una gran editorial científica, y por otro, el sistema mixto de publicación permite a grupos con escasa financiación publicar de manera gratuita sin el pago de los costes de acceso abierto. Ciertamente este sistema es controvertido dada la tendencia de muchas agencias financiadoras, especialmente occidentales, a exigir el acceso abierto para la investigación - disponible en INTM-, pero abre INTM a investigadores de países menos desarrollados. De hecho, y aunque el origen de los artículos que recibimos es muy variado, tenemos una elevada representación de artículos de India, Pakistán, Irán y China, además de varios países latinoamericanos, europeos y norteamericanos. En este sentido, el número de artículos procedentes de "casa" es proporcionalmente bajo, por lo que vuelvo a solicitar vuestro apoyo a la revista a través del envío de artículos de vuestros grupos de investigación. Como estímulo, solo comentar que uno de los aspectos que generaban desconfianza a la hora de enviar artículos a INTM se basaba en el retraso de la publicación al tener que esperar para disponer de espacio en uno de los 4 números anuales. Actualmente, los artículos aceptados sin número asignado son publicados en línea de forma inmediata para su lectura en la web, por lo que pasan a ser citables en un plazo mucho más corto.

Respecto a la visibilidad, entendida como lecturas de los artículos publicados, es aún pronto para ver un efecto significativo asignable al cambio de editorial, pero los datos que manejamos de número de bajadas de artículos desde el servidos de Springer (6.189 en 2018) son un buen indicio de cara a los próximos años en cuanto a citaciones con efecto sobre el índice de impacto, que como sabéis se calcula en base al número de citas en los siguientes dos años.

Finalmente, quiero agradecer a los editores asociados y a todos los que habeis participado en la revisión de artículos vuestro excelente trabajo en favor de International Microbiology. Desde [SEM@foro](mailto:SEM@foro) os animo a visitar la página de la revista: <https://link.springer.com/journal/10123>



## Grupo especializado de Hongos Filamentosos y Levaduras: 40 años del grupo de “Micología” de la SEM

Humberto Martín

*Presidente del Grupo Hongos Filamentosos y Levaduras.*



Fue en 1979 cuando se fundó el grupo especializado de Micología de la SEM, de la mano de su primer Presidente, Rafael Sentandreu.

Celebramos por tanto este año el 40 aniversario de nuestro grupo, y nada mejor que hacerlo con este monográfico de nuestra revista SEM@foro, en el que la docena de reseñas que lo nutren ilustran la vitalidad y calidad de los equipos de investigación que integran nuestro Grupo Especializado. Son un ejemplo del gran nivel que ha alcanzado la Micología en España en cualquiera de los principales ámbitos de investigación: ecológico, clínico, biotecnológico y de fisiología básica. Este número puede considerarse asimismo como la continuación del publicado hace cinco años, en junio de 2014, y da cabida a algunos grupos de investigación que no participaron en el monográfico anterior.

Nuestro grupo especializado, con unos 120 miembros que pertenecen a diversas instituciones públicas y privadas, sigue promoviendo el establecimiento de relaciones entre microbiólogos españoles devotos de los microorganismos del reino “fungi”. Este objetivo se acomete fundamentalmente mediante la organización de reuniones bienales, que se celebran con la denominación de “Congreso Nacional de Micología” desde 1992. A los congresos del Puerto de la Cruz (1992), Santiago de Compostela (1994), Peñíscola (1996), Cádiz (1998), Cáceres (2000), Valencia (2002), Salamanca (2004), Barcelona (2006), Córdoba (2008), Sevilla (2010) y Cádiz (2012) se han de sumar los tres últimos congresos celebrados en Bilbao (2014), Lleida (2016) y Tarragona (2018). El próximo será el XV Congreso Nacional de Micología, se celebrará en Valencia y al igual que los anteriores se organizará de una manera conjunta con la Asociación Española de Micología (AEM), lo cual permite ampliar las posibilidades de inte-

racción con expertos pertenecientes a ámbitos más diversos de la micología. En estos congresos la conferencia de clausura imparte el ganador del “Premio Fleming”. Este es un galardón que sigue otorgando nuestro grupo para premiar a la publicación más relevante en el ámbito de la Micología desarrollada en España en los dos años previos a los de celebración del congreso. El “Premio Fleming” disfruta de una gran vitalidad, tal y como lo refleja el cada vez mayor número y calidad de los trabajos participantes.

Simplemente me gustaría finalizar agradeciendo la ayuda de todos los miembros del Grupo en las distintas actividades que se promueven desde la SEM. Valgan como ejemplo las contribuciones de miembros de nuestro Grupo que van a permitir la edición de un número especial monográfico de nuestra revista “International Microbiology” sobre señalización en hongos, que se publicará después del verano.



Asistentes al XIII Congreso Nacional de Micología de Lérida (2016)

## Laboratorio de patógenos fúngicos postcosecha y alterantes de alimentos (IATA-CSIC)

Ana-Rosa Ballester y Luis González-Candelas

Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos (IATA-CSIC).  
Calle Catedrático Agustín Escardino 7, Paterna 46980, Valencia.

<https://www.iata.csic.es/es/personal/luis-gonzalez-candelas> • <https://www.iata.csic.es/es/personal/ana-rosa-ballester-frutos>

 [ballesterar@iata.csic.es](mailto:ballesterar@iata.csic.es)  
[lgonzalez@iata.csic.es](mailto:lgonzalez@iata.csic.es)  
[@PostPath\\_IATA](#)



Miembros del grupo:  
Luis González-Candelas (Investigador científico)  
y Ana-Rosa Ballester (contratada Ramón y Cajal).

El laboratorio de patógenos fúngicos postcosecha y alterantes de alimentos del IATA-CSIC tiene su origen en 1997, con la incorporación de Luis González al grupo de Fisiología Postcosecha del IATA. El grupo tenía a los cítricos como objetivo prioritario en sus líneas de investigación. Sin embargo, no desarrollaba una línea propia de patología postcosecha. Las pérdidas económicas producidas por patógenos durante la postcosecha eran, y sigue siendo, unos de los principales problemas de la industria cítrica. Desde entonces, el objetivo principal del laboratorio ha sido comprender los mecanismos de patogenicidad de los principales hongos patógenos postcosecha de frutos para a través de ese conocimiento poder

diseñar nuevas estrategias de control más respetuosas con el medio ambiente y menos proclives a seleccionar resistencias. El perfil ideal de tratamiento antifúngico perseguido se basa en la conocida como terapia antivirulencia, que tiene como finalidad evitar que el patógeno infecte y cause enfermedad, pero sin atacar componentes esenciales para su viabilidad celular, con lo que se disminuye la presión selectiva que favorece la implantación de cepas resistentes. El laboratorio siempre ha tenido financiación a través de las convocatorias del Plan Nacional de I+D, con 8 proyectos consecutivos desde el año 1997, así como a través de proyectos para grupos de excelencia de la Comunidad Valenciana. Ha formado parte del núcleo fundador de la

red de excelencia MICOFOOD (Red Nacional sobre las micotoxinas y hongos toxigénicos y de sus procesos de descontaminación; <http://micofood.es/>) y ha llevado a cabo varios proyectos en colaboración con empresas del sector de fitosanitarios.

Centramos nuestros estudios en comprender los mecanismos moleculares implicados en la interacción fruto-patógeno, considerando ambos elementos, el fruto y el patógeno. Abordamos tanto las respuestas de defensa del fruto, como los mecanismos de inducción de resistencia del mismo frente a diferentes patógenos y los mecanismos y determinantes de patogenicidad y virulencia de los hongos, así como las micotoxinas que producen. En

nuestros estudios empleamos análisis fisiológicos, así como estrategias de genética, genómica, transcriptómica y metabolómica con el objetivo de entender las bases de los mecanismos implicados en los diferentes procesos.

Estudiamos los mecanismos de patogenicidad y virulencia de los principales hongos patógenos postcosecha del género *Penicillium*, como los patógenos de cítricos *Penicillium digitatum* y *Penicillium italicum*, o el patógeno de frutos de pepita, *Penicillium expansum*. Se pretende conocer las bases de las interacciones compatibles y no compatibles entre fruto y patógeno, las respuestas de defensa del fruto frente a distintos hongos, y los mecanismos y determinantes de patogenicidad y virulencia. También estamos interesados en los metabolitos secundarios producidos por hongos filamentosos, entre los que destacan las micotoxinas como la patulina, la citrinina o la ocratoxina A. Uno de los hongos productores de ocratoxina es *Aspergillus carbonarius*, que se encuentra infectando uvas y que también es objeto de estudio en nuestro laboratorio. En ambos aspectos nuestro abordaje es de tipo molecular/genómico. Desde un punto de vista más aplicado, el grupo también trabaja en nuevas aproximaciones y métodos de control alternativos a la utilización postcosecha de fungicidas químicos. Por un lado, se estudian tratamientos físicos, como los térmicos o la irradiación con luz de distintas longitudes de onda, que inducen respuestas de defensa naturales en el fruto. En esta línea de trabajo colaboramos con la Dra. M. Teresa Lafuente, que también es integrante del grupo de Fisiología, Patología y Biotecnología Postcosecha del IATA. Por otro lado, llevamos a cabo el escrutinio y estudiamos la viabilidad de distintos compuestos, tanto naturales como de síntesis, orgánicos o inorgánicos, que presentan actividad antimicrobiana, así como de microorganismos antagonistas de los patógenos fúngicos. Los compuestos con los que trabajamos tienen mecanismos de acción diferentes a los de los fungicidas habitualmente empleados en la postcosecha de frutos.

## PUBLICACIONES RELEVANTES

**Ballester A-R y Lafuente MT.** (2017). LED blue light-induced changes in phenolics and ethylene in

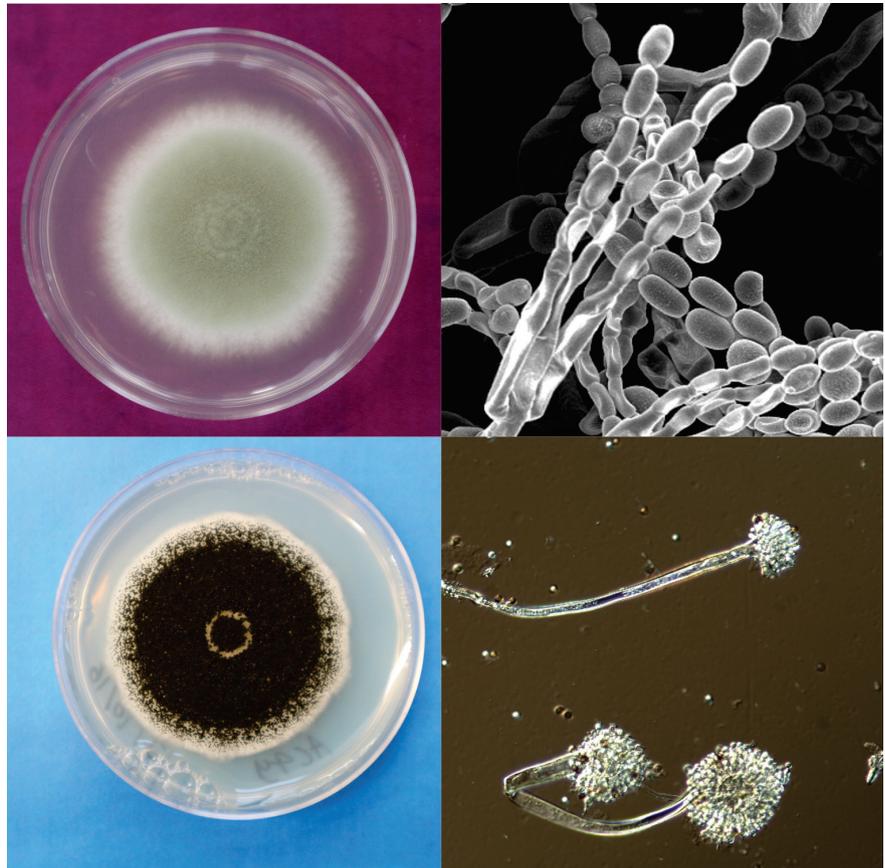


Fig 1. *Penicillium digitatum* (arriba) y *Aspergillus carbonarius* (abajo) creciendo en medio de cultivo PDA (izquierda) y detalle al microscopio de los conidióforos (derecha).



Fig 2. Frutos cítricos infectados artificialmente con *Penicillium digitatum*. A la derecha, frutos cítricos infectados artificialmente con un mutante de delección de *P. digitatum* con una reducida capacidad de infección.

- citrus fruit: Implication in elicited resistance against *Penicillium digitatum* infection. *Food Chem.* 218: 575-583.
- Ballester AR, Izquierdo A, Lafuente MT y González-Candelas L.** (2010). Biochemical and molecular characterization of induced resistance against *Penicillium digitatum* in citrus fruit. *Postharvest Biol. Technol.* 56: 31-38.
- Ballester AR, Lafuente MT, De Vos CHR, Bovy A y González-Candelas L.** (2013). Citrus phenylpropanoids and defense against pathogens. Part I: Metabolic profiling in elicited fruits. *Food Chem.* 136: 178-185.
- Ballester AR, Lafuente MT, Forment J, Gadea J, De Vos CHR, Bovy AG y González-Candelas L.** (2011). Transcriptomic profiling of citrus fruit peel tissues reveals fundamental effects of phenylpropanoids and ethylene on induced resistance. *Mol. Plant Pathol.* 12(9): 879-897.
- Ballester AR, Lafuente MT y González-Candelas L.** (2013). Citrus phenylpropanoids and defense against pathogens. Part II: Gene expression and metabolite accumulation in the response of fruits to *Penicillium digitatum* infection. *Food Chem.* 136(1): 285-291.
- Ballester AR, Marcet-Houben M, Levin E, Sela N, Selma C, Carmona L, Wisniewski M, Droby S, González-Candelas L y Gabaldón T.** (2015). Genome, transcriptome, and functional analyses of *Penicillium expansum* provide new insights into secondary metabolism and pathogenicity. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 28(3): 232-248.
- Ballester AR, Norelli J, Abdelfattah A, Levin E, González-Candelas L, Droby S y Wisniewski M.** (2017). Transcriptomic response of resistant (PI613981 – *Malus sieversii*) and susceptible ('Royal Gala') genotypes of apple to blue mold (*Penicillium expansum*) infection. *Front. Plant Sci.* 8: 1981.
- Banani H, Marcet-Houben M, Ballester A-R, Abbruscato P, González-Candelas L, Gabaldón T y Spadaro D.** (2016). Genome sequencing and secondary metabolism of the postharvest pathogen *Penicillium griseofulvum*. *BMC Genomics* 17(1): 19.
- Buron-Moles G, López-Pérez M, González-Candelas L, Viñas I, Teixidó N, Usall J y Torres R.** (2012). Use of GFP-tagged strains of *Penicillium digitatum* and *Penicillium expansum* to study host-pathogen interactions in oranges and apples. *Int. J. Food Microbiol.* 160(2): 162-170.
- Crespo-Sempere A, González-Candelas L y Martínez-Culebras PV.** (2010). Genes differentially expressed by *Aspergillus carbonarius* strains under ochratoxin A producing conditions. *Int. J. Food Microbiol.* 142(1-2): 170-179.
- Crespo-Sempere A, López-Pérez M, Martínez-Culebras PV y González-Candelas L.** (2011). Development of a green fluorescent tagged strain of *Aspergillus carbonarius* to monitor fungal colonization in grapes. *Int. J. Food Microbiol.* 148(2): 135-140.
- Crespo-Sempere A, Martínez-Culebras PV y González-Candelas L.** (2014). The loss of the inducible *Aspergillus carbonarius* MFS transporter MfsA leads to ochratoxin A overproduction. *Int. J. Food Microbiol.* 181(0): 1-9.
- Crespo-Sempere A, Selma-Lázaro C, Martínez-Culebras P y González-Candelas L.** (2013). Characterization and disruption of the *cipC* gene in the ochratoxigenic fungus *Aspergillus carbonarius*. *Food Res. Int.* 54(1): 697-705.
- Crespo-Sempere A, Selma-Lázaro C, Palumbo JD, González-Candelas L y Martínez-Culebras PV.** (2016). Effect of oxidant stressors and phenolic antioxidants on the ochratoxigenic fungus *Aspergillus carbonarius*. *J. Sci. Food Agric.* 96(1): 169-177.
- Gerín D, González-Candelas L, Ballester A-R, Pollaristo S, De Miccolis Angelini R y Faretra F.** (2018). Functional characterization of the *alb1* orthologue gene in the ochratoxigenic fungus *Aspergillus carbonarius* (AC49 strain). *Toxins* 10(3): 120.
- Gonzalez-Candelas L, Alamar S, Sanchez-Torres P, Zacarias L y Marcos J.** (2010). A transcriptomic approach highlights induction of secondary metabolism in citrus fruit in response to *Penicillium digitatum* infection. *BMC Plant Biol.* 10(1): 194-211.
- Lafuente MT, Alférez F y González-Candelas L.** (2018). Light-emitting diode blue light alters the ability of *Penicillium digitatum* to infect citrus fruits. *Photochem. Photobiol.* 94: 1003-1009.
- Levin E, Ballester AR, Raphael G, Feigenberg O, Liu Y, Norelli J, Gonzalez-Candelas L, Ma J, Dardick C, Wisniewski M y Droby S.** (2017). Identification and characterization of LysM effectors in *Penicillium expansum*. *PLOS ONE* 12(10): e0186023.
- Levin E, Kishore A, Ballester AR, Raphael G, Feigenberg O, Liu Y, Norelli J, Gonzalez-Candelas L, Wisniewski M y Droby S.** (2019). Identification of pathogenicity-related genes and the role of a subtilisin-related peptidase S8 (PePRT) in autophagy and virulence of *Penicillium expansum* on apples. *Postharvest Biol. Technol.* 149: 209-220.
- López-Pérez M, Ballester A-R y González-Candelas L.** (2015). Identification and functional analysis of *Penicillium digitatum* genes putatively involved in virulence towards citrus fruit. *Mol. Plant Pathol.* 16(3): 262-275.
- Marcet-Houben M, Ballester A-R, De la Fuente B, Harries E, Marcos JF, González-Candelas L y Gabaldón T.** (2012). Genome sequence of the necrotrophic fungus *Penicillium digitatum*, the main postharvest pathogen of citrus. *BMC Genomics* 13: 646.
- Muñoz A, López-García B, Veyrat A, González-Candelas L y Marcos JF.** (2012). Comparative analysis of the sensitivity to distinct antimicrobials among *Penicillium* spp. causing fruit postharvest decay. *Phytopathologia Mediterranea* 50(3): 392-407.
- Sánchez-Torres P, Vilanova L, Ballester AR, López-Pérez M, Teixidó N, Viñas I, Usall J, González-Candelas L y Torres R.** (2018). Unravelling the contribution of the *Penicillium expansum* *PeSte12* transcription factor to virulence during apple fruit infection. *Food Microbiol.* 69: 123-135.
- Sanzani SM, Schena L, De Girolamo A, Ippolito A y González-Candelas L.** (2010). Characterization of genes associated with induced resistance against *Penicillium expansum* in apple fruit treated with quercetin. *Postharvest Biol. Technol.* 56(1): 1-11.
- Tian S, Torres R, Ballester AR, Li B, Vilanova L y González-Candelas L.** (2016). Molecular aspects in pathogen-fruit interactions: Virulence and resistance. *Postharvest Biol. Technol.* 122: 11-21.
- Vilanova L, López-Pérez M, Ballester A-R, Teixidó N, Usall J, Lara I, Viñas I, Torres R y González-Candelas L.** (2018). Differential contribution of the two major polygalacturonases from *Penicillium digitatum* to virulence towards citrus fruit. *Int. J. Food Microbiol.* 282: 16-23.
- Vilanova L, Torres R, Viñas I, González-Candelas L, Usall J, Fiori S, Solsona C y Teixidó N.** (2013). Wound response in orange as a resistance mechanism against *Penicillium digitatum* (pathogen) and *P. expansum* (non-host pathogen). *Postharvest Biol. Technol.* 78(0): 113-122.
- Zhang T, Sun X, Xu Q, González-Candelas L y Li H.** (2013). The pH signaling transcription factor PacC is required for full virulence in *Penicillium digitatum*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 97(20): 9087-9098.

## CCCCC Group: Ciclinas, CDK's, Ciclo Celular, Cáncer

Samuel Bru, Reyes Carballar, Laura Gasa, Núria Massip, Eva Quandt, Mariana Ribeiro, Natalia Ricco, Abril Sánchez Javier Jiménez y Josep Clotet



Dept. de Ciències Bàsiques, Facultat de Medicina y Ciències de la Salut, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona.



Grupo de Pep Clotet en la UIC (Universitat Internacional de Catalunya)

Si el cáncer es una enfermedad del ciclo celular y las levaduras un buen modelo genético para estudiar el ciclo celular... Estos han sido los condicionales de muchos de grupos de investigación de todo el mundo que les, nos ha, llevado a estudiar el ciclo celular de un organismo eucariótico sencillo como es la levadura, en nuestro caso *Saccharomyces cerevisiae*.

Pero, ¿cómo permanecer ajenos a los cambios que la propia ciencia provoca? La aparición de técnicas como el CRISPR-Cas está relegando la estrategia del empleo de modelos en beneficio del uso de líneas celulares de eucariotas superiores o incluso modelos animales.

Nuestro grupo comenzó estudiando el ciclo celular y su regulación por nutrientes hace casi un lustro en el modelo de *S. cerevisiae* y, nos hemos esforzado para adaptar nuestras

preguntas y nuestras hipótesis a la evolución técnica que vivimos.

¿Cómo afectan y regulan los nutrientes a la progresión del ciclo celular? Inicialmente nos dedicamos a estudiar la influencia de la escasez de fosfato en la función de las ciclinas de  $G_1$  (Menoyo *et al.* 2013). Estos estudios nos llevaron a un grupo de ciclinas, poco estudiadas, tal vez por regular a una CDK distinta a la archiconocida Cdc28 (CDK1 en mamíferos *cdc2* en *S. pombe*) llamada Pho85. Si estas ciclinas (Pcl's) son poco conocidas en *cerevisiae* lo son mucho menos aun en células humanas, donde, originalmente se les puso el nombre de ciclinas huérfanas (orphan cyclins) ya que su existencia se desveló solo al analizar el genoma humano y ver que tenían cierta homología estructural con las ciclinas canónicas. Es en este momento cuando decidimos trasladar todo el conocimiento que habíamos generado en las ciclinas "atípicas" de

la levadura a las humanas. Hemos realizado una caracterización funcional de las mismas e intentando emparejarlas con su correspondiente CDK, lo que nos ha permitido proponer su cambio de nombre de "huérfanas a atípicas" (Quandt *et al.* 2019) y, por supuesto, nos hemos dedicado a estudiar su implicación en cáncer (Gasa *et al.* 2017; Sánchez-Botet *et al.* 2018).

Nuestro grupo sigue otra línea de investigación, con origen común a la anterior: la regulación del ciclo celular por el fosfato. Y con un objetivo también coherente con la línea anterior: Estudio de la biología del cáncer. Esta línea se articula alrededor del estudio del poli-fosfato, molécula formada por varias unidades de fosfato con múltiples funciones y representada a lo largo de toda la escala evolutiva.

Siguiendo una trayectoria como la presentada para la ciclinas, comenzamos estudian-

do la función del polifosfato en la regulación del ciclo celular en el modelo de la levadura lo que nos permitió establecer su función esencial en el ciclo celular al ser la fuente de fosfato necesaria para la masiva demanda del mismo en el momento de la división celular (Bru *et al.* 2016) así como reparar daños en el ADN (Bru *et al.* 2017). Del modelo de levadura hemos pasado al modelo de células humanas, donde hemos sido capaces de demostrar la implicación del polifosfato en fenómenos de reparación del ADN, tal y como ocurre en la levadura (Bru *et al.* 2017). En este momento seguimos trasladando el conocimiento del polifosfato y su maquinaria metabólica que hemos aprendido de la levadura a células de mamíferos donde hemos

sido capaces de identificar y de caracterizar la primera enzima con capacidad hidrolítica de polifosfato (Samper *et al.*, próxima publicación) y estamos caracterizando el papel que esta molécula puede tener en la capacidad tumorigénica de diferentes líneas celulares

## BIBLIOGRAFÍA

**Menoyo S, Ricco N, Bru S, Hernández-Ortega S, Escoté X, Aldea M, Clotet J.** (2013). Phosphate-activated cyclin-dependent kinase stabilizes G1 cyclin to trigger cell cycle entry. *MCB*. 33(7):1273-84.

**A Sánchez-Botet, L Gasa, E Quandt, S Hernández-Ortega, J Jiménez, P Mezquita, MA Carrasco-García, SJ Kron, A Vidal, A Villanueva, MPC. Ribeiro and J Clotet.** (2018). The atypical cyclin

CNTD2 promotes colon cancer cell proliferation and migration. *Scientific Reports* 8:11797.

**L. Gasa, A. Sanchez-Botet, E. Quandt, S. Hernández-Ortega, J. Jiménez, M. A. Carrasco-García, S. Simonetti, S. J. Kron, M. P. Ribeiro, E. Nadal, A. Villanueva and J. Clotet.** (2017). A systematic analysis of orphan cyclins reveals CNTD2 as a new oncogenic driver in lung cancer. *Scientific Reports* 7:10228.

**Bru S, Samper-Martina B, Quandt E, Hernández-Ortega S, Martínez-Laínez JM, Garí E, Rafel M, Torres-Torronteras J, Martí R, Ribeiro MP, Jiménez J, and Clotet J.** (2017). polyphosphate is a Key Factor for Cell Survival after DNA Damage in Eukaryotic Cells. *DNA Repair*. 57:171-178

**Bru, S.; Martínez-Laínez, JM.; Hernández-Ortega, S; Quandt, E.; Jiménez, J.; Clotet, J.** (2016). Polyphosphate is Involved in Cell Cycle Progression and Genomic Stability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular microbiology* 101:367-380.

## Nuevos socios de la SEM

- Aldeguer Riquelme, Borja
- Alonso de Valle, Aida
- Alvarado González, María
- Anguita Maeso, Manuel
- Aparicio Jiménez, Miguel Ángel
- Astráin Redín, Leire
- Baldanta Callejo, Sara
- Barrero Rojas, Esther
- Blanco Picazo, Pedro
- Bodalo Ponce, Alejandro
- Bonet García, Neus Isabel
- Capilla, Javier
- Castillo Barahona, Luis
- Ceballos Munuera, Álvaro
- Cerdán García, Lidia
- Corell Escuin, Paula
- Cortés Acosta, Elías
- de Celis Rodriguez, Miguel
- del Val Oriza, Elba
- Díaz-Alejo Guerrero, Héctor Miguel
- Domínguez Ruiz, Gabriela
- Duque González, Javier
- Ezquerro Aznárez, José Manuel
- Fernández Hospital, Xavier
- Fernández Morata, Julia
- Galisteo Gómez, Cristina
- Galvez Roldán, Clara
- García López, Alejandro
- Garre, Alberto
- Garrote Sánchez, Emilio
- Gayán Ordás, Elisa
- Guillem Bernal, María
- Guillén Morer, Silvia
- Gutiérrez Pozo, María
- Hernández Rico, Jorge
- Hipólito Carrillo de Albornoz, Alberto
- Huedo Moreno, Pol
- Lavado Benito, Carla Ariadna
- Loperena Barber, Maite
- López Pérez, Julia
- Márquez Costa, Rosa
- Martínez-Alesón, Paloma
- Moreno Lozano, Cristina
- Moreno Pérez, Alba
- Moreno-Cid Mora, Juan Antonio
- Mura Mora, Andrea
- Nadal Calvo, Laura
- Olivera-Ardid, Sara
- Ortúzar Turza, Maite
- Pagán Albertos, Elisa
- Parga Martínez, Ana
- Pavón Vergés, Mónica
- Pérez Ferrer, Pedro Antonio
- Pernas Pleite, Carlos
- Rodríguez González, Miguel Ángel
- Rodríguez Martín, Samuel
- Rodríguez Ruiz, Juan Pablo
- Román Hurtado, Fernando
- Royo Llonch, Marta
- Ruiz Castilla, Francisco Javier
- Ruiz Muñoz, Marina
- Sánchez León, Enrique
- Santamaría Palacios, Jorge
- Seco Martín, Elena M.
- Sempere García, Julio
- Seseña Prieto Susana
- Martirani Von Abercr, Sophie Marie
- Tajuelo Moreno-Palancas, Ana
- Trigo da Roza, Filipa
- Valenti Sanguino, Marta
- Valiente Parra, Nicolás
- Vendrell Fernández, Sol
- Vidal Verdú, Angela
- Zunk Parras, Sara Ángeles

**Altas desde el 08/11/2018 hasta 29/04/2019**

# Candidiasis y otras infecciones humanas asociadas a biopelículas microbianas (GIC 15/78 IT 990-16)

Guillermo Quindós, Elena Eraso y Nerea Jauregizar



Unidad de Formación e Investigación «Microbios y Salud» (UF11/25 MYS), Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Apartado 699, E-48080 Bilbao. T: +34 946012854, F: +34 946013495



Algunos de los componentes del grupo. De pie (de izquierda derecha): Nerea Jauregizar, Estibaliz Mateo, Elena Eraso, Guillermo Quindós, Lucila Madariaga, Irene Jurado, Sandra Gil, Aitzol Pérez, Cristina Marcos, Camino Trobajo e Iñigo De la Fuente. Sentados: Unai Caballero, Iker De la Pinta, Elena Sevillano, Ainara Hernando e Iratxe Aspiazuz.

## BREVE HISTORIA DEL EQUIPO

Nuestro grupo de investigación comenzó a desarrollar su labor investigadora en el campo de las micosis humanas en 1990 en el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), con un interés especial en el estudio de la patogenia de las candidiasis, su diagnóstico y tratamiento. Nuestro equipo multidisciplinar está considerado como Grupo de Investigación Consolidado del Sistema Universitario Vasco (GIC 15/78 IT-990-16). Está formado por profesores e investigadores de los Departamentos de Inmunología, Microbiología y Parasitología; Farmacología; Medicina Preventiva

y Salud Pública; y Medicina, entre los que están Guillermo Quindós (Catedrático de Microbiología), Elena Eraso (Profesora Titular de Microbiología), Nerea Jauregizar (Profesora Agregada de Farmacología), Miguel Montejo (Profesor Titular de Medicina), Lucila Madariaga (Profesora Titular de Microbiología), Estibaliz Mateo (Profesora Agregada de Microbiología), Elena Sevillano (Profesora Agregada de Microbiología), Carlos Rodríguez (Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública), Cristina Marcos-Arias (Profesora Adjunta de Microbiología), Andrea Guridi (Profesora Contratada de Microbiología), Juan José Iglesias (Profesor Asociado de Medicina), Janire De la Torre (Profesora Asociada de Odontología), Sandra Gil (Investigadora Doctora Contratada), Camino Trobajo (Doctora

en Inmunología, Microbiología y Parasitología), Juan Daniel Carton (Doctor en Inmunología, Microbiología y Parasitología) Guillermo Ezpeleta (Licenciado en Medicina), Leyre López Soria (Doctora en Medicina), Iker De la Pinta (Licenciado en Bioquímica), Ainara Hernando (Licenciada en Biología), Katherine Miranda (Licenciada en Bacteriología y Laboratorio clínico), Unai Caballero (Licenciado en Farmacia), Aitzol Pérez (Graduado en Biología), Irene Jurado (Graduada en Biología), Iñigo De la Fuente (Graduado en Biología), Yrania Sanchez (Licenciada en Odontología) y Celia Bowen (Graduada en Bacteriología).

El equipo se estructura en tres líneas de investigación «Epidemiología, patogenia y diagnóstico de las candidiasis y otras infec-

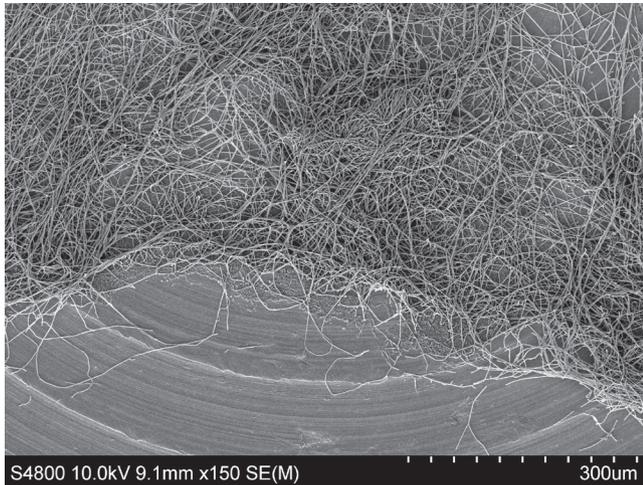


Fig 1. Biopelícula desarrollada por *Candida albicans* sobre titanio. Microscopía electrónica de barrido.

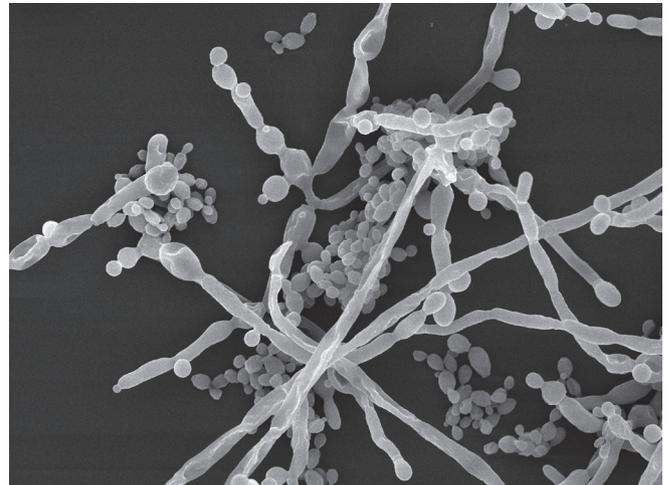


Fig 2. Biopelícula mixta de *Candida albicans* y *Candida glabrata* sobre poliestireno. Se aprecian pseudohifas de *Candida albicans* y blastoconidias de *Candida glabrata* de menor tamaño. Microscopía electrónica de barrido.

ciones asociadas a biopelículas (Guillermo Quindós)», «Modelos in vivo para el estudio de la patogenidad y la sensibilidad a fármacos antimicrobianos de *Candida* y de otros patógenos (Elena Eraso)» y «Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) in vitro para determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y de otros patógenos (Nerea Jauregizar)».

El objetivo principal es ampliar el conocimiento de la patogenia de las candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas. Como objetivos secundarios destacan: 1) Ampliar el conocimiento sobre la epidemiología de las candidiasis y de otras infecciones asociadas al desarrollo de biopelículas. 2) Profundizar en el conocimiento de la patogenia de las infecciones asociadas a biopelículas. 3) Mejorar y desarrollar tecnologías que permitan realizar un diagnóstico rápido y correcto de estas enfermedades. 4) Evaluar las propiedades FC/FD de los fármacos antimicrobianos, las bases moleculares de la resistencia microbiana y la búsqueda de alternativas preventivas y terapéuticas que mejoren el pronóstico de estas infecciones.

### CANDIDIASIS Y OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS A MATERIALES BIOMÉDICOS

Estas enfermedades se han convertido en un grave problema de salud porque cada

vez son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia, estados médicos críticos o edades extremas y causan una alta mortalidad. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados va a desarrollar una infección y casi la mitad de estos padecerá una enfermedad asociada a biopelículas. Dentro de las candidiasis invasoras, *Candida albicans* es la especie etiológica predominante. Sin embargo, asistimos a un cambio etiológico, con el aumento de especies, como *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, y la aparición de *C. auris*, que son menos sensibles a los fármacos antifúngicos. Nuestro grupo ha participado en varios estudios multicéntricos sobre los cambios epidemiológicos de las micosis invasoras y las características biológicas de estas especies emergentes. Muchas de las candidiasis más graves y recalcitrantes se asocian a la formación de biopelículas en catéteres y prótesis que condicionan su pronóstico. Es necesario mejorar las técnicas de diagnóstico que permitan la instauración precoz del tratamiento antifúngico adecuado.

El diagnóstico de las micosis invasoras continúa siendo un difícil reto, sobre todo por la escasa especificidad de las manifestaciones clínicas, la inexistencia de hallazgos radiológicos patognomónicos y la baja sensibilidad y lentitud de los métodos microbiológicos. Las limitaciones inherentes y la escasa sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico tradicionales implican un retraso diagnóstico que muchas veces poserga la instauración del tratamiento antifún-

gico y la aparición de daños orgánicos irreversibles. Nuestro grupo está evaluando técnicas microbiológicas que no se basan en el cultivo de muestras clínicas o que reduzcan de una forma significativa el tiempo necesario para alcanzar con certeza la identificación de los aislamientos fúngicos obtenidos en cultivos. Además, es importante que estos métodos aporten una información adicional valiosa sobre la resistencia potencial a los fármacos antifúngicos, los factores de virulencia o patogenidad de los aislamientos clínicos o datos epidemiológicos que mejoren la comprensión de la patogenia y de la epidemiología de las micosis invasoras. Estas técnicas deberían permitirnos discernir las infecciones asociadas a biopelículas para poder afinar el tratamiento dirigido porque presentan una sensibilidad reducida a los fármacos antimicrobianos y a los mecanismos defensivos. En este sentido nuestro grupo está desarrollando y evaluando técnicas moleculares de identificación y caracterización molecular de varios microorganismos patógenos asociados al desarrollo de biopelículas.

El interés de determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y de otros patógenos productores de biopelículas es elevado. Sin embargo, existen pocos trabajos sobre modelos en animales alternativos de micosis o de modelos FC/FD, que faciliten una terapia personalizada. En estos momentos estamos estudiando modelos de candidiasis en *Caenorhabditis* y *Galleria* junto con

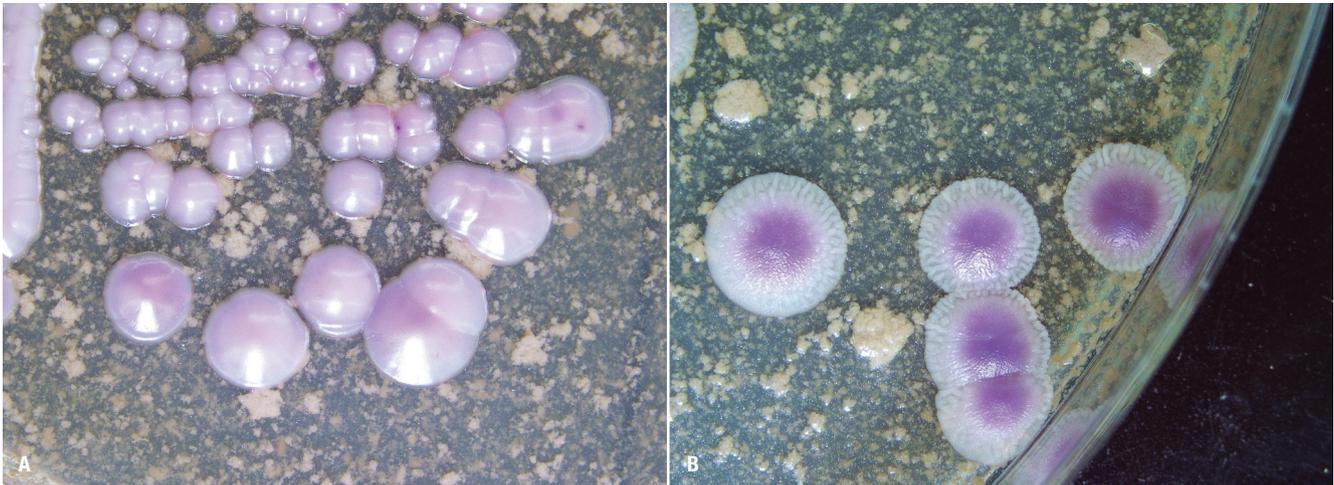


Fig 3. Colonias de *Candida auris* (A) y de *Candida lusitanae* (B) en medio cromógeno CHROMagar suplementado con medio de Pal. Microscopía estereoscópica.

estudios de FC/FD de las equinocandinas en el tratamiento de las candidiasis causadas por *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Además, nuestro grupo está participando en la evaluación de la actividad in vitro de nuevos fármacos antifúngicos, como el ibrexafungerp, o biomoléculas antimicrobianas, como las que forman parte del secretoma de células madre del cuello uterino, cuya diana es la pared fúngica y pueden ser alternativas terapéuticas para las micosis invasoras resistentes a otros fármacos.

Nuestro grupo desarrolla también una amplia labor de divulgación y transferencia científica, colaborando de forma continua en los últimos cinco años en actividades como Zientzia Astea, Zientzia Azoka, programa Bizilabe, Deia, El Correo o los programas Teknopolis y La Mecánica del Caracol de Euskal Irrati Telebista / Radio Televisión Vasca (EITB).

**PUBLICACIONES RELEVANTES DEL GRUPO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS**

**Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevilano E, Mateo E, Jauregizar N y Eraso E** (2019) Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24:e172-80.

**Gil-Alonso S, Quindós G, Cantón E, Eraso E y Jauregizar N** (2019) Killing kinetics of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* species complex: Evaluation of the fungicidal activity. *Rev Iberoam Micol* 36:24-9.

**Espinel-Ingroff A, Turnidge J, Alastruey-Izquierdo A, et al.** (2019) Method-dependent epidemiological cutoff values (ECVs) for detection of triazole resistance in *Candida* and *Aspergillus* species for the SYO colorimetric broth and Etest agar diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 63. pii: e01651-18.

**Schneider J, Mateo E, Marcos-Arias C, Eiró N, Vizoso F, Pérez-Fernández R, Eraso E y Quindós G** (2018) Antifungal activity of the human uterine cervical stem cells conditioned medium (hUCESC-CM) against *Candida albicans* and other medically relevant species of *Candida*. *Front Microbiol* 9:2818.

**Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre JM, Quindós G y Eraso E** (2018) Prevalence and antifungal susceptibility profiles of *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and their close-related species in oral candidiasis. *Arch Oral Biol* 95:100-7.

**Trobajo-Sanmartín C, Ezpeleta G, Pais C, Eraso E y Quindós G** (2018) Design and validation of a multiplex PCR protocol for microsatellite typing of *Candida parapsilosis sensu stricto* isolates. *BMC Genomics* 19:718.

**Ruiz-Gaitán AC, Fernández-Pereira J, Valentin E, Tormo-Mas MA, Eraso E, Pemán J y de Groot PWJ** (2018) Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes. *Int J Med Microbiol* 308:812-8.

**Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E y Eraso E** (2018) The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *Int Microbiol* 21:107-19.

**Ortega-Riveros M, De-la-Pinta I, Marcos-Arias C, Ezpeleta G, Quindós G y Eraso E** (2017) Usefulness of the non-conventional *Caenorhabditis elegans* model to assess *Candida* virulence. *Mycopathologia* 182:785-95.

**De-la-Torre J, Ortiz-Samperio ME, Marcos-Arias C, Marichalar-Mendia X, Eraso E, Echebarria-Goicouria MÁ, Aguirre-Urizar JM y Quindós G** (2018) In vitro antifungal susceptibility of oral *Candida* isolates from patients suffering from caries or chronic periodontitis. *Mycopathologia* 182:471-5.

**Varona-Barquin A, Ballesteros-Peña S, Lorrio-Palomino S, Ezpeleta G, Zamanillo V, Eraso E y Quindós G** (2017) Detection and characterization of surface microbial contamination in emergency ambulances. *Am J Infect Control* 45:69-71.

**De-la-Torre J, Marichalar-Mendia X, Varona-Barquin A, Marcos-Arias C, Eraso E, Aguirre-Urizar JM y Quindós G** (2016) Caries and *Candida* colonisation in adult patients in Basque Country (Spain). *Mycoses* 59:234-40.

**Gil-Alonso S, Jauregizar N, Ortega I, Eraso E, Suárez E y Quindós G** (2016) In vitro pharmacodynamic modelling of anidulafungin against *Candida* spp. *Int J Antimicrob Agents* 47:178-83.

**Gil-Alonso S, Jauregizar N, Eraso E y Quindós G** (2015) Postantifungal effect of micafungin against the species complexes of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. *PLoS One* 10:e0132730.

**Quindós Andrés G** (2015) *Micología clínica*. Elsevier, Barcelona.

**Gil-Alonso S, Jauregizar N, Cantón E, Eraso E y Quindós G** (2015) In vitro fungicidal activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against *Candida glabrata*, *Candida bracarensis*, and *Candida nivariensis* evaluated by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3615-8.

# Microbiología Aplicada y Biotecnología de Hongos

Jesús Manuel Cantoral, María Carbú, Carlos Garrido, Gustavo Cordero-Bueso, Victoria E. González-Rodríguez, Javier Moraga, Inmaculada Izquierdo-Bueno, Ana Fernández-Morales, Marina Ruiz-Muñoz y Alejandro Bódalo



Laboratorio de Microbiología. Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultades de Ciencias y de Ciencias del Mar y Ambientales. Universidad de Cádiz. Puerto Real (Cádiz).



De izquierda a derecha:  
Inmaculada, Ana, María, Gustavo, Javier, Victoria,  
Carlos, Marina, Jesús y Alejandro

Nuestro grupo de **“Microbiología Aplicada y Biotecnología de Hongos”** se crea en la Universidad de Cádiz en el año 1992, siendo desde el inicio un equipo multidisciplinar. El grupo ha abarcado diferentes aspectos tanto teóricos como aplicados al sector de la Vitivinicultura y la Agroalimentación. Pertenece al Grupo BIO 219 (Biología y Biotecnología) del Plan Andaluz de Investigación y Desarrollo, y se enmarca dentro del Campus de Excelencia Internacional Agroalimentario (CeIA3 “International Campus of excellence in Agrifood”). Una de las líneas de investigación, ha centrado sus estudios en el hongo fitopatógeno *Botrytis cinerea*, causante de numerosas enfermedades en cultivos de

gran interés en el sector agrolimentario, convirtiéndolo en un gran problema para dicho sector. La otra línea de investigación se ha centrado en las levaduras enológicas responsables de la elaboración de vinos sometidos a crianza biológica (finos y manzanillas), vinos blancos de la provincia de Cádiz y vinos de crianza en barrica de la DO Ribera del Duero. Desde su creación el grupo ha colaborado estrechamente con diferentes Bodegas (Sandeman, Domecq [Fig. 1 y 2], Barbadillo, Dominio de Pingus, Lustau, Caballero, etc.) solucionando problemas microbiológicos, caracterizando las levaduras en distintos sistemas enológicos o dirigiendo y controlando la fermentación con levaduras seleccionadas autóctonas.

Dentro de la línea de investigación de *B. cinerea*, los trabajos se llevan a cabo en colaboración con el Dr. Isidro G. Collado del Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Cádiz. Se centran en el estudio tanto de *B. cinerea* (Fig. 3) como de otros hongos, como *Colletotrichum acutatum*. Ambos fitopatógenos son capaces de afectar a frutos de gran importancia comercial, especialmente en Andalucía, como son la fresa y la vid, generando elevadas pérdidas tanto de la cantidad como calidad del fruto producido. Además, en el caso de la vid, la enfermedad producida por *B. cinerea*, denominada “Podredumbre Gris”, no solo afecta a la cantidad de la uva, sino a la calidad del vino resultante. Con el desarrollo de varios proyectos (Ministerio y Junta



Fig. 1. Bodega típica del marco jerezano para la crianza biológica del vino fino: Bodega la Mezquita (Domecq, Jerez de la Frontera)



Fig. 2. Detalle de las levaduras de "velo de flor" creciendo en la superficie del vino (izquierda). Bota firmada por A. Fleming en Bodegas Domecq, Jerez (derecha)



Fig. 3. Placas Petri del fitopatógeno *Botrytis cinerea*: esporulación en presencia de luz a la izquierda y en ausencia de luz (formación de esclerocios) a la derecha

de Andalucía) hemos realizado grandes avances en la profundización del conocimiento del hongo fitopatógeno *B. cinerea*, desde el estudio de la bioquímica y biología molecular, el metabolismo secundario y el conocimiento de los mecanismos de patogenidad implicados en los procesos infecciosos. La participación de ambos grupos ha sido clave para poder abordar estos aspectos multidisciplinarios, además ha sido de gran ayuda la estrecha colaboración con prestigiosos grupos tanto nacionales como internacionales. El grupo ha sido pionero en la aplicación de técnicas proteómicas al estudio de este patógeno. Así, se ha estudiado el complejo conjunto de proteínas expresadas por el hongo, responsables de su fenotipo y de sus características patológicas, desde la publicación del primer mapa proteómico de *B. cinerea*, hasta la caracterización de sus distintos subproteomas (secretoma, membranoma, fosfoproteoma, etc.). Por otro lado, la secuenciación del genoma de *B. cinerea* ha supuesto un importante avance. Se sabe que al menos 43 enzimas son clave en el metabolismo secundario de este hongo y que tienen relación con la patogenidad. Igualmente, hemos realizado estudios

de expresión y caracterización funcional de cada una de estas enzimas. Estudios recientes ponen de manifiesto que *B. cinerea* posee un mecanismo de adaptabilidad al huésped, por el que podrían disponer de diferentes armas químicas dependiendo de la situación y peculiaridades ambientales en el que se encuentre.

En los últimos años nuestro grupo, ha llevado a cabo el estudio, mediante el uso de técnicas "ómicas" (metabolómicas, genómicas, transcriptómicas y proteómicas), de los genes implicados en el metabolismo secundario de este fitopatógeno, teniendo especial interés en las enzimas o complejos enzimáticos implicados en las rutas biosintéticas que conducen a nuevos metabolitos crípticos. Así pues, se han utilizado distintos modificadores epigenéticos adicionados a los medios de fermentación, para activar la producción de los metabolitos secundarios crípticos durante el crecimiento del hongo. Estos estudios han permitido demostrar la expresión diferencial de algunos genes implicados en el metabolismo secundario gracias a la presencia de modificadores tales como, el 1,3-diaminopro-

pano, la espermina, espermidina y el ácido hidroxámico suberoilánilida. Actualmente, el grupo está realizando la caracterización química y funcional de los genes que codifican para las enzimas: péptido sintasa no ribosomales (NRPS) y policétido sintasas (PKS). Todos estos estudios se dirigen a la determinación de nuevas dianas moleculares que proporcionen un control eficiente del patógeno, el descubrimiento de nuevos factores de virulencia y la profundización en el conocimiento del potencial mecanismo de adaptabilidad al huésped. Todo ello nos permitirán abordar nuevas estrategias de control del patógeno y diseñar fungicidas selectivos y eficientes compatibles y respetuosos con el Medio Ambiente.

La otra línea de investigación, se centra en diferentes aspectos de levaduras enológicas. Así, hemos aislado y caracterizado un elevado número de levaduras de velo de flor, utilizando diferentes técnicas microbiológicas y moleculares, (campo pulsante, RFPLs del ADN mitocondrial, etc.). El desarrollo de estas técnicas nos ha permitido caracterizar genéticamente estas levaduras; concluyendo que estos grupos



Fig. 4. Vides y uvas silvestres (verdes: Garganta del Capitán y maduras: Río Majaceite, Parque Natural de los Alcornocales, Cádiz)

son muy heterogéneos, apareciendo una gran variabilidad genética entre ellas que podrían reflejar la selección artificial debido al sometimiento de estas levaduras a condiciones industriales tan específicas. Hemos sido pioneros en la aplicación de modernas técnicas como la hibridación competitiva mediante el uso de “microarrays”. Este estudio comparativo a nivel del genoma explicaría que la gran variabilidad encontrada respondería a un mecanismo de adaptación evolutiva de estas

levaduras, que se encuentran sometidas a unas condiciones tan adversas (alto contenido en etanol y acetaldehído). Los estudios llevados a cabo han permitido en algunos casos la correlación entre la composición particular de un determinado grupo de levaduras y el estado de envejecimiento del vino o las peculiaridades organolépticas del vino fino.

*Vitis vinifera* L. subespecie *sylvestris* Gmelin (Hegi) es la única especie ancestral

de vid en Europa. Son parentales dioicos de las variedades de cultivo actuales y en la actualidad figuran como especie amenazada. Esta especie constituye hoy en día un importante recurso fitogenético que alberga una importante diversidad genética, con la que hay que contar para futuros programas de mejora de viníferas y portainjertos, así como para la reforestación de ecosistemas naturales. Sin embargo, hasta ahora, no existían estudios que determinasen la ecología de microorganismos asociados a la uva de la vid silvestre, siendo de especial relevancia aquéllos implicados en la fermentación vínica como las levaduras. Hemos obteniendo una importante colección de levaduras aisladas de vides silvestres en Azerbaiyán, Georgia, Rumanía, Italia y España (Fig. 4). Este estudio pionero, nos permitirá conocer nuevas especies de levaduras con propiedades de interés enológico y capaces de hacer frente a ataques de hongos fitopatógenos. A su vez estimula la economía de forma sostenible y nos permitirá proveer a las Bodegas de nuevas cepas de levaduras con la finalidad de crear nuevos estilos de vinos. Colaboramos en el proyecto europeo YeSVitE 7FP (IRSES) en el que están implicados 9 Universidades de 8 países de 4 continentes, coordinado por la Universidad de Milán. El trabajo desarrollado en esta línea de investigación está cada vez más orientado a generar un conocimiento tecnológico que surja como respuesta a un problema o necesidad tanto a nivel regional, nacional o internacional.

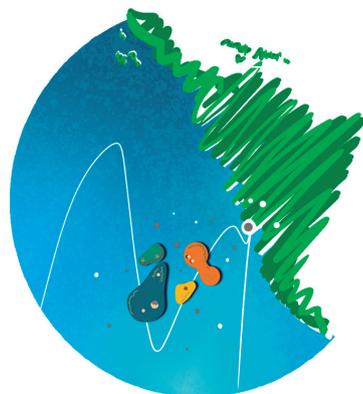
Nuestro grupo ha contado con financiación ininterrumpida durante estos años con varios Proyectos del Ministerio, Proyectos de Infraestructura, FEDER, Junta de Andalucía, INNPACTO, Andalucía Talent Hub, CDTI y OTRI con distintas Bodegas. Esta financiación ha permitido la creación y desarrollo del grupo, en el que se han formado 16 Doctores de los cuales varios han seguido su carrera en la Universidad y el resto ocupan puestos relevantes en Empresas Biotecnológicas y Bodegas. La actividad científica desarrollada ha quedado plasmada en un alto rendimiento de publicaciones de las que se destacan algunas en la Bibliografía, así como la participación en Congresos de ámbito Internacional y Nacional. Además de la actividad investigadora el grupo es el responsable de la docencia de varias asignaturas

de Microbiología en distintos Grados de CC del Mar, Ambientales, Enología, Ingeniería Química y Biotecnología, así como en varios Master (Agroalimentación, Biotecnología, Ingeniería Química y Gestión integral del agua). Por otra parte, dentro de las actividades de difusión de la SEM ha organizado el "X y XVI Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología" (2006 y 2012). Igualmente ha organizado los siguientes Congresos: "SEM: Microbiología Molecular" (2008), "XV<sup>th</sup> International *Botrytis* Symposium" (2010), "XI Congreso Nacional de Micología" (2012), "XVII Congreso Nacional de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana" (2018). Ver: <http://cadiz.congresoseci.com/mibm/> y <https://youtu.be/6TmGKaDJSth0>

Desde este pequeño resumen, nuestro más sincero agradecimiento a todos los compañeros que con su trabajo e ilusión han forjado la historia del grupo de Microbiología Aplicada y Biotecnología de Hongos de la Universidad de Cádiz.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cordero-Bueso G, N. Mangieri, Foschino R, D. Maghradze, R. Foschino, F. Valdetara, JM. Cantoral, I. Vigentini I.** (2017). Wild grape-associated yeasts as promising biocontrol agents against *Vitis vinifera* fungal pathogens. *Frontiers in Microbiology*. Article 2025. 3 nov. 2017. 10.1007/s00203-016-1287-4
- Cordero-Bueso G, Rodríguez ME, C Garrido, Cantoral JM.** (2017). Rapid and not culture-dependent assay based on multiplex PCR-SSR analysis for monitoring inoculated yeast strains in industrial wine fermentations. *Archives of Microbiology* 199: 135–143. doi: doi.org/10.3389/fmicb.2017.02025
- Fernández-Acero FJ, Colby T, Harzen A, Cantoral JM, Schmidt J.** (2009). Proteomic analysis of the phytopathogenic fungus *Botrytis cinerea* during cellulose degradation. *Proteomics* 9 (10): 2892-2902. doi: 10.1002/pmic.200800540
- Fernández-Acero FJ, Colby T, A Harzen, Carbú M, U Wieneke, Cantoral JM, Schmidt J.** (2010). 2-DE proteomic approach to the *Botrytis cinerea* secretome induced with different carbon sources and plant-based elicitors. *Proteomics* 10 (12): 2270-2280. doi: 10.1002/pmic.200900408
- Garrido C, Carbú M, Fernández-Acero FJ, Boonham N, Colyer A, Cantoral JM, Budge G.** (2009). Development of protocols for detection of *Colletotrichum acutatum* and monitoring of strawberry anthracnose using real-time PCR. *Plant Pathology* 58 (1): 43-51. doi: 10.1111/j.1365-3059.2008.01933.x
- Garrido C, Carbú M, Fernández-Acero FJ, Vallejo I, Cantoral JM.** (2009). Phylogenetic relationships and genome organization of *Colletotrichum acutatum* causing anthracnose in strawberry. *European Journal of Plant Pathology*. 125 (3): 397-411. doi: 10.1007/s10658-009-9489-0
- Garrido C., Victoria E. González-Rodríguez, María Carbú, Amjad M. Husaini, Jesús M. Cantoral.** Genomics, Transgenics, Molecular Breeding and Biotechnology of Strawberry. Chapter 10: Fungal Diseases of Strawberry and their Diagnosis Publisher: Global Science Books, Editor: Amjad M. Husaini and Jose A. Mercado, ISBN: 978-4-903313-81- 2016
- González-Rodríguez VE, Liñeiro E, Colby T, Harzen A, Garrido C, JM Cantoral, Schmidt J, Fernández-Acero FJ.** (2015) Proteomic profiling of *Botrytis cinerea* conidial germination. *Archives of Microbiology* 197 (2) : 117–133
- González-Rodríguez VE, Garrido C, Cantoral JM, Schumacher J.** (2016). The F-actin capping protein is required for hyphal growth and full virulence but is dispensable for septum formation in *Botrytis cinerea*. *Fungal Biology* 120: 1225-1235 doi.org/10.1016/j.funbio.2016.07.007
- Infante JJ, Dombek KM, Rebordinos L, Cantoral JM, Young ET.** (2003). Genome-wide amplifications caused by chromosomal rearrangements play a major role in the adaptive evolution of natural yeast. *Genetics* 165: 1745-1759
- Liñeiro E, Chiva C, Cantoral JM, Sabidó E, Fernández-Acero FJ** (2016) Modifications of fungal membrane proteins profile under pathogenicity induction: A proteomic analysis of *Botrytis cinerea* membrane. *Proteomics* 16: 2363-2376. doi:10.1002/pmic.201500496
- Liñeiro E, Chiva E, Cantoral JM, Sabidó E, Fernández-Acero FJ.** (2016) Dataset of the *Botrytis cinerea* phosphoproteome induced by different plant-based elicitors. *Data Brief*. 2016 Jun; 7: 1447–1450. doi: 10.1016/j.dib.2016.04.039
- Liñeiro E, Chiva E, Cantoral JM, Sabidó E, Fernández-Acero FJ** (2016) Phosphoproteome analysis of *B. cinerea* in response to different plant-based elicitors. *Journal of Proteomics* (SSN: 1874-3919) 139: 84-94 doi:10.1016/j.jprot.2016.03.019
- Liñeiro E., Antonio J. Macias-Sánchez, M. Espinazo, Jesús M. Cantoral, Javier Moraga, Isidro G. Collado and Francisco. J. Fernández-Acero.** Phenotypic effects and inhibition of Botrydial biosynthesis induced by different plant-based elicitors in *Botrytis cinerea*. *Current Microbiology*. Nov. 2017. doi: 10.1007/s00284-017-1399-3
- Muñoz-Bernal E, Deery J, Rodríguez ME, Cantoral JM, Howard J, Feret R, Natera R, Doder MC, Lilley KS, Fernández-Acero FJ.** (2016). Analysis of temperatura-mediated changes in the wine yeast *Saccharomyces bayanus var uvarum*. An oenological study of how the protein content influences wine quality. *Proteomic* 16: 576–592. doi: 10.1002/pmic.201500137
- Rodríguez ME, Infante JJ, Molina M, Domínguez M, Rebordinos L, Cantoral JM.** (2010). Genomic characterization and selection of wine yeast to conduct industrial fermentations of a white wine produced in a SW Spain winery. *J. Appl. Microbiol.* 108: 1292-1302
- Rodríguez ME, Infante JJ, Molina M, Rebordinos L, Cantoral JM.** (2011). Using RFLP-mtDNA for the rapid monitoring of the dominant inoculated yeast strain in industrial wine fermentations. *International Journal of Food Microbiology* 145: 331-335
- Rodríguez ME, Infante JJ, Mesa JJ, Rebordinos L, Cantoral JM.** (2013). Enological behaviour of biofilms formed by genetically-characterized strains of sherry flor yeast. *The Open Biotechnology Journal* 7: 23-29. doi: 10.2174/1874070701307010023.



**ISME**  
LATIN AMERICA

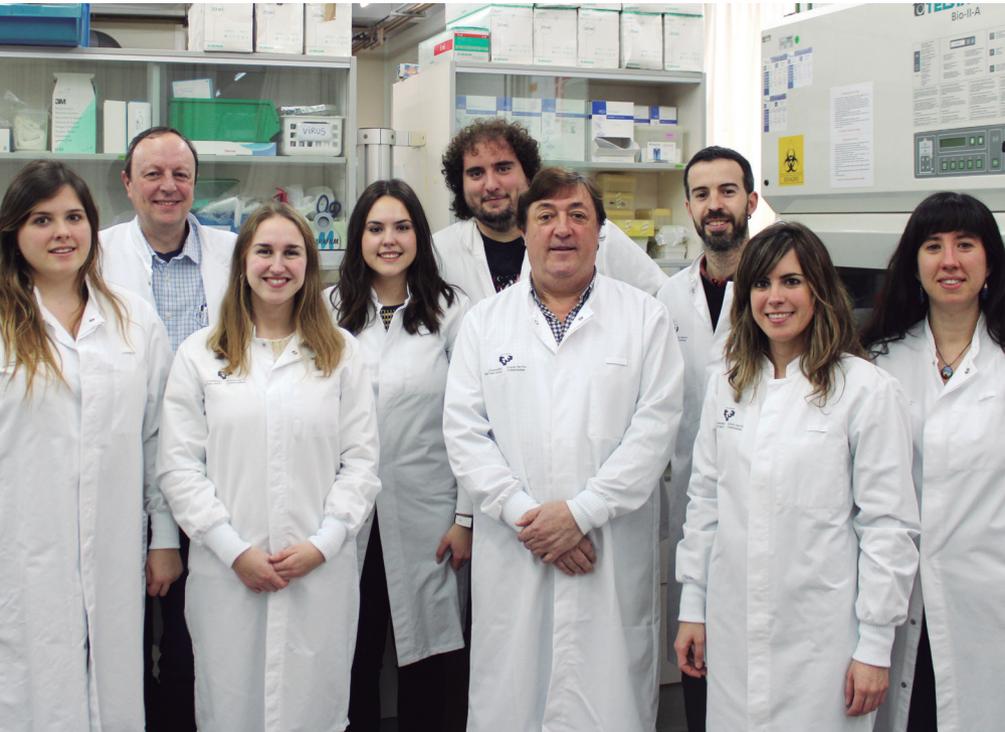
September 11 - 13, 2019  
Valparaíso, Chile

## Fungal and Bacterial Biomics Research Group

Aitor Rementeria, Aitziber Antoran, Idoia Buldain, Xabier Guruceaga, Leire Martin-Souto, Leire Aparicio, Uxue Perez-Cuesta, Ana Abad-Díaz-de-Cerio, Andoni Ramirez-Garcia, Fernando Luis Hernando



Laboratorio de Microbiología Fúngica. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Ciencia y Tecnología. Campus de Leioa. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU).



Algunos de los componentes del Grupo, por orden de izquierda a derecha: Uxue Perez-Cuesta, Aitor Rementeria, Leire Aparicio-Fernandez, Leire Martin-Souto, Xabier Guruceaga, Fernando L. Hernando, Andoni Ramirez-Garcia, Idoia Buldain, Aitziber Antoran.

El grupo de investigación *Fungal and Bacterial Biomics Research Group* de la UPV/EHU lleva más de 20 años estudiando las infecciones micóticas mediante diferentes técnicas ómicas, moleculares, inmunológicas y bioquímicas, y el uso de plataformas bioinformáticas para el análisis de datos.

La incidencia de infecciones causadas por hongos está aumentando a nivel mundial en los últimos años. De hecho, cada año afectan a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Los principales factores que originan estos resultados fatales son el retraso en el diagnóstico debido a la falta de métodos de detección rápidos, específicos y sensibles, y las resistencias de

muchos de estos hongos a los fármacos antifúngicos comúnmente utilizados.

Nuestro grupo pone especial énfasis en la caracterización de las bases celulares, moleculares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas desde un enfoque multidisciplinar para su aplicación al estudio de la patología. Más concretamente, centramos nuestros esfuerzos en los géneros *Candida*, *Aspergillus*, y *Scedosporium/Lomentospora*, con el objetivo principal de aumentar la comprensión de sus mecanismos de virulencia y aplicar estos conocimientos en el diagnóstico rápido y/o el tratamiento de sus infecciones. En la actualidad, estamos investigando principalmente en las tres líneas que se describen a continuación.

Por un lado, estudiamos el patógeno aéreo más frecuente dentro de los hongos filamentosos, *Aspergillus fumigatus*. En esta línea, nuestro propósito es profundizar en el proceso de infección por *A. fumigatus* y contribuir al conocimiento general de este hongo. Realizamos estudios de transcriptómica utilizando un microchip de ADN de su genoma completo, AWAFLUGE v.1 (Agilent Technologies), diseñado por nuestro Grupo. Además, estamos utilizando diferentes modelos tanto animales (*Mus musculus* y *Galleria mellonella*) como de líneas celulares, así como técnicas inmunológicas e histológicas, análisis de expresión mediante RT-qPCR, generación de cepas mutantes, secuenciación y análisis bioinformáticos. Todas estas técnicas nos han permitido profundizar en la virulencia de este hongo y seleccionar

nuevas dianas tanto terapéuticas para el desarrollo de nuevos antifúngicos, como diagnósticas para el desarrollo de nuevos sistemas de detección rápida y monitorización.

Los hongos de los géneros *Scedosporium* y *Lomentospora* (antes *Scedosporium*), están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial importancia por su frecuencia en pacientes con fibrosis quística donde son los segundos hongos filamentosos, sólo por detrás de *Aspergillus*. La colonización del tracto respiratorio de estos pacientes puede ser permanente y, en algunos casos originar una neumonía broncopulmonar alérgica (*Allergic Bronchopulmonary Scedosporium Pneumonia*, ABSP) cuyo tratamiento resulta muy complejo debido a la alta resistencia que presentan a los antifúngicos disponibles. Esta resistencia está también relacionada con altas tasas de mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, actualmente buscamos la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas utilizando diversas tecnologías como la electroforesis multidimensional y la espectrometría de masas que nos permiten identificar y caracterizar las más interesantes para diseñar un método serológico de detección y monitorización de la presencia de *Scedosporium/Lomentospora* en pacientes con fibrosis quística.

Finalmente, también llevamos estudiando durante varios años el papel de *Candida albicans* en la adhesión tumoral y el desarrollo de metástasis. En este sentido, hemos demostrado que la respuesta inflamatoria producida por *C. albicans* en el endotelio hepático favorece la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales hepáticas tanto *in vitro* como *in vivo*, dando lugar a metástasis en este órgano en infecciones animales. Además, identificamos varias moléculas como posibles candidatos para ser potenciadores de la respuesta y receptores involucrados en el proceso y hemos producido anticuerpos monoclonales para inhibir el efecto de las moléculas identificadas. Actualmente, también estamos estudiando el papel de las bacterias que más frecuentemente causan infecciones nosocomiales, tales como *Escherichia coli*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* y su relación con la carcinogénesis y la metástasis.

### COLABORACIONES CON DIFERENTES GRUPOS DE INVESTIGACIÓN NACIONALES E INTERNACIONALES

Somos miembros de los Grupos de trabajo sobre *Aspergillus terreus* y de *Pseudallescheria Scedosporium* Infections de la ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology). Tenemos colaboraciones con diferentes Investigadores de nuestro ámbito a nivel estatal como los Dres. en Medicina y Cirugía Andrés Canut del Hospital Universitario de Álava y María Teresa Martín-Gómez del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. También tenemos relaciones internacionales consolidadas con el Prof. Jean Phillippe Bouchará del Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (Francia), la Dra. Michaela Lackner (Innsbruck Medical University, Austria), la Dra. Nancy P. Keller de la Universidad de Wisconsin – Madison (Estados Unidos), el Dr. Scott Filler de la División de Enfermedades Infecciosas del Centro Médico de Harbor-UCLA (Estados Unidos), el Dr. Jarrod R. Fortwendel de la Universidad de Tennessee Health Science Center (Estados Unidos), el Dr. Mahmoud A. Ghannoum de la Universidad Case Western Reserve (Estados Unidos) y el Dr. Eleftherios Mylonakis de la Universidad de Brown (Estados Unidos).

### ACTIVIDADES Y PUBLICACIONES RELEVANTES DEL GRUPO EN LOS ÚLTIMOS 3 AÑOS

Entre los logros del grupo podemos indicar la organización en 2016 del **5th International Workshop on *Scedosporium***. Así mismo

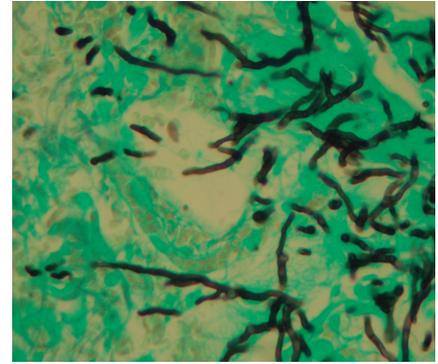


Fig. 1. Histología de un pulmón infectado por *Aspergillus fumigatus* (Tinción metenamina de plata de Grocott)

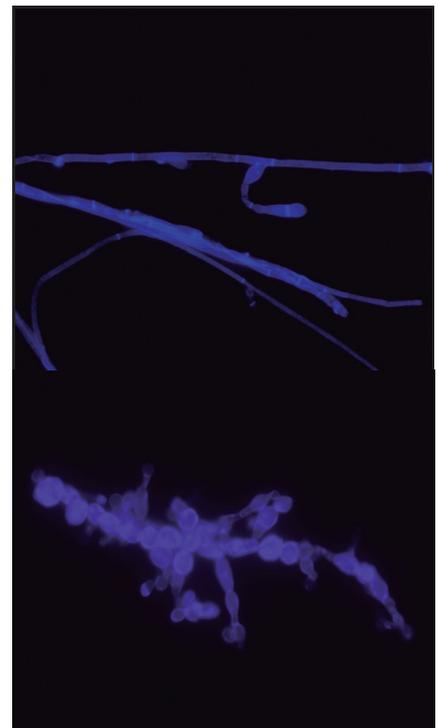


Fig. 2. Cambio de morfología de las hifas de *Lomentospora prolificans* tras someter al hongo a estrés por falta de nutrientes (Arriba: hifas no estresadas; Abajo: hifas estresadas) Tinción de calcofluor.

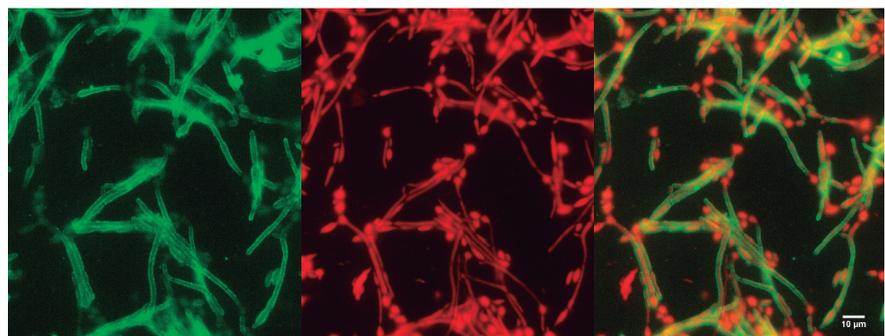


Fig. 3. Inmunofluorescencia indirecta de *Candida albicans*. Izquierda: en verde reconocimiento del hongo por parte de un anticuerpo monoclonal específico; Centro: en rojo todas las células teñidas con azul de Evans; Derecha: confluencia de las imágenes anteriores.

hemos publicado los siguientes artículos de investigación y de revisión en los últimos 3 años:

**Ramirez-Garcia et al.** (2016) *Candida albicans* and cancer: Can this yeast induce cancer. *Critical Reviews in Microbiology* 42:181-193 (<https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.913004>).

**Pellon et al.** (2016) Immunoproteomics-based analysis of the immunocompetent serological response to *Lomentospora prolificans*. *Journal of Proteome Research* 15:595-607 (<https://doi.org/10.1021/acs.jpoteome.5b00978>).

**Buldain et al.** (2016) Cyclophilin and enolase are the most prevalent conidial antigens of *Lomentospora*

*prolificans* recognized by healthy human salivary IgA and cross-react with *Aspergillus fumigatus*. *Proteomics Clinical Applications* 10:1058-1067 (<https://doi.org/10.1002/prca.201600080>).

**Pellon et al.** (2017) Molecular and cellular responses of the pathogenic fungus *Lomentospora prolificans* to the antifungal drug voriconazole. *Plos ONE* 12: e0174885 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174885>).

**Ramirez-Garcia et al.** (2018) Proteomics as a tool to identify new targets against *Aspergillus* and *Scedosporium* in the context of cystic fibrosis. *Mycopathologia* 183:273-289 (<https://doi.org/10.1007/s11046-017-0139-3>).

**Pellon et al.** (2018) Pathobiology of *Lomentospora prolificans*: could this species serve as a model of primary antifungal

resistance? *International Journal of Antimicrobial Agents* 51:10-15 (<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.009>).

**Ramirez-Garcia et al.** *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunists. *Medical Mycology* 56:S102-S125 (<https://doi.org/10.1093/mmy/myx113>).

**Pellon et al.** (2018) Microglial immune response is impaired against the neurotropic fungus *Lomentospora prolificans*. *Cellular Microbiology* 20:e12847 (<https://doi.org/10.1111/cmi.12847>).

**Guruceaga et al.** (2018) A possible role for fumagillin in cellular damage during host infection by *Aspergillus fumigatus*. *Virulence* 9:1548-1561 (<https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1526528>).

## Interacción microorganismo hospedador. Proyecto Proteoma Humano

Concha Gil, Gloria Molero, Lucía Monteoliva, Aída Pitarch

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid



Algunos de los componentes del grupo. De pie (de izquierda derecha): Nórida Vélez, Ahinara Amador, Catarina Vaz, Raquel Martínez, Carmen García, Alberto Bottos Sentados: Cristina Navas, Victoria Masacaraque, Lucía Monteoliva, Concha Gil, Aida Pitarch y Gloria Molero.

El Grupo de Investigación **Interacción microorganismo-hospedador. Proyecto Proteoma Humano** (<https://bibliometria.u>

[u](https://bibliometria.u)[cm.es/fichaGrupo/dp/389](https://bibliometria.u)) está integrado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de

la Universidad Complutense de Madrid. Está coordinado por la profesora Concha Gil y formado por las profesoras de universidad Gloria

Molero, Lucía Monteoliva y Aída Pitarch, así como por 2 estudiantes predoctorales y 2 investigadores post-doctorales. Se creó en el año 1995, trabajando en las áreas de las infecciones fúngicas y de la proteómica, con financiación continuada pública y privada, nacional, de la UE y del NIH. Desde el año 2010, se une al Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS), en el Grupo de Reprogramación de Sistemas y Procesos Microbianos, Eucariotas y Procariotas ([http://www.irykis.org/area2\\_reprogramacion.htm](http://www.irykis.org/area2_reprogramacion.htm)). El grupo ha sido promotor de la creación de la Unidad de Proteómica de la UCM en 2001 (<http://www.ucm.es/cais>), de la que Concha Gil es la responsable científica. Además, forma parte de ProteoRed (Red de Proteómica Española, <http://www.proteored.org/>) y de REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, <http://reipi.org/>). La inclusión del grupo en la REIPI y en el IRYCIS le permite realizar colaboraciones con grupos clínicos. A nivel internacional, los miembros del grupo están en diferentes comités de HUPO (Human Proteome Organization (<https://www.hupo.org/>)) y EuPA (European Proteomics Association, <http://www.eupa.org>). Participa, además, en el Proyecto Internacional Proyecto Proteoma Humano (HPP), siendo Concha Gil la coordinadora de la iniciativa de Enfermedades infecciosas dentro de este proyecto, cuya finalidad es buscar marcadores de diagnóstico y pronóstico de las enfermedades infecciosas, así como de nuevas dianas terapéuticas (<https://www.hupo.org/Infectious-Disease-Initiative>).

Al estar integrado en un departamento universitario, la labor docente es importante, participando en la docencia de asignaturas de diversas facetas de la Microbiología en el Grado en Farmacia y otros 3 grados de Ciencias de la Salud, así como en diferentes Másteres oficiales, entre los que destaca el Máster en Microbiología y Parasitología: Investigación y desarrollo. También participa en el programa de Doctorado de Microbiología y Parasitología de la UCM, formando a numerosos estudiantes predoctorales (20 tesis doctorales dirigidas).

Nuestras actuales líneas de investigación están centradas en el estudio de la interacción de microorganismos patógenos con el hospedador y en el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y de pronóstico de

las enfermedades infecciosas, así como en el estudio de nuevas estrategias de vacunación. El estudio de la interacción microorganismo - hospedador se realiza desde la perspectiva de la Proteómica. Utilizamos como modelo de estudio el hongo patógeno oportunista *Candida albicans* y macrófagos humanos, con el objetivo de conocer mejor tanto los mecanismos moleculares implicados en su virulencia, como en la respuesta del hospedador para destruir a la levadura patógena, con el fin de descubrir nuevas dianas para posibles agentes antifúngicos. Asimismo, estudiamos también las respuestas inmunes adaptativa e innata del hospedador frente a las candidiasis invasoras. Para ello, usamos como modelo de hospedador el modelo murino de candidiasis invasiva y diversas líneas de macrófagos. Entre nuestros objetivos se encuentran la búsqueda de nuevos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de las candidiasis invasivas y la búsqueda de vacunas frente a *C. albicans*. Por otro lado, desde el punto de vista del hospedador, estudiamos la activación de rutas de señalización en células inmunes durante la interacción con *C. albicans*.

Nos apoyamos en técnicas proteómicas de alto rendimiento, o shotgun, para adquirir una visión global del proteoma de las células de *Candida* o del macrófago a lo largo de su interacción. Estudiamos proteomas particulares de gran interés clínico. Nos interesa estudiar el perfil fosfoproteómico de la activación inmune en el hospedador; también el surforma (el conjunto de proteínas presentes en la superficie del hongo que contactan con el hospedador en primer lugar); el proteoma de las vesículas extracelulares secretadas por la levadura, y también las proteínas implicadas en la apoptosis. Todos estos proteomas pueden tener un interés para desarrollar nuevas terapias contra la levadura y para estimular la respuesta inmunitaria del hospedador.

También utilizamos estrategias de Proteómica Dirigida, basada en la técnica Selected Reaction Monitoring (SRM), que nos permiten seleccionar un conjunto de proteínas de interés y cuantificarlas en distinta condiciones. El uso combinado de ambas aproximaciones, shotgun y proteómica dirigida, es de gran utilidad para el estudio de nuestro modelo de interacción patógeno - hospedador.

Además, estamos implicados en el Proyecto Proteoma Humano, en el que desarrollamos, en colaboración con otros grupos en España, para estudiar proteínas codificadas por cromosoma 16 y detectar proteínas desconocidas (Chromosome-centric HPP, or C-HPP). Paralelamente, participamos en el Biology/Disease HPP (B/D-HPP) desarrollando métodos SRM para la detección y cuantificación de proteínas humanas y de microorganismos relacionadas con las enfermedades infecciosas.

El grupo ha conseguido proyectos nacionales (FECYT) de forma ininterrumpida desde su creación en 1995, además de participar en redes nacionales financiadas por el ISCIII y Genoma España. También ha participado en grupos estratégicos de la Comunidad de Madrid desde el año 2000. Recientemente ha participado en un proyecto europeo: una ITN (Immune response to Human Fungal Pathogens, IMRESFUN, FP7-PEOPLE-2013-ITN) del programa Marie Curie.

## PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES

- Vaz C, Reales-Calderon JA, Pitarch A, Velloso P, Trevisan M, Hernández ML, Monteoliva L, Gil C. (2019).** Enrichment of ATP binding proteins unveils proteomic alterations in human macrophage cell death, inflammatory response, and protein synthesis after interaction with *Candida albicans*. *J Proteome Res*. 2019 doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00032.
- Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2018)** Diagnosis of invasive candidiasis: from gold standard methods to promising leading-edge technologies. *Curr Top Med Chem* 18(16):1375-1392.
- Marín E, Haesaert A, Padilla L, Adán J, Hernández ML, Monteoliva L, Gil C. (2018)** Unraveling *Gardnerella vaginalis* surface proteins using cell shaving proteomics. *Front Microbiol* 9:975.
- Gil-Bona A, Amador-García A, Gil C, Monteoliva L. (2018)** The external face of *Candida albicans*: A proteomic view of the cell surface and the extracellular environment. *J Proteomics*. 180:70-79.
- Reales-Calderón JA, Vaz C, Monteoliva L, Molero G, Gil C. (2017)** *Candida albicans* modifies the protein composition and size distribution of THP-1 macrophage-derived extracellular vesicles. *J Proteome Res* 16(1):87-105.
- Reales-Calderón JA, Molero G, Gil C, Martínez JL. (2016)** The fungal resistome: a risk and an opportunity for the development of novel antifungal therapies. *Future Med Chem* 8(12):1503-20.
- Cabezón V, Vialás V, Gil-Bona A, Reales-Calderón JA, Martínez-Gomariz M, Gutiérrez-Blázquez D, Monteoliva L, Molero G, Ramsdale M, Gil C. (2016)** Apoptosis of *Candida albicans* during the interaction with murine macrophages: proteomics and cell-death marker monitoring. *J Proteome Res* 15(5):1418-34.

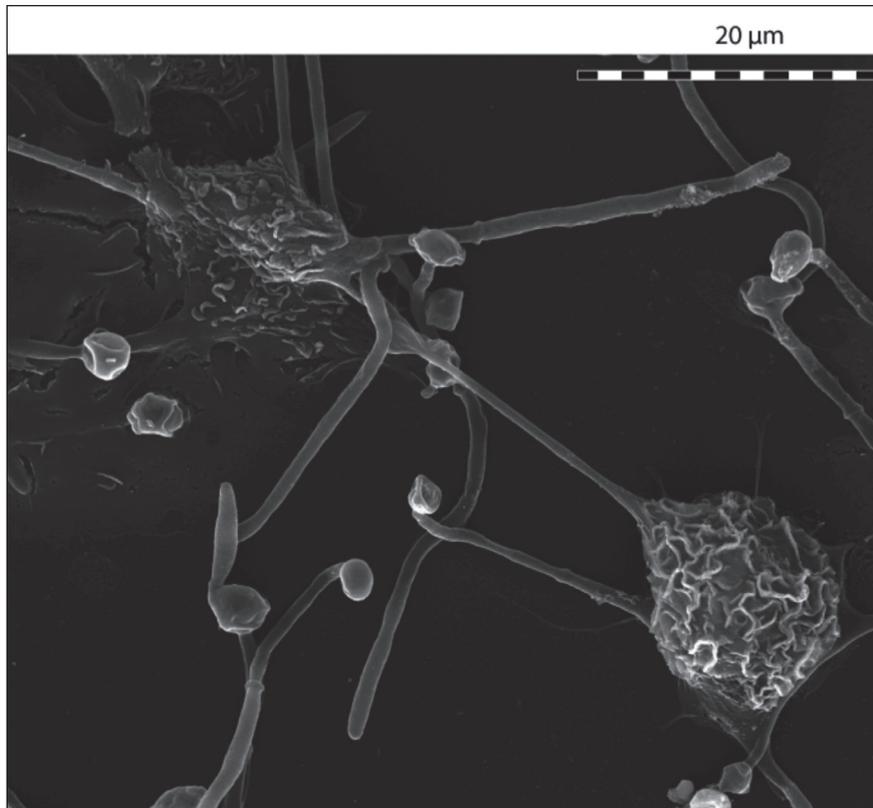


Fig. 1. Macrófagos humanos interactuando con *C. albicans* (Microscopía electrónica de barrido)

**Gil-Bona A, Reales-Calderon JA, Parra-Giraldo CM, Martínez-Lopez R, Monteoliva L, Gil C. (2016).**

The cell wall protein Ecm33 of *Candida albicans* is involved in chronological life span, morphogenesis, cell wall regeneration, stress tolerance, and host-cell interaction. *Front Microbiol* 7:64.

**Marín E, Parra-Giraldo CM, Hernández-Haro C, Hernández ML, Nombela C, Monteoliva L, Gil C. (2015)**

*Candida albicans* shaving to profile human serum proteins on hyphal surface. *Front Microbiol* 6:1343.

**Vialas V, Sun Z, Reales-Calderón JA, Hernández ML, Casas V, Carrascal M, Abián J, Monteoliva L, Deutsch EW, Moritz RL, Gil C. (2016)**

A comprehensive *Candida albicans* PeptideAtlas build enables deep proteome coverage. *J Proteomics* 131:122-130.

**Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2016)** Seroproteotyping at the *Candida albicans* protein species level unveils an accurate molecular discriminator for candidemia. *J Proteomics* 134:144-162.

**Gil-Bona A, Monteoliva L, Gil C. (2015)** global proteomic profiling of the secretome of *Candida albicans* ecm33 cell wall mutant reveals the involvement of Ecm33 in Sap2 secretion. *J Proteome Res* 14(10):4270-81.

**Gil-Bona A, Parra-Giraldo CM, Hernández ML, Reales-Calderon JA, Solis NV, Filler SG, Monteoliva L, Gil C. (2015)** *Candida albicans* cell shaving uncovers new proteins involved in cell wall integrity, yeast to hypha transition, stress response and host-pathogen interaction. *J Proteomics* 127(PtB):340-351.

**Gil-Bona A, Llana-Palacios A, Parra CM, Vivanco F, Nombela C, Monteoliva L, Gil C. (2015)** Proteomics unravels extracellular vesicles as carriers of classical cytoplasmic proteins in *Candida albicans*. *J Proteome Res* 14(1):142-53.

**Hernández-Haro C, Llopis S, Molina M, Monteoliva L, Gil C. (2015)** Immunoproteomic profiling of *Saccharomyces cerevisiae* systemic infection in a murine model. *J Proteomics* 112:14-26.

**Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2014)** Serum antibody signature directed against *Candida albicans* Hsp90 and enolase detects invasive candidiasis in non-neutropenic patients. *J Proteome Res* 13(11):5165-84.

**Reales-Calderón JA, Aguilera-Montilla N, Corbí AL, Molero G, Gil C. (2014)** Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans*. *Proteomics* 14(12):1503-18.

**Vialas V, Sun Z, Loureiro y Penha CV, Carrascal M, Abián J, Monteoliva L, Deutsch EW, Aebbersold R, Moritz RL, Gil C. (2014)** A *Candida albicans* PeptideAtlas. *J Proteomics* 97:62-8.

**Reales-Calderón JA, Sylvester M, Strijbis K, Jensen ON, Nombela C, Molero G, Gil C. (2013)** *Candida albicans* induces pro-inflammatory and anti-apoptotic signals in macrophages as revealed by quantitative proteomics and phosphoproteomics. *J Proteomics* 91:106-35.

# Trichoderma: investigación básica y aplicada en la agricultura

Jorge Poveda y Enrique Monte



Instituto Hispano-Luso de Investigaciones Agrarias (CIALE), Universidad de Salamanca

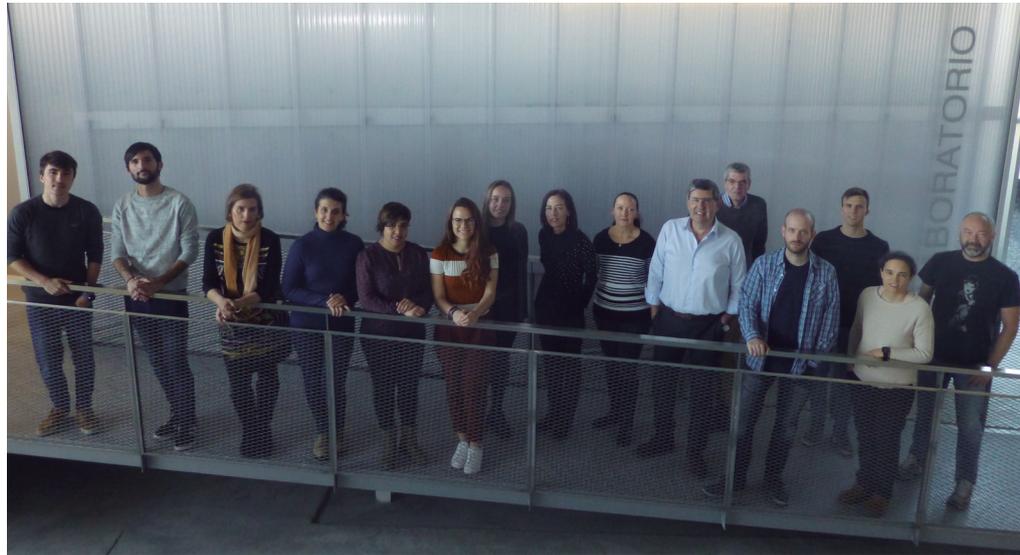


Foto del Grupo de Fitopatología y Control Biológico de la Universidad de Salamanca, de izquierda a derecha:

Alberto Soto, Rafael Mayorga, Belén Rubio, Marcieli Bovolini, Isabel Chamorro, María Illescas, Patricia Abril, Rosa Hermosa, Esperanza Hernández, Enrique Monte, Carlos Nicolás, Jorge Poveda, Daniel Eugui, María Eugenia Morán-Díez y Ángel Emilio Martínez de Alba.

El Grupo de Fitopatología y Control Biológico de la Universidad de Salamanca (USAL) nace en el año 1989, y su actividad se inicia con el estudio de hongos filamentosos del género *Trichoderma* como agentes de control biológico en agricultura. En la actualidad, el grupo posee las menciones de Grupo de Investigación Reconocido de la USAL y de Unidad de Investigación Consolidada de la Junta de Castilla y León.

*Trichoderma* (teleomorfo: *Hypocrea*) es un género fúngico que incluye especies ampliamente estudiadas y utilizadas como agentes de biocontrol, gracias a mecanismos de acción como el micoparasitismo, la antibiosis, la competencia, la promoción del crecimiento vegetal, la inducción de resistencia sistémica vegetal frente patógenos y plagas, o el incremento de la tolerancia frente a estreses abióticos. Además, *Trichoderma* se ha utilizado como una interesante fuente de genes susceptibles de ser utilizados en agrobiotecnología, con el fin de conferir a diferentes cultivos mayor productividad, resistencia y tolerancia a condiciones

adversas. Incluso es útil en diferentes industrias, gracias a su gran potencial enzimático, destacando en los sectores textil, papelero, alimentario, en la depuración de aguas residuales y la biorremediación de suelos contaminados.

Desde su creación, el Grupo de Fitopatología y Control Biológico ha profundizado en el conocimiento de *Trichoderma* desde diferentes áreas científicas, como la microbiología, la bioquímica, la fitopatología, las tecnologías ómicas y la fisiología vegetal, incluyendo la agrobiotecnología y la expresión de genes microbianos en plantas. Nuestro grupo ha intentado descifrar el diálogo molecular existente entre *Trichoderma* y las plantas, y su capacidad para colonizar la rizosfera, favorecer la germinación de las semillas y promover el crecimiento, incrementar la tolerancia frente a estreses abióticos como salinidad o sequía, e inducir resistencia sistémica frente al ataque de patógenos y plagas. La investigación aplicada realizada con *Trichoderma* durante años ha dado lugar a la obtención de varias patentes y la creación de empresas spin-off biotecnológicas,

obteniendo el registro del primer fungicida biológico de España (TUSAL®), formando parte del primer consorcio internacional que logró el registro de varias formulaciones de *Trichoderma* en la UE, siendo pioneros en los proyectos genómicos llevados a cabo con este hongo y recibiendo los premios Severo Ochoa de la Fundación Príncipe de Asturias (1999), Mecenazgo del Consejo Social de la Universidad de Salamanca (2002) y Fleming de la SEM (2007).

El grupo está liderado por el Dr. Enrique Monte (farmacéutico) y cuenta con una diversa y multidisciplinar plantilla de miembros: la Dra. Rosa Hermosa (farmacéutica), el Dr. Carlos Nicolás (biólogo), la Dra. Purificación Corchete (bióloga), la Dra. Belén Rubio (farmacéutica y bioquímica), la Dra. María Eugenia Morán-Díez (bioquímica y bióloga), el Dr. Ángel Emilio Martínez de Alba (biólogo) y el Dr. Jorge Poveda (biólogo), así como las doctorandas Marcieli Bovolini (ing. forestal) y María Illescas (bioquímica), los doctorandos cotutelados Ali Debbi (ing. agrónomo, Universidad de Argel, Argelia), Isabel Vicente

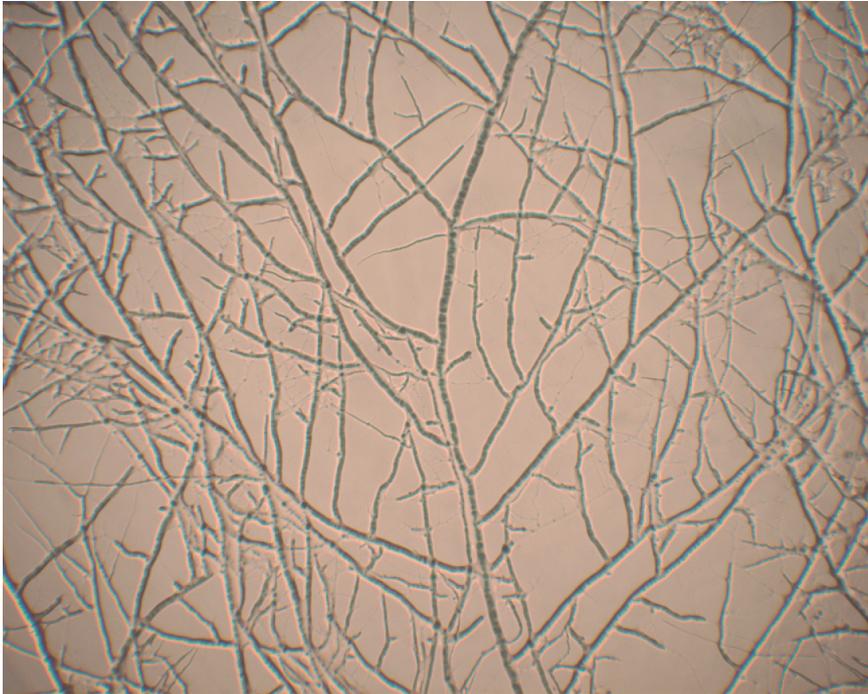


Fig. 1. Hifas de *Trichoderma harzianum* creciendo en medio de cultivo deficiente en nitrógeno y bajo estrés osmótico (polietilenglicol). 40 aumentos. Fotografía: Daniel Eugui.

(bióloga, Universidad de Pisa, Italia), Laura Gioia (ing. agrónoma, Universidad Federico II, Nápoles, Italia) y William Rivera (biólogo-biotecnólogo, Instituto Tecnológico de Cartago, Costa Rica), y las técnicas Isabel Chamorro y Esperanza Hernández.

En los últimos años, el grupo ha centrado su investigación y publicado trabajos profundizando en el conocimiento sobre la interacción *Trichoderma*-planta, los efectos heredables por las plantas y los beneficios que los cultivos de tomate, trigo y olivo pueden obtener de la aplicación de *Trichoderma* en ambiente natural, como bioestimulante, fitofortificante, inductor de resistencia sistémica y biofungicida. Las actuales líneas de investigación del grupo incluyen: 1) selección de bioestimulantes microbianos basados en *Trichoderma* para su aplicación en cultivos herbáceos extensivos; 2) desarrollo de nanopartículas biogénicas y microencapsulados de proteínas y esporas de diferentes aislados de *Trichoderma* para su aplicación en agricultura; 3) interacción *Trichoderma*-planta: aumento de la tolerancia frente a sequía; y

4) modificaciones epigenéticas en plantas colonizadas por *Trichoderma*.

#### QUINCE PUBLICACIONES RELEVANTES DE LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS:

- Rubio, M.B., de Medeiros, H.A., Morán-Díez, M.E., Castillo, P., Hermosa, R. & Monte, E.** (2019). A split-root method to study systemic and heritable traits induced by *Trichoderma* in tomato plants. In: Reinhardt D., Sharma A. (eds) *Methods in Rhizosphere Biology Research*. Rhizosphere Biology. Springer, Singapore, pp. 151-166.
- Debbi, A., Bouregda, H., Monte, E., & Hermosa, R.** (2018). Distribution and genetic variability of *Fusarium oxysporum* associated with tomato diseases in Algeria and a biocontrol strategy with indigenous *Trichoderma* spp. *Frontiers in Microbiology* 9, 282.
- Carrero-Carrón, I., Rubio, M. B., Niño-Sánchez, J., Navas-Cortés, J. A., Jiménez-Díaz, R. M., Monte, E., & Hermosa, R.** (2018). Interactions between *Trichoderma harzianum* and defoliating *Verticillium dahliae* in resistant and susceptible wild olive clones. *Plant Pathology* 67, 1758-1767.
- Mendoza-Mendoza, A., Zaid, R., Lawry, R., Hermosa, R., Monte, E., Horwitz, B. A., & Mukherjee, P. K.** (2018). Molecular dialogues between *Trichoderma* and roots: role of the fungal secretome. *Fungal Biology Reviews* 32, 62-85.

- Rubio, M. B., Pardal, A. J., Cardoza, R. E., Gutiérrez, S., Monte, E., & Hermosa, R.** (2017). Involvement of the transcriptional coactivator ThMBF1 in the biocontrol activity of *Trichoderma harzianum*. *Frontiers in Microbiology* 8, 2273.
- Rubio, M. B., Hermosa, R., Vicente, R., Gómez-Acosta, F. A., Morcuende, R., Monte, E., & Bettiol, W.** (2017). The combination of *Trichoderma harzianum* and chemical fertilization leads to the deregulation of phytohormone networking, preventing the adaptive responses of tomato plants to salt stress. *Frontiers in Plant Science* 8, 294.
- Medeiros, H. A., de Araújo-Filho, J. V., De Freitas, L. G., Castillo, P., Rubio, M. B., Hermosa, R., & Monte, E.** (2017). Tomato progeny inherit resistance to the nematode *Meloidogyne javanica* linked to plant growth induced by the biocontrol fungus *Trichoderma atroviride*. *Scientific Reports* 7, 40216.
- Domínguez, S., Rubio, M. B., Cardoza, R. E., Gutiérrez, S., Nicolás, C., Bettiol, W., Hermosa, R., & Monte, E.** (2016). Nitrogen metabolism and growth enhancement in tomato plants challenged with *Trichoderma harzianum* expressing the *Aspergillus nidulans* acetamidase *amdS* gene. *Frontiers in Microbiology* 7, 1182.
- Carrero-Carrón, I., Trapero-Casas, J. L., Olivares-García, C., Monte, E., Hermosa, R., & Jiménez-Díaz, R. M.** (2016). *Trichoderma asperellum* is effective for biocontrol of *Verticillium* wilt in olive caused by the defoliating pathotype of *Verticillium dahliae*. *Crop Protection* 88, 45-52.
- Malmierca, M.G., McCormick, S.P., Cardoza, R.E., Monte, E., Alexander, N.J. & Gutiérrez, S.** (2015). Production of trichodiene in a *Trichoderma harzianum erg1* silenced strain evidence the importance of the sterol biosynthetic pathway to induce the expression of plant defense-related genes. *Molecular Plant Microbe Interactions* 28, 1181-1197.
- Malmierca M.G., Barúa, J., McCormick, S.P., Izquierdo-Bueno, I., Cardoza, R.E., Alexander, N.J., Hermosa, R., Collado, I. G., Monte, E. & Gutiérrez, S.** (2015). Novel aspinolide production by *Trichoderma arundinaceum* with a potential role in *Botrytis cinerea* antagonistic activity and plant defence priming. *Environmental Microbiology* 17, 1103-1118.
- Pérez, E., Rubio, M. B., Cardoza, R. E., Gutiérrez, S., Bettiol, W., Monte, E., & Hermosa, R.** (2015). The importance of chorismate mutase in the biocontrol potential of *Trichoderma parareesei*. *Frontiers in Microbiology* 6, 1181.
- Rubio, M. B., Quijada, N. M., Pérez, E., Domínguez, S., Monte, E., & Hermosa, R.** (2014). Identifying *Trichoderma parareesei* beneficial qualities for plants. *Applied and Environmental Microbiology* 80, 1864-1873.
- Alonso-Ramírez, A., Poveda, J., Martín, I., Hermosa, R., Monte, E., & Nicolás, C.** (2014). Salicylic acid prevents *Trichoderma harzianum* from entering the vascular system of roots. *Molecular Plant Pathology* 15, 823-831.
- Nicolás, C., Hermosa, R., Rubio, B., Mukherjee, P. K., & Monte, E.** (2014). *Trichoderma* genes in plants for stress tolerance-status and prospects. *Plant Science* 228, 71-78.

# Grupo de Genómica y Biotecnología Molecular de Hongos

Francisco E. Nicolás, Eusebio Navarro y Victoriano Garre



Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia

Componentes del grupo de investigación en noviembre de 2018. De izquierda a derecha: Junhuan Yang (doctoranda visitante), Ghizlane Tahiri (máster), José Tomás Cánovas Márquez (doctorando), Carlos Lax Molina (doctorando), Sergio López García (post-doc), Maribel Navarro Mendoza (doctoranda), Victoriano Garre (IP), Laura Murcia Flores (Profesora Asociada), Francisco E. Nicolás Molina (Ramón y Cajal), Carlos Pérez Arques (doctorando), Pablo Martínez García (doctorando), José Antonio Pérez Ruiz (doctorando), Eusebio Navarro Ros (Profesor Contratado Doctor) y Macario Osorio Concepción (Post-doc CONACYT)



Nuestro grupo, Genómica y Biotecnología Molecular de Hongos (<https://www.um.es/mucorgen/>, <https://www.facebook.com/mucorgen/>, @mucorgen), está dirigido por Francisco E. Nicolás, Eusebio Navarro y Victoriano Garre, contando en la actualidad con un total de 13 miembros, en los que se incluyen 6 estudiantes de doctorado, 2 estudiantes de máster y 2 contratados post-doctorales. Nuestras investigaciones tienen como objetivo la caracterización de los mecanismos de regulación de la expresión génica y su evolución en hongos poco evolucionados (hongos basales), que han sido, en términos generales, poco estudiados debido a las dificultades para manipular su genoma. Para ello, de la mano de los fundadores del grupo, los profesores Rosa M. Ruiz Vázquez y Santiago Torres Martínez, se seleccionó a *Mucor circinelloides* (en adelante *Mucor*) como modelo de estudio, basándose en los trabajos pioneros de la profesora M. Isabel González Roncero que establecieron un procedimiento de transformación genética en este hongo. Esta tecnología, y su perfeccionamiento posterior por nuestro grupo (Gutiérrez et al. 2011; Nicolás et al. 2018), está permitiendo tratar de responder preguntas clave de la biología de los hongos basales, lo que recuerda una de las frases del gran científico Sidney Brenner: "Progress in science depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order".

Aunque nuestro interés en *Mucor* es muy amplio, es evidente que solo podemos afrontar el estudio de unos pocos aspectos concretos, entre los que destacan: la regulación de la expresión génica por RNAs no codificantes de pequeño tamaño (sRNAs) y por metilación de las adeninas del DNA; los centrómeros de *Mucor* y el papel del mecanismo de silenciamiento génico (RNAi) en su estructura y evolución; y los mecanismos moleculares que le permiten a los hongos Mucorales, grupo al que pertenece *Mucor*, causar la infección fatal conocida como Mucormicosis. Una de las aportaciones recientes más importantes de las investigaciones del grupo ha sido la disección genética de los mecanismos de silenciamiento génico, que ha llevado al descubrimiento de que, además de proteger el genoma de material genético exógeno, regulan la expresión de varios procesos fundamentales del hongo, como la esporulación asexual o el cruzamiento sexual. El grado de sofisticación alcanzado por la regulación dependiente de RNAi en *Mucor*, a través de la generación de varios mecanismos de silenciamiento génico con funciones especializadas en la fisiología y el desarrollo (Torres-Martínez and Ruiz-Vázquez 2017), supera lo observado en otros hongos considerados más evolucionados (superiores) pertenecientes a los phyla Ascomycota y Basidiomycota, sugiriendo que los mecanismos de silenciamiento génico han evolucionado de forma distinta en hongos basales y superiores.

El descubrimiento de que uno de los mecanismos de silenciamiento génico (Calo et al. 2014) está implicado en la generación de epimutantes resistentes a antifúngicos ha llevado al grupo a interesarse por los procesos moleculares implicados en la mucormicosis. Esta es una infección poco frecuente, pero cuya incidencia está aumentando en los últimos años, presentando una mortalidad del 50-90 % en el caso de infecciones diseminadas. La alta mortalidad se explica en parte por la elevada resistencia de los hongos Mucorales a la mayoría de los antifúngicos utilizados en clínica. Nuestro grupo está siguiendo distintas aproximaciones experimentales para la identificación de los mecanismos moleculares que permiten a un hongo saprófito, como *Mucor*, cambiar su fisiología y producir una infección superando las barreras tanto pasivas como activas presentes en el hospedador. Así, se ha desarrollado una estrategia de genómica funcional basada en el mecanismo de RNAi que ha permitido identificar dos genes implicados en la infección (Trieu et al. 2017), se ha establecido un modelo de infección de pez cebra (López-Muñoz et al. 2018), se han identificado genes implicados en la captación de hierro (Navarro-Mendoza et al. 2018), un proceso esencial en el proceso de infección, y se ha caracterizado la respuesta transcriptómica del hongo a la fagocitosis por macrófagos, con la identificación de genes, incluyendo factores transcripcionales, que son necesarios para sobrevivir a la fagoci-

tos y producir la infección (Pérez-Arques et al. 2019). Sorprendentemente, un porcentaje importante de los genes implicados en el proceso de infección están regulados por uno de los mecanismos de silenciamiento génico presentes en *Mucor*, denominado no canónico. Este mecanismo presenta características muy distintas a los mecanismos más extendido en la naturaleza, entre las que destacan la ausencia de la participación de proteínas Dicer y Argonata (Calo et al. 2017; Trieu et al. 2015). Las particularidades de este mecanismo han hecho que nuestro grupo dedique un gran esfuerzo a su caracterización, en concreto la proteína R3B2, una proteína con similitud a las RNasas III de bacterias y que cumple funciones equivalentes a las proteínas Dicer en los mecanismos canónicos. El hecho de que esta proteína esté presente solo en Mucorales la convierte en una posible diana para el control de la mucormicosis.

El mecanismo de silenciamiento génico de *Mucor* también está implicado en el control de la expresión de los retrotransposones localizados en los centrómeros del hongo. En esta línea de investigación se han identificado y caracterizado los centrómeros de *Mucor*, siendo esta la primera descripción de estos elementos claves en el funcionamiento de los cromosomas en hongos basales. Estos centrómeros presentan una estructura no encontrada previamente, que incluye una secuencia específica que podría ser reconocida por una proteína desconocida, determinando de esta forma que estas regiones se comporten como centrómeros.

Por último, nuestro grupo está tratando de desentrañar la función de la metilación de adeninas en el DNA en la regulación de la expresión génica. Esta modificación epigenética está presente desde bacterias hasta humanos, siendo su abundancia muy baja en

eucariotas, excepto en hongos basales, donde se ha encontrado una correlación positiva entre metilación de la región promotora y expresión génica. Nuestro grupo lidera un proyecto del Joint Genome Institute (JGI) del Departamento de Energía de Estados Unidos para determinar la función de esta modificación en la regulación de la expresión génica en este grupo de hongos (<https://jgi.doe.gov/our-projects/csp-plans/approved-proposals-fy18/>). Aparte de su interés básico, esta modificación podría ser diana para el desarrollo de fármacos que controlasen de forma eficaz a los hongos Mucorales y, por tanto, pudieran ser utilizados de forma selectiva y específica para combatir la mucormicosis.

La importancia a nivel mundial del grupo en aspectos relacionados con *Mucor* ha propiciado que mantenga un número importante de colaboraciones con grupos nacionales e internacionales. Entre estos destacan los grupos de Joseph Heitman (Duke University, EE. UU.), Sebastian Falk (University of Vienna, Austria), Víctor Meza Carmen (Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, México), Yuanda Song (Shandong University of Technology, China), Kaustuv Sanyal (Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research, Bangalore, India), Xavier Capilla y Josep Guarro (Universitat Rovira i Virgili), Ulrike Binder and Michaela Lackner (University of Innsbruck, Austria), Kerstin Voigt (Leibniz Institute for Natural Product and Infection Biology, Jena, Alemania), Tamás Papp (University of Szeged, Hungría) y Luis Corrochano (Universidad de Sevilla).

## PUBLICACIONES RECIENTES MÁS RELEVANTES

**Calo S, Shertz-Wall C, Lee SC, Bastidas RJ, Nicolás FE, Granek JA, Mieczkowski P, Torres-Martínez**

- S, Ruiz-Vázquez RM, Cardenas ME, Heitman J.** (2014). Antifungal drug resistance evoked via RNAi-dependent epimutations. *Nature* 513: 555–8.
- Calo S, Nicolás FE, Lee SC, Vila A, Cervantes M, Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez RM, Cardenas ME, Heitman J.** (2017). A non-canonical RNA degradation pathway suppresses RNAi-dependent epimutations in the human fungal pathogen *Mucor circinelloides*. *PLoS Genet* 13: e1006686.
- Gutiérrez A, López-García S, Garre V.** (2011). High reliability transformation of the basal fungus *Mucor circinelloides* by electroporation. *J Microbiol. Methods* 84: 442–6.
- López-Muñoz A, Nicolás FE, García-Moreno D, Pérez-Oliva AB, Navarro-Mendoza MI, Hernández-Oñate MA, Herrera-Estrella A, Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez RM, Garre V, Mulero V.** (2018). An adult zebrafish model reveals that mucormycosis induces apoptosis of infected macrophages. *Sci Rep* 8: 12802.
- Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, Martínez-García P, Lax C, Sanchis M, Capilla J, Nicolás FE, Garre V.** (2018). Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep* 8: 7660.
- Nicolás FE, Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, López-García S, Navarro E, Torres-Martínez S, Garre V.** (2018). Molecular tools for carotenogenesis analysis in the mucoral *Mucor circinelloides*. In *Methods in Molecular Biology*, (Humana Press, New York, NY), pp. 221–237.
- Pérez-Arques C, Navarro-Mendoza MI, Murcia L, Lax C, Martínez-García P, Heitman J, Nicolás FE, Garre V.** (2019). *Mucor circinelloides* thrives inside the phagosome through an Atf-mediated germination pathway. *MBio* 10: 1–15.
- Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez RM.** (2017). The RNAi universe in fungi: a varied landscape of small RNAs and biological functions. *Annu Rev Microbiol* 71: 371–91.
- Trieu TA, Calo S, Nicolás FE, Vila A, Moxon S, Dalmay T, Torres-Martínez S, Garre V, Ruiz-Vázquez RM.** (2015). A non-canonical RNA silencing pathway promotes mRNA degradation in basal fungi. *PLoS Genet* 11: 1005168.
- Trieu TA, Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Sanchis M, Capilla J, Navarro-Rodríguez P, Lopez-Fernandez L, Torres-Martínez S, Garre V, Ruiz-Vázquez RM, Nicolás FE.** (2017). RNAi-based functional genomics identifies new virulence determinants in mucormycosis. *PLoS Pathog* 13: e1006150.

# Grupo de Inmunología de las Infecciones Fúngicas

María Luisa Gil, Daniel Gozalbo y Alberto Yáñez



Departamento de Microbiología y Ecología, y ERI BIOTECMED ("Estructura de Recerca Interdisciplinar" en Biotecnología y Biomedicina), Universitat de València



De izquierda a derecha:  
Javier Megías, María Luisa Gil, Daniel Gozalbo,  
Alberto Yáñez, Alba Martínez y Cristina Bono.

El grupo de investigación dirigido por María Luisa Gil, denominado "Inmunología de las infecciones fúngicas", ha centrado su investigación, durante los últimos quince años, en el estudio de la respuesta inmunitaria del hospedador frente a *Candida albicans*. El grupo tiene formación multidisciplinar, tanto en el área de Microbiología como de Inmunología, por lo que presenta un perfil idóneo para estudiar las interacciones entre los hongos patógenos y las células del sistema inmunitario tanto *in vitro* como *in vivo*. Aunque la investigación realizada es fundamentalmente de carácter básico, tiene un claro potencial aplicado en el desarrollo de nuevas aproximaciones inmunoterapéuticas para el tratamiento de las infecciones fúngicas.

*C. albicans* es un patógeno oportunista que, dependiendo del defecto subyacente del hospedador, es capaz de causar una variedad de infecciones que van desde las candidiasis superficiales mucocutáneas a

graves candidiasis invasivas. La frecuencia y gravedad de éstas últimas ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, debido al aumento de la población de riesgo inmunodeprimida o debilitada por diferentes causas.

La resistencia a las candidiasis requiere la acción coordinada de las defensas inmunitarias innatas y adquiridas. Las células maduras del sistema inmunitario innato utilizan diferentes receptores PRRs (receptores de reconocimiento de patrones) para reconocer directamente MAMPs (patrones moleculares asociados a microorganismos), de manera que con un número limitado de estos receptores pueden reconocer una gran diversidad de agentes patógenos. Las familias de PRRs más importantes en el reconocimiento de *C. albicans* son los receptores tipo Toll (TLRs) y las lectinas tipo C (CLRs, como la dectina-1). En este contexto, nuestro grupo demostró que el receptor TLR2 está implicado en el recono-

cimiento de *C. albicans*, tanto levaduras como hifas, induciendo la secreción de citocinas y quimiocinas a través de una vía dependiente de la molécula adaptadora MyD88 y que dicho reconocimiento es crítico para la protección frente a la candidiasis invasiva en un modelo de infección en ratón.

En el año 2006 se describió que las células madre y progenitores hematopoyéticos (HSPCs), de los que derivan todas las células del sistema inmunitario, expresan TLRs funcionales, y que la señalización vía TLRs en las células madre hematopoyéticas (HSCs) provoca su entrada en ciclo celular y su diferenciación hacia el linaje mielóide. Este descubrimiento abrió nuevas perspectivas en cuanto a las interacciones patógeno-hospedador, ya que estos receptores podrían participar en la modulación de la hematopoyesis en respuesta a los microorganismos durante una infección. En este momento nuestro grupo decidió estudiar la participación de los

PRRs en la interacción de *C. albicans* con las HSPCs y sus consecuencias en la resolución de la infección. Trabajando en esta línea hemos demostrado que *C. albicans* induce la proliferación de HSPCs y su diferenciación hacia el linaje mielóide, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta respuesta requiere la señalización vía TLR2 y dectina-1, y da lugar a macrófagos funcionales que son capaces de internalizar y destruir levaduras, además de secretar citoquinas inflamatorias. Estos resultados indican que los patógenos pueden ser directamente reconocidos por las HSPCs a través de los PRRs, promoviendo así la capacidad de reaprovisionamiento del sistema inmunitario innato durante una infección. Por lo tanto, estos receptores podrían ser, al menos en parte, responsables de la mielopoyesis de emergencia que ocurre durante la mayoría de las infecciones, incluidas las candidiasis invasivas.

Por otra parte, numerosos estudios recientes han puesto en duda el dogma de que la memoria inmunológica es una característica exclusiva de la inmunidad específica, ya que células de la inmunidad innata pueden exhibir cierta "memoria" y responder de forma diferente frente a un segundo encuentro con el mismo u otro estímulo microbiano. Por ejemplo, la exposición de monocitos y macrófagos a *C. albicans* aumenta su respuesta frente a un segundo encuentro (inmunidad entrenada, dependiente de dectina-1), mientras que ligandos de TLR4 o TLR2 confieren una menor respuesta inflamatoria a los macrófagos (tolerancia).

Paralelamente a los estudios sobre memoria de la inmunidad innata, nuestro grupo se planteó como nuevo objetivo estudiar la función de los fagocitos formados tras el contacto de las HSPCs con ligandos microbianos. Utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* hemos demostrado que la estimulación de PRRs en las HSPCs afecta al fenotipo funcional de los macrófagos que generan posteriormente. Por lo tanto, nuestros resultados muestran que este nuevo concepto de "memoria" de la inmunidad innata puede aplicarse, no solo a

las células mieloides maduras, sino también a las HSPCs, lo que contribuye a aumentar la durabilidad de la memoria innata en el tiempo.

En base a estos resultados, y a los de otros autores en esta misma línea, actualmente se asigna un papel activo a las HSPCs en la lucha contra la infección. La hipótesis en la que trabajamos actualmente es que las HSPCs pueden detectar directamente a los microorganismos y contribuir a la protección frente a la infección por diferentes mecanismos, incluyendo su capacidad de diferenciarse a células mieloides con un fenotipo mejorado para hacer frente al patógeno e iniciar la respuesta inmunitaria.

Los resultados ya obtenidos abren nuevas perspectivas, que pueden ser de gran interés en la intersección entre la Inmunología, la Microbiología y la Hematología. La existencia de nuevos mecanismos en la interacción hospedador-patógeno, y sus consecuencias en la modulación de la respuesta inmunitaria durante la infección, puede representar una nueva diana para la intervención frente a las infecciones graves potenciando la respuesta inmunitaria. Además la modulación de la hematopoesis por microorganismos podría desvelar nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades con alteraciones en la producción de células mieloides, como las leucemias mieloides.

Durante los últimos años nuestro grupo está colaborando con otros grupos de investigación que tienen intereses científicos comunes, entre los que cabe destacar la colaboración con Helen Goodridge (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA).

Las publicaciones más relevantes del grupo en los últimos años se indican a continuación.

**Yáñez A, Murciano C, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML.** (2009). *Candida albicans* triggers proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells by a MyD88-dependent signaling. *Microbes Infect* 11: 531-535.

**Yáñez A, Flores A, Murciano C, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML.** (2010). Signalling through TLR2/MyD88 induces differentiation of murine bone marrow stem and progenitor cells to functional phagocytes in response to *Candida albicans*. *Cell Microbiol* 12: 114-128.

**Yáñez A, Megías J, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML.** (2011). *Candida albicans* induces selective development of macrophages and monocyte derived dendritic cells by a TLR2 dependent signalling. *PLoS One* 6: e24761.

**Megías J, Yáñez A, Moriano S, O'Connor JE, Gozalbo D and Gil ML.** (2012). Direct Toll-like receptor-mediated stimulation of hematopoietic stem and progenitor cells occurs in vivo and promotes differentiation toward macrophages. *Stem Cells* 30: 1486-1495.

**Megías J, Maneu V, Salvador P, Gozalbo D and Gil ML.** (2012). *Candida albicans* stimulates in vivo differentiation of haematopoietic stem and progenitor cells towards macrophages by a TLR2-dependent signalling. *Cell Microbiol* 15: 1143-1153.

**Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D and Gil ML.** (2013). TLRs control hematopoiesis during infection. *Eur J Immunol* 43: 2526-2533.

**Yáñez A, Hassanzadeh-Kiabi N, Ng MY, Megías J, Subramanian A, Liu GY, Underhill DM, Gil ML and Goodridge HS.** (2013). Detection of a TLR2 agonist by hematopoietic stem and progenitor cells impacts the function of the macrophages they produce. *Eur J Immunol* 43: 2114-2125.

**Gil ML, Murciano C, Yáñez A and Gozalbo D.** (2016). Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. *Front Biosci* 21: 278-302.

**Megías J, Martínez A, Yáñez A, Goodridge HS, Gozalbo D and Gil ML.** (2016). TLR2, TLR4 and Dectin-1 signalling in hematopoietic stem and progenitor cells determines the antifungal phenotype of the macrophages they produce. *Microbes Infect* 18: 354-363.

**Martínez A, Bono C, Megías J, Yáñez A, Gozalbo D and Gil ML.** (2017). PRR signaling during in vitro macrophage differentiation from progenitors modulates their subsequent response to inflammatory stimuli. *Eur Cytokine Netw* 28:102-110.

**Gozalbo D, Murciano C and Gil ML.** (2017). Immune response to *Candida albicans* infection. In: *Reference Module in Life Sciences*. Elsevier, ISBN: 978-0-12-809633-8, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.12075-8>.

**Yáñez A, Coetzee SG, Olsson A, Muench DE, Beriman BP, Hazelett DJ, Salomonis N, Grimes HL, Goodridge HS.** (2017). Granulocyte-Monocyte Progenitors and Monocyte-Dendritic Cell Progenitors Independently Produce Functionally Distinct Monocytes. *Immunity*. 47: 890-902.e4.

**Martínez A, Bono C, Megías J, Yáñez A, Gozalbo D and Gil ML.** (2018). Systemic candidiasis and TLR2 agonist exposure impacts the antifungal response of hematopoietic stem and progenitor cells. *Front Cell Infect Microbiol* 8:309.

# Micología Molecular en la Universidad de Castilla-La Mancha: la pared celular de *Candida* como diana para el desarrollo de nuevas estrategias antifúngicas

María Alvarado, Jordan Fernández-Pereira, Joaquín Bartolomé,  
Ana C. Sánchez Montero y Piet W.J. de Groot



Laboratorio de Micología Molecular, Centro Regional de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Castilla-La Mancha, Parque Científico y Tecnológico de Castilla-La Mancha, Calle Almansa 14, 02008, Albacete.



De izquierda a derecha: Ana Sánchez Montero, María Alvarado González, Jordan Fernández Pereira y Piet de Groot.

Nuestro laboratorio de Micología Molecular de la Universidad de Castilla-La Mancha en Albacete liderado por el Dr. Piet de Groot estudia el papel de la pared celular de *Candida* en los procesos moleculares que provocan el establecimiento de las infecciones fúngicas. Las especies del género *Candida* son un grupo de hongos patógenos oportunistas que causan infecciones de la piel y de la mucosa, así como infecciones invasivas en pacientes inmunocomprometidos. Las infecciones diseminadas son difíciles de tratar y diagnosticar y ponen en peligro la vida del paciente. Estudios epidemiológicos de la población española afectada por infecciones diseminadas

producidas por *Candida* han descrito una incidencia anual de alrededor 8 casos/100.000 habitantes con una mortalidad del 30%. El tratamiento quimioterápico en cáncer, inmunosupresión en trasplantados, el tratamiento de enfermos críticos en las unidades de cuidados intensivos (UCI), la emergencia de la pandemia de SIDA, y el envejecimiento de la población han contribuido a aumentar la población susceptible de adquirir infecciones fúngicas.

El agente causal número uno de candidiasis en humanos es *C. albicans*. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento

de las infecciones causadas por otras especies como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*. *Candida auris* es una levadura emergente multirresistente que se identificó por primera vez en 2009 y que está siendo reconocida con una incidencia en rápido aumento como la causa de infecciones letales adquiridas en las UCIs en hospitales de todo el mundo incluyendo España. Los elevados costes derivados de la prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis invasivas y el limitado repertorio actual de fármacos disponibles también requieren una investigación urgente para establecer nuevas estrategias terapéuticas antifúngicas.

## PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Identificación y caracterización de adhesinas de pared celular en *Candida glabrata*.

Las infecciones causadas por *C. glabrata* son difíciles de tratar porque la levadura tiene una alta resistencia intrínseca a compuestos antifúngicos frecuentemente usados como los azoles. Mientras que en *C. albicans* el cambio de la morfología entre la forma levadura y la de hifas se considera un factor crucial de virulencia, *C. glabrata* crece estrictamente como levadura. Estudios genómicos previos en nuestro laboratorio revelaron que *C. glabrata* contiene un número extraordinariamente aumentado de proteínas de pared celular (CWP, cell wall proteins) con potenciales funciones como adhesinas. Se supone que estas adhesinas están involucradas en la formación de biopelículas en tejidos humanos y/o superficies abióticas médicamente relevantes. Mediante la realización de análisis proteómicos de la pared celular de cepas de *C. glabrata* hiperadhesivas, hemos identificado varias nuevas adhesinas. En nuestro laboratorio se está llevando a cabo estudios genéticos para la caracterización fenotípica de estas nuevas adhesinas.

## ANÁLISIS DE LA PARED CELULAR DEL PATÓGENO EMERGENTE *CANDIDA AURIS*

En un proyecto que es una colaboración con la Universidad del País Vasco y la Uni-

versidad de Valencia, estudiamos la pared celular del patógeno emergente multirresistente *Candida auris*. Enfocando en aspectos de pared celular, estudiamos en el proyecto diferencias entre cepas clínicas de *C. auris*, e identificamos los CWPs a través de aproximaciones proteómicas (espectrometría de masas) y bioinformáticas. Debido a ser recién descubierto como nueva especie, uno de los problemas de infecciones causadas por *C. auris* es su correcta identificación a nivel de especie que puede obstaculizar un tratamiento adecuado y oportuno. Como inicio de este proyecto, empleando un estudio bioinformático, hemos identificado algunos genes que codifican CWPs con anclajes de glycosylphosphatidylinositol (GPI) que parecen ser únicos para *C. auris* y no tienen homólogos en las bases de datos de genes o proteínas públicas. Por lo tanto, estos genes pueden servir como marcadores moleculares para la identificación específica y rápida por PCR de infecciones causadas por *C. auris*, algo que hemos probado con éxito utilizando aislados de *C. auris* genéticamente diversos procedentes de seis países de tres diferentes continentes, así como otras especies de *Candida* como controles negativos. En la siguiente fase del proyecto, las CWPs más interesantes identificadas en condiciones relevantes para la infección son los objetivos de los estudios de caracterización fenotípica para lo cual generamos mutantes de delección mediante la aplicación de la metodología CRISPR-Cas9. Con los mutantes obtenidos analizaremos su papel en la formación de

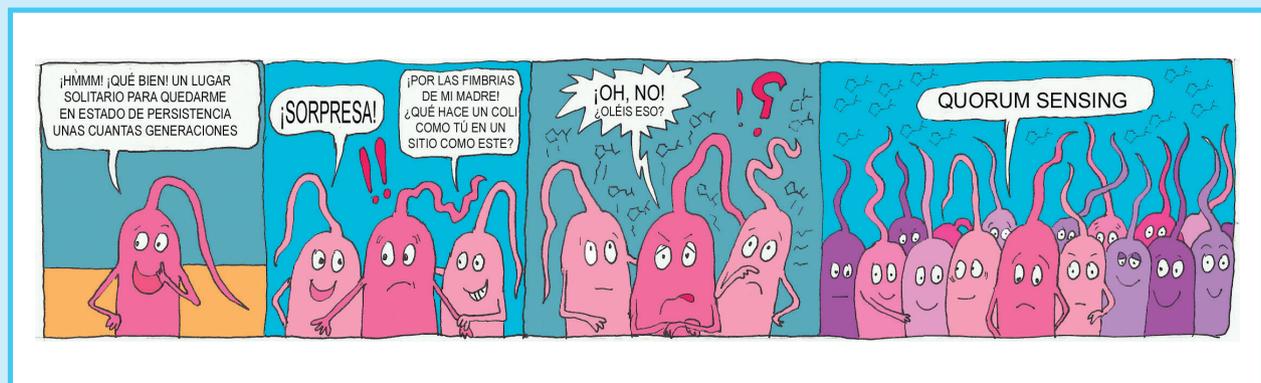
biopelículas, la resistencia a fármacos antifúngicos y la virulencia.

Los estudios en nuestro laboratorio de Micología Molecular se llevan a cabo en colaboración con varios grupos como los de Drs. G. Quindós y E. Eraso (Universidad del País Vasco, Bilbao), Dr. E. Valentín (Universidad de Valencia), Dr. J. Pemán (Hospital La Fe, Valencia), Drs. U. Groß y O. Bader (Göttingen University, Alemania), Dr. L. Essen (Marburg University, Alemania) y Dr. C. de Koster (Universidad de Amsterdam, Holanda), entre otras.

## REFERENCIAS

- Cabello L, Gómez-Herreros E, Fernández-Pereira J, Maicas S, Martínez-Esparza MC, De Groot PWJ, Valentín E.** (2019). Deletion of GLX3 in *Candida albicans* affects temperature tolerance, biofilm formation and virulence. *FEMS Yeast Res.* 19: doi: 10.1093/femsyr/foy124.
- De Groot PWJ, Bader O, De Boer AD, Weig M, Chauhan N.** (2013). Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick. *Eukaryot. Cell* 12: 470-481.
- Gómez-Molero E, De Boer AD, Dekker HL, Moreno-Martínez A, Kraneveld EA, Ichsan, Chauhan N, Weig M, De Soet JJ, De Koster CG, Bader O, De Groot PWJ.** (2015). Proteomic analysis of hyperadhesive *Candida glabrata* clinical isolates reveals a core wall proteome and differential incorporation of adhesins. *FEMS Yeast Res.* 15: pii: fov098.
- Ruiz-Gaitán AC, Fernández-Pereira J, Valentín E, Tormo-Mas MA, Eraso E, Pemán J, de Groot PWJ.** (2018). Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes. *Int J Med Microbiol.* 308:812-818.

## Coloquio, by Víctor.



# Homeostasis iónica en levaduras y hongos filamentosos. Aplicaciones biotecnológicas y agrícolas

Laura Ramos-Moreno<sup>1</sup>, M. Ángel Aparicio-Jiménez<sup>1</sup>, Gabriel Caro<sup>1</sup>, Francisco Javier Ruiz-Castilla<sup>1</sup>, Fernando Calero<sup>1</sup>, José J. Aguilar<sup>1</sup>, Carlos Lucena<sup>2</sup>, Francisco Javier Romera Ruiz<sup>2</sup>, Carmen Michán<sup>3</sup>, José Ramos<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, <sup>2</sup>Departamento de Agronomía y <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Córdoba.



Componentes y colaboradores del grupo Microbiología Agrícola de la UCO.

El grupo tradicionalmente se ha dedicado al estudio de la homeostasis de cationes y tolerancia a estreses abióticos en levaduras, no obstante, hemos emprendido nuevas líneas de investigación en los últimos años. A continuación, se resumen brevemente nuestras actividades (Figura 1):

## 1. IDENTIFICACIÓN DE LOS PROCESOS REGULADORES DE LAS RESPUESTAS A ESTRÉS SALINO Y OXIDATIVO EN LA LEVADURA HALOTOLERANTE *DEBARYOMYCES HANSENI*

En relación con este carácter halotolerante, pretendemos demostrar una interacción entre las vías de respuesta a estrés oxidativo y salino (Michán *et al.* 2013). Los experimentos correspondientes abarcan

una aproximación bioquímica, molecular y fisiológica. Nuestros resultados confirman que efectivamente, por ejemplo, genes que teóricamente responden a estrés salino también se regulan transcripcionalmente tras un tratamiento de estrés oxidativo y viceversa. Esta idea se refuerza a nivel bioquímico cuando se determinan diversas actividades de enzimas implicadas en las vías mencionadas.

## 2. UTILIZACIÓN DE LEVADURAS AUTÓCTONAS EN EL PROCESO DE FERMENTACIÓN DE EMBUTIDOS IBÉRICOS

En un trabajo anterior hemos aislado y caracterizado las principales levaduras implicadas en la fermentación de embutidos

ibéricos de la zona del Valle de los Pedroches (Ramos *et al.* 2017). Ahora estamos utilizando cepas autóctonas de *Debaryomyces hansenii* para inocular lomos y con el objetivo de caracterizar los cambios que inducen y mejorar el producto final. Observamos que la inoculación con levaduras específicas produce un efecto en las características fisicoquímicas del producto. De esta manera, los lomos inoculados poseían una mayor actividad de agua, mayor pH y un menor contenido en sodio que el control después del periodo de maduración. Además, la inoculación también indujo cambios en la proporción de compuestos volátiles y/o aromáticos como aldehídos, ésteres o alcoholes. Tras una cata de lomos sometidos a diversos tratamientos se observa una clara tendencia de mayor aceptación por el consumidor, de las muestras inoculadas específicamente con levaduras.

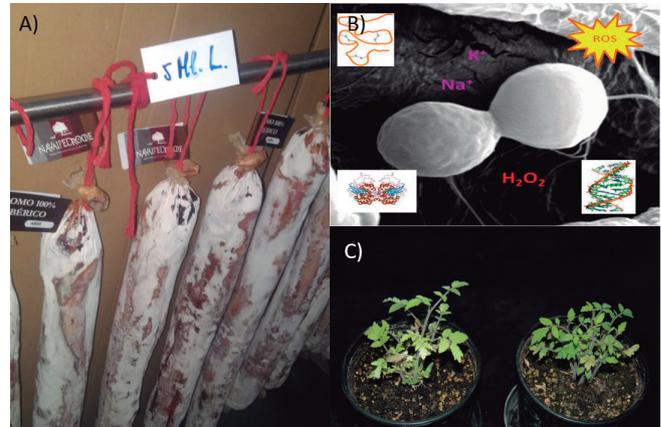


Fig. 1. Imágenes ilustrativas de las principales líneas de investigación del grupo. A. Microbiota y características fisicoquímicas de los embutidos ibéricos del Valle de los Pedroches (Córdoba). B. Homeostasis iónica e interacciones entre las vías de respuesta a estrés abiótico en levaduras. C. Simbiosis planta microorganismo en la nutrición férrica.

### 3. CARACTERIZACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DE POTASIO Y DE LOS TRANSPORTADORES DE POTASIO EN LAS ESPECIES *CANDIDA ALBICANS* Y *CANDIDA GLABRATA*

Es conocido que las levaduras regulan sus concentraciones iónicas intracelulares a través de una serie de transportadores de potasio. Este catión es utilizado en diversas funciones como mantenimiento del pH interno, activación enzimática o regulación del potencial de membrana. Existen hasta tres familias de proteínas transportadoras de potasio en la membrana plasmática de las distintas especies de levaduras (Ramos, Ariño, and Sychrová. 2011). Actualmente nuestro grupo se encuentra estudiando los transportadores de dos levaduras que poseen el interés añadido de su patogenicidad, *Candida albicans* y *Candida glabrata*. Con respecto a *C. albicans* se conocen tres transportadores de potasio en la membrana plasmática, TRK1 (Transport of K<sup>+</sup>), ACU1 (Alkali Cation Uptake) y HAK1 (High Affinity K<sup>+</sup> transporter) (Elicharová, Hušeková, and Sychrová. 2016), mientras que en *C. glabrata* se encuentra presente únicamente el transportador de potasio TRK1 (Llopis-Torregrosa *et al.* 2016). El interés por ambas levaduras radica principalmente en las funciones de estos transportadores de potasio, su papel en la homeostasis catiónica y su posible relación con patogenicidad.

Para la caracterización de estos transportadores seguimos dos aproximaciones diferentes, el estudio de mutantes carentes de dichas proteínas o la expresión heteróloga en *S. cerevisiae*. Nuestra propuesta es que, además de su función en la toma de potasio,

estos transportadores poseen funciones que, directa o indirectamente, afectan a múltiples procesos celulares.

### 4. SIMBIOSIS PLANTA MICROORGANISMO EN LA NUTRICIÓN FÉRRICA

Ciertos componentes presentes en los microorganismos no patogénicos son capaces de desencadenar en plantas dicotiledóneas la denominada ISR (*Induced Systemic Resistance*) (Romera *et al.* 2019). A estos compuestos se les conoce como MAMPs (*microbe-associated molecular patterns*). El etileno juega un papel fundamental en la inducción de dicha respuesta una vez la planta ha entrado en contacto con algún MAMP (Pieterse *et al.* 2014). Adicionalmente, esta hormona desempeña una función desencadenando la inducción de respuestas a deficiencia de hierro en la planta. Algunos genes clave en esta respuesta son MYB72 (que a su vez regula la excreción de fitosideróforos), FRO2 (una reductasa férrica) o IRT1 (un transportador de hierro). Teniendo en cuenta que tanto la deficiencia de hierro como la ISR están señalizadas por una vía común, se ha descubierto que en su mayoría, aquellos microorganismos inductores de la ISR, también promueven simultáneamente ambas respuestas (Pieterse *et al.* 2014; Zamioudis *et al.* 2015).

En colaboración con el grupo de Fisiología Vegetal supervisado por el Doctor Francisco Javier Romera Ruiz, hemos puesto a punto un sistema de inoculación de hongos en cultivo hidropónico utilizando una cepa no patogénica de *Fusarium oxysporum*. Nuestra hipótesis de trabajo es que el hongo promueve

una mejora de la capacidad reductora de hierro mejorando la fisiología de la planta en condiciones de deficiencia de este elemento.

### REFERENCIAS

- Elicharová H, Hušeková B, y Sychrová H. (2016). Three *Candida albicans* potassium uptake systems differ in their ability to provide *Saccharomyces cerevisiae* trk1trk2 mutants with necessary potassium. *FEMS yeast research*, 16.
- Llopis-Torregrosa V, Hušeková B, y Sychrová H. (2016). Potassium uptake mediated by Trk1 is crucial for *Candida glabrata* growth and fitness. *PLoS one*, 11.
- Michán C, Martínez JL, Alvarez MC, Turk M, Sychrová H, y Ramos J. (2013). Salt and oxidative stress tolerance in *Debaryomyces hansenii* and *Debaryomyces fabryi*. *FEMS yeast research*, 13, 180-188.
- Pieterse CM., Zamioudis C, Berendsen RL, Weller DM, Van Wees SC, y Bakker PA. (2014). Induced systemic resistance by beneficial microbes. *Annual review of phytopathology*, 52, 347-375.
- Ramos J, Ariño J, Sychrová H. (2011). Alkali-metal-cation influx and efflux systems in nonconventional yeasts species. *FEMS Microbiology Letters*. 317,1-8.
- Ramos J, Melero Y, Ramos-Moreno L, Michan C, y Cabezas L. (2017). *Debaryomyces hansenii* strains from valle de los pedroches iberian dry meat products: isolation, identification, characterization, and selection for starter cultures. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27, 1576-1585.
- Romera FJ, García MJ, Lucena C, Martínez-Medina A, Aparicio MA, Ramos J, Alcántara E, Angulo M and Pérez-Vicente R (2019) Induced Systemic Resistance (ISR) and Fe Deficiency Responses in Dicot Plants. *Front. Plant Sci.* 10:287. doi: 10.3389/fpls.2019.00287
- Zamioudis C, Korteland J, Van Pelt JA, van Hamersveld M, Dombrowski N, Bai Y, Hanson J, Van Verk MC, Ling HQ, Schulte-Lefert P, y Pieterse CM. (2015). Rhizobacterial volatiles and photosynthesis-related signals coordinate MYB 72 expression in *Arabidopsis* roots during onset of induced systemic resistance and iron-deficiency responses. *The Plant Journal*, 84, 309-322.

# La colección de hongos de la Fundación MEDINA fuente de diversidad química con gran potencial para el descubrimiento de nuevos fármacos y otras aplicaciones biotecnológicas

Victor González-Menéndez, Rachel Serrano, Clara Toro y Olga Genilloud

Fundación MEDINA. Avenida del Conocimiento 34, Parque Tecnológico de la Salud, Granada, 18016 España, [www.medinadiscovery.com](http://www.medinadiscovery.com)

[victor.gonzalez@medinaandalucia.es](mailto:victor.gonzalez@medinaandalucia.es)  
[olga.genilloud@medinaandalucia.es](mailto:olga.genilloud@medinaandalucia.es)



Grupo de Micología de la Fundación MEDINA.

El grupo de hongos filamentosos y levaduras de la Fundación MEDINA está especializado en el aislamiento, cultivo e identificación de hongos provenientes de una amplia diversidad de muestras ambientales y nichos ecológicos. Nuestro objetivo fundamental es la investigación y desarrollo de nuevas moléculas de origen microbiano con potencial aplicación industrial en diversas áreas de interés como la salud, la agricultura, la cosmética y/o la alimentación.

El equipo de investigación está dirigido por la Dra. Olga Genilloud (directora científica de la Fundación MEDINA) en el que participan el Dr. Victor González Menéndez (gestor de la colección de hongos de la Fundación MEDINA) así como la investigadora predoctoral Rachel Serrano y la técnica de laboratorio Clara Toro. En los últimos 9 años el grupo ha

acogido a nivel formativo diferentes estudiantes de máster, pre y posdoctorales y así como técnicos y auxiliares de laboratorio.

Los productos naturales son metabolitos producidos por organismos vivos que no están involucrados en los procesos de crecimiento, desarrollo y reproducción. Los microorganismos son una de las principales fuentes de este tipo de moléculas, y han sido ampliamente utilizadas por la industria en el descubrimiento de nuevos compuestos con aplicación farmacológica y biotecnológica. Concretamente el estudio y el uso de los hongos como fuente de metabolitos secundarios han permitido el descubrimiento de gran diversidad de moléculas como antibióticos, antifúngicos y antitumorales indispensables para el bienestar, la salud pública y la mejora de la calidad de vida. Sin

embargo, la alarmante emergencia de patógenos resistentes a los fármacos existentes pone de manifiesto la urgente necesidad del descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, donde los productos naturales y en concreto lo hongos pueden jugar un papel fundamental.

La Fundación MEDINA cuenta con una de las colecciones de hongos filamentosos y levaduriformes más grandes del mundo con más de 72.000 cepas fúngicas, fruto del muestreo en diferentes nichos ecológicos característicos de una amplia diversidad de localizaciones geográficas a nivel mundial (Figura 1), incluyendo muestras de suelo, hojarasca, plantas, heces, líquenes, muestras marinas, y cuerpos fructíferos, entre otros.

Uno de los objetivos específicos del grupo es el aislamiento e identificación de nuevos taxo-

**MEDINA FUNGAL COLLECTION**

72.000 strains from different Environmental Sources

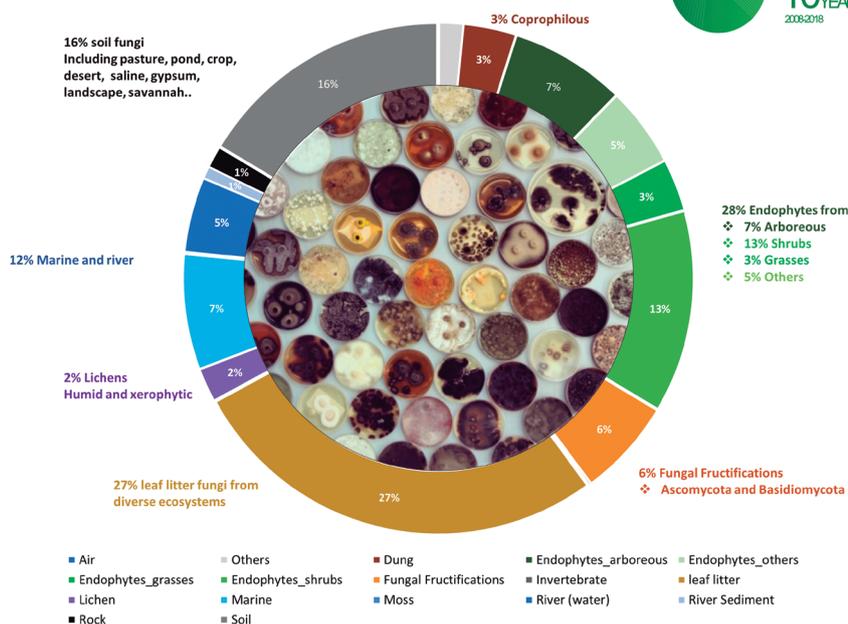


Fig. 1. Distribución de la colección de hongos de la Fundación MEDINA según su origen de procedencia.

nes fúngicos mediante el muestreo en ambientes extremos poco estudiados, como pueden ser las plantas endémicas adaptadas a ambientes áridos y semiáridos del sureste de Andalucía, fuente de hongos endófitos específicos de hospedador. En este sentido el grupo ha publicado en los últimos años varios artículos donde se demuestra la gran diversidad de nuevos taxones fúngicos que albergan estos ambientes extremos.

En los últimos años el grupo ha explorado mediante el análisis del metaboloma fúngico el efecto de otras técnicas de inducción *in vitro* de la expresión de rutas metabólicas silentes, como la adición de resinas de adsorción polimérica, el uso de diferentes modificadores epigenéticos o el co-cultivo de varios microorganismos en un mismo ambiente confinado. La aplicación de estas tres aproximaciones en grupos fúngicos taxonómicamente diversos en combinación con un análisis químico detallado ha permitido demostrar la inducción de nuevos metabolitos secundarios con actividad biológica, confirmando el potencial de estos microorganismos de producir una gran diversidad química aun por explorar.

La agricultura representa un sector de vital importancia a nivel global y el control de las plagas que puedan afectar a los cultivos es una preocupación generalizada. El 70% de las infecciones que sufren las plantas son causadas por hongos fitopatógenos, resultando ser uno de los

principales factores responsables de grandes pérdidas económicas a nivel mundial en cuanto a su frecuencia de aparición y al daño que pueden ocasionar. En este contexto, el grupo ha estado trabajando en los últimos años con el fin de desarrollar una metodología para evaluar la capacidad inhibitoria de extractos de origen microbiano frente a hongos fitopatógenos con gran impacto en el sector agrícola. Para ello se llevó a cabo la puesta a punto y validación de ensayos de inhibición del crecimiento de alto rendimiento para cuatro fitopatógenos de gran importancia en el sector como son: *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum acutatum*, *Fusarium proliferatum* y *Magnaporthe grisea*. Así la combinación de técnicas de inducción de metabolitos secundarios en hongos para generar librerías de extractos con una mayor diversidad química junto con ensayos de cribado de alto rendimiento nos ha permitido identificar extractos microbianos y cepas fúngicas con potencial uso como agentes de biocontrol.

**PRINCIPALES PUBLICACIONES 2017-2018**

González-Menéndez V, Crespo G, de Pedro N, Diaz C, Martín J, Serrano R, Mackenzie TA, Justicia C, González-Tejero MR, Casares M, Vicente F, Reyes F, Tormo JR, Genilloud O. (2018). Fungal endophytes from arid areas of Andalusia: high potential sources for antifungal and antitumoral agents. Scientific Reports 8(1):9729. doi: 10.1038/s41598-018-28192-5.

González-Menéndez V, Martínez G, Serrano R, Muñoz F, Martín J, Genilloud O, Tormo JR. (2018).

Ultraviolet (IUV) and mass spectrometry (IMS) imaging for the deconvolution of microbial interactions. BMC System Biology doi: 10.1186/s12918-018-0617-3.

Almeida C, Pérez-Victoria I, González-Menéndez V, de Pedro N, Martín J, Crespo G, Mackenzie T, Cautain B, Reyes F, Vicente F, Genilloud O. (2018). Non-geminal Aliphatic Dihalogenation Pattern in Dichlorinated Diaporthins from *Hamigera fusca* NRRL 35721. J Nat Prod 22;81(6):1488-1492. doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00041.

Serrano R, González-Menéndez V, Rodríguez L, Martín J, Tormo JR, & Genilloud, O. (2017). Co-culturing of Fungal Strains Against *Botrytis cinerea* as a Model for the Induction of Chemical Diversity and Therapeutic Agents. Front Microbiol, 8, 649. doi:10.3389/fmicb.2017.00649

González-Menéndez V, Martín J, Siles JA, González-Tejero MR, Reyes F, Platas Gonzalo, Tormo JR, Genilloud O. (2017). Biodiversity and chemotaxonomy of *Preussia* isolates from Iberian Peninsula. Mycological Progress 16:713–728. doi: 10.1007/s11557-017-1305-1.

Crespo G, González-Menéndez V, de la Cruz M, Martín J, Cautain B, Sánchez P, Pérez-Victoria I, Vicente F, Genilloud O, Reyes F. (2017). Antifungal Long-Chain Alkenyl Sulphates Isolated from Culture Broths of the Fungus *Chaetopsina* sp. Planta Med. 83(6):545-550. doi: 10.1055/s-0042-118190.

Pérez-Bonilla M, González-Menéndez V, Pérez-Victoria I, de Pedro N, Martín J, Molero-Mesa J, Casares-Porcel M, González-Tejero MR, Vicente F, Genilloud O, Tormo JR, Reyes F. (2017). Hormonemate Derivatives from *Dothiora* sp., an Endophytic Fungus. J Nat Prod. 28;80(4):845-853. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00680.

**PATENTES**

Ortiz-López, FJ; Tormo-Beltran, JR; Reyes-Benítez, JF; Monteiro-Aguiar, MC; Vicente-Perez, MF; Bills, GF; Gonzalez-Menéndez, V. (2014). COMPOUNDS POTENTIATING THE ACTIVITY OF ANTIFUNGAL DRUGS. PCT/EP2014/057566/ WO/2014/170295

Cantizani-Pérez, J; Ortiz-López, FJ; Rodríguez-Quesada, L; De Pedro-Montejo, N; Pérez-Del Palacio, J; Vicente-Perez, MF; Gonzalez-Menéndez, VM; Reyes-Benítez, JF; Tormo-Beltran, JR; El Aouad, N; Genilloud, O. (2012). USO DE COMPUESTOS ORTO-DÉPSIDOS COMO AGENTES NEUROPROTECTORES. P2012308572012

Genilloud, O; Tormo-Beltran, JR; Reyes-Benítez, JF; El Aouad N; Vicente-Perez, MF; De La Cruz-Moreno, M; Bills, GF; Gonzalez-Menéndez, VM; Monteiro-Aguiar, MC. (2014). COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY. EP13382258

De Pedro-Montejo, N; Gonzalez-Menéndez, V; Crespo-Sueiro, G; Cautain, B; Fernández-acero, T; Jimenez-Cid, V; Molina-Martin, M; Vicente-Perez, MF; Reyes-Benítez, J F; Martín-Serrano, J Mr; Pérez-Victoria-Moreno De Barreda, I; Genilloud, O. (2016). PI3K INHIBITOR COMPOUNDS TO TREAT CANCER PCT/EP2016/052730 / WO/2016/128401

De Pedro-Montejo, N; Gonzalez-Menéndez, V; Crespo-Sueiro, G; Pérez-Victoria-Moreno De Barreda, I; Cautain, B; Vicente-Perez, M F; Reyes-Benítez, JF; Genilloud, O; Griñan, Carmen; Marchal-Corrales, J A. (2016). PHENOL DERIVATIVES TO TREAT CANCER. PCT/EP2016/059650/ WO2016174226A1

# Unidad de Micología de Reus (Universitat Rovira i Virgili)

J. Cano, J. Capilla, D. García, J. Gené y A.M. Stchigel

Unitat de Microbiologia. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. C/ Sant Llorenç 21. 43201 - Reus - Tarragona.  
T. +34 977 759359. Fax. +34 977 759322



Equipo de investigadores del Grupo Micología y Microbiología Ambiental de la URV

La Unidad de Micología se encuentra ubicada en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universitat Rovira i Virgili (Reus – Tarragona), siendo su líder y fundador el Prof. Dr. Josep Guarro Artigas. La integran un grupo de científicos, mayoritariamente microbiólogos, quienes llevan trabajando juntos desde hace varias décadas con el objetivo primordial de incrementar el conocimiento sobre la biodiversidad microbiana, particularmente de los hongos microscópicos, y también focalizados en cómo estos pueden actuar como patógenos oportunistas para el hombre. Dada la trayectoria científica de nuestro grupo de investigación podemos definir como campos de investigación prioritarios, la **Diversidad Fúngica** y la **Micología Médica**.

## DIVERSIDAD FÚNGICA

Nuestro grupo tiene una experiencia de más de tres décadas en el estudio de los hongos microscópicos. La contribución al conocimiento de la biodiversidad fúngica se ha plasmado en la publicación de más de 600 artículos en

revistas nacionales e internacionales, situadas mayoritariamente en el primer cuartil de nuestra área de conocimiento. Nuestra investigación se basaba inicialmente en la realización de estudios fenotípicos comparativos entre los aislados problema y las cepas tipo o de referencia de las especies morfológicamente relacionadas. Sin embargo, más recientemente nuestro equipo ha incorporado el uso de técnicas moleculares en dichos estudios de diversidad fúngica. El análisis de las secuencias nucleotídicas de diferentes genes no solo ha puesto en evidencia la extraordinaria diversidad de hongos microscópicos y su relación con los diferentes tipos de sustratos, sino que también revela que hongos morfológicamente indistinguibles pueden pertenecer a grupos taxonómicos evolutivamente muy alejados. Esta situación a menudo conduce a la reevaluación de las especies antes propuestas, o a redefinir la estructura taxonómica de géneros o taxones de rango superior (familias, órdenes o clases), e incluso detectar nuevos linajes en el reino de los hongos. De hecho, los hongos, a nivel de su biodiversidad terrestre, son uno de los grupos eucarióticos

menos investigados, con menos de 150,000 especies descritas respecto a las más de 1.5 millones estimadas. Por lo tanto, nuestro principal objetivo es detectar, aislar y caracterizar hongos filamentosos microscópicos de áreas geográficas poco estudiadas (por ejemplo alta montaña, desiertos, etc.) o de sustratos poco usuales (estiércol, sedimentos fluviales y marinos, alimentos con baja  $a_w$ , etc.), ya que en ellos seguramente habitan hongos de interés clínico y biotecnológico. Los objetivos específicos para su consecución son: **1)** detectar mediante la secuenciación masiva la mayor diversidad posible de hongos a partir de muestras poco exploradas; **2)** desarrollar y combinar técnicas de aislamiento y cultivo que permitan detectar e identificar la mayor biodiversidad fúngica posible; **3)** caracterizar exhaustivamente mediante un estudio polifásico los nuevos taxones; **4)** estudiar, cuando sea posible, el genoma de las especies en conflicto, para delimitar su posición taxonómica; y **5)** depositar las secuencias de genes y genomas de las especies bien caracterizadas en las diferentes bases de datos de renombre internacional.

En todos los estudios referidos se obtienen una gran cantidad de cepas fúngicas, las cuales son depositadas en diferentes colecciones de cultivos para que las mismas se preserven y estén disponibles para la comunidad científica con la finalidad que se puedan utilizar para su estudio en diferentes campos de la ciencia.

## MICOLOGÍA MÉDICA

Parte de nuestro grupo centra su actividad en el estudio de los hongos patógenos humanos, especialmente en aquel grupo conocido bajo la denominación de "oportunistas". De hecho, esta línea de investigación principal se puede dividir en dos líneas secundarias: **a)** caracterización e identificación de hongos patógenos, y **b)** patogénesis y terapia experimental.

### a. Caracterización e identificación de hongos patógenos

Debido a nuestra amplia experiencia en estudios de biodiversidad fúngica, nuestro laboratorio se ha convertido en un centro de referencia a nivel mundial en la identificación de hongos "raros" y aquellos con dificultades para crecer y/o esporular en los medios de cultivo empleados en la rutina de los laboratorios clínicos. Continuamente recibimos cepas de origen hospitalario de todo el mundo para su caracterización e identificación, lo que nos brinda la oportunidad de trabajar con especialistas de diferentes centros de relevancia internacional, tales como el Instituto Pasteur (Francia), el Laboratorio de Pruebas de Hongos de la Universidad de Texas o el Centro para el Control de Enfermedades (ambos de los Estados Unidos de Norteamérica). Todas estas colaboraciones nos dan la oportunidad de conocer un diverso grupo de hongos que requieren de estudios exhaustivos, debido, por ejemplo, a su impacto en la población inmunocomprometida. Por lo tanto, además de las tareas de identificación de todas las cepas de origen clínico que recibimos, actualmente nuestro grupo se centra preferentemente en el estudio de los hongos mucorales y diferentes géneros de ascomycetos poco conocidos en la clínica, como los hongos *acremonium-like*, o los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*. Por lo tanto, nues-

tros objetivos son: **1)** determinar a través del análisis (MLST) el espectro de especies de los grupos mencionados anteriormente en el contexto clínico; y **2)** caracterizar fenotípica y genéticamente estas especies para facilitar su identificación, y realizar estudios sobre patogenicidad, virulencia entre otros.

Además, nos planteamos publicar la tercera edición del "Atlas of Clinical Fung", una publicación realizada con el Prof. de Hoog de los Países Bajos. Desde su publicación en 1995, se ha convertido en un libro de referencia en micología médica, con más de 2,500 citas y utilizado en hospitales y centros de diagnóstico de todo el mundo.

### b. Estrategias terapéuticas

Se estima que la mortalidad global asociada a las infecciones por hongos asciende a 1,5 millones por año, aun con la aplicación de tratamiento. Las causas de este alto fracaso terapéutico son multifactoriales, entre las que podemos considerar: i) las enfermedades concomitantes en pacientes que muestran infecciones por hongos; ii) las limitadas opciones terapéuticas; y iii) el deficiente conocimiento de los mecanismos responsables de su virulencia y de su resistencia a fármacos de uso clínico. El conocimiento de estos puntos es clave para avanzar en la obtención del éxito terapéutico. Nuestros objetivos en este campo son desarrollar nuevas opciones terapéuticas contra las infecciones fúngicas por patógenos oportunistas, enfocando nuestra investigación en el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas estrategias de tratamiento, el refuerzo del sistema inmunológico y la identificación de factores de virulencia así como de nuevas dianas farmacológicas.

**Nuevos compuestos.** En colaboración con otros centros Nacionales e Internacionales de investigación y empresas biotecnológicas, hemos avanzado significativamente en el desarrollo de nuevos fármacos y en la evaluación de su eficacia contra la aspergilosis pulmonar e invasora. Recientemente, hemos demostrado la eficacia de tres nuevas formulaciones de anfotericina B (AMB), basadas en nanopartículas de quitosano, poliagregados de desoxicolato de sodio-AMB y una tercera formulación confidencial. En el futuro, planeamos optimizar el tratamiento (dosis, régimen

y espectro) de estas nuevas formulaciones. También esperamos iniciar ensayos clínicos con una nueva familia de compuestos (llamada serie F9) desarrollada en colaboración con la compañía de biotecnología F2G Ltd.

**Regulación del sistema inmune.** En nuestros estudios previos ya habíamos informado sobre los beneficios de la combinación de diferentes antifúngicos con citoquinas (gIFN y CSF) en el tratamiento de infecciones causadas por hongos multirresistentes. Recientemente, hemos demostrado el efecto inmunomodulador del extracto natural AHCC, obtenido a partir de *Lentinula* sp., y como su administración junto a fármacos antifúngicos mejora el éxito terapéutico frente la aspergilosis. Con este precedente, planeamos estudiar en profundidad los mecanismos involucrados en el incremento de dicha eficacia, así como ampliar nuestros hallazgos a otras infecciones fúngicas, tales como la candidiasis, la esporotricosis o la mucormicosis. En colaboración con el Hospital Niño Jesús (Madrid) hemos realizado estudios preliminares no financiados que nos han permitido comprobar como la infusión de células *natural-killer* puede incrementar la eficacia de fármacos antimicóticos en el tratamiento de la aspergilosis invasora.

**Resistencia antifúngica.** Nuestro grupo ha estudiado la resistencia frente a los compuestos azólicos en especies emergentes de *Candida* no-albicans y *Aspergillus* no-fumigatus poniendo de manifiesto las diferencias y similitudes en los mecanismos de resistencia adquirida entre especies. Asimismo, hemos contribuido a establecer puntos de corte epidemiológicos para *C. glabrata*, *Sporothrix* spp., y la escedosporiosis con afectación del SNC. Nuestros objetivos futuros en este ámbito pasan por explorar los mecanismos de resistencia en otras especies fúngicas que aun siendo poco frecuentes en clínica son causa de elevada mortalidad entre los pacientes. Además, mantendremos la investigación sobre nuevas estrategias contra infecciones fúngicas difíciles de tratar (como las causadas por *Trichoderma*, *Scedosporium*, *Lomentospora*, *Trichosporon*, *Sporothrix* o *Fusarium*, entre otras) mediante monoterapia y terapia combinada (fármaco-fármaco o fármaco-reguladores de la inmunidad).

**Virulencia.** Al presente no han sido identificados todos los factores de virulencia

de los hongos implicados en patogenia. La identificación de tales factores y su papel en la enfermedad mejorará el conocimiento de los eventos infecciosos pudiendo facilitar el desarrollo de fármacos más específicos y efectivos. En este sentido y mediante la comparativa de genomas completos hemos identificado una proteína responsable de la virulencia de *Mucor circinelloides*. La caracterización de dicha proteína, hasta ahora sin caracterizar completamente, puede permitirnos conocer nuevos mecanismos patogénicos y desarrollar nuevas aproximaciones terapéuticas.

Un aspecto importante a reseñar de nuestro grupo es el de la externalización de los conocimientos. Aparte de la labor docente propia de nuestra Unidad en el contexto de los diferentes Grados de la URV en los que participa, nuestro grupo tiene una amplia trayectoria en la impartición de Cursos de Postgrado, tanto a nivel nacional como internacional, sobre la identificación de los principales grupos de hongos de interés en clínica, veterinaria, industria agroalimentaria, etc. Estos cursos son eminentemente prácticos y ponen a disposición de los participantes un amplio abanico de cultivos de cepas fúngicas de los diferentes grupos de interés en los campos citados.

## PUBLICACIONES (2016-19)

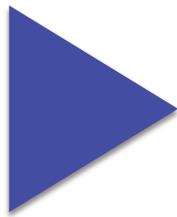
- Crous PW, Wingfield MJ, Burgess TI, *et al.* 2016. Fungal Planet description sheets: 469-557. *Persoonia* 37:218-403. doi: 10.3767/003158516X694499.
- Crous PW, Wingfield MJ, Richardson DM, *et al.* 2016. Fungal Planet description sheets: 400-468. *Persoonia* 36:316-458. doi: 10.3767/003158516X692185.
- Gsaller F, Hortschansky P, Furukawa T, Carr PD, Rash B, Capilla J, Müller C, Bracher F, Bowyer P, Haas H, Brakhage AA, Bromley MJ. 2016. Sterol Biosynthesis and Azole Tolerance Is Governed by the Opposing Actions of SrbA and the CCAAT Binding Complex. *PLoS Pathog* 12(7):e1005775. doi: 10.1371/journal.ppat.1005775. eCollection 2016 Jul. Erratum in: *PLoS Pathog*. 2016 Dec 14;12(12):e1006106.
- Guevara-Suarez M, Sutton DA, Cano-Lira JF, García D, Martín-Vicente A, Wiederhold N, Guarro J, Gené J. 2016. Identification and Antifungal Susceptibility of Penicillium-Like Fungi from Clinical Samples in the United States. *J Clin Microbiol* 54(8):2155-61. doi: 10.1128/JCM.00960-16.
- Jagielski T, Sandoval-Denis M, Yu J, Yao L, Bakula Z, Kalita J, Skóra M, Krzyściak P, de Hoog GS, Guarro J, Gené J. 2016. Molecular taxonomy of scopulariopsis-like fungi with description of new clinical and environmental species. *Fungal Biol* 120(4):586-602. doi: 10.1016/j.funbio.2016.01.014.
- Paredes K, Capilla J, Mayayo E, Guarro J. 2016. Virulence and Experimental Treatment of *Trichoderma longibrachiatum*, a Fungus Refractory to Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 60(8):5029-32. doi: 10.1128/AAC.00373-16.
- Sanchis M, Capilla J, Castanheira M, Martín-Vicente A, Sutton DA, Fothergill AW, Wiederhold NP, Guarro J. 2016. Voriconazole minimum inhibitory concentrations are predictive of treatment outcome in experimental murine infections by *Candida glabrata*. *Int J Antimicrob Agents* 47(4):286-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.020.
- Sanchis M, Sutton DA, Wiederhold NP, Guarro J, Capilla J. 2016. Efficacy of echinocandins against murine infections by *Diutina (Candida) rugosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 86(1):61-5. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2016.05.014.
- Sandoval-Denis M, Gené J, Sutton DA, Cano-Lira JF, de Hoog GS, Decock CA, Wiederhold NP, Guarro J. 2016. Redefining *Microascus*, *Scopulariopsis* and allied genera. *Persoonia* 36:1-36. doi: 10.3767/003158516X688027.
- Sandoval-Denis M, Gené J, Sutton DA, Wiederhold NP, Cano-Lira JF, Guarro J. 2016. New species of *Cladosporium* associated with human and animal infections. *Persoonia* 36:281-98. doi: 10.3767/003158516X691951.
- Sandoval-Denis M, Guarro J, Cano-Lira JF, Sutton DA, Wiederhold NP, de Hoog GS, Abbott SP, Decock C, Sigler L, Gené J. 2016. Phylogeny and taxonomic revision of *Microascaceae* with emphasis on synnematous fungi. *Stud Mycol* 83:193-233. doi: 10.1016/j.simyco.2016.07.002.
- Siqueira JP, Sutton D, Gené J, García D, Guevara-Suarez M, Decock C, Wiederhold N, Guarro J. 2016. *Schizophyllum radiatum*, an Emerging Fungus from Human Respiratory Tract. *J Clin Microbiol* 54(10):2491-7. doi: 10.1128/JCM.01170-16.
- Siqueira JP, Sutton DA, García D, Gené J, Thomson P, Wiederhold N, Guarro J. 2016. Species diversity of *Aspergillus* section *Versicolores* in clinical samples and antifungal susceptibility. *Fungal Biol* 120(11):1458-1467. doi: 10.1016/j.funbio.2016.02.006.
- Brasch J, Beck-Jendroscheck V, Voss K, Yurkov A, Stchigel AM, Gräser Y. 2017. *Xanthothecium peruvianum* isolated from human stratum corneum: A case report, characterisation and short review that suggest emendation of *Arachnomycetes peruvianus*. *Mycoses* 60(7):469-476. doi: 10.1111/myc.12613.
- Chander J, Singla N, Kaur M, Punia RS, Attri A, Alastruey-Izquierdo A, Cano-Lira JF, Stchigel AM, Guarro J. 2017. *Saksenaia erythrospora*, an emerging mucoralean fungus causing severe necrotizing skin and soft tissue infections - a study from a tertiary care hospital in north India. *Infect Dis (Lond)* 49(3):170-177. doi: 10.1080/23744235.2016.1239027.
- Crous PW, Wingfield MJ, Burgess TI, *et al.* 2017. Fungal Planet description sheets: 625-715. *Persoonia* 39:270-467. doi: 10.3767/persoonia.2017.39.11.
- Crous PW, Wingfield MJ, Burgess TI, *et al.* 2017. Fungal Planet description sheets: 558-624. *Persoonia* 38:240-384. doi: 10.3767/003158517X698941
- Espinell-Ingroff A, Abreu DPB, Almeida-Paes R, *et al.* 2017. Multicenter, International Study of MIC/MEC Distributions for Definition of Epidemiological Cutoff Values for *Sporothrix* Species Identified by Molecular Methods. *Antimicrob Agents Chemother* 61(10). pii: e01057-17. doi: 10.1128/AAC.01057-17.
- Guevara-Suarez M, Sutton DA, Gené J, García D, Wiederhold N, Guarro J, Cano-Lira JF. 2017. Four new species of *Talaromyces* from clinical sources. *Mycoses* 60(10):651-662. doi: 10.1111/myc.12640.
- Hagen F, Lumbsch HT, Arsic Arsenijevic V, *et al.* 2017. Importance of Resolving Fungal Nomenclature: the Case of Multiple Pathogenic Species in the *Cryptococcus* Genus. *mSphere* 2(4). pii: e00238-17. doi: 10.1128/mSphere.00238-17.
- Hernández-Restrepo M, Gené J, Castañeda-Ruiz RF, Mena-Portales J, Crous PW, Guarro J. 2017. Phylogeny of saprobic microfungi from Southern Europe. *Stud Mycol* 86:53-97. doi: 10.1016/j.simyco.2017.05.002.
- Martín-Vicente A, Capilla J, Guarro J. 2017. Synergistic effect of anidulafungin combined with posaconazole in experimental aspergillosis. *Med Mycol* 55(4):457-460. doi: 10.1093/mmy/myw110.
- Martín-Vicente A, Guarro J, Capilla J. 2017. Does a triple combination have better activity than double combinations against multiresistant fungi? Experimental in vitro evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 49(4):422-426. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.015.
- Martín-Vicente A, Guarro J, González GM, Lass-Flörl C, Lackner M, Capilla J. 2017. Voriconazole MICs are predictive for the outcome of experimental disseminated scedosporiosis. *J Antimicrob Chemother* 72(4):1118-1122. doi: 10.1093/jac/dkw532.
- Siqueira JP, Sutton DA, Gené J, García D, Wiederhold N, Peterson SW, Guarro J. 2017. Multilocus Phylogeny and Antifungal Susceptibility of *Aspergillus* Section *Circumdati* from Clinical Samples and Description of *A. pseudosclerotiorum* sp. nov. *J Clin Microbiol* 55(3):947-958. doi: 10.1128/JCM.02012-16.
- Stchigel AM, Sutton DA, Cano-Lira JF, Wiederhold N, Guarro J. 2017. New Species *Spiromastigoides albida* from a Lung Biopsy. *Mycopathologia* 182(11-12):967-978. doi: 10.1007/s11046-017-0179-8.
- Thomson P, López-Fernández L, Guarro J, Capilla J. 2017. Virulence and antifungal therapy of murine disseminated infection by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 89(1):47-51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.005.
- Thomson P, Mayayo E, López-Fernández L, Guarro J, Capilla J. 2017. Combined antifungal therapy against systemic murine infections by rare *Cryptococcus* species. *Mycoses* 60(2):112-117. doi: 10.1111/myc.12569.
- Trieu TA, Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Sanchis M, Capilla J, Navarro-Rodríguez P, López-Fernández L, Torres-Martínez S, Garré V, Ruiz-Vázquez RM, Nicolás FE. 2017. RNAi-Based Functional Genomics Identifies New Virulence Determinants in Mucormycosis. *PLoS Pathog* 13(1):e1006150. doi: 10.1371/journal.ppat.1006150.
- Valenzuela-Lopez N, Sutton DA, Cano-Lira JF, Paredes K, Wiederhold N, Guarro J, Stchigel AM. 2017. Coelomycetous Fungi in the Clinical Setting: Morphological Convergence and Cryptic Diversity. *J Clin Microbiol* 55(2):552-567. doi: 10.1128/JCM.02221-16.

- Chander J, Kaur M, Singla N, Punia RPS, Singhal SK, Attri AK, Alastruey-Izquierdo A, Stchigel AM, Cano-Lira JF, Guarro J. 2018. Mucormycosis: Battle with the Deadly Enemy over a Five-Year Period in India. *J Fungi (Basel)* 4(2). pii: E46. doi: 10.3390/jof4020046.
- Crous PW, Luangsa-Ard JJ, Wingfield MJ, *et al.* 2018. Fungal Planet description sheets: 785-867. *Persoonia* 41:238-417. doi: 10.3767/persoonia.2018.41.12.
- Crous PW, Wingfield MJ, Burgess TI, *et al.* 2018. Fungal Planet description sheets: 716-784. *Persoonia* 40:240-393. doi: 10.3767/persoonia.2018.40.10.
- Guevara-Suarez M, Llauro M, Pujol I, Mayayo E, Martin-Vicente A, Gené J. 2018. Fungal Olecranon Bursitis in an Immunocompetent Patient by *Knoxdivisia dimorphospora* sp. nov.: Case Report and Review. *Mycopathologia* 183(2):407-415. doi: 10.1007/s11046-017-0211-z.
- Hernández-Restrepo M, Madrid H, Tan YP, da Cunha KC, Gené J, Guarro J, Crous PW. 2018. Multi-locus phylogeny and taxonomy of *Exserohilum*. *Persoonia* 41:71-108. doi: 10.3767/persoonia.2018.41.05.
- Iturrieta-González I, Gené J, Guarro J, Castañeda-Ruiz RF, García D. 2018. *Neodendryphiella*, a novel genus of the Dictyosporiaceae (Pleosporales). *MycKeys* 37:19-38. doi: 10.3897/mycokeys.37.27275.
- López-Díaz C, Rahjoo V, Sulyok M, Ghionna V, Martín-Vicente A, Capilla J, Di Pietro A, López-Berges MS. 2018. Fusaric acid contributes to virulence of *Fusarium oxysporum* on plant and mammalian hosts. *Mol Plant Pathol* 19(2):440-453. doi: 10.1111/mpp.12536.
- López-Fernández L, Sanchis M, Navarro-Rodríguez P, Nicolás FE, Silva-Franco F, Guarro J, Garre V, Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Capilla J. 2018. Understanding *Mucor circinelloides* pathogenesis by comparative genomics and phenotypical studies. *Virulence*. 2018 Dec 31;9(1):707-720. doi: 10.1080/21505594.2018.1435249.
- López-Sánchez A, Pérez-Cantero A, Torrado-Salmerón C, Martín-Vicente A, García-Herrero V, González-Nicolás MÁ, Lázaro A, Tejedor A, Torrado-Santiago S, García-Rodríguez JJ, Capilla J, Torrado S. 2018. Efficacy, Biodistribution, and Nephrotoxicity of Experimental Amphotericin B-Deoxycholate Formulations for Pulmonary Aspergilliosis. *Antimicrob Agents Chemother* pii: e00489-18. doi: 10.1128/AAC.00489-18.
- Marín-Félix Y, Guarro J, Cano-Lira JF, García D, Miller AN, Stchigel AM. 2018. *Melanospora* (Sordariomycetes, Ascomycota) and its relatives. *MycKeys* 18 (44):81-122. doi: 10.3897/mycokeys.44.29742. eCollection 2018.
- Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, Martínez-García P, Lax C, Sanchis M, Capilla J, Nicolás FE, Garre V. 2018. Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep* 8(1):7660. doi: 10.1038/s41598-018-26051-x.
- Navarro-Rodríguez P, Guevara-Suarez M, Paredes K, Celis A, Guarro J, Capilla J. 2018. Lack of correlation of ECV and outcome in an in vivo murine model of systemic fusariosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 92(2):124-126. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.019.
- Rainwater KL, Wiederhold NP, Sutton DA, Garner MM, Maguire C, Sanders C, Gibas C, Cano JF, Guarro J, Stchigel AM. 2018. Novel *Paranannizziopsis* species in a Wagler's viper (*Tropidolaemus wagleri*), tentacled snakes (*Erpeton tentaculatum*), and a rhinoceros snake (*Rhynchophis boulengeri*) in a zoological collection. *Med Mycol*. doi: 10.1093/mmy/myy134.
- Ramírez-García A, Pellón A, Rementería A, *et al.* 2018. *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunists. *Med Mycol* 56(suppl\_1):102-125. doi: 10.1093/mmy/myx113.
- Siqueira JPT, Wiederhold N, Gené J, García D, Almeida MTG, Guarro J. 2018. Cryptic *Aspergillus* from clinical samples in the USA and description of a new species in section *Flavipedes*. *Mycoses* 61(11):814-825. doi: 10.1111/myc.12818.
- Summerbell RC, Gueidan C, Guarro J, Eskalen A, Crous PW, Gupta AK, Gené J, Cano-Lira JF, van Iperen A, Starink M, Scott JA. 2018. The Protean *Acremonium*. *A. sclerotigenum/egyptiacum*: Revision, Food Contaminant, and Human Disease. *Microorganisms* 6(3). pii: E88. doi: 10.3390/microorganisms6030088.
- Valenzuela-Lopez N, Cano-Lira JF, Guarro J, Sutton DA, Wiederhold N, Crous PW, Stchigel AM. 2018. Coelomycetous Dothideomycetes with emphasis on the families *Cucurbitariaceae* and *Didymellaceae*. *Stud Mycol* 90:1-69. doi: 10.1016/j.simyco.2017.11.003.
- Valenzuela-Lopez N, Cano-Lira JF, Stchigel AM, Guarro J. 2018. DNA sequencing to clarify the taxonomical conundrum of the clinical coelomycetes. *Mycoses* 61(10):708-717. doi: 10.1111/myc.12785.
- Valenzuela-Lopez N, Cano-Lira JF, Stchigel AM, Rivero-Mendez O, Alastruey-Izquierdo A, Guarro J. 2018. *Neocucurbitaria keratinophila*: An emerging opportunistic fungus causing superficial mycosis in Spain. *Med Mycol*. doi: 10.1093/mmy/myy132.
- Brasch J, Beck-Jendroschek V, Iturrieta-González I, Voss K, Gené J. 2019. A human subcutaneous infection by *Microascus ennothomasiourum* sp. nov. *Mycoses*. 2019 Feb;62(2):157-164. doi: 10.1111/myc.12861.
- García-Hermoso D, Valenzuela-Lopez N, Rivero-Mendez O, Alastruey-Izquierdo A, Guarro J, Cano-Lira JF, Stchigel AM; French Mycoses Study Group. 2019. Diversity of coelomycetous fungi in human infections: A 10-y experience of two European reference centres. *Fungal Biol*. 2019 Apr;123(4):341-349. doi: 10.1016/j.funbio.2019.02.001.
- Navarro-Rodríguez P, Martín-Vicente A, López-Fernández L, Guarro J, Capilla J. 2019. Expression of ERG11 and efflux pump genes CDR1, CDR2 and SNQ2 in voriconazole susceptible and resistant *Candida glabrata* strains. *Med Mycol*. pii: myz014. doi: 10.1093/mmy/myz014.
- Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, Capilla J. 2019. New insights into the Cyp51 contribution to azole resistance in *Aspergillus* section Nigri. *Antimicrob Agents Chemother*. doi: 10.1128/AAC.00543-19
- Pérez-Cantero A, Thomson P, Paredes K, Guarro J, Capilla J. 2019. Antifungal susceptibility of *Saccharomyces cerevisiae* and therapy in a murine model of disseminated infection. *Rev Iberoam Micol* 36(1):37-40. doi: 10.1016/j.riam.2018.04.004.
- Tran TD, Wilson BAP, Henrich CJ, Staudt LM, Krumpke LRH, Smith EA, King J, Wendt KL, Stchigel AM, Miller AN, Cichewicz RH, O'Keefe BR, Gustafson KR. 2019. Secondary Metabolites from the Fungus *Dictyosporium* sp. and Their MALT1 Inhibitory Activities. *J Nat Prod*. 82(1):154-162. doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00871.



# BioRemid2019

## *2<sup>nd</sup> International Meeting on New Strategies in Bioremediation Processes*



*save the date*  
24-25<sup>th</sup> October 2019  
**PORTO, Portugal**



### MAIN TOPICS

**Identification and monitoring of pollutants:** substances with biological risk in different matrices; national and international regulations.

**Degradation of contaminants of emerging concern:** human pharmaceuticals and personal care products, veterinary medicines, industrial chemicals, abusive drugs, etc.

**Bioremediation of priority pollutants:** organochlorides, heavy metals, hydrocarbons, etc.

**New technologies in biotreatment:** nanoparticles, surfactants, biopolymers, membranes, etc.

**Consortium-based strategies:** new microbial formulations, phytoremediation, rhizoremediation, algae and their bacterial consortia.

**Anthropogenic impacts on the microbial communities:** disturbance of the native populations caused by the introduction of pollutants and/or treatment systems, with potential benefits (e.g., natural attenuation) or malfunctions (e.g., negative impact on the microbial diversity).

**Mathematical models for bioremediation processes:** biochemical kinetics, metabolic networks, stochastic models of biochemical and genetic networks, dynamic models in biological systems, etc.

**Waste recovery:** integrated bioprocesses for waste recovery aiming the production of materials and energy, namely composting, production of biofuels (solid, liquid and gas – anaerobic digestion) and bioplastics, development and implementation of biorefineries.

**U. PORTO**  
FEUP FACULDADE DE ENGENHARIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

 **Lepabe**  
Laboratory for Process Engineering,  
Environment, Biotechnology and Energy

 **SRE  
CM**  **CERENA**  
Centro de Recursos  
Naturais e Ambiente

### ORGANIZING COMMITTEE

Olga C. Nunes (Chair)

Adrián M.T. Silva : Cristina Vila

Joana Dias : José Carlos Pires

Nuno Azevedo : Rita Lado : Vítor Vilar

# Carlos y Juana María Gancedo. Consejos para jóvenes microbiólogos

Entrevista: Ignacio Belda

Grabación, sonido y postproducción: Álvaro Sanz Llopis



*Reseña resumen de la entrevista realizada a los Doctores Carlos y Juana María Gancedo. Carlos es Profesor ad honorem del Centro de Investigaciones Biomédicas 'Alberto Sols' del CSIC-UAM y Juana María está jubilada, pero mantiene una relación viva con la Ciencia. Dentro de esta serie temática que JISEM desarrolla, microbiólogos de referencia en España nos dan su opinión y consejos sobre la situación de la Ciencia española para los jóvenes. Tienen la palabra los Dres. Gancedo.*

*La entrevista completa en vídeo está disponible escaneando el código QR o copiando el enlace situado debajo.*

## ¿DE DONDE VIENE SU VOCACIÓN INVESTIGADORA?

**Carlos:** De leer biografías. En mi casa había muy pocos libros, pero había uno de biografías. La que me fascinó inicialmente fue

**You**Tube

La entrevista a Carlos y Juana María Gancedo puede verse en este enlace:



<https://www.youtube.com/watch?v=YAHvm5QJgc0>

la de Edison, aunque era más un descubridor que un investigador propiamente dicho. Después tuve un libro, comprado de viejo para unos Reyes, que se llamaba 'Los héroes del progreso'. Finalmente ya, las biografías de Ramón y Cajal con su 'Infancia y Juventud', Marie Curie y Pasteur terminaron de forjar la vocación.

**Juana María:** Yo tuve relación con la química desde relativamente pronto. Mi abuelo estaba al frente de una fábrica de jabones,

glicerina... y su vivienda estaba incluida en la fábrica. Yo solía bajar al laboratorio cuando, una vez por semana, venía un químico a hacer una serie de determinaciones sobre la pureza de la glicerina, etc. y yo disfrutaba viéndole trabajar. Mas tarde, leyendo la biografía de Madame Curie, por su hija, me quedó claro, yo tenía que ser química y descubrir cosas.

### ¿CÓMO FUERON LOS INICIOS DE SU CARRERA?

**Carlos:** A mi me interesaba mucho la Microbiología, estuve pensando en ir al antiguo Instituto de Fermentaciones Industriales cuando acabara la carrera, pero en el intervalo tuvimos un gran profesor de Ingeniería Química (D. Enrique Costa) al que pedí si me podía encontrar un laboratorio de Bioquímica para pasar allí un mes durante las vacaciones. Él me dijo "te voy a poner en contacto con un paisano mío que es un gran bioquímico", y ese paisano suyo era Alberto Sols. Empecé a trabajar con Carlos Asensio inicialmente, que quería montar una sección de Bioquímica genética y, allí realicé mi Tesis doctoral con Alberto Sols.

### ¿QUÉ ES LO QUE MÁS LES HA FASCINADO EN SU ESTUDIO DE LAS ENZIMAS GLICOLÍTICAS EN LEVADURAS...?

**Juana María:** Lo que me ha interesado muchísimo es la variedad de mecanismos de regulación que tienen las distintas enzimas de las vías glicolítica y gluconeogénica para controlar el flujo.

### ¿... Y DE LAS PROTEÍNAS MOONLIGHTING, QUE HAN ESTUDIADO AL FINAL DE SU CARRERA?

**Carlos:** El hecho de que una proteína pueda hacer dos cosas completamente distintas, como pueda ser una proteína metabólica que a su vez participa en el ensamblaje de una vacuola o un peroxisoma es algo completamente inesperado, o una enzima, como la láctico deshidrogenasa, que es también proteína constitutiva del cristalino, donde no tiene esa función. Queremos ver si nos da

tiempo a aclarar el carácter *moonlighting* de una proteína del metabolismo de la N-acetilglucosamina de *Yarrowia*.

### AL MARGEN DEL METABOLISMO MICROBIANO. ¿QUÉ OTRO ÁREA DE LA MICROBIOLOGÍA LES HUBIERA GUSTADO EXPLORAR?

**Juana María:** Lo que se me ha quedado, sigue relacionado con el flujo. Me hubiese gustado desarrollar un modelo matemático para dar cuenta de cómo varían los flujos en función de las condiciones, lo que hoy en día se llama Biología de sistemas. Le he dedicado mucho tiempo, y he hecho una primera aproximación semicuantitativa, pero no he dedicado lo suficiente para poder sacar un modelo matemático.

**Carlos:** La microbiología industrial... los microorganismos que producen cosas raras y las condiciones en que las producen es algo que me sigue fascinando, aunque no me haya dedicado a ello.

### ¿CÓMO HA CAMBIADO LA INTERNACIONALIZACIÓN DE LA CIENCIA EN ESTE TIEMPO?

**Carlos:** Ahora es mucho más fácil. En nuestra época, incluso a la vuelta de nuestro postdoc en Alemania, todo era mucho más difícil: las comunicaciones, la financiación... (...) Lo de ir a un laboratorio extranjero yo creo que es algo interesante, cambiar de ambiente a uno le enseña cosas. Pero yo no caería en esto que ocurre a veces, que se pone casi como condición *sine qua non* para obtener una plaza el haber estado en un laboratorio extranjero. En algunos casos, yo he visto a gente que dice: "yo fui a tal sitio y cuando llegué allí me pusieron a hacer esto, estuve 9 meses y me volví", y eso le valía puntos... creo que eso es un error. No digo que no haya que ir, pero hoy en día hay laboratorios en España que compiten al nivel de los mejores.

### ¿QUÉ OPINA DEL PUBLISH OR PERISH?

**Carlos:** Es un problema, pero no es actual. Sols decía ya *Publish or Perish*, y a nosotros nos aterrorizaba mucho porque

inicialmente uno no *publish* nada, porque está haciendo la Tesis, entonces pensaba que iba a *perish*... en aquella época se hablaba de la táctica del salami: cortar los resultados en las cosas más pequeñas que se pudieran publicar.

Lo de las listas de artículos y el índice de impacto yo creo que ha sido nocivo para la Ciencia. De hecho, Sociedades importantes, como la ASM (American Society for Microbiology), están eliminando el índice de impacto en sus revistas, EMBO desaconseja utilizar ciegamente el índice de impacto para promocionar a la gente. En muchos lugares, para adjudicar puestos se ha recurrido a lo que se llama los '5 papers'. Aunque se tenga una lista de 20-30 artículos, uno selecciona los 5 que considera más relevantes y justifica cual ha sido su aportación. Algo hay que cambiar en esto.

### ¿UN MAL DESTACABLE DE LA CIENCIA EN ESPAÑA?

**Juana María:** Yo creo que un problema grave es que hay muchos grupos muy pequeños, de una o dos personas. Esto en parte se debe a que es difícil ascender en el marco del trabajo en un gran grupo. En nuestro caso, nosotros tenemos muchos trabajos que son separados para que quedara claro cual era mi línea y mi aportación y cual era la de Carlos. Pero eso no es bueno, porque es complicado profundizar en los temas que a uno le interesan.

A nivel institucional no se ha intentado favorecer, por ejemplo dentro de un mismo instituto, que los distintos grupos trabajen en distintos aspectos de unos cuantos temas comunes en que se puedan reforzar.

### HÁBLENOS DE AQUELLO QUE DECIDIERON LLAMAR EL 'ESPÍRITU DE VELÁZQUEZ'

**Juana María:** El Espíritu de Velázquez era el gran entusiasmo que tenían las personas por lo que estaban haciendo y el deseo de compartirlo con los demás. Cuando aparecía el Dr. Villanueva en el laboratorio diciendo "¡He visto esto!, ¡he leído lo otro!" y no había competición entre los grupos, aunque entonces había muy poco dinero. Pero de alguna forma, no intenta-

ba uno esconder del vecino lo que estaba haciendo. Yo creo que era un espíritu muy entusiasta, muy colaborativo.

### ¿CUÁL HA SIDO SU MAYOR SATISFACCIÓN Y RECONOCIMIENTO COMO CIENTÍFICOS?

**Carlos:** Desde el punto de vista científico, cuando descubrimos en el año 93 la inhibición de la hexoquinasa por trehalosa-6P, el último regulador glicolítico que se ha descubierto, fue una gran satisfacción. Desde el punto de vista personal, el reconocimiento de nuestros colegas que en el año 2007 nos organizaron en la Fundación Ramón Areces un *Simposium* y pusieron: “en honor de Carlos y Juana María Gancedo”.

**Juana María:** El descubrimiento del efecto del AMP cíclico (AMPc) sobre la represión catabólica. Vimos que, mientras que en *Escherichia coli*, niveles altos de AMPc es una señal de “hambre”, en levaduras es al revés; cuando los niveles de glucosa son elevados y la levadura esta “tan a gusto”, suben los niveles de AMPc.

### UN CONSEJO PARA ALGUIEN QUE AHORA INICIA SU CARRERA INVESTIGADORA EN MICROBIOLOGÍA

**Carlos:** Que se busque un buen maestro. Que se busque un grupo no muy numeroso, pero donde pueda interactuar y que sea un grupo humano. No un grupo donde se produce mucho pero el jefe es un tirano y no se acerca a ver a los doctorandos. Y luego, que cuide la comunicación, tanto en las presentaciones orales como en los escritos. Que aprenda a expresarse con claridad y a exponerlo con claridad.

**Juana María:** También, que se busque un buen grupo. Y yo creo que algo que es importante es saber reconocer la contribución de los demás. No hacer de menos lo que hacen los otros, no pretender que uno lo sabe y hace todo, sino tener un buen espíritu de cooperación con los compañeros.

### UNAS PREGUNTAS RÁPIDAS:

#### Su microorganismo favorito:

**Carlos:** Por supuesto las levaduras... quizás *Saccharomyces cerevisiae*.

**Juana María:** Obviamente, *Saccharomyces cerevisiae*.

### Un país para investigar:

**Carlos:** Difícil de contestar, pero creo que Estados Unidos.

**Juana María:** Estados Unidos.

### Un sitio para visitar:

**Carlos:** El conservatorio de artes y oficios de París.

**Juana María:** Un museo en Harlem, que es como un gabinete de curiosidades, y es una atmósfera muy especial.

### Un libro para leer:

**Carlos:** “El octavo día de la creación”, de H.F. Judson. Es importante conocer la historia de la Ciencia, de dónde venimos y como han sido las cosas

**Juana María:** “Jeff’s view: on Science and Scientists”, de Gottfried Schatz. Una visión muy irónica de cómo trabajan los científicos.

### Un científico referente:

**Carlos:** Sydney Brenner

**Juana María:** Arturo Casadevall, por intentar hacer que la Ciencia no sea una torre de marfil de unos cuantos, acercando la investigación a las minorías.

## ¿CÓMO AUMENTAR LA DIVERSIDAD FENOTÍPICA DE CULTIVOS INICIADORES LÁCTICOS?

María Jesús López-González, Susana Escobedo, Ana Rodríguez y Beatriz Martínez  
 Grupo DairySafe, IPLA-CSIC. Paseo del Río Linares, s/n 33300 Villaviciosa, Asturias.

*Lactococcus lactis*, componente esencial de cultivos iniciadores, es la especie acidificante más utilizada en la industria quesera. Su función principal es producir ácido láctico, facilitando la coagulación de la leche, a la vez que participa en el desarrollo del sabor, aroma y textura final del producto. Actualmente, la creciente demanda de productos fermentados con menos aditivos y cualidades organolépticas definidas implica la necesidad de abordar nuevas estrategias encaminadas a generar cepas con diferentes aptitudes tecnológicas.

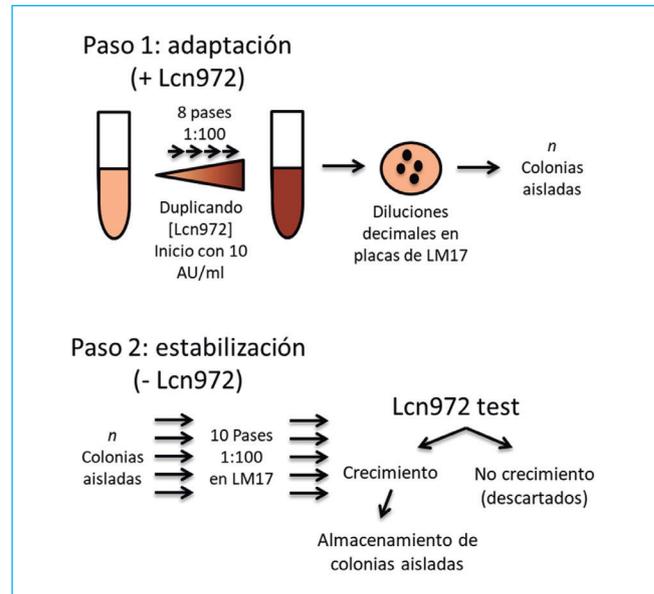
Con este fin, el grupo DairySafe del Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC) ha evaluado la evolución adaptativa bajo condiciones de estrés sobre la pared celular (AE-CES), como posible estrategia de grado alimentario para introducir diversidad fenotípica y genotípica a partir de los cultivos iniciadores lácticos existentes, sin comprometer su funcionalidad y obtener nuevas cepas con aptitudes tecnológicas mejoradas.

El proceso diseñado consistió en dos pasos (figura): uno de adaptación, en el que se crecen los cultivos en concentraciones crecientes de Lcn972, una bacteriocina que inhibe la síntesis de pared celular, para seleccionar mutantes resistentes (Lcn972R), y otro de estabilización, que conllevó pases sucesivos en ausencia de presión selectiva, para fijar mutaciones que no interfiriesen negativamente en el crecimiento. Este proceso se aplicó a tres cepas acidificantes y cinco cepas productoras de nisina, una de ellas comercializada como cultivo protector, pertenecientes a la especie *L. lactis*

En todos los casos se pudieron seleccionar mutantes Lcn972R, lo que apoya la posible aplicación de AE-CES a otros lactococos sensibles a Lcn972. Los parámetros de acidificación en leche fueron, en general, acordes a los estándares existentes para iniciadores lácteos. Además, se aislaron variantes con cambios significativos en fenotipos con repercusión tecnológica que afectan a la superficie bacteriana (ej. hidrofobicidad) y en el grado de autólisis, entre otros. En algunos casos, durante el proceso de adaptación se identificaron problemas asociados, como la pérdida de plásmidos, que han de minimizarse en el futuro.

El estudio genómico preliminar ha puesto de manifiesto, además, la diversidad genética entre los mutantes caracterizados, reflejando los diferentes mecanismos de *L. lactis* para defenderse del daño en la pared celular. En su conjunto, los resultados obtenidos avalan el uso de AE-CES como una estrategia viable para generar diversidad fenotípica y genética en cepas industriales de *L. lactis*.

López-González, M.J., Escobedo, S., Rodríguez, A., Neves, A.R., Janzen, T., and Martínez, B. (2018). Adaptive Evolution of Industrial *Lactococcus lactis* Under Cell Envelope Stress Provides Phenotypic-Diversity. *Front. Microbiol.*, 9:2654 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02654>



Esquema representativo del protocolo de AE-CES.

## Publicación de reseñas de artículos para la sección “Nuestra Ciencia”

La sección «Nuestra Ciencia» publica reseñas de artículos científicos producidos por nuestros socios. La extensión máxima del texto es de 400 palabras y puede incluirse una imagen. Deben incluir la siguiente información: Título de la reseña, Autor, referencia bibliográfica completa del artículo que se reseña. Si el autor lo desea puede proporcionar su email de contacto.

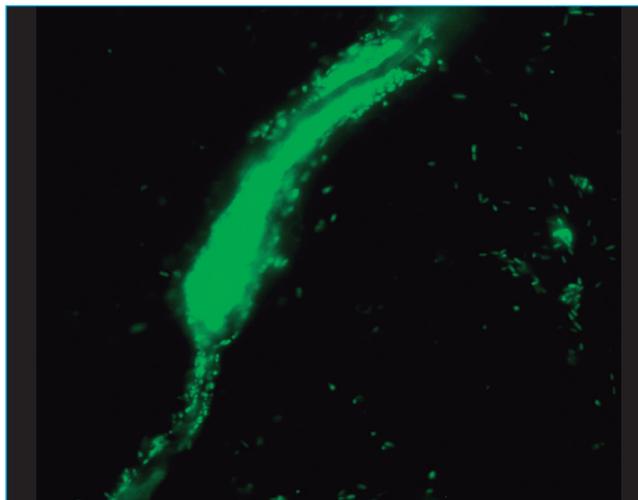
Envía tus reseñas a la secretaría de la SEM ([secretaria.sem@semicrobiologia.org](mailto:secretaria.sem@semicrobiologia.org)) o al director editorial ([Manuel Sánchez, correo: m.sanchez@umh.es](mailto:Manuel Sánchez, correo: m.sanchez@umh.es))

## RESPUESTA DE UNA BACTERIA AISLADA DE LAS RAÍCES DE AGUACATE A LOS EXUDADOS DEL HONGO CAUSANTE DE LA PODREDUMBRE BLANCA RADICULAR

Cayo Ramos

La bacteria *Pseudomonas pseudoalcaligenes* AVO110, aislada de raíces de aguacate en la Axarquía malagueña, controla la podredumbre blanca radicular causada por *Rosellinia necatrix*. Este artículo describe la identificación de un conjunto de genes que AVO110 requiere para utilizar los sustratos presentes en exudados de *R. necatrix* y sobrevivir en contacto directo con los mismos. Además de genes relacionados con la biosíntesis de aminoácidos o el catabolismo de ácidos grasos y de compuestos aromáticos, hemos encontrado genes que resultan esenciales para que la bacteria colonice las hifas del hongo y/o la rizosfera de aguacate. El artículo, se ha publicado por investigadores de la línea “Biología y Control de Enfermedades de Plantas” del IHSM-UMA-CSIC (José Ignacio Crespo-Gómez, Adrián Pintado, Isabel Pérez-Martínez, Antonio de Vicente, Francisco M. Cazorla y Cayo Ramos) y del IFAPA-Centro de Málaga (Clara Pliego), en la revista *Applied and Environmental Microbiology*, de la *American Society for Microbiology*.

Response of the biocontrol agent *Pseudomonas pseudoalcaligenes* AVO110 to *Rosellinia necatrix* exudate. *Appl. Environ. Microbiol.* (2019) 85 (3): e01741-18. DOI: 10.1128/AEM.01741-18  
<https://aem.asm.org/content/early/2018/11/20/AEM.01741-18>

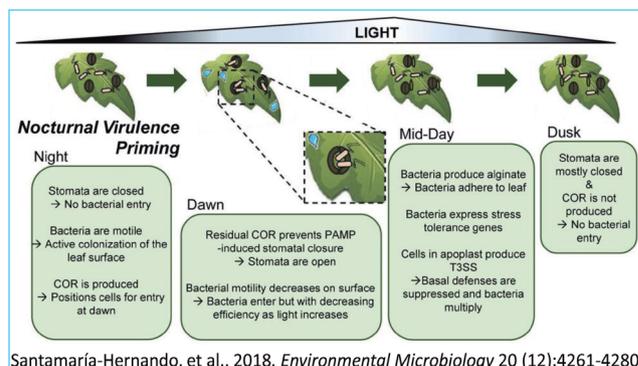


En la imagen se muestra la bacteria *Pseudomonas pseudoalcaligenes* AVO110 marcada con la proteína verde fluorescente (GFP) colonizando por completo una hifa del hongo *Rosellinia necatrix*. La fluorescencia verde emitida por la bacteria permite visualizar la estructura piriforme característica de las hifas de este hongo.

## PSEUDOMONAS SYRINGAE PV. TOMATO APROVECHA LA PERCEPCIÓN DE LA LUZ PARA OPTIMIZAR LA VIRULENCIA Y LA COLONIZACIÓN DE LAS HOJAS.

Saray Santamaría Hernando

*Pseudomonas syringae* pv. tomato DC3000 (*PsPto*) es un patógeno hemibiotrofo foliar que causa la mancha bacteriana en tomate. Durante su vida en la filosfera, la bacteria está continuamente expuesta a las diferentes condiciones de luz. *PsPto* presenta en su genoma un fotorreceptor de luz azul y dos fotorreceptores de luz roja. Este artículo describe como la percepción de la luz a través de los fotorreceptores induce una reprogramación génica en *PsPto* que conlleva cambios significativos en la tolerancia al estrés y en los mecanismos relacionados con la virulencia. Además, se pone de manifiesto que los efectos de la presencia, ausencia y la calidad de la luz en la expresión génica, junto con el estado fisiológico de la planta con respecto al ciclo diurno en el momento de la inoculación, determinan el resultado de la virulencia. Esto indica, que al igual que las plantas aprovechan las señales de luz para maximizar su resistencia frente a patógenos, las bacterias pueden aprovechar estas señales para maximizar su virulencia en las plantas. El artículo, se ha publicado por un equipo de investigadores del grupo de “Bacterias fitopatógenas” del CBGP de la UPM (Saray Santamaría-Hernando, José J. Rodríguez-Herva, Pedro M. Martínez-García, Isabel Río-Álvarez, Pablo González-Melendi, Pablo Rodríguez-Palenzuela y Emilia López-Solanilla), en colaboración con el Departamento de Astrofísica y CC. de la Atmósfera de la UCM (Carlos Tapia y Jaime Zamorano), en la revista *Environmental Microbiology*.



Santamaría-Hernando, et al., 2018. *Environmental Microbiology* 20 (12):4261-4280.

En la imagen se muestra un modelo que ilustra el impacto de la detección de la luz por *PsPto* sobre la virulencia y colonización de hojas de tomate.

*Pseudomonas syringae* pv. tomato exploits light signals to optimize virulence and colonization of leaves. *Environ. Microbiol.* (2018) 20(12):4261-4280. DOI: 10.1111/1462-2920.14331

## PREVENCIÓN DE BROTES DE LEGIONELOSIS MEDIANTE LA DETECCIÓN RÁPIDA DE LA BACTERIA *LEGIONELLA PNEUMOPHILA* A PARTIR DE MUESTRAS DE AIRE

Beatriz Sánchez-Parra<sup>1</sup>, Andrés Núñez<sup>1</sup> y Diego A. Moreno<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid (ETSII-UPM), C/José Gutiérrez Abascal, 2 E-28006 Madrid, Spain.

<sup>2</sup>Facultad de Farmacia, Universidad de Castilla-La Mancha (FF-UCLM), Avda. Dr. José María Sánchez Ibáñez, s/n, E-02008 Albacete, Spain.

sanchez.parra.beatriz@gmail.com  
andres.nunez@upm.es  
Diego.Moreno@uclm.es

La legionelosis es una infección grave de los pulmones que se origina por la inhalación de bacterias del género *Legionella*. Concretamente en Europa está ocasionada principalmente por la especie *Legionella pneumophila*.

Normalmente alcanza las vías respiratorias a través de aerosoles que proceden del agua de fuentes, spas, torres de refrigeración, etc. Estos sistemas deben estar rutinariamente controlados para evitar la aparición de esta bacteria. La manera más habitual de detectar su presencia es mediante cultivos bacterianos, los cuales requieren varios días para proporcionar un resultado concluyente.

En este estudio, investigadores del Grupo BIO-MAT de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, hemos desarrollado un protocolo que permite detectar *L. pneumophila* directamente de muestras del aire que inhalamos, sin necesidad de realizar un cultivo previo.

Durante el desarrollo del Programa AIRBIOTA-CM (2013/MAE-2874), analizamos muestras de aire urbano de distintos puntos de la Comunidad de Madrid mediante técnicas de secuenciación masiva. Entre la gran diversidad bacteriana presente en dichas muestras, detectamos, en algunos casos, restos de ADN correspondiente con *Legionella* spp., aunque siempre en muy baja proporción. Con este resultado, decidimos desarrollar un protocolo rápido para detectar de manera específica la presencia de *L. pneumophila* directamente a partir de las muestras de aire, lo que ayudaría a iniciar los protocolos de actuación de manera más temprana y evitar así posibles infecciones.

El protocolo consta de dos reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) dirigidas para detectar una zona específica del gen 16S rRNA de la bacteria, comprendida entre las regiones hipervariables V3 y V5 (Figura 1).

Asimismo, resulta novedoso el tipo de muestras que se han utilizado para detectar al patógeno. Se trata de muestras de aire recogidas con un muestreador tipo Hirst (*Burkard Manufacturing Co., United Kingdom*), diseñado y ampliamente utilizado para cuantificar los niveles de polen del aire en las ciudades. Dicho muestreador contiene una cinta transparente recubierta con vaselina, que actúa como superficie adherente para las partículas presentes en el aire, incluidos los microorganismos. El ADN necesario para llevar a cabo las PCR puede obtenerse fácilmente a partir de esta cinta mediante un kit de extracción comercial (consultar procedimiento en este enlace: <https://youtu.be/fsqyiltfd4Y>).

Este ADN puede analizarse directamente con las dos PCR diseñadas, confirmando la presencia de *L. pneumophila* en unas pocas horas. Aunque el resultado no permite conocer si dicha bacteria es infecciosa o viable, su simple presencia puede suponer un riesgo para la población, por lo que su rápida detección puede evitar la aparición de brotes de legionelosis o formas más leves de la enfermedad como la fiebre de Pontiac, causada por la simple exposición a los antígenos de la bacteria.

Este trabajo constituye un avance en la detección de patógenos presentes en el aire, sin necesidad de realizar cultivos, y con una alta sensibilidad dada la baja concentración de ADN de las muestras y la multitud de entidades biológicas diferentes (bacterias, hongos, arqueas, polen, etc.) presentes en el aire que respiramos.

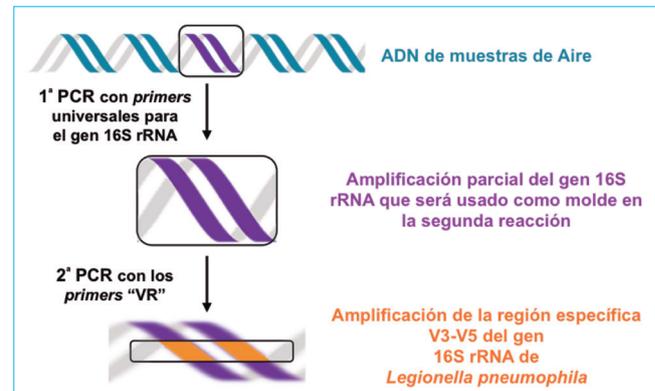


Ilustración esquemática del protocolo para detectar *Legionella pneumophila*. El protocolo consta de dos PCR. La primera reacción está diseñada para amplificar parcialmente el gen 16S rRNA de todas las bacterias, mientras que la segunda reacción es específica para detectar *L. pneumophila*. Modificada de Sánchez-Parra et al., *Env Research* 2019.

## RIZOBACTERIAS, PLANTAS HALÓFILAS Y CAMBIO CLIMÁTICO

Jennifer Mesa Marín

La redacción de este capítulo de libro ha sido posible gracias a una colaboración que comenzó de manera fortuita entre profesores del Departamento de Microbiología y Parasitología y el Departamento de Biología Vegetal y Ecología, ambos de la Universidad de Sevilla. Con el tiempo, y tras numerosos trabajos conjuntos, la relación colaborativa se ha consolidado dando lugar a una línea de estudio ligada al microbioma de plantas halófilas.

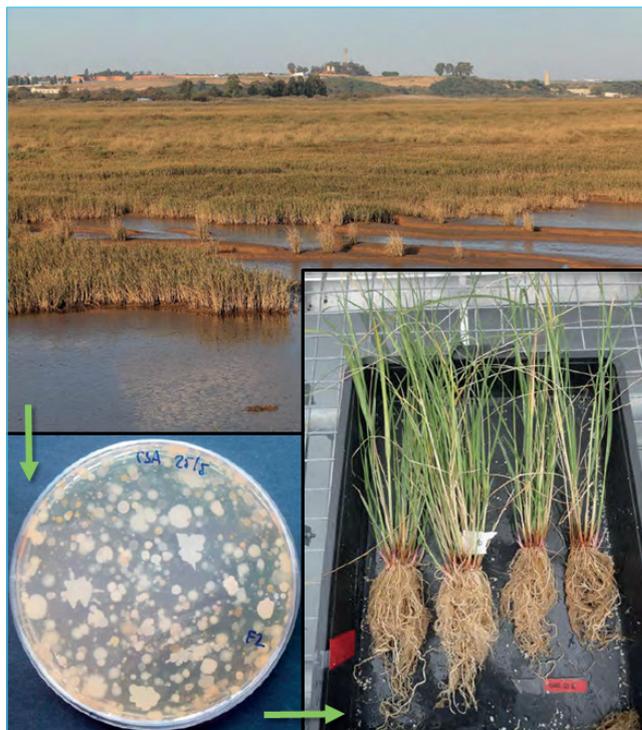
Las halófitas son plantas que pueden sobrevivir y completar su ciclo de vida en ambientes altamente salinos y entornos que, generalmente, no son adecuados para cultivos convencionales. Este libro contiene conocimientos actualizados en el campo de la biología, la ecología y los potenciales usos de las halófitas. Todo ello, enmarcado en un contexto de Cambio Climático, dado que cada vez son más numerosas las pruebas de que las halófitas están preparadas para enfrentar entornos cambiantes, gracias a sus múltiples mecanismos de adaptación.

¿Y qué pinta la Microbiología en todo esto? En este caso, representa un recurso natural que apenas se ha abordado en halófitas: su microbiota. Y es que las bacterias asociadas íntimamente con las raíces o los tejidos de las plantas pueden interactuar y afectar a su fisiología. En particular, algunas bacterias pueden facilitar el crecimiento vegetal o su adaptación a diferentes factores de estrés. Son las bacterias promotoras del crecimiento vegetal (en inglés PGPB, Plant Growth Promoting Bacteria).

En el capítulo redactado por nuestro equipo, se recoge lo que sabemos de la, hasta ahora poco estudiada, microbiota asociada a halófitas. En primer lugar, se describen brevemente las distintas propiedades bacterianas que promueven el crecimiento vegetal, como la fijación de nitrógeno, la solubilización de fosfatos, la producción de sideróforos y de hormonas vegetales, etc. Además de estas propiedades, las bacterias aisladas de la microbiota de halófitas cuentan con una elevada tolerancia a la sal. Esto hace que estos microorganismos puedan ser aplicados sobre plantas halófilas u otras especies que se vean obligadas a crecer en ambientes salinos, mediante algunas estrategias como pueden ser la bioestimulación, la bioaumentación o la inoculación de semillas. Así, en el capítulo se recopilan estudios donde los tratamientos bacterianos en halófitas y otras plantas han mejorado su fisiología y capacidades de adaptación, contribuyendo positivamente en distintos campos de acción medioambientales, como la restauración ecológica, la bioremediación de contaminantes y sal en suelo, la mejora en la productividad de diversos cultivos y la obtención de enzimas de interés biotecnológico. Finalmente, se exponen algunas limitaciones de este campo de estudio, sobre las que hay que seguir trabajando, y perspectivas futuras, que vendrán sobre todo de la mano de las ciencias “ómicas” y estudios de campo *in situ*.

El estudio de la interacción microbiota – halófitas comienza a surgir como una bioherramienta prometedora, económica y respetuosa con el medio ambiente, para enfrentarnos a desafíos actuales como la contaminación, la salinidad, la intervención antropogénica o las demandas biotecnológicas en un mundo cada vez más cambiante y sujeto al Cambio Climático.

Jennifer Mesa Marín, Enrique Mateos Naranjo, Ignacio David Rodríguez Llorente, Eloísa Pajuelo Domínguez, Susana Redondo Gómez. *Synergic Effects of Rhizobacteria: Increasing Use of Halophytes in a Changing World*. En *Halophytes and Climate Change: Adaptive Mechanisms and Potential Uses*. Mirza Hasanuzzaman, Sergey Shabala, Masayuki Fujita, Editores. CAB International (2019).



En España, las marismas de Huelva suponen una zona de muestreo idónea y frecuentada por nuestro equipo de trabajo. De la microbiota de algunas halófitas de la zona se han aislado bacterias cultivables promotoras del crecimiento vegetal tolerantes a medios salinos. La bioaumentación con una selección de las mejores bacterias ha promovido una mejora en el crecimiento de halófitas como *Spartina densiflora* (Mateos-Naranjo et al., 2015).

Mateos-Naranjo E, Mesa J, Pajuelo E, Pérez-Martín A, Caviedes MA, Rodríguez-Llorente ID (2015). Deciphering the role of plant growth-promoting rhizobacteria in the tolerance of the invasive cordgrass *Spartina densiflora* to physicochemical properties of marshes soils. *Plant and Soil*, 394: 45–55. doi: 10.1007/s11104-015-2504-7

## FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS SOBRE MATERIALES BIOABSORBENTES

Alfonso Rodríguez-Calvo\*, Gloria Andrea Silva-Castro, Tatiana Robledo-Mahón, Jesús González-López, Concepción Calvo.

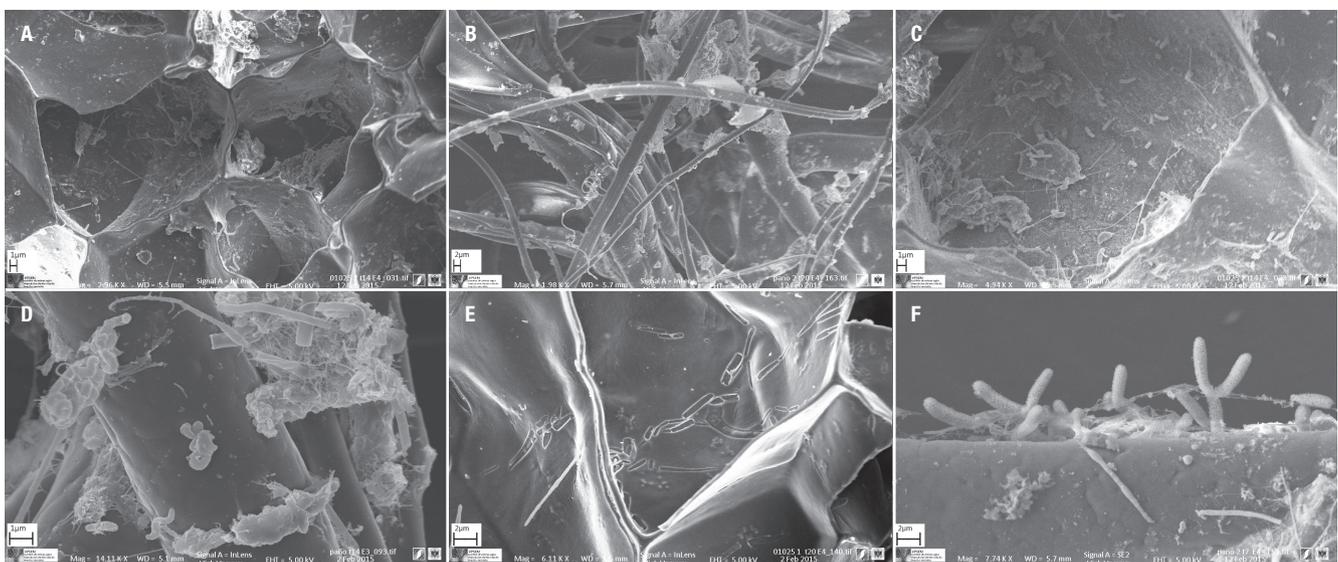
*Instituto de Investigación del Agua, Departamento de Microbiología, Universidad de Granada*



La contaminación de aguas con hidrocarburos es un problema medioambiental de gran relevancia. En esta investigación el objetivo ha sido estudiar la capacidad de la microbiota autóctona de aguas residuales industriales contaminadas con hidrocarburos para formar biopelículas estables sobre diferentes soportes absorbentes (corcho granulado hidrófilo "CorkSorb®-03025", corcho granulado hidrófobo "CorkSorb®-01025", fibra de polipropileno "Paño-Sentec®" y fibra de polipropileno con pulpa de celulosa "Cordón-Sentec®"), así como determinar la capacidad degradadora de la biopelícula formada. Los ensayos se realizaron en microcosmos de 1 L de capacidad, compuestos por 400 mL de medio de cultivo (LB o BH) y 200 mL de soporte, e inoculados inicialmente con *Pseudoalteromonas elyakovii* W18, cepa seleccionada por su elevada capacidad de adhesión (Rodríguez-Calvo et al. 2017). Los resultados mostraron que en medio rico en nutrientes (LB) los cuatro soportes originaron una biopelícula estable sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo en el medio mineral BH en el que el crecimiento de W18 fue moderado (valores entre 6-7 Log UFC), se demostró que el corcho hidrófobo y los dos soportes de fibra de polipropileno permitían la formación de biopelícula estable, mientras que ésta no se observó sobre el corcho hidrófilo.

En una segunda etapa se evaluó la capacidad de formación de biopelículas por parte de la microbiota autóctona del agua residual contaminada empleando los soportes CorkSorb®-01025 y Paño-Sentec® (seleccionados a partir de los primeros resultados) y evaluando la influencia de la concentración de hidrocarburos en la formación de biopelícula y en la degradación del contaminante. En ambos ensayos la presencia de hidrocarburos incrementó el crecimiento microbiano adherido a ambos materiales, siendo más acusado en el soporte Paño-Sentec® y observándose un desprendimiento de la biopelícula en el caso de CorkSorb®-01025. El crecimiento de la biopelícula se tradujo en un elevado porcentaje de degradación de la mayoría de las fracciones de hidrocarburos analizadas, cercanos al 80% para CorkSorb®-01025 y al 90% para el Paño-Sentec®. Esta tendencia indicaría que los microorganismos autóctonos adheridos utilizarían los hidrocarburos absorbidos en la superficie como fuente de carbono y energía. El Paño-Sentec® fue más eficaz que CorkSorb®-01025 tanto en la formación de la biopelícula como en la eliminación del contaminante. Los resultados de microscopía electrónica verificaron la capacidad de adherencia de la microbiota a estos materiales. En consecuencia, la fibra de polipropileno, al ser un buen absorbente de hidrocarburos, facilita la formación de una biopelícula especializada altamente eficaz en la degradación de hidrocarburos y se perfila como un bioabsorbente útil en biorremediación.

Rodríguez-Calvo, A., Silva-Castro, G.A., Robledo-Mahón, T., González-López, J., and Calvo, C. (2018). Capacity of Hydrophobic Carriers to Form Biofilm for Removing Hydrocarbons from Polluted Industrial Wastewater: Assay in Microcosms. *Water, Air, Soil Pollut.* 229, 175. doi: 10.1007/s11270-018-3826-x



Imágenes de Microscopía Electrónica de Barrido. A) Vista general de la estructura del soporte CorkSorb® 01025. B) Vista general de la estructura del soporte Paño Sentec®. C) Detalle de la adhesión bacteriana al soporte CorkSorb® 01025. D) Detalle de la adhesión bacteriana al soporte Paño Sentec® E) Detalle del desprendimiento bacteriano de la estructura del soporte CorkSorb® 01025 F) Detalle de la adhesión bacteriana al soporte Paño Sentec®.

## MICROBIOTA DE SUELOS HIPERSALINOS



Blanca Vera-Gargallo y Antonio Ventosa

*Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Sevilla*

Suelos salinos estudiados en el Paraje Natural Marismas del Odiel (Huelva).

Se estima que los suelos salinos o con problemas de salinidad cubren más del 2% de la superficie mundial, siendo España uno de los países con mayor extensión de suelos de este tipo en Europa. Sin embargo, la literatura sobre la microbiota de ambientes hipersalinos se basa principalmente en estudios de sistemas salinos acuáticos y solo recientemente ha aumentado el interés por la microbiota de ambientes hipersalinos terrestres.

En nuestros trabajos recientes analizamos mediante técnicas ómicas las comunidades de bacterias y arqueas de suelos salinos (con  $CE_{1,5}$  comprendidas entre 5,96 y 61,02 mS/cm), localizados en zonas de marisma alta de las Marismas del Odiel (Huelva), analizando los resultados obtenidos en el contexto de las comunidades microbianas de varios sistemas hipersalinos acuáticos ampliamente estudiados y determinando los principales factores fisicoquímicos relacionados con su composición y diversidad.

Así, por un lado, la diversidad taxonómica y funcional de la comunidad procarionta de los suelos hipersalinos estudiados fue superior a la de ambientes acuáticos, tales como diversos estanques de las salinas Bras del Port (Santa Pola, Alicante) y las salinas de Isla Cristina; probablemente debido a la mayor heterogeneidad del suelo frente a la de una columna de agua. Las secuencias metagenómicas se asignaron principalmente a grupos taxonómicos con representantes halófilos conocidos, como *Euryarchaeota*, *Bacteroidetes* y los recientemente creados *Balneolaeota* y *Rhodothermaeota*, aunque también se encontraron otras relacionadas con grupos minoritarios para los que no se han descrito representantes halófilos. Los géneros *Halorubrum*, *Haloarcula*, *Natronomonas* y *Salinibacter*, abundantes en otros ambientes hipersalinos, se encontraron entre los mayoritarios en estos suelos. Sin embargo, no se detectaron secuencias relacionadas con el género *Haloquadratum*, que constituye un gran porcentaje de la población en los ambientes acuáticos utilizados como referencia. Además, *Fodinibius* y *Salinimicrobium*, taxones sobre los que se posee escasa información ambiental, se hallaron entre los más representados en estos suelos. Tres genomas ambientales -de calidad media según los estándares actuales-, relacionados con el phylum *Balneolaeota*, el orden *Saprospirales* y el género *Salinimicrobium* pudieron ser recuperados a partir de las secuencias de los metagenomas completos estudiados.

El estudio de los parámetros fisicoquímicos relacionados con la estructura de las comunidades procariontas de suelos salinos del citado paraje reveló que la humedad, el pH, la textura y la concentración de carbono y metales jugaban un papel esencial en la distribución espacial de las mismas, relegando la salinidad como factor de estructuración de la comunidad a un segundo plano, probablemente debido a que en dichas condiciones la mayor parte de la comunidad está constituida por microorganismos altamente adaptados a la vida en ambientes salinos capaces de soportar un rango amplio de salinidad. Estos resultados sugieren que existe un cierto valor límite de salinidad a partir del cual este factor no juega un papel esencial en la estructuración de las comunidades microbianas o en su diversidad.

Vera-Gargallo, B. and Ventosa, A. (2018). Metagenomic insights into the phylogenetic and metabolic diversity of the prokaryotic community dwelling in hypersaline soils from the Odiel saltmarshes (SW Spain). *Genes* 9: 152. doi: 10.3390/genes9030152

Vera-Gargallo, B., Chowdhury, T.R., Brown, J., Fansler, S.J., Durán-Viseras, A., Sánchez-Porro, C., Bailey, V.L., Jansson, J.K. and Ventosa, A. (2019). Spatial distribution of prokaryotic communities in hypersaline soils. *Sci. Rep.* 9: 1769. doi: 10.1038/s41598-018-38339-z

## CONTROLANDO LA POLARIDAD EPITELIAL. UN MODELO ENTÉRICO PARA ESTUDIAR LA INTERACCIÓN PATÓGENO-HOSPEDADOR

Mar Margalef-Català

Department of Pediatrics and Microbiology and Immunology, School of Medicine, Stanford University, CA, USA

Como humanos, hemos evolucionado con una cantidad gigantesca de organismos con los que establecemos una intrínseca relación ya al inicio de nuestra vida. Entender el porqué de estas interacciones, cómo se mantienen y cómo en algunos casos terminan dañando nuestro cuerpo son algunos de los objetivos de nuestro grupo de investigación. Para responder a algunas de estas preguntas hemos desarrollado un nuevo modelo *in vitro* de estómago e intestino humano basado en la utilización de organoides.

Los organoides provienen de células madre y forman esferas de agregados celulares cultivados en un biogel. De forma análoga al intestino humano, la parte interior de la esfera equivaldría al lumen, por donde pasa la comida y donde el epitelio intestinal entra en contacto con infinidad de microorganismos y compuestos. Esta región del epitelio humano tan importante para el estudio científico queda recluida en el interior del organoide y solamente resulta accesible mediante la micro inyección.

Recientemente, Co et al. (2019) hemos publicado una nueva manera de estudiar esta parte del epitelio humano a través de la eversión completa de los organoides. Al finalizar este proceso, el lumen queda expuesto en el medio de cultivo manteniendo la estructura 3D. Básicamente, como si volviésemos un calcetín de dentro para afuera. De este modo, el estudio de la interacción entre las células humanas y otro compuesto se puede realizar con la simple adición de éste en el medio de cultivo sin necesidad de dañar el organoide.

Esta eversión viene regulada por el contacto entre las proteínas extracelulares de la matriz que contiene los organoides, con la integrina  $\beta 1$  localizada en la parte basal de las células. Al remover los organoides de esta matriz, se produce el proceso de polaridad invertida por eversión.

Los organoides con polaridad invertida contienen diferentes tipos de células presentes en el intestino humano creando así un modelo más cercano al escenario *in vivo*. Mediante el ensayo de difusión de dextranos analizamos que, al igual que nuestro intestino, los organoides invertidos mantienen la integridad de la barrera epitelial. Además, las células que absorben nutrientes son capaces de captar los ácidos grasos del medio.

Finalmente, usamos estos organoides con polaridad invertida para el estudio de patógenos intracelulares como *Salmonella* y *Listeria*, mediante su simple inoculación en el medio de cultivo.

Creemos que este modelo *in vitro* puede representar una herramienta excelente para muchos grupos de investigación que estudian el epitelio gastrointestinal y la interacción huésped-patógeno.

Co, Julia., Margalef-Català, M., Li, X., Mah, A., Kuo, C., Monack, D., Amieva, M.R. (2019) Controlling epithelial polarity: a human enteroid model for host pathogen interactions. Cell Reports Vol 26, 9 p2509-2520.E4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.108>

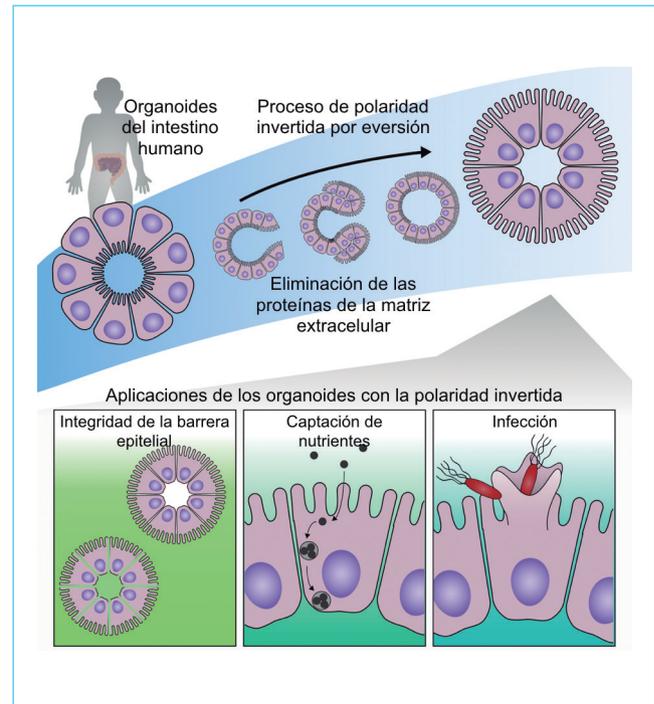


Figura adaptada al castellano del resumen gráfico del artículo Co et al., (2019) <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.108> Link: Creative Commons user license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

## BIODISTRIBUCIÓN Y TRANSCITOSIS DE BACTERIÓFAGOS ENCAPSULADOS EN LIPOSOMAS EN TERAPIA FÁGICA ORAL



Montserrat Llagostera

Departament de Genètica i de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona

La aplicación de bacteriófagos en terapia fágica es una estrategia alternativa o complementaria al uso de los antibióticos cada vez más investigada. Su uso permite disminuir i controlar la dispersión de bacterias resistentes a los antibióticos en ciertos ambientes como las granjas de animales, la cadena alimentaria y el ámbito hospitalario y de la comunidad.

Entre las diferentes vías de aplicación, la vía oral parece ser la más adecuada debido a su fácil administración, la reducida respuesta inmune que confiere y el mayor confort del paciente. En estudios previos, el grupo de Microbiología Molecular del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB, dirigido por la Dra. Montserrat Llagostera, demostró que la encapsulación de los bacteriófagos en liposomas prolongaba en el tiempo la elevada efectividad de los bacteriófagos al ser administrados oralmente a pollos contaminados con *Salmonella*.

En el trabajo recientemente publicado en la revista *Frontiers in Microbiology*, se ha partido de dos hipótesis: i) los bacteriófagos encapsulados en liposomas pueden adherirse al epitelio intestinal, aumentando así su tiempo de permanencia en el tracto intestinal, y ii) los bacteriófagos encapsulados pueden atravesar la barrera intestinal y llegar a órganos internos. Para probar estas dos hipótesis dicho grupo de investigación ha aplicado una metodología de imagen no invasiva para visualizar por primera vez la biodistribución de los bacteriófagos encapsulados en liposomas (marcados con un fluorocromo) en un modelo murino. Asimismo, se ha empleado también un modelo *in vitro* de barrera intestinal, desarrollada por el grupo de Mutagénesis del Departamento de Genética y Microbiología, dirigido por el Dr. Ricard Marcos, con quien se ha colaborado.

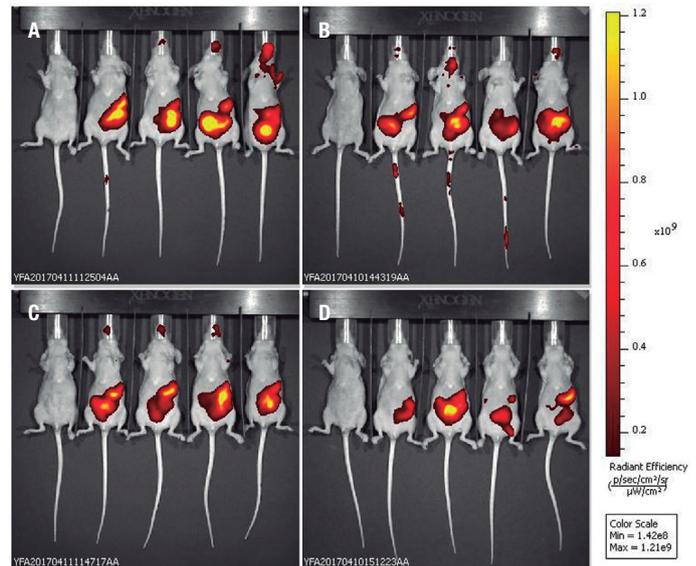
Los ensayos de biodistribución se realizaron administrando oralmente a ratones fagos encapsulados y marcados con el fluorocromo VTS-750 y visualizándolos con una metodología de imagen no invasiva IVIS Spectrum en las instalaciones del Servicio de Animal de Laboratorio y del CIBER-BBN *in vivo experimental platform* (Instituto de Investigación de la Vall d'Hebron). Con esta metodología, combinada con métodos de cultivo de órganos *ex vivo* de los ratones, se demostró que la encapsulación de los fagos da lugar a un aumento significativo de fagos encapsulados en el estómago, incluso 6 h después de su administración y sin disminuir su concentración. Además, los datos obtenidos de los órganos *ex vivo* mostraron una mayor concentración de los fagos no encapsulados respecto a los encapsulados en hígado, riñón y músculo, hasta 6 h después de su administración. Sin embargo, se detectaron bacteriófagos encapsulados en el hígado, bazo y músculo, con valores de encapsulación destacables durante todo el experimento ( $38\% \pm 6,3\%$ ,  $68\% \pm 8,6\%$  y  $47\% \pm 7,4\%$ , respectivamente).

Por otro lado, la aplicación de la microscopía láser de barrido confocal en cultivos *in vitro* de células intestinales humanas (Caco-2 / HT29 / Raji-B) reveló que los liposomas teñidos con el fluorocromo Vybrant-Lun y conteniendo los bacteriófagos marcados con SYBR *gold* se adhieren a las membranas de estas células.

El conjunto de los resultados obtenidos apunta a que la causa de la mayor eficacia en el tiempo de la terapia fágica oral con bacteriófagos encapsulados en liposomas, respecto a los no encapsulados, se debe a su mayor persistencia en el estómago y a su adherencia a la pared intestinal.

Para realizar la encapsulación de los bacteriófagos, se ha contado con la inestimable colaboración del grupo Supramolecular Nanochemistry and Materials del ICN2, dirigido por el profesor ICREA Daniel Maspoch.

Otero J, García-Rodríguez A, Cano-Sarabia M, Maspoch D, Marcos R, Cortés P\*, Llagostera M. 2019. Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their transcytosis during oral phage therapy. *Frontiers in Microbiology* doi: 10.3389/fmicb.2019.00689.



Visión ventral de la fluorescencia *in vivo* de la biodistribución en ratones de bacteriófagos marcados con un fluorocromo no encapsulados (A, C) y encapsulados en liposomas (B, D) a las 3 y 6 horas de su administración por vía oral.

**DESCUBIERTO UN NUEVO PROCESO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS EN BACTERIAS**

Jordi Barbé

*Departament de Genètica i de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona.*

Investigadores de la UAB y la UMBC han descrito un nuevo proceso capaz de originar resistencia a fármacos antibacterianos sintéticos antes de su invención y en ausencia de sustancias análogas naturales que favorezcan la aparición de genes de resistencia. El estudio ha establecido que los genes de resistencia a sulfamidas aparecieron hace millones de años, a partir de una mutación en el gen diana de este fármaco.

La investigación ha sido liderada por el Dr. Jordi Barbé, investigador del Grupo de Microbiología Molecular de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) y miembro del grupo especializado de Microbiología Molecular de la SEM y el Dr. Ivan Erill, del Departamento de Biología de la Universidad de Maryland Baltimore County (UMBC), y publicado en *Frontiers in Microbiology*.

Los investigadores han analizado el gran volumen de genomas bacterianos disponibles para identificar el origen de los elementos genéticos móviles portadores de resistencia a sulfamidas que se detectan frecuentemente en superbacterias en los hospitales. Mediante el análisis comparativo de secuencias y técnicas filogenéticas, se han podido establecer que los genes de resistencia a sulfamidas aparecieron en dos familias de bacterias del suelo (*Rhodobiaceae* y *Leptospiraceae*) hace más de 600 millones de años, a partir de una mutación en el gen diana de este fármaco. Los genes identificados fueron movilizados y transferidos a otras bacterias, y seleccionados a partir del uso masivo de la sulfamida en la agricultura y en clínica, a mediados del siglo XX.

La descripción de un proceso capaz de originar resistencia a fármacos antibacterianos antes de su invención y en ausencia de sustancias análogas naturales que favorezcan la aparición de genes de resistencia tiene importantes repercusiones para el desarrollo y praxis de futuros fármacos, según los investigadores.

Los fármacos antibacterianos sintéticos como la sulfamida se obtienen a partir de sustancias químicas diseñadas íntegramente en el laboratorio, mientras que los antibióticos están basados en las producidas por microorganismos como virus, hongos, levaduras o bacterias.

En la naturaleza se pueden encontrar genes de resistencia a los antibióticos antes de su aplicación clínica, porque los mismos microorganismos los generan frente a las sustancias antibacterianas de sus competidores. Pero no es tan esperable que este fenómeno tenga lugar con los fármacos sintéticos. Y en ningún caso se ha hallado un proceso como el descrito en este estudio, identificando una mutación en el gen diana del fármaco, afirman los investigadores.

La sulfamida fue el primer antibacteriano sintético introducido en el ámbito clínico en la primera mitad del siglo pasado. Actualmente se usa en la primera línea de intervención clínica, junto con otros fármacos, sobre todo en países en desarrollo. También se utiliza mucho como tratamiento preventivo en agricultura.

“El hallazgo confirma la necesidad de usar una terapia combinada multi-fármaco que ataque varios mecanismos de resistencia en el ámbito hospitalario. Por otro lado, dado que el origen de los genes de resistencia se ha hallado en bacterias que viven en el subsuelo y en acuíferos, nos alerta de la necesidad de reducir el uso actual de antibacterianos en agricultura”, señala Ivan Erill.

“Nuestra hipótesis es que la ingente variabilidad genética de las bacterias habría favorecido la mutación de los genes de resistencia que hemos identificado, sin necesidad de que existiera la presión selectiva de la sulfamida o de ninguna sustancia similar en la naturaleza”, explica Jordi Barbé. “En este sentido, el estudio pone de relieve que el vasto pan-genoma bacteriano puede permitir seleccionar y movilizar rápidamente resistencias ya existentes ante la introducción de un fármaco de nueva síntesis”, concluye.

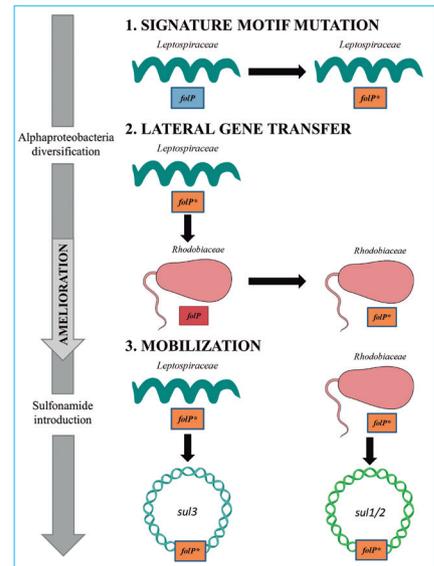


Diagrama esquemático del proceso evolutivo que conlleva a la aparición de elementos genéticos móviles que albergan sul1/2 y sul3.

Sánchez-Osuna, M., Cortés, P, Barbé, J., Erill, I. Origin of the Mobile di-hydro-pterolate synthase gene determining sulfonamide resistance in clinical isolates. *Frontiers in Microbiology*, 10 January 2019 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03332>.

### ANÁLISIS GENÉTICO Y MOLECULAR DEL EFECTOR SRFJ DE *SALMONELLA* Y USO DE EFECTORES DE SECRECIÓN TIPO III COMO VEHÍCULOS PARA EL DISEÑO DE VACUNAS HETERÓLOGAS

**Autora:** Julia Aguilera Herce

**Director:** Francisco Ramos Morales

**Centro:** Departamento de Genética, Universidad de Sevilla

*Salmonella enterica* posee dos sistemas de secreción tipo III relacionados con la virulencia. Un sustrato poco estudiado de uno de estos sistemas es SrfJ.

En la primera parte de la tesis se descubrió la existencia de dos promotores dis-

tintos que controlan la expresión de *srfJ*: *PsrJ*, que responde a las señales intravacuolares en las células de mamíferos, y *PioIE*, que está regulado negativamente por el represor de la isla de utilización del *mio*-inositol, IolR, y se expresa tras la colonización de plantas por *Salmonella*. La expresión inapropiada de *srfJ* conduce a una reducción de la proliferación en macrófagos, mientras que su falta de expresión disminuye la activación de las respuestas de defensa en plantas. Esto sugiere que SrfJ es un factor relevante en la interacción entre *Salmonella* y hospedadores de diferentes reinos.

El análisis transcriptómico llevado a cabo en células epiteliales humanas HeLa

y macrófagos de ratón RAW264.7 detectó 16 genes con expresión significativamente reducida y 12 genes con expresión significativamente aumentada en respuesta a la presencia de SrfJ. Un análisis proteómico indicó que SrfJ está implicado en la desfosforilación de WNK1 y en la prevención de la inducción de HSP60.

La última parte de esta tesis se centró en el desarrollo de una vacuna viva de *Salmonella* contra *Pseudomonas aeruginosa*. Generamos una vacuna en la que el antígeno PcrV de *Pseudomonas* en fusión con el efector SseJ de *Salmonella* se secreta a través de un T3SS. Esta vacuna protegió a los ratones contra una infección letal con *P. aeruginosa*.

### ESTUDIO DE LOS PROCESOS BIOLÓGICOS Y DE LA ESTRUCTURA DE LAS COMUNIDADES MICROBIANAS EN EL PROCESO DE COMPOSTAJE DE LODOS DE DEPURADURA DE AGUAS RESIDUALES URBANAS EN SISTEMAS DE MEMBRANA SEMIPERMEABLE

**Autora:** Tatiana Robledo Mahón

**Directores:** Concepción Calvo Sainz / Elisabet Aranda Ballesteros

**Centro:** Departamento de Microbiología, Instituto de Investigación del Agua, Universidad de Granada.

El compostaje es un proceso muy utilizado para el tratamiento final de los lodos de depu-

radoras, cuyo producto final, el compost, se emplea como enmendante de suelos, representando una opción sostenible acorde con las nuevas políticas ambientales de reciclaje y revalorización de residuos.

En este trabajo se analizaron dos pilas de compostaje de lodos a escala industrial utilizando la tecnología de cubierta semipermeable conectada a un sistema de ventilación, modificando los tiempos de compostaje. Se llevó a cabo la determinación de parámetros físico-químicos, microbiológicos y el estudio de la diversidad microbiana. Finalmente, se realizó un cribado de la producción de enzimas extracelulares en los aislados para la selección de candidatos con aplicación biotecnológica.

El compostaje se desarrolló principalmente en condiciones termófilas y permitió obtener un producto higienizado y acorde con la normativa. Los órdenes bacterianos predominantes identificados con técnicas de secuenciación masiva fueron *Bacillales* y *Actinomycetales*. *Bacillus*, el género bacteriano predominante y obtenido también mediante técnicas cultivables, mostró un amplio espectro actividades enzimáticas. La comunidad fúngica se caracterizó por un predominio de *Saccharomycetales* al inicio y *Mortierellales* en la etapa de maduración. La comunidad vírica se caracterizó por un predominio de virus fitopatógenos y virus bacterianos al final del proceso.

## Publicación de resúmenes de Tesis Doctorales

SEM@foro publica resúmenes de Tesis Doctorales realizadas por miembros de la SEM. Deben seguir el siguiente formato: Título, Autor, Director(es), Centro de realización, Centro de presentación (si es distinto) y Resumen (máximo, 250 palabras).

Envía tus reseñas a la secretaría de la SEM ([secretaria.sem@semicrobiologia.org](mailto:secretaria.sem@semicrobiologia.org)) o al director editorial ([Manuel Sánchez, correo: m.sanchez@umh.es](mailto:Manuel Sánchez, correo: m.sanchez@umh.es))

SEM@foro se reserva el derecho a no publicar la información si el resumen es excesivamente largo o el tema del trabajo no guarda suficiente relación con la Microbiología.

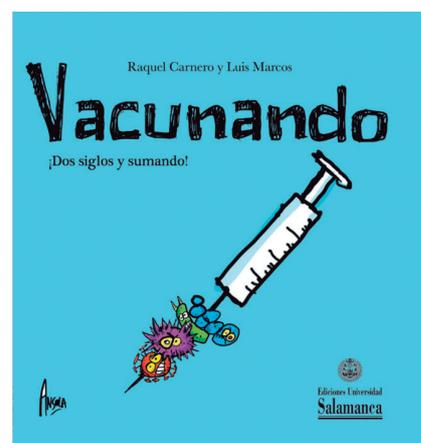
Los resúmenes de tesis dirigidas por miembros de la SEM no serán publicados en esta sección. Se recomienda enviar a la sección "Nuestra Ciencia" un resumen de alguno de los artículos producidos por la tesis.

## Vacunando ¡Dos Siglos y Sumando!

Víctor Jiménez Cid. Universidad Complutense. Grupo D+D SEM

Raquel Carnero y Luis Marcos • Ilustraciones: Ansola • ISBN: 978-84-1311-049-3 • Ediciones Universidad Salamanca, 2019

Raquel y Luis son una pareja de farmacéuticos vocacionales de hecho, apasionados por la divulgación y adalides de la vacunación como estrategia clave en la prevención de las enfermedades infecciosas. En “Vacunando”, editado por Universidad de Salamanca a todo color, tapa dura y en un formato muy atractivo, se presenta de forma muy amena y divertida (para todos los públicos), pero con suficiente rigor, una perspectiva histórica de las vacunas desde Jenner a nuestros días, incluyendo retos para el futuro de la vacunología. Los principales hitos en inmunización se presentan con sentido del humor, reforzado por las divertidas, en ocasiones histriónicas, caricaturas de Ansola. Estos personajes narigudos acompañan al lector por los diversos capítulos del libro, que incluyen uno dedicado a las pocas mujeres que han contribuido al campo, pero también ilustran sobre el proceso de inmunización, las campañas globales de vacunación, los calendarios y un monográfico para cada una de las enfermedades prevenibles. Un libro del que bastaría una dosis en la temprana adolescencia para prevenir la aparición de una plaga peligrosa para la salud en nuestros días: los antivacunas.



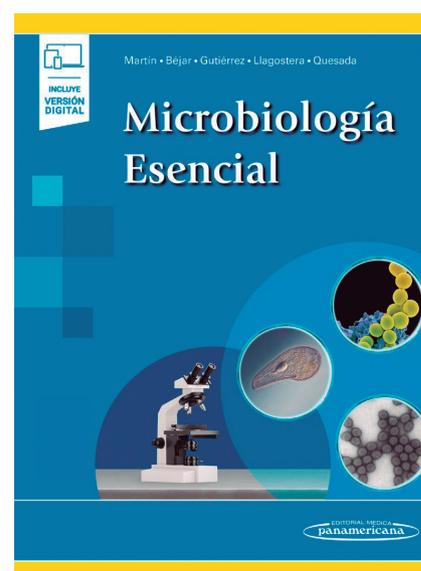
## Acto de presentación del libro *Microbiología esencial*

Juan Carlos Gutiérrez

Ana Martín González, Victoria Béjar Luque, Juan Carlos Gutiérrez Fernández, Montserrat Llagostera Casas, Emilia Quesada Arroquia • ISBN: 978-84-9835-786-8 • Editorial Médica Panamericana, 2019

El 23 de mayo se celebró en la facultad de Biología de la Universidad Complutense (UCM) el primer acto de presentación de la obra *Microbiología Esencial*. En la presentación intervinieron la vicedecana de investigación de la facultad de Biología Prof<sup>a</sup> Cristina Sánchez, el presidente de la SEM Prof. Antonio Ventosa, dos coordinadoras del libro Prof<sup>a</sup> Montserrat Llagostera (UAB) y Prof<sup>a</sup> Ana Martín-González (UCM), y D. José Carlos Cabrero en representación de la editorial Médica Panamericana-España.

La vicedecana Cristina Sánchez, presentó a los miembros de la mesa y coordinó las diferentes intervenciones, resaltando la relevancia del texto como una importante herramienta para alumnos y profesores de Microbiología. El profesor Antonio Ventosa, en su intervención calificó de hito la publicación de este libro de texto en el área de la Microbiología general, ya que no existen antecedentes de otro escrito por microbiólogos españoles. También destacó el esfuerzo realizado tanto por las coordinadoras/es como por los autores. La profesora M. Llagostera relató los orígenes y el arduo camino recorrido durante los seis años que ha durado la culminación de la obra, junto con sus múltiples revisiones tanto del texto como las figuras. Por otro lado, la profesora A. Martín-González, utilizando diapositivas, describió la estructura de las diferentes secciones y capítulos del libro, resaltando las numerosas novedades introducidas en cada uno de ellos. Esta obra ha sido coordinada por cinco profesoras/es de tres universidades diferentes; Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), UCM y Universidad de Granada. Los 40





Componentes de la mesa (de izquierda a derecha): Dra. Ana Martín-González, Dra. Montserrat Llagostera, Dra. Cristina Sánchez, Dr. Antonio Ventosa y D. José Carlos Cabrero.



Expositor montado por la editorial Médica Panamericana-España a la entrada donde se desarrolló el acto.

autores que han participado en la elaboración de los 38 capítulos, proceden de 15 universidades diferentes y varias instituciones científicas españolas. Los trabajos se iniciaron en el 2013 y la publicación ha visto la luz en el 2019, por lo que ha sido un arduo y largo camino de unos 6 años. Por último, D. José Carlos Cabrero intervino explicando el significado de esta obra para la editorial, y destacando las dificultades que presenta el llevar a cabo este tipo de libros multi-autor.

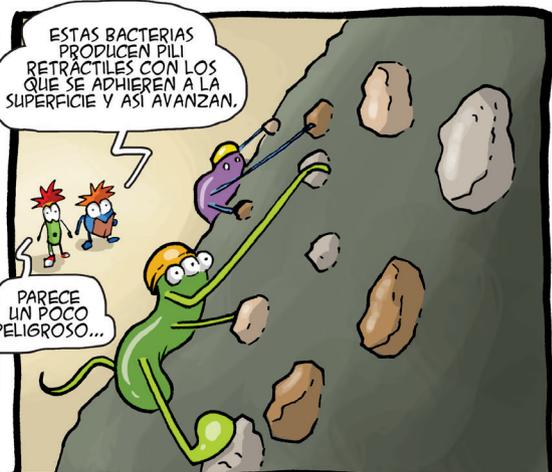
Posteriormente, la vicedecana abrió un debate con el público presente, constituido por profesores de diferentes facultades y alumnos, en el que se respondieron, por parte de los miembros de la mesa, a diferentes preguntas u observaciones.

La editorial colocó un expositor a la entrada del salón de actos, en el que se podía tanto consultar el libro como solicitarlo por un precio reducido. Igualmente, al finalizar el acto se llevó a cabo un sorteo de tres ejemplares entre el público presente. Los agraciados fueron dos profesores y una alumna.

Desde estas páginas, las coordinadoras/es y los autores de la obra desean agradecer al presidente de nuestra sociedad de Microbiología su participación en el acto, y a todos los profesores y alumnos presentes en el mismo. Igualmente, esperan que este libro de texto sea una herramienta útil para la enseñanza de la Microbiología en la universidad española, y sirva de inspiración para futuros textos relacionados con el mundo microbiano.



Dr. Juan Carlos Gutiérrez, Dra. Ana Martín-González y Dra. Montserrat Llagostera, coordinadores y autores de la obra. En el centro el Dr. Antonio Ventosa, presidente de la SEM y coautor de un capítulo. En la derecha D. José Carlos Cabrero, de la editorial Médica Panamericana-España.





Sociedad Española de Microbiología

• MÁLAGA, DEL 2 AL 5 DE JULIO DE 2019 •

Web del congreso  
<https://congresosem2019.es>



[semicrobiologia.org](http://semicrobiologia.org)