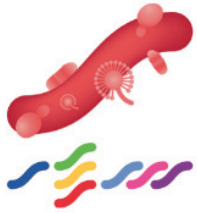
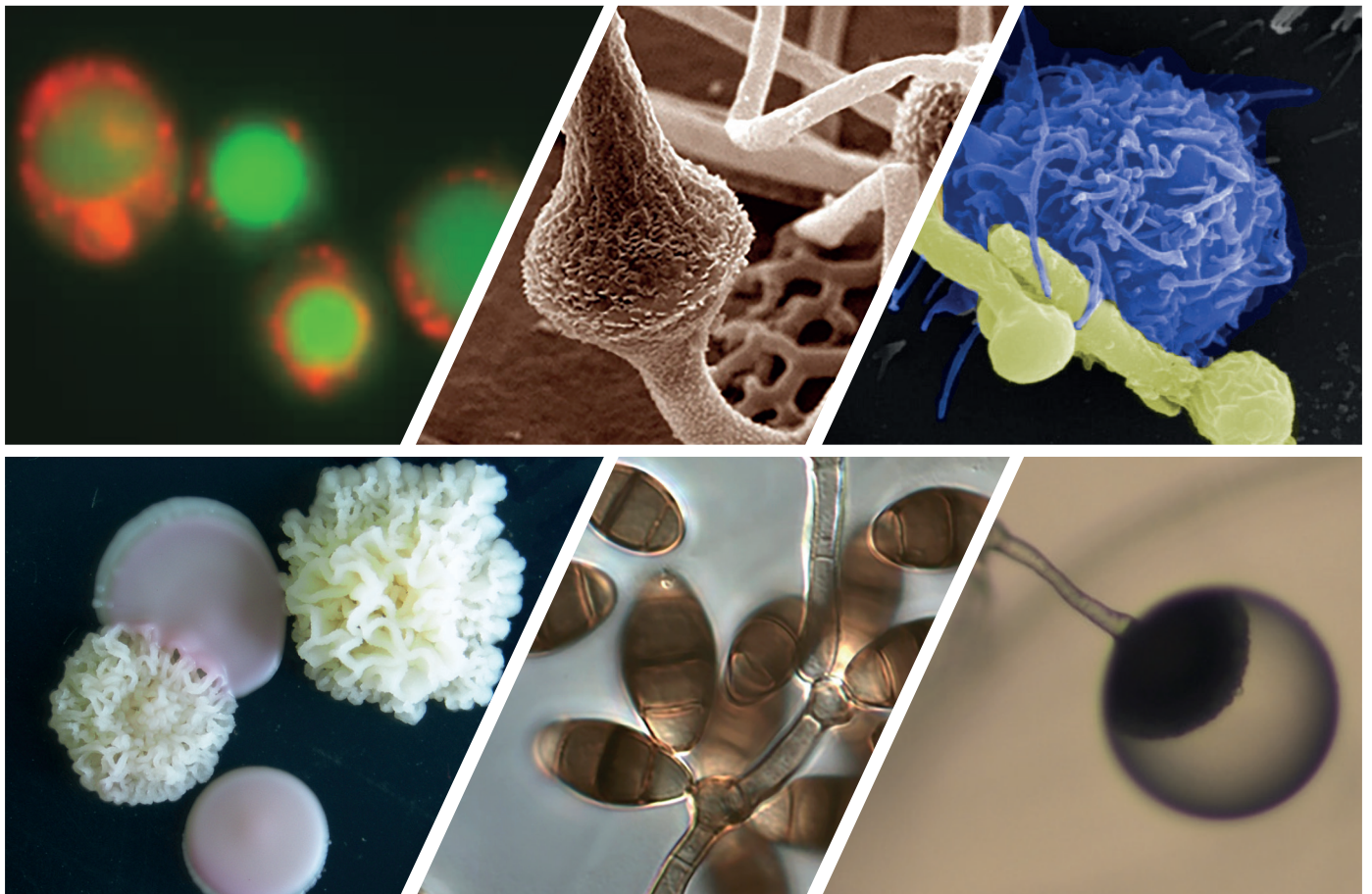


SEM@foro

Revista de la Sociedad Española de Microbiología



ESPECIAL HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS



Variabilidad microbiana y vida útil de los alimentos

Junta Directiva de la Sociedad Española de Microbiología

Presidente

RAFAEL GIRALDO SUÁREZ
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC. C/Darwin, 3. 28049 Madrid.
rgiraldo@cnb.csic.es

Presidenta Electa

ASUNCIÓN DE LOS RÍOS
Museo Nacional Ciencias Naturales
Serrano 115 dpdo. 28006 Madrid
arios@mncn.csic.es

Vicepresidenta

INMACULADA LLAMAS COMPANY
Departamento de Microbiología.
Facultad de Farmacia.
Campus de Cartuja. 18071 Granada.
illamas@ugr.es

Secretaria

ALICIA PRIETO ORZANCO
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. C/Ramiro de Maeztu, 9. 28040 Madrid.
alprieto@cib.csic.es

Tesorero

MARTA MARTÍN BASANTA
Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid.
m.martin@uam.es

Editores de publicaciones International Microbiology

JUAN MIGUEL GONZÁLEZ GRAU
Instituto de Recursos Naturales
y Agrobiología de Sevilla.
CSIC. Avda. Reina Mercedes, 10. 41012 Sevilla.
jmgrau@irnase.csic.es

SEM@foro

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO
Departamento de Ciencias de la Salud.
Facultad de Ciencias Experimentales.
Paraje de las Lagunillas, s/n.
Universidad de Jaén. 23071 Jaén.
canamero@ujaen.es

NoticiaSEM

JÉSSICA GIL SERNA
Departamento de Genética, Fisiología y
Microbiología.
Facultad de Ciencias Biológicas.
Universidad Complutense de Madrid.
28040 Madrid.
jgilserna@ucm.es

Directora de la Colección Española de Cultivos Tipo

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

Responsable Cursos de Formación Continua online

DIEGO A. MORENO
Departamento de Ingeniería y Ciencia
de los Materiales.
ETS Ingenieros Industriales.
Universidad Politécnica de Madrid.
José Gutiérrez Abascal, 2. 28006 Madrid.
diego.moreno@upm.es

Webmaster de la SEM

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

Vocales

SUSANA CAMPOY SÁNCHEZ
Facultad de Biociencias.
Dpto. Genética y de Microbiología.
Torre C3 - 4ª planta.
Universidad Autónoma de Barcelona.
08193 Bellaterra - Barcelona.
susana.campoy@uab.cat

MARGARITA GOMILA RIBAS
Facultad Biología - Área de Microbiología.
Universidad de las Islas Baleares.
Ctra. Valldemossa, km. 7,5.
07122 Palma de Mallorca.
marga.gomila@uib.es

CRISTINA SÁNCHEZ-PORRO ÁLVAREZ
Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia,
Departamento de Microbiología y Parasitología
C/Profesor García González, 2
41012 Sevilla
sanpor@us.es

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO
Departamento de Ciencias de la Salud.
Facultad de Ciencias Experimentales.
Paraje de las Lagunillas, s/n.
Universidad de Jaén. 23071 Jaén.
canamero@ujaen.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)

Mª ÁNGELES DE LA TORRE RUIZ
Departamento Ciencias Médicas Básicas.
Facultad de Medicina.
Institut de Recerca Biomèdica (IRBLLeida).
Biomedicina 1. Universidad de Lleida.
Alcalde Rovira Roure nº 80. 25198 Lleida.
mariangeles.delatorre@udl.cat

Biología de Microorganismos Patógenos

ÓSCAR ZARAGOZA
Centro Nacional de Microbiología. Servicio
Micología. Ctra. Majadahonda-Pozuelo, km. 2.
28220 Majadahonda-Madrid.
ozaragoza@isci.es

Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana

ANTONIO GERARDO PISABARRO DE LUCAS
Universidad Pública de Navarra.
Campus de Arrosadía - 31006 Pamplona.
gpisabarro@unavarra.es

Microbiología de los Alimentos

PABLO SALVADOR FERNÁNDEZ ESCÁMEZ
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Agronómica.
Paseo Alfonso XIII, 48. 30203. Cartagena.
pablo.fernandez@upct.es

Microbiología Molecular

ALICIA MURO PASTOR
Instituto Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis
CSIC-Universidad de Sevilla.
Avda. Américo Vespucio, 49.
41092 Sevilla.
alicia@ibvf.csic.es

Microbiología del Medio Acuático

ALICIA ESTÉVEZ TORANZO
Departamento de Microbiología. Facultad
de Biología / CIBUS. Univ. 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 (Madrid).
emilia.lopez@upm.es

Taxonomía, Filogenia y Diversidad

DAVID RUIZ ARAHAL
Taxonomía, filogenia y diversidad
Departamento de Microbiología y Ecología.
Universidad de Valencia.
Campus de Burjassot. 46100, Burjassot
arahal@uv.es

Docencia y Difusión de la Microbiología

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

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

Directora: Magdalena Martínez Cañamero
E-mail: canamero@ujaen.es

Co-director: Manuel Sánchez Angulo

Co-editora de la sección Hongos

Filamentosos y Levaduras:

Mª Ángeles de la Torre Ruiz

La SEM y la Directora 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-36180-1986

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

E-mail: info.dcg@design2aa.com

www.design-2aa.com

<https://www.semicrobiologia.org/revista-semaforo>

Sumario



Collage realizado a partir de las figuras proporcionadas por los miembros del Grupo de Hongos Filamentosos y Levaduras para el especial de este número.

Visite la página web de la Sociedad Española de Microbiología:

www.semicrobiologia.org

Encontrará información actualizada sobre congresos, reuniones, cursos y becas.

Socios protectores de la SEM:

Fundación Medina



Para solicitar más información, inscripciones o publicidad, diríjase a la Secretaría de la Sociedad Española de Microbiología.

📍 CIB-CSIC. C/Ramiro de Maetzu, 9.

28040-Madrid

☎ Tel.: 683 71 65 08

✉ secretaria.sem@semicrobiologia.org

NOTA DEL PRESIDENTE

Rafael Giraldo 2

NUESTROS GRUPOS

Informe de los grupos especializados 4

ARTÍCULOS

Variabilidad microbiana y vida útil de los alimentos y III. Establecimiento de la vida útil desde una perspectiva probabilística 8

CONGRESOS Y REUNIONES

XI Reunión del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas (MiP-25) 14

"Métodos rápidos y automatización en microbiología alimentaria" memorial *DYCFung*..... 17

ESPECIAL HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS

Presentación..... 19

MicrobiomicsEHU Research Group..... 21

La biología fúngica proteína a proteína 22

La Pared Celular de *Candida*: Aliado o Enemigo en la Batalla contra las Enfermedades Fúngicas 25

CanBIO: Candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas (GIC21/24 IT1607-22) 28

Grupo de Investigación Biofactorías Fúngicas (FungalFact). Hacia el aprovechamiento de los hongos filamentosos a través de la biología sintética 31

Grupo de Micología y Microbiología Ambiental (MicroAmb) 34

Grupo de investigación de la Universidad Miguel Hernández y el Instituto de investigación Sanitaria ISABIAL de Alicante. Micología Médica en Biomedicina Aplicada 37

Señalización celular y metabolismo del hierro en *Saccharomyces cerevisiae* 40

Plasticidad genética y celular de los hongos patógenos durante la adaptación al huésped *Fusarium oxysporum* como modelo multi-hospedador..... 43

Grupo MicroWineLab. Interacción y comunicación entre levaduras enológicas 45

Transducción de señales en *Saccharomyces cerevisiae* 49

Penicillium en alimentos y su control (GRUPO SAMA) 52

Mecanismos de regulación genética y epigenética en hongos Mucorales..... 54

Redes de Señalización en Estrés y División Celular 57

Interacción microorganismo-hospedador. Proteómica de la microbiota humana 60

NUESTRA CIENCIA

La evolución no siempre avanza hacia la complejidad..... 63

¡Duplicar, duplicar y duplicar! Red de eco-parálogos de glutatión-S-transferasas en *Tetrahymena thermophila* involucrados en la respuesta celular frente al estrés 65

Deciphering the causes of IbfA-mediated abortive infection in the P22-like phage UAB_Phi20 67



Nota del Presidente

RAFAEL GIRALDO

Presidente de la Sociedad Española de Microbiología

Querido/a socio/a de la SEM:

Esperamos que este número del SEM@foro llegue a tus manos durante la celebración del *XXX Congreso de la SEM*, organizado por **Magdalena Martínez Cañamero** y su equipo del Dpto. de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén (UJA). Estoy seguro de que el programa del congreso, en cuya elaboración ha participado la Junta Directiva de la SEM en pleno, resultará muy atractivo y que tanto el nivel de participación, especialmente de los jóvenes microbiólogos, como el de las ponencias científicas serán excepcionales. A lo largo de los doce simposios que lo componen, tendremos la ocasión de disfrutar de la Microbiología más puntera de la mano de colegas que desarrollan su actividad investigadora tanto en España como allende de nuestras fronteras. Como muestra, destacaré dos de las ponencias que esperamos con expectación, la conferencia inaugural, a cargo de **Arturo Casadevall** (Johns Hopkins University, EEUU) y la de clausura, impartida por el último galardonado con el Premio bienal "Jaime Ferrán" de la SEM, nuestro compañero **Ignacio Belda** (U. Complutense de Madrid). Además, celebraremos mesas redondas sobre temas transversales en Microbiología y actividades de Ciencia ciudadana abierta a los habitantes de la ciudad que nos acoge. El XXX Congreso de la SEM será foro de discusión y de intercambio de ideas, fuente de nuevas colaboraciones científicas y, a buen seguro, el vivero en el que muchos de nuestros jóvenes vislumbrarán la dirección en la que orientar su carrera profesional investigadora, docente o emprendedora. Agradezco en nombre de toda la SEM el apoyo recibido por parte de las autoridades académicas de la UJA y de la ciudad de Jaén, en plena celebración del

1200 aniversario de su capitalidad, a cuyas actividades culturales nuestro congreso viene a sumarse. Esta feliz coincidencia la hemos querido reflejar tanto en el lema del congreso ("Crisol de Culturas, Crisol de Cultivos"), como en la inspiración artística de su logotipo (que recrea mediante microorganismos elementos arquitectónicos significativos de la más que milenaria historia de Jaén).

Durante la semana anterior al XXX Congreso de la SEM, habrá tenido lugar la XX-VIII edición del *Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología (CINIM)* "Profesor J. R. Villanueva", organizado asimismo por nuestra compañera M. Martínez Cañamero. En el marco renacentista del Palacio de Jabalquinto, en la ciudad de Baeza, y en el esplendor natural del Parque Nacional de Cazorla, 20 estudiantes universitarios de diversas disciplinas relacionadas con las Ciencias de la Vida habrán experimentado la inmersión en las aguas, profundas y bravas, de la Microbiología teniendo como guías a profesores que, en distintos tramos de sus carreras investigadoras y desde perspectivas científicas complementarias, les habrán hecho partícipes de su pasión por los microorganismos. Algunos de esos alumnos estarán participando también en el XXX Congreso, para ellos verdaderamente "el comienzo de una hermosa amistad". Nada de ello sería posible sin el generoso y continuado apoyo por parte de la **Fundación Ramón Areces**, en cuya sensibilidad hacia esta iniciativa en particular y por la investigación y el impacto de la Microbiología tuvo buena parte el recientemente fallecido presidente de su Consejo Científico, **Federico Mayor Zaragoza**, cuya memoria honra aquí de nuevo la SEM (véase NoticiaSEM, nº 193, febrero de 2025).

En los próximos meses tendremos otras dos citas en torno a la Microbiología en las que también esperamos una importante participación de los socios de la SEM: los congresos de la *FEMS* y de la *ALAM*, referencias obligadas para nuestra Ciencia en los ámbitos europeo e iberoamericano, respectivamente. En el segundo de ellos, la SEM participará con una sesión específica sobre bacteriófagos y "Una Sola Salud" y con una ponencia sobre las actividades del nuestro Grupo D+DM. Por otro lado, en este próximo mes de septiembre la SEM acogerá en Sevilla, como Sociedad anfitriona, la celebración de la reunión anual del *FEMS Council*, en la que representantes de todas las Sociedades de Microbiología europeas, bajo la presidencia de nuestro compañero **Antonio Ventosa** (U. de Sevilla), discutiremos sobre el estado y el futuro de nuestras sociedades científicas. Será un espléndido escaparate en el que la SEM podrá mostrar las múltiples actividades que realiza y su impacto científico y social.

Cuando echéis un vistazo a la cubierta interior de este número del SEM@foro veréis que recientemente se han efectuado algunos cambios en la Junta Directiva de la SEM tras las elecciones habidas a principios de este año: damos la bienvenida a nuestra presidenta electa (2027-2030) **Asunción de los Ríos** (MNCN-CSIC, Madrid), a **Marta Martín Basanta** (UAM) como nueva tesorera, a las vocales **Cristina Sánchez Porro** (U. de Sevilla) y M. Martínez Cañamero (UJA), quien además continuará siendo la directora de esta publicación, y a **David Ruiz Arahál** (U. de Valencia) como presidente del Grupo de Taxonomía, Filogenia y Diversidad. Les deseamos la mayor ventura en su cometido, a la par que expresamos el agradecimiento de la SEM

por la extraordinaria labor desempeñada por nuestros compañeros salientes: **Víctor Jiménez Cid** (UCM), al que tras haber sido nuestro tesorero lo hemos recuperado como presidente del Grupo D+DM, los vocales **Montserrat Llagostera** (UAB) e **Ignacio Belda** (UCM), y **Jesús López Romalde** (USC), presidente del Grupo TFD. Además, hemos de dar la bienvenida a **Samuel García Huete** (IRyCIS, Madrid), quien toma de manos de Ignacio Belda la responsabilidad de coordinar desde JISEM a nuestros jóvenes microbiólogos.

Este SEM@foro presenta, tras los resúmenes de las actividades de cuatro de nuestros Grupos Especializados, a cargo de sus respectivos presidentes, la tercera entrega por parte de **Gonzalo García de Fernando** (UCM) y sus colaboradores de la serie sobre las aproximaciones matemáticas que permiten estimar la vida útil de los alimentos, sin duda de gran valor para los microbiólogos que trabajan en ese ámbito. Continúa con la memoria de la última reunión del Grupo de Microbiología de Plantas (MiP-25), por **Miguel Matilla** y algunos de sus colaboradores en la organización de la misma en U. de Granada, de la que quiero destacar el homenaje que se rindió, por su jubilación, a **Antonio de Vicente** (U. de Málaga), durante mucho tiempo miembro de la Junta Directiva de la SEM. Como en años anteriores, la SEM se hace eco, en esta ocasión a través de las páginas del SEM@foro, de la celebración en Barcelona del taller sobre Métodos Rápidos y Automatización en Microbiología Alimentaria (MRAMA).

El núcleo mollar del presente número del SEM@foro es la sección dedicada al

Grupo Especializado en Hongos Filamentosos y Levaduras, que es introducida por su presidenta, **M^a Ángeles de la Torre** (U. de Lleida), prologando las presentaciones de 15 de los laboratorios que lo componen. La Microbiología de hongos y levaduras es parte constitutiva y fundacional de la SEM, transversal a varios de sus Grupos Especializados y cantera histórica y presente de investigadores excepcionales que han configurado la Ciencia en nuestro país. La lectura de esta sección supone la gozosa constatación de que la investigación sobre hongos y levaduras, en su extraordinaria diversidad biológica y funcional, seguirá a la cabeza de nuestra Microbiología.

La habitual sección "Nuestra Ciencia" incluye tres interesantes trabajos breves en los que **Elizabet Monteagudo** (EEZ-CSIC, Granada), **Juan Carlos Gutiérrez** (UCM), **M^a Pilar Cortés** (UAB) y sus respectivos colegas nos transmiten el pulso de sus investigaciones más recientes: desde receptores bacterianos que han experimentado una evolución hacia su simplificación, con gran potencial biotecnológico, pasando por la evolución *alla mozartiana* de enzimas de respuesta a estrés en protistas, y terminando con un nuevo mecanismo de resistencia de *Salmonella* a la infección por un fago. Incluye este número del SEM@foro el listado de nuestros nuevos socios (139 en los últimos seis meses), a quienes os doy la bienvenida en nombre de toda la SEM: habéis hecho una excelente elección... ¡Os animo a participar activamente! Una posible forma, que ya mencionaba en el anterior número del SEM@foro, es el envío de resúmenes de las Tesis Doctorales que se defiendan en vuestros respectivos laboratorios, haciéndonos así partícipes

de esos trabajos. Concluimos este n^o 79 con la sonrisa (no podía faltar) que nos provocan nuestros amigos del Colloquio y los microorganismos charrúas, quienes esta vez son testigos de los efectos, algo distópicos, de los metabolitos secretados por un versátil *Streptomyces*.

Quiero concluir congratulándonos por un feliz acontecimiento reciente: la merecidísima concesión a nuestro compañero **Raúl Rivas** (U. de Salamanca) del Premio COSCE a la Difusión de la Ciencia 2025. Tras haberlo recibido **Ignacio López Goñi** (U. de Navarra) en la edición de 2021, es la plena confirmación del alcance de la benemérita y exitosa labor de nuestros microbiólogos para hacer que "la Gran Ciencia de los más pequeños" esté al alcance a todos.

Como es mi costumbre, os deseo salud y buenos experimentos hasta nuestro nuevo encuentro, en estas mismas páginas, a finales del año en curso. Recibid un afectuoso saludo,

Rafael Giraldo

Departamento de Biotecnología Microbiana
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)
Campus de Cantoblanco, Madrid
rgiraldo@cnb.csic.es

.....

Nuestros Grupos

N.º 79 JUNIO 2025

Taxonomía, Filogenia y Diversidad



DAVID RUIZ ARAHAL

Presidente del Grupo

Cumpliendo con la preceptiva renovación parcial estatutaria, en nuestro grupo se han celebrado elecciones entre los días 1 y 15 de marzo de este año. Los cargos de la Junta Directiva a renovar en esta ocasión eran los de la presidencia, la tesorería y una vocalía. Las candidaturas recibidas en el plazo establecido en la convocatoria electoral incluían a David Ruiz Arahál y Margarita Aguilera Gómez para presidencia y tesorería, respectivamente, y a Sabela Balboa Méndez y Raúl Muñoz Jiménez para la vocalía. Finalizado el período de votación electrónica, y realizado el escrutinio, la participación ha sido de un 40% (55 de 136 miembros con derecho a voto), ligeramente superior a lo registrado en las últimas votaciones. En nombre de la Junta Directiva, expreso nuestro agradecimiento a todos los participantes en el proceso electoral, así como a Manuel Sánchez Angulo (webmaster de la SEM) por su inestimable colaboración para el desarrollo de la votación telemática.

Las candidaturas unipersonales quedaron refrendadas con 54 y 55 votos respectivamente, mientras que en la vocalía resultó electa Sabela Balboa Méndez con 34 votos frente a los 16 de Raúl Muñoz Jiménez. No obstante, dado que se producía una vacante en la vocalía que venía ocupando yo mismo, la Junta Directiva acordó, en base al artículo 17 de los Estatutos de la SEM, designar a Raúl Muñoz Jiménez como Vocal con carácter interino hasta la renovación reglamentaria de dicho cargo. Con

todo ello, la nueva Junta Directiva queda compuesta por:

- **Presidente:** David Ruiz Arahál (Universidad de Valencia)
- **Vicepresidenta:** Cristina Sánchez-Porro Álvarez (Universidad de Sevilla)
- **Secretaria:** Margarita Gomila Ribas (Universidad de las Islas Baleares)
- **Tesorera:** Margarita Aguilera Gómez (Universidad de Granada)
- **Vocal:** Sabela Balboa Méndez (Universidad de Santiago de Compostela)
- **Vocal:** Raúl Muñoz Jiménez (Museo Nacional de Ciencias Naturales)
- **Vocal:** Martha E. Trujillo Toledo (Universidad de Salamanca)

Personalmente, agradezco y felicito a los candidatos que me han acompañado: Sabela y Raúl que se estrenan en la Junta Directiva y Margarita Aguilera que repite en el cargo. Y naturalmente mi agradecimiento va también para los miembros salientes: Jesús López Romalde y Ana Isabel Vela Alonso. La dedicación de Jesús ha

sido excepcional ya que ha estado en la Junta Directiva desde 1997, como vocal, secretario, vicepresidente y presidente. Nadie más en la historia del grupo se acerca a esta trayectoria de 28 años. Gracias por tu esfuerzo Jesús.

Para cuando se publiquen estas líneas tendremos muy cerca las fechas de celebración del XXX Congreso de la SEM en Jaén. Dentro de su programa están las reuniones de los Grupos Especializados, donde espero encontrarme con muchos de vosotros en nuestra XL asamblea y, por supuesto, disfrutando del evento en su conjunto.

Y mirando hacia adelante, quiero aprovechar para anunciar que la próxima Reunión Científica del Grupo Especializado en Taxonomía, Filogenia y Diversidad (Taxon XXI) se celebrará en Valencia en 2026, y que tengo el honor de organizar junto a María Jesús Pujalte Domarco y Teresa Lucena Reyes. Os mantendremos informados de los detalles a través de los medios de la SEM.

Finalizo recordando a todos nuestros socios, o de la SEM en general, que la Junta Directiva está a vuestra disposición para para impulsar el desarrollo de nuestro campo común de trabajo. No dudéis en contactar con nosotros para expresar necesidades, dudas, propuestas, etc.

.....

Microbiología Molecular



ALICIA MARÍA MURO PASTOR

Presidenta del Grupo

Queridos compañeros.

En el próximo número de SEM@foro (diciembre 2025) tendremos de nuevo ocasión de incluir una sección especial dedicada a nuestro Grupo Especializado, en este caso coincidiendo con el treinta aniversario de su creación. Las contribuciones tendrán necesariamente una longitud bastante ajustada dado el elevado número de respuestas de nuestros socios al formulario de expresión de interés que os hicimos llegar a través de la lista de distribución Tablón MicroMol y que ha estado disponible desde el 1 de abril al 31 de mayo de 2025. Todos los que habéis rellenado el formulario recibiréis en breve las instrucciones para la preparación de las contribuciones y el plazo estará abierto a lo largo del verano con el 15 de septiembre de 2025 como fecha límite.

Escribo estas líneas antes de celebrar en Jaén el XXX Congreso de la SEM. Tal como se viene haciendo en las últimas ediciones del congreso nacional, se nos han solicitado propuestas de posibles ponentes y

desde la Junta Directiva del Grupo hemos contribuido así a la elaboración de un programa que esperamos sea de vuestro interés. En cuanto a la XV Reunión de nuestro Grupo Especializado, que está programada para 2026, os recuerdo que se celebrará en Valencia. Ya están trabajando en la organización nuestros compañeros Juanjo Quereda y Nuria Quiles (ambos de la Universidad Cardenal Herrera-CEU) y M. Ángeles Tormo (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe), a los que agradecemos su disponibilidad.

Termino como siempre recordando los distintos canales de comunicación y difusión que tenemos a disposición de los socios del grupo. Para difundir noticias u ofertas de interés a todos los socios a través de nuestra lista de distribución (Tablón MicroMol), podéis enviarlas preferentemente a la dirección tablonmicromol@semicrobiologia.org o directamente al correo de nuestro secretario y webmaster Paco Ramos framos@us.es. Si queréis incluir información sobre vuestros grupos en nuestra

sección de la web de la SEM (<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-molecular>) os animo también a enviarla a nuestro secretario tanto si se trata de actualizaciones como de la inclusión de nuevos grupos. Finalmente, disponemos también de una cuenta en X, @MicroMolSEM, que os animo a seguir.

Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación



ANA M. GARCÍA

Presidenta del Grupo

En Noviembre de 2024 se celebró la Asamblea General del Grupo de Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación de la SEM y se debatieron algunas iniciativas que se han puesto en marcha en 2025.

Entre ellas, destacamos la celebración de los **Webinars del Grupo BBB**, organizados para dar a conocer las actividades y proyectos que desarrollan los miembros del Grupo, fomentar el debate y facilitar futuras colaboraciones. Los *webinars* tienen una periodicidad mensual y se celebran el último miércoles de cada mes a las 12:00 de la mañana, con una duración aproximada de 45 minutos seguida de un turno de preguntas. La plataforma empleada para estos seminarios es Google meet con acceso abierto en el siguiente enlace: <https://meet.google.com/ecb-wmzu-ssd>

El calendario de *webinars* está disponible en la web del Grupo BBB:

<https://www.semicrobiologia.org/eventos/ciclo-de-webinars-del-grupo-biodeterioro-biodegradacion-y-biorremediacion>

Los *webinars* celebrados hasta la fecha están grabados y con acceso libre en la pestaña REPOSITORIO DE WEBINARS de la web del Grupo BBB:

<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/biodeterioro-biodegradacion-y-biorremediacion>

También hemos abierto un canal en Instagram (@bbb_sem_2025) y en breve lanzaremos una iniciativa para la “esponsorización del Grupo en congresos dentro de la temática BBB”, de la que informaremos en la próxima reunión del Grupo, el 18 de junio de 16:00 a 17:00, durante el XXX Congreso de la SEM en Jaén.

Durante estos meses hemos estado trabajando en la preparación del Congreso. Desde el Grupo BBB se propuso un Simposio sobre “Consortios microbianos en biodeterioro y biodegradación” que se celebrará el 18 de junio, de 9:00 a 11:00, y contará con cuatro ponentes de reconocido prestigio: Guadalupe Piñar Larrubia

(AKBILD, Austria), Silvia Marqués Martín (EEZ-CSIC), Diego A. Moreno Gómez (UPM) y Joseph A. Christie-Oleza (UIB). Las presentaciones que se han seleccionado para comunicaciones orales entre todas las recibidas serán el 17 de junio.

Quisiera agradecer a todos los miembros del Grupo el apoyo y participación en las actividades llevadas a cabo y espero con ilusión veros en Jaén.

.....

Docencia y Difusión de la Microbiología



VÍCTOR JIMÉNEZ CID

Presidente del Grupo

El grupo de Docencia y Difusión (D+D SEM) está volcado estos meses en preparar las actividades que tendrán lugar en el Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología Julio Rodríguez Villanueva (CIIM-JRV) que se celebrará en Baeza y Cazorla y, por supuesto, en nuestro Congreso SEM inmediatamente después en Jaén. Desde la Junta Directiva del Grupo queremos hacer un reconocimiento a Malema Martínez Cañamero y su equipo en la Universidad de Jaén por el trabajo organizativo que llevan meses realizando de manera coordinada con la Junta Directiva de la Sociedad.

Al Congreso se han enviado 36 comunicaciones de docencia y difusión, nueve de las cuales se presentarán como comunicaciones orales. Además, la organización del Congreso propuso una mesa redonda que coordinamos desde D+D: “MicroFusión, Arte y Microbiología”, en la que participarán Manuel Sánchez Angulo y Jéssica Gil Serna, veteranos de nuestro equipo, junto al enorme científico y divulgador Carlos Briones y

a Rubén Duro, productor de la excelente serie documental “*Planeta Microbio*”.

Quienes atiendan al Congreso en Jaén no se deben perder el evento divulgativo que organizamos para la ciudad en el Palacio del Condestable el día 17 de junio a las 19:30 h: microbiología divertida para todos los públicos.

Como siempre, desde D+D seguimos alentando e intentando dar visibilidad en nuestra comunidad a vuestras estrategias de divulgación microbiológica, desde MicroMundo, IMLI u otras iniciativas. En los últimos meses estamos planificando en organizar una exposición itinerante sobre microbiología, “La Vida Que No Vemos”, basada en paneles temáticos tipo *roll-up*, fáciles de transportar, que esté acompañada por conferencias por Microbiólogos locales en los lugares donde se exhiba. Ponte en contacto con la Junta Directiva D+D si quieres colaborar en esta iniciativa. De esto y otras muchas cosas hablaremos en la Asamblea D+D en Jaén.

También quiero aprovechar estas líneas para elogiar la labor de nuestros Jóvenes Investigadores (JISEM), capitaneados por Samuel G. Huete. Además de trabajar en sintonía con la organización del CIIM-JRV, JISEM ha gestionado una nueva convocatoria del ya consolidado programa de Ayudas de Movilidad César Nombela”, de la que se beneficiarán 15 personas de entre los 32 solicitantes. JISEM también llevará a cabo el tradicional programa de mentorías de pósteres durante el Congreso en Jaén. Invitamos a los congresistas jóvenes a apuntarse para sacar un máximo partido a su participación en el congreso.

No quiero terminar sin felicitar a nuestro colega Raúl Rivas por haber sido galardonado este año con el Premio COSCE de divulgación. Es todo un orgullo para la SEM.



Variabilidad microbiana y vida útil de los alimentos y III. Establecimiento de la vida útil desde una perspectiva probabilística

GARCÍA DE FERNANDO, GONZALO¹, AGUIRRE, JUAN² Y VELASCO, RAQUEL¹

¹Tecnolog.a de los Alimentos. Facultad de Veterinaria (UCM).

²Departamento de Agroindustria y Enolog.a. Universidad de Chile, Chile.

✉ mingui@ucm.es

La determinación de la vida útil de un alimento no es nada fácil. Cada alimento es un pequeño mundo en el que hay que considerar muchos y variados factores para que el producto, durante su vida comercial, sea sano, nutritivo y con unas características sensoriales acordes a las expectativas del consumidor. Son las tres bases de la calidad de un alimento. Valores nutritivo y sensorial y seguridad alimentaria. En definitiva, la estimación de la vida útil debe contemplar los tres aspectos y, en ningún caso, olvidar uno de ellos. En ciertos alimentos, puede ser más relevante la seguridad, en otros las características sensoriales, pero el consumidor espera, de todos ellos, que la calidad del producto cumpla con sus expectativas, desde cualquier punto de vista. Las fechas de consumo preferente o de caducidad han de establecerse dejando un margen de seguridad de tal manera que el valor nutritivo corresponda al que aparece en el etiquetado, la seguridad alimentaria esté garantizada y los atributos sensoriales no hayan sufrido un menoscabo que pueda llamar al rechazo por parte del consumidor, pero siempre alargándolas lo más posible para evitar pérdidas económicas innecesarias y un desperdicio alimentario injustificado.

Cuando los parámetros de calidad de un alimento pueden verse comprometidos por la proliferación de microorganismos patógenos o alterantes se aplican métodos de conservación para su control. Como ya se ha visto en el primer artículo de esta serie, la inactivación microbiana es variable y la distribución de frecuencias del número de supervivientes tiende hacia una normal (Aguirre y col., 2009; Aguirre y col., 2011; Aspidou y Koutsumanis, 2020; García de Fernando y col., 2024a). Es decir, al aplicar un tratamiento XD a un producto con una carga microbiana de 10^6 por envase, la media de los supervivientes será 1 ufc/envase, pero la probabilidad de que en

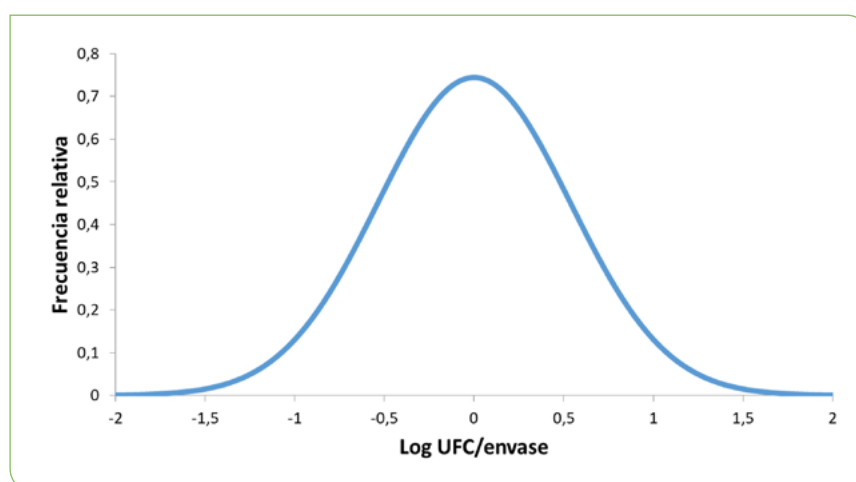


Figura 1. Distribución normal de frecuencias del número de supervivientes (log ufc/envase) tras un tratamiento conservante. En este caso, se predice que la mitad de las muestras serán estériles y la otra mitad contendrán microorganismos.

todos los envases en los que se aplique el tratamiento de forma simultánea haya un *único* microorganismo en todos y cada uno de ellos es ínfima y completamente despreciable. Al aplicar el tratamiento conservante antedicho a un número determinado de muestras (pueden ser envases de alimentos tratados térmicamente) con idéntica carga microbiana, si determináramos el recuento de supervivientes más probable por muestra, nos daría algo similar a una curva de Gauss, como se muestra en la figura 1. La realidad es que habría envases con supervivientes y envases estériles y, entre los envases con microorganismos, habría muchos con uno solo, algunos menos con 2, menos todavía con 3, 4, 5, etc. Las matemáticas predicen el número de envases con cada una de las cargas (García de Fernando y col., 2024a).

También está demostrado que la fase de latencia de los microorganismos está

sujeta a variabilidad (Robinson y col., 2001; Aguirre y col., 2011, 2013; García de Fernando y col., 2024b). Recordemos que la fase de latencia, ese periodo de adaptación de los microorganismos al medio antes de su multiplicación, depende de muchos factores, tanto extrínsecos, como temperatura, actividad de agua, nutrientes, pH circundante, etc., como propios de la célula –estado fisiológico– que va a multiplicarse, si es que puede; es decir, si su estado fisiológico le permite dividirse en las condiciones en que se encuentre. El estado fisiológico, aparte de los genes propios de la cepa que se trate, es función de la “historia” del microorganismo, de dónde viene, en qué condiciones ha crecido, a qué tratamientos microbicidas ha sobrevivido y, en suma, cualquier suceso que haya podido “sufrir” (Mackey y Karridge, 1988; Robinson y col., 2001) o “disfrutar”. Estos sucesos pueden, entre otras consecuencias, causar daños moleculares

que haya que reparar (Aguirre y col., 2013), o sobreexpresar unos determinados genes o inhibir otros, etc. En suma, a un microorganismo que se encuentra en un alimento se le abre un amplio abanico de posibilidades, dependiendo de dónde venga (estado fisiológico, factores intrínsecos) y lo que se encuentre (extrínsecos). Lo puede tener muy fácil, más o menos difícil para multiplicarse, o imposible. Cuanto más alejadas de las idóneas sean las condiciones del entorno y peor sea el estado fisiológico de la célula, más larga será la fase de latencia (de los viables) porque más adaptaciones necesitará esa célula para estar en condiciones de multiplicarse. Diversos autores (entre otros Pin y Baranyi, 2006; García de Fernando y col., 2024b) afirman que la variabilidad de la fase de latencia de las células microbianas cobra su máxima importancia cuando han sufrido daños, es decir, han sobrevivido a tratamientos microbicidas (figura 2) y cuando la concentración microbiana es escasa (figura 3). Estos hechos, trasladados a los alimentos, nos dicen que cuando un producto se trata mediante cualquier operación de inactivación microbiana, la fase de latencia de las células supervivientes tenderá a ser más larga y más variable porque habrán padecido daños y, probablemente, su concentración sea escasa.

Es bien sabido que este escenario se presenta en muchos alimentos. En el proceso de elaboración, un producto puede someterse a tratamientos microbicidas no necesariamente esterilizantes, por lo que unos pocos microorganismos sobreviven y el alimento así tratado se mantiene posteriormente en condiciones que permiten el crecimiento microbiano. Obviamente, en todos ellos hay que establecer una vida útil, ya sea fecha de caducidad o de consumo preferente.

Consideremos un alimento en el que su vida útil depende exclusivamente de cuándo se alcanza una determinada carga microbiana. ¿Cómo debemos establecerla

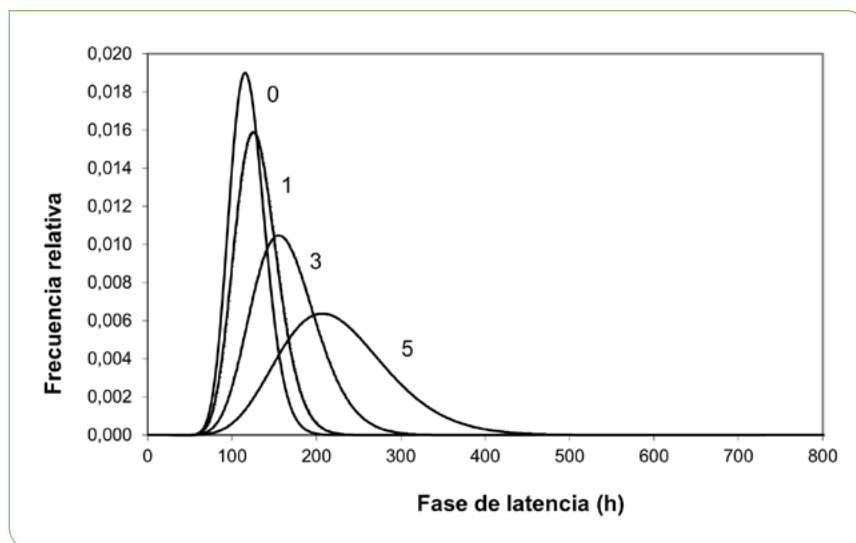


Figura 2. Distribuciones de las fases de latencia predichas de una micropoblación de 10 células/ml de *Listeria innocua* superviviente a diferentes tratamientos desde 0 hasta 5D (Aguirre y col., 2013).

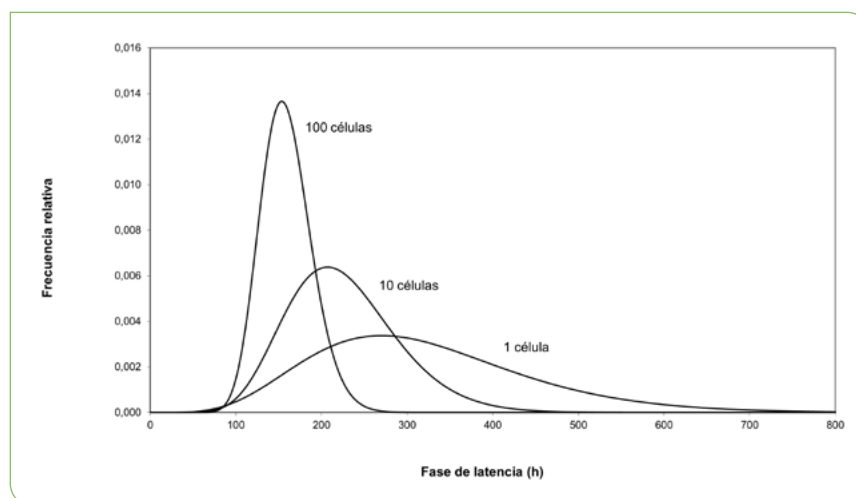


Figura 3. Distribuciones de las fases de latencia predichas de poblaciones de 1, 10 ó 100 células/ml de *Listeria innocua* viables tras la aplicación de un tratamiento bactericida 5D (Aguirre y col., 2013).

en los casos que acabamos de exponer? Tendremos que saber la carga inicial de la materia prima, cuántas reducciones decimales ha logrado la operación conservante, la fase de latencia de los supervivientes y su tasa específica de crecimiento a la temperatura de almacenamiento (para facilitar la comprensión y el desarrollo de este trabajo vamos a considerar que esta temperatura se mantiene constante a lo largo de la vida comercial del alimento). Por otra parte, el fabricante deberá establecer el riesgo que quiera asumir. Es decir, cuántos envases por cada X miles o millones sobrepasarán el límite establecido.

Pongamos un ejemplo para ver el alcance de la utilización del cálculo probabilístico en el establecimiento de la vida útil. Se elabora un lote de productos de 1 000 000 de envases, cuya materia prima tiene una carga microbiana de 10^6 ufc/envase. Tras aplicar un tratamiento microbicida 7D, el producto se almacenará a temperatura constante de 4 °C. El límite que el fabricante quiere establecer para determinar la vida útil es de 100 ufc/envase. De acuerdo con lo expuesto por García de Fernando y col. (2024a), se puede estimar la variabilidad del número de supervivientes en función del grado de inactivación

microbiana mediante la siguiente expresión (obtenida experimentalmente con *Listeria innocua*):

$$y = 0,0718x + 0,1056 \quad (1)$$

donde x es el grado de inactivación alcanzado e y la desviación estándar predicha. De esta manera, una vez obtenidos los parámetros que definen una distribución normal (media y desviación estándar), se pueden calcular las frecuencias relativas de cada número de supervivientes. La distribución de tales frecuencias se muestra en la figura 4, en la que se aprecia claramente que, si bien la media se cifra en $-1 \text{ Log ufc/envase}$, es decir, 1 de cada 10 envases contendría 1 microorganismo,

la realidad es que no hay 1 microorganismo viable en el 10% de los envases (García de Fernando *et al.*, 2024b). La distribución de los viables, recogida en la tabla 1, se corresponde con el área coloreada en la figura 4. Si se suman las frecuencias relativas correspondientes a dicha área y se relativiza al área total encerrada entre la curva y el eje de las X , se predice que 50 141 envases del millón contendrán, al menos, 1 microorganismo. Es decir, aunque la media indica que el 10% de envases contienen 1 viable, la predicción es que el porcentaje de envases con microorganismos supervivientes es algo más del 5% y que no habría un solo viable por envase, sino entre 1, (lo más frecuente, 3,4% del

total de envases) y más de 30 (unos 10 por millón).

En todos esos envases podrán multiplicarse los microorganismos, pero, como ya se ha visto, el tiempo que transcurre entre el tratamiento microbicida y el inicio del crecimiento (fase de latencia) no es ni mucho menos constante (Robinson y col., 2001; Aguirre y col., 2011, 2013; García de Fernando y col., 2024b). De acuerdo con estos autores y la ayuda de los ordenadores, pueden predecirse estas fases de latencia. Siguiendo el ejemplo que nos traemos entre manos, para cada carga microbiana (número de viables en un envase) puede predecirse una distribución de fases de latencia y puede adjudicarse una probabilidad a cada una de ellas tal y como se resume en la figura 5, en la que se indica la probabilidad de que los envases con una determinada carga microbiana (se muestran las distribuciones predichas para envases con 1, 5, 10, 20 y 30 viables) tengan una fase de latencia más larga o más corta. Fijémonos en las curvas de la distribución de frecuencias de las fases de latencia de los envases con un único viable. Si bien la moda está cerca de las 600 horas, la fase de latencia más corta, aunque poco probable, es de menos de 100 h. A partir de esa curva puede predecirse el número de envases que contienen una única célula viable con una determinada fase de latencia (tabla 2). De los casi 40 000 envases (tabla 1) únicamente se predice que 4 tendrán una fase de latencia muy corta, menor de 100 h. Fijémonos ahora en los envases con 10 células. De los 111 predichos habrá 2 con una fase de latencia entre 151 y 200 h (tabla 2).

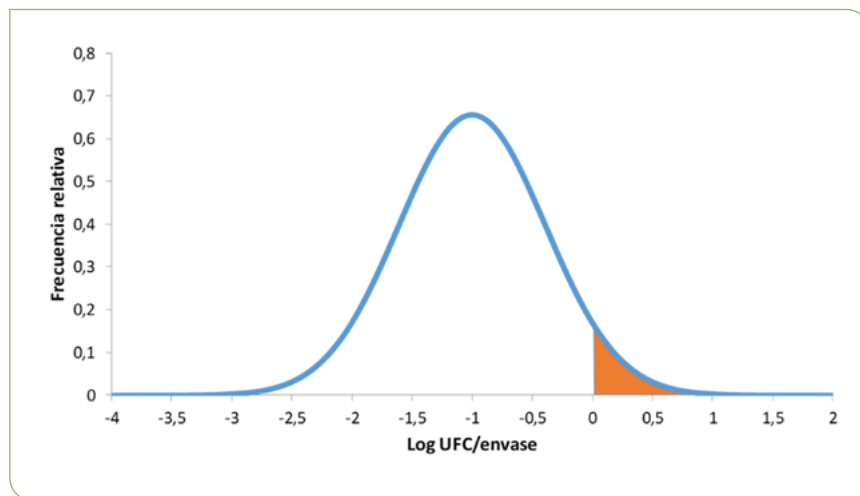


Figura 4. Distribución de frecuencias del número de supervivientes ($\log \text{UFC/envase}$) tras un tratamiento 7D aplicado a envases con una carga de 10^6 ufc/envase , asumiendo una desviación estándar (variabilidad de inactivación) de $0,6082 \text{ ufc/envase}$, predicha por la ecuación (1). Está resaltada el área (aproximadamente un 5% del total) que corresponde a envases con microorganismos viables.

TABLA 1. PREDICCIONES DEL NÚMERO DE ENVASES POR MILLÓN (Nº ENV) QUE CONTIENEN UN NÚMERO DE VIABLES /ENVASE (VIAB)

Viab	Nº Env	Viab	Nº Env	Viab	Nº Env	Viab	Nº Env
1	33906	10	111	19	13	28	3
2	8683	11	80	20	10	29	3
3	3314	12	59	21	8	30	2
4	1636	13	47	22	7	31	2
5	887	14	36	23	6	32	2
6	521	15	28	24	5	33	2
7	330	16	22	25	4	34	1
8	219	17	18	26	4	35	1
9	150	18	15	27	3	36	1

TABLA 2. PREDICCIÓN DEL NÚMERO DE ENVASES CON UNA Y CON DIEZ CÉLULAS SUPERVIVIENTES Y SUS FASES DE LATENCIA

Fase latencia (h)	Nº env. 1 cél	Nº env. 10 cél	Fase latencia (h)	Nº env. 1 cél	Nº env. 10 cél
0 - 50	0	0	501 - 550	3287	11
51 - 100	4	0	551 - 600	3271	7
101 - 150	46	0	601 - 650	3103	5
151 - 200	198	2	651 - 700	2828	3
201 - 250	523	5	701 - 750	2490	1
251 - 300	1022	11	751 - 800	2127	1
301 - 350	1630	16	801 - 850	1770	0
351 - 400	2243	18	851 - 900	1439	0
401 - 450	2762	17	901 - 950	1146	0
451 - 500	3120	14	> 951	3319	0

Es decir, los envases con una sola célula, pero con fase de latencia corta, pueden ser significativos a la hora de establecer la vida útil porque comienzan a multiplicarse más rápidamente que otros envases con un número mayor de células. Al fin y al cabo, se trata de una cuestión de probabilidades. La predicción es que, al haber casi 40 000 envases con una sola célula, es más probable que una célula de esas 40 000 comience a multiplicarse antes que las 1.110 distribuidas en los 111 envases con 10 células cada uno.

Para simplificar este artículo y los cálculos que finalmente estimarán la vida útil, va a considerarse que la temperatura de almacenamiento y comercialización de nuestros envases es constante, 4°C, y la tasa específica máxima de crecimiento a esa temperatura es de 0.042 h⁻¹ (datos verídicos de *Listeria innocua* en TSB). No obstante, se dispone de modelos que contemplan fluctuaciones de temperatura, que podrían utilizarse para estas predicciones, aunque no resulta muy verosímil predecir realmente qué abuso de temperatura y durante cuánto tiempo va a producirse durante el transporte, la exposición para la venta y el almacenamiento en los hogares, con lo que no es del todo cierto que las predicciones puedan ser más precisas, aunque puedan ser más seguras.

Recordemos que el límite establecido para la determinación de la vida útil en nuestro ejemplo es de 100 ufc/envase;

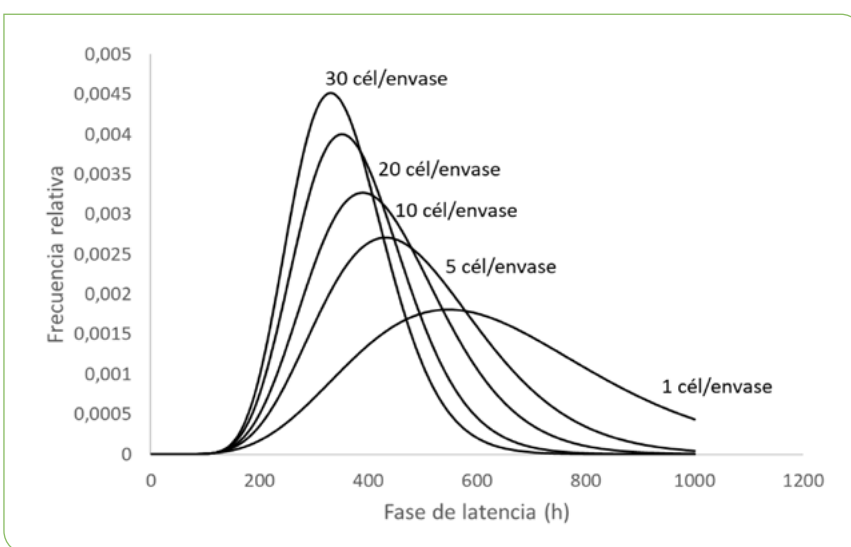


Figura 5. Distribución de frecuencias de las fases de latencia de los supervivientes de la figura 4. Solo se incluyen las esperadas para los envases en que haya 1, 5, 10, 20 ó 30 microorganismos viables.

el modelo desarrollado debe contemplar cuántas generaciones, es decir, duplicaciones de los viables en cada envase, son necesarias para llegar a ese límite. Los envases que contienen un solo viable, necesitan 7 generaciones para sobrepasarlo; en cambio, los envases que contienen de inicio 30 viables solo precisarían de dos generaciones. El tiempo necesario para llegar a las 100 ufc/envase se calcula con la siguiente ecuación:

$$T_N = \text{Fase de latencia} + (\log N - \log N_0) / \mu_{\text{máx}} \quad (2)$$

donde T_N es el tiempo necesario para llegar a N células/envase, en este caso 100, $\log N$ es el logaritmo de 100, es decir, 2, N_0 es el número de viables por envase antes de multiplicarse y $\mu_{\text{máx}}$ es la tasa específica máxima de crecimiento, es decir, 0.042 h⁻¹. Con lo que nos queda:

$$T_{100} = \text{Fase de latencia} + (2 - \log N_0) / 0,042 \quad (3)$$

En definitiva, "solo" queda calcular para cada inóculo y cada fase de latencia, el tiempo que tardan los microorganismos

de cada envase en llegar a las 100 ufc/envase. Este cálculo pueden hacerlo los ordenadores con facilidad, aunque sean miles de posibles combinaciones.

Atendamos ahora a las figuras 6 y 7 que muestran las distribuciones de frecuencia de las fases de latencia de una carga microbiana única (figura 6) y varias (figura 7). Debe considerarse que la tasa específica de crecimiento a una determinada temperatura es bastante constante. Expliquemos este adverbio, bastante, de cantidad. Cuando una bacteria se multiplica por primera, segunda, tercera vez, los tiempos de duplicación de “sus hijas y nietas” son variables, pero conforme aumenta el número de bacterias, esas diferencias desaparecen y los tiempos de duplicación de la población se homogeneizan (Koutsoumna y Lianou, 2013). Por tanto, a la hora de predecir la velocidad de crecimiento de una célula, y con más motivo de una población, no es erróneo considerar que es constante. Por consiguiente, el tiempo que precisa un determinado inóculo (por ejemplo, 1 bacteria por envase) para alcanzar 100 ufc/envase depende, sobre todo, de la fase de latencia porque, una vez iniciado el crecimiento, todas las células van a tardar prácticamente lo mismo en llegar a las 100 ufc (figura 6).

Pero como ya se ha visto que en todos los envases no habrá el mismo número de supervivientes, la figura 7 se acerca mucho más a la realidad. Para cada carga inicial por envase, le corresponderá una distribución de frecuencias de fases de latencia.

A la vista de estos resultados, ¿qué vida útil debemos establecer? Aplicando la ecuación (3) y considerando las distribuciones de frecuencia predichas para cada carga inicial de los envases con viables (figura 7) tendremos los tiempos predichos para alcanzar la tasa de 100 ufc/envase. Dependiendo del riesgo que quiera asumirse, podremos determinar la vida útil del lote con el que venimos trabajando;

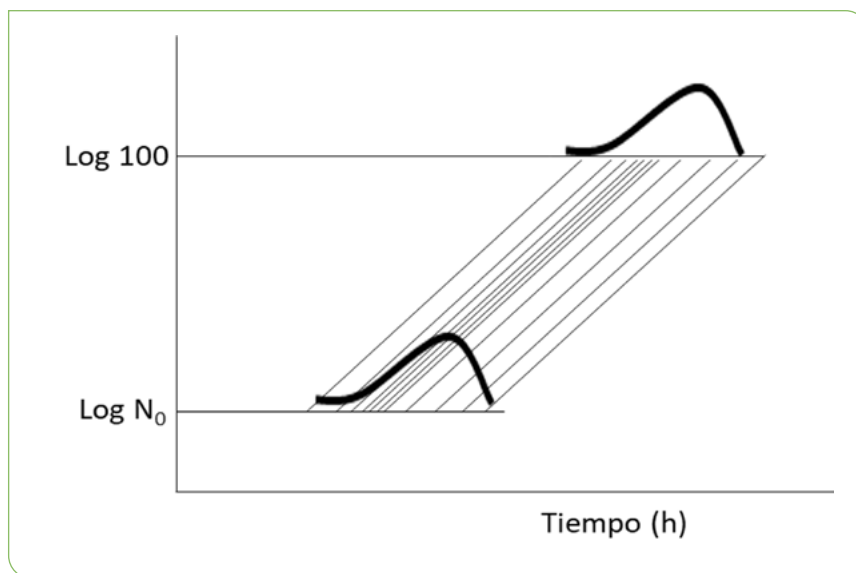


Figura 6. Distribución de frecuencias de las fases de latencia de una determinada carga microbiana por envase (N_0) y del tiempo necesario para llegar a 100 ufc/envase.

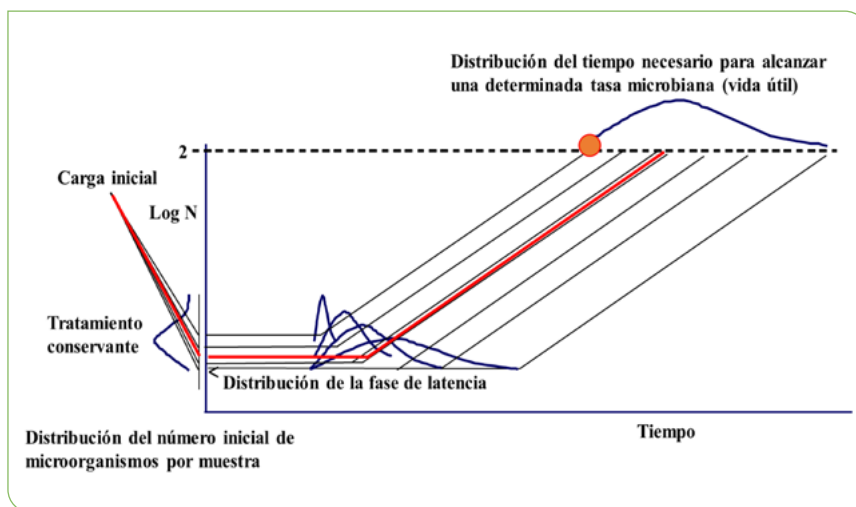


Figura 7. Simulación de la evolución microbiana tras un tratamiento microbicida que deja una media de 1 viable cada 10 envases. Se muestran varias posibilidades de distribuciones de frecuencias de las fases de latencia (más anchas cuanto menor es el número de viables por envase) y la distribución de frecuencias del tiempo necesario para llegar al límite de 100 ufc/envase. Las líneas rojas indican los valores medios. El punto naranja nos indica el tiempo menor para alcanzar dicho límite.

recuérdese que era de un millón de envases, de los cuales en algo más de 50 000 quedarían microorganismos supervivientes tras el tratamiento microbicida. La ecuación (3) nos dice que un envase del millón tarda 122 h en alcanzar dicha tasa (algo más de 5 días). Las 122 horas surgen de la suma de la fase de latencia de la célula más rápida en iniciar el crecimiento y el tiempo necesario para que se produzcan entre 6 y 7 generaciones que darán 2, 4,

8, 16, 32, 64 y 128 células. Para que diez envases de cada millón, alcancen la tasa de 100 ufc/envase, son necesarias 162 h (casi 7 días), 232 h (casi 10 días) cien y 482 h (algo más de 20 días) mil envases. El fabricante puede asumir el riesgo que considere oportuno.

La utilidad de aplicar esta metodología predictiva no queda solo en el establecimiento de la vida útil. Puede predecirse,

por ejemplo, qué ocurre si la materia prima estuviera más o menos contaminada, si se aplica un tratamiento microbicida más o menos intenso, si se modifica la temperatura de almacenamiento o si se considera una diferente cantidad de microorganismos como límite para establecer la vida útil. Pero, desde el punto de vista de los autores, lo fundamental es que puede establecerse la vida útil, considerando el riesgo que el fabricante quiera asumir, aunque no debemos olvidar que todo lo tratado aquí son predicciones que se acercan mucho a la realidad, pero no son perfectas y que los datos usados son útiles para *Listeria innocua* y podrían serlo para *L. monocytogenes*, pero no para otros microorganismos. No obstante, claro está, pueden obtenerse datos para cualquier otra bacteria y desarrollar toda esta metodología para el microorganismo diana de cualquier alimento y poder, así, predecir su vida útil con una base probabilística y no empírica.

Referencias

- Aguirre, J., González A., Özçelik, N., Rodríguez, M.R. y García de Fernando, G.D. 2013. Modelling the *Listeria innocua* micro-population lag phase and its variability. *Int. J. Food Microbiol.*, **164**: 60-69.
- Aguirre, J.S., Pin C., Rodríguez, M.R. y García de Fernando G.D. 2009. Analysis of the variability in the number of viable bacteria after mild heat treatment of food. *Appl. Environ. Microbiol.*, **75**: 6992-6997.
- Aguirre, J.S., Rodríguez, M.R. y García de Fernando, G.D. 2011. Variabilidad de la inactivación microbiana y de la fase de latencia de microorganismos supervivientes a tratamientos conservantes de los alimentos. En: *Productos cárnicos para el siglo XXI. Seguros, nutritivos y saludables*. Ordóñez, J.A., Córdoba, J.J. y Ventanas, J. (eds.). ISBN: 978-84-7723-949-9. Universidad de Extremadura. pp. 215-220.
- Aspidou, Z y Koutsumanis, K.P. 2020. Variability in microbial inactivation: From deterministic Bigelow model to probability distribution of single cell inactivation times. *Food Research International*, **137**: 1- 6. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109579>
- García de Fernando, GD, Aguirre, J, Velasco, R. (2024a). Variabilidad microbiana y vida útil de los alimentos I. Inactivación microbiana. *SEM@foro*, nº 77, 18-21.
- García de Fernando, GD, Aguirre, J, Velasco, R. (2024b). Variabilidad microbiana y vida útil de los alimentos II. Cálculo de la fase de latencia de microorganismos individualizados. *SEM@foro*, nº 78, 13-17.
- Koutsoumanis, K.P. y Lianou, A. 2013. Stochasticity in colonial growth dynamics of individual bacterial cells. *Appl. Environ. Microbiol.*, **79**: 2294-2301.
- Mackey, B.M. y Karridge, A.L. 1988. The effect of incubation temperature and inoculum size on growth of salmonella on minced beef. *Int. J. Food Microbiol.*, **6**: 57-65.
- Pin, C. y Baranyi, J. 2006. Kinetics of single cells: observation and modelling of a stochastic process. *Appl. Environ. Microbiol.*, **72**: 2163-2169.
- Robinson, T., Aboaba, O., Kaloti, A., Ocio, M., Baranyi, J. y Mackey, B. 2001. The effect of inoculum size on the lag phase of *Listeria monocytogenes*. *Int. J. Food Microbiol.*, **70**: 163-173.

.....

XI Reunión del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas (MiP-25)

MIGUEL A. MATILLA¹, DANIEL PÉREZ-MENDOZA¹, AMALIA ROCA², INMACULADA SAMPEDRO²

¹Estación Experimental del Zaidín, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Granada).

²Departamento de Microbiología, Universidad de Granada (Granada).

✉ miguel.matilla@eez.csic.es | dpmendoza@eez.csic.es | amaliaroca@ugr.es | isampedro@ugr.es



Imagen 1. Foto de grupo de los asistentes a la conferencia MiP-25. La fotografía fue tomada en el claustro de la "Escuela Técnica Superior de Arquitectura de la Universidad de Granada" (ETSAG), uno de los edificios más emblemáticos del barrio del Realejo. Este barrio fue la judería de Granada en la época nazarí.

La XI Reunión bianual del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas (MiP-25) de la Sociedad Española de Microbiología (SEM) se celebró en Granada del 19 al 21 de febrero de 2025 en la "Escuela Técnica Superior de Arquitectura de la Universidad de Granada", localizada en el barrio histórico del Realejo. El Comité Organizador y Científico de la Reunión MiP-25 estuvo compuesto por la Dra. Amalia Roca y la Dra. Inmaculada Sampedro (Universidad de Granada), junto con el Dr. Daniel Pérez-Mendoza y el Dr.

Miguel A. Matilla (Estación Experimental del Zaidín, CSIC).

Desde su primera edición en Cercedilla (Madrid) en 2005, la Reunión ha aumentado en su número de asistentes, con un énfasis especial en fomentar la participación de jóvenes investigadores. Además de promover el intercambio de conocimientos científicos sobre los últimos avances en el campo de la interacción planta-microorganismo, este evento bianual busca impulsar conexiones y nuevas colaboraciones, así

como fortalecer las redes multidisciplinares entre los investigadores en el campo de la microbiología vegetal. Para promover la interacción entre los asistentes, el programa de la Reunión MiP-25 incluyó dos almuerzos y dos cenas en común, así como una visita cultural a algunos de los lugares históricos más emblemáticos de la bella ciudad de Granada.

La Reunión MiP-25 alcanzó un récord de participación con 141 asistentes y 96 comunicaciones, lo que representó una gran



Imagen 2. Acto de inauguración de la "XI Reunión del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas" (MiP-25). De izquierda a derecha: la Dra. Nuria Ferrol, el Dr. Miguel A. Matilla, la Prof. Emilia López-Solanilla y el Prof. Manuel Sánchez Polo.

satisfacción para el Comité Organizador. Entre los asistentes se encontraron investigadores procedentes de universidades y centros de investigación de ocho comunidades autónomas, así como de instituciones de Brasil, República Checa, Portugal, Suiza, Argelia, Marruecos, China y México. Tradicionalmente, la conferencia ha consistido exclusivamente en presentaciones orales, impartidas principalmente por investigadores predoctorales, postdoctorales y en etapas tempranas de sus trayectorias profesionales. Debido al elevado número de comunicaciones recibidas en esta XI edición, se introdujo por primera vez un formato de presentación en tipo póster.

La conferencia se inauguró con las intervenciones de la Prof. Emilia López-Sola-

nilla (Universidad Politécnica de Madrid; Presidenta del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas), el Prof. Manuel Sánchez Polo (Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada), la Dra. Nuria Ferrol (Subdirectora de la Estación Experimental del Zaidín – CSIC, Granada) y el Dr. Miguel A. Matilla (Estación Experimental del Zaidín - CSIC; representante del Comité Organizador). La Reunión continuó con 45 presentaciones orales y 15 charlas breves, distribuidas entre las tres jornadas en las que se distribuyó el evento. Las comunicaciones se agruparon en seis áreas temáticas: genómica comparativa, biocontrol, tolerancia al estrés, mecanismos moleculares de las interacciones planta-microorganismo, endófitos y factores de virulencia. También se pre-

sentaron 36 pósteres en cuatro sesiones, repartidas a lo largo de las tres jornadas en las que se desarrolló el MiP-25.

La Reunión también incluyó la celebración de la Asamblea General del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas de la SEM, en la que se discutieron las distintas actividades del Grupo, se presentó un informe de tesorería y se acordó la celebración de la próxima Reunión MiP en Palencia a cargo de investigadores de la Universidad de Valladolid, quienes recibieron el agradecimiento de los asistentes por su disposición a organizar el evento. Al finalizar la Asamblea, se vivieron momentos emotivos con el homenaje al Prof. Antonio de Vicente, catedrático de Microbiología de la Universidad de Málaga, con motivo de su



Imagen 3. Momentos del homenaje al Profesor Antonio de Vicente, catedrático de Microbiología de la Universidad de Málaga, con motivo de su próxima jubilación.



Imagen 4. A, Logotipo, instituciones organizadoras y patrocinadores de la XI Reunión de Microbiología de Plantas (MiP-25) de la Sociedad Española de Microbiología. B, El Comité Organizador y Científico de la Reunión MiP-25. De izquierda a derecha: el Dr. Miguel A. Matilla, la Dra. Amalia Roca, el Dr. Daniel Pérez-Mendoza y la Dra. Inmaculada Sampedro.

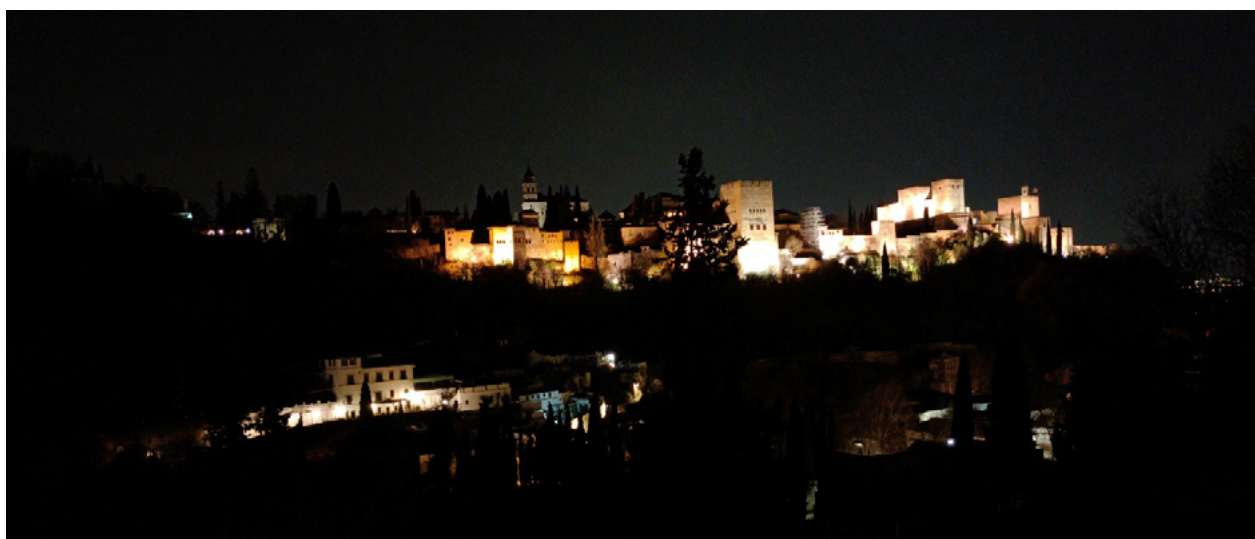


Imagen 5. Vista nocturna de la Alhambra durante la visita guiada organizada en el marco de la Reunión MiP-25. Los orígenes de la Alhambra se remontan al siglo IX. La Alhambra es el símbolo de la ciudad de Granada, Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO y una obra maestra del arte islámico europeo.

próxima jubilación. El Prof. de Vicente fue uno de los impulsores de la creación del Grupo Especializado de Microbiología de Plantas, además de desempeñar los cargos de Vicepresidente entre 2002 y 2009, y de Presidente entre 2011 y 2019.

La Reunión MiP-25 concluyó con unas breves palabras por parte del Comité Organizador en las que se resumieron las principales conclusiones y se destacó la extraordinaria calidad científica del evento. Para el Comité Organizador y Científico fue un absoluto privilegio haber sido seleccionados para

organizar la Reunión, cuyo éxito fue posible no solo por la alta y entusiasta participación, sino también gracias a la colaboración de la empresa "Baobab Eventos", que actuó como secretaria técnica y científica, la Junta Directiva del Grupo de Microbiología de Plantas, los moderadores de las sesiones y los voluntarios locales. Asimismo, se expresa un especial agradecimiento a la Sociedad Británica de Fitopatología (BSPP) por su apoyo económico.

En conclusión, la Reunión MiP-25 fue un evento científico de gran éxito, con

una destacada participación de expertos nacionales e internacionales en áreas como la promoción del crecimiento vegetal mediada por microorganismos, microbioma, fisiología vegetal, biocontrol, biorremediación, fitopatogénesis y mecanismos moleculares de las interacciones planta-microorganismo. Al finalizar la Reunión, se emplazó a todos los asistentes del MiP-25 a participar en la "XII Reunión de Microbiología de Plantas" que se celebrará en Palencia en 2027.



XXII workshop MRAMA

“Métodos rápidos y automatización en microbiología alimentaria” memorial *DYCFung*

MARTA CAPELLAS PUIG Y JOSEP YUSTE PUIGVERT

Universitat Autònoma de Barcelona

✉ marta.capellas@uab.cat | josep.yuste@uab.cat

 <https://webs.uab.cat/workshopmrama>



Foto de grupo.

Del 26 al 29 de noviembre de 2024, tuvo lugar el XXII *workshop* sobre Métodos rápidos y automatización en microbiología alimentaria (MRAMA) – memorial *DYCFung*, en la Facultad de Veterinaria de la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB; Bellaterra, Cerdanyola del Vallès), organizado por la Dra. Carol Ripollés Àvila, la Dra. Marta Capellas Puig y el Dr. Josep Yuste Puigvert, profesores del Departamento de Ciencia animal y de los alimentos de la UAB. Cele-

brado 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 Rodrí-**

guez Jerez, catedrático 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 catedrático emérito de nuestro Departamento, informó exhaustivamente sobre la aplicación a la seguridad alimentaria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación genó-

mica masiva, métodos genéticos en constante evolución para detectar e identificar microorganismos. El **Sr. Alfredo Corujo Fernández**, de Trouw Nutrition España, en Tres Cantos, explicó su experiencia en la implementación de una herramienta molecular rápida y flexible dentro de un programa de control de *Salmonella* spp. en avicultura. La **Dra. Jéssica Gil Serna**, de la Universidad Complutense de Madrid, participó con una interesante ponencia acerca de los microorganismos como aliados para controlar micotoxinas en alimentos. Se abordó, a cargo de la **Sra. Sara García-Gurtubay** (Compliance&Values, Leioa) y el **Sr. Jon Basagoiti Azpitarte** (Imagining Management Systems, Ermua), un tema de gran importancia como es la cultura de la seguridad alimentaria. En la **mesa redonda** posterior, tomando las variables de confianza y aprendizaje introducidas durante la ponencia, se remarcó la importancia de la confianza para delegar en los técnicos y la del aprendizaje para seguir aumentando el conocimiento; se destacó también el interés en invertir en medidas preventivas para ahorrar en medidas correctoras. La **Sra. Cristina Costa Expósito**, de Ingeniería i Consultoria Costa, en Vic, informó sobre los requisitos de terceros países para exportar carne y sus derivados. Y el **Dr. Julio César Lamela Pérez**, de JL Consultorías y la Cooperativa Nacional de Productores de Leche (Conaprole), en Montevideo (Uruguay), transmitió magistralmente a los asistentes sus amplios conocimientos sobre la contaminación cruzada en la industria alimentaria, presentando también diversos casos prácticos.

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 XXII *workshop* MRAMA, fueron: Avantor (VWR International Euro-lab), bioMérieux Iberia, Bioser, Check-Points (Países Bajos), Christeys España, Condalab, Deltalab member of SCGP, EPI-CA, Eppendorf Ibérica, Hygiene Diagnostica España, IDEXX Laboratorios, Illumina Pro-

ductos España, Interscience (Francia), IUL, Kersia Ibérica, LGC Standards, Macrogen Spain, Merck Life Science, Laboratorios Microkit, MicroPlanet Laboratorios, Neogen, Quimivita, Scharlab, Sysmex España, Thermo Fisher Scientific y Werfen.

También colaboran con el *workshop* MRAMA: Asesoría y Consultoría Sanitaria (ACONSA), ainia, centro tecnológico, BioSystems, Dismed, PanReac AppliChem, Productos Florida, Estrategias Alimentarias – Revista *eurocarne*, 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 *Associació Catalana de Científics i Tecnòlegs dels Aliments* (ACCTA), la *Associació de Veterinaris i Higienistes de Catalunya* (AVHIC), la *Agència de Salut Pública de Catalunya*, y la Sociedad Española de Químicos Cosméticos (SEQC).

El *workshop* reunió a 199 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, lácteo, congelados, comidas preparadas y restauración colectiva, cremas, salsas y condimentos, aperitivos, pastelería, bebidas analcohólicas —aguas, zumos, licuados, bebidas refrescantes— y alcohólicas —cervecero, vitivinícola, cava—), cosmético, químico, biotecnológico, biosensores, material para laboratorio, etc.; (ii) Personal técnico, profesores y estudiantes de la UAB (grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos; tercer ciclo), otras universidades (Universidad Politécnica de Cartagena, Universidad de Nariño, Universidad de Buenos Aires, *Universidade Tecnológica Federal do Paraná*) y centros docentes; (iii) Otros centros de investigación; (iv) Administración.

Durante tres días, se llevaron a cabo **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) *Uso de los recursos para microbiología predictiva disponibles en internet*, a cargo de la **Dra. Montse Vila Brugalla** (*Agència de Salut Pública de Barcelona*); (ii) *Toma decisiones rápidas y efectivas: guía para el análisis de microorganismos por PCR*, a cargo de Condalab; (iii) *Criterios para diseñar planes de control ambiental en la industria alimentaria*, a cargo de AENOR; (iv) *¿Peligros microbiológicos en los sistemas APPCC? ¡Por fin, identifícalos correctamente en tu empresa!*, a cargo del **Sr. Jon Basagoiti Azpitarte**.

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. Se inició comentando las novedades en algunas normas ISO sobre métodos de microbiología alimentaria: la revisión de la norma ISO 7218:2024, que recoge y simplifica la gestión de los laboratorios; la revisión de la ISO 22174:2024, con los requisitos generales para la PCR; y la ISO/TS 15123-3:2023, que trata del análisis de *Clostridium* spp. También se mencionó que se está trabajando en las normas sobre la detección de resistencias antimicrobianas y la hepatitis E, y que se están revisando normas relacionadas con *Listeria monocytogenes* y *Bacillus cereus*. El **Sr. David Tomás Fornés**, coordinador del Grupo de Trabajo para la Normalización en microbiología de la cadena alimentaria, de la Asociación Española de Normalización (UNE), invitó a los asistentes a formar parte del grupo que él coordina. Se trató también la aplicabilidad de la secuenciación genómica, se constató que la principal problemática es interpretar los resultados y se comentaron algunos casos prácticos que demuestran su utilidad.

.....



➤ El XXIII *workshop* MRAMA-memorial DYCFung se celebrará del 25 al 28 de noviembre de 2025



Presentación

MARIA ANGELES DE LA TORRE RUIZ

Catedrática de Microbiología. IRBLleida. Biomedicina 1, 4º b46. Dep. CMB-Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Alcalde Rovira Roure nº 80. 25198-Lleida

✉ mariaangeles.delatorre@udl.cat

Nuestro grupo se fundó en el año 1979 y lleva en marcha 46 años con una salud de hierro. Hemos pasado de tener unos 120 miembros en 2019 a 162 miembros en 2025, lo que demuestra que el mundo “fungi” sigue vivo y con reputada relevancia científica en el ámbito de las ciencias de la salud y de la vida. Los miembros del grupo especializado Hongos Filamentosos y Levaduras de la SEM, hemos sido invitados a participar en esta edición monográfica que lanza la revista SEM@foro que nos brinda la oportunidad de mostrar nuestras líneas de investigación y nuestros avances científicos. Este monográfico puede considerarse la continuación del anterior que se publicó en el pasado año 2019, a las puertas de la famosa pandemia causada por el SARS-Cov-2. Por supuesto, los miembros del grupo hemos continuado reuniéndonos bianualmente en el Congreso Nacional de Micología, en donde también nos encontramos con los integrantes de la AEM (Asociación Española de Micología) que son también “fungi”. Ciertamente la pandemia retrasó la celebración de la edición del Congreso Nacional de Micología en el año 2020, y provocó el salto a la siguiente edición que tuvo lugar en Valencia en 2022 siendo un éxito rotundo, ya que estábamos todos ávidos de encontrarnos y de compartir nuestras experiencias. El último congreso se tuvo que retrasar unos meses por causas técnicas y se cele-

bró el pasado mes de marzo de 2025 en Zaragoza. Esta reunión puso de manifiesto la extraordinaria salud y elevadísimo nivel investigador en el mundo de la micología de nuestros colegas del grupo especializado Hongos Filamentosos y Levaduras. Resultó todo un éxito científico y demostró la gran calidad de los trabajos que se están desarrollando en la actualidad en nuestro país en los ámbitos de la Micología Aplicada a la Biotecnología, Micología Molecular, Micología Ambiental y Bases Moleculares de la Patogénesis Fúngica. En esta edición por supuesto entregamos nuestro famoso premio Fleming. La decisión fue muy difícil ya que las candidaturas fueron múltiples y el nivel científico de los artículos enviados muy elevado. Finalmente, entregamos dos premios ex aequo, los ganadores fueron dos trabajos de elevadísimo impacto científico internacional.

Uno de los aspectos más gratificantes en este último congreso fue la constatación presencial de la fortaleza científica que poseen nuestros jóvenes investigadores, lo que arroja una enorme esperanza para el futuro investigador de nuestra micología.

Quiero dar las gracias a científicos jóvenes y seniors de nuestro grupo, a la SEM y a nuestra querida Isabel Perdiguero, todos juntos habéis hecho que nuestro grupo crezca en calidad y cantidad. Gracias a Manuel Sánchez Angulo por estar

pendiente organizando todos los pasos en este proceso de edición. Gracias a todos los que estáis contribuyendo a este monográfico de la SEM dedicado a nuestros hongos filamentosos y a nuestras levaduras, es para mí un orgullo ser la presidenta de este potente grupo especializado y una gran suerte estar acompañada, estimulada y reforzada por unos compañeros magníficos en la Junta Directiva. En definitiva, ¡gracias a todos vosotros miembros de este grupo!

.....

MicrobiomicsEHU Research Group

AITOR REMENTERIA, AITZIBER ANTORAN, IDOIA BULDAIN, LEIRE APARICIO, SAIOA CENDÓN, OIER RODRIGUEZ, LUCIA ABIO, NAHIA CAZALIS, EDUARDO PELEGRI, MAIALEN AREITIO, LEIRE MARTIN-SOUTO, ANDONI RAMIREZ-GARCIA

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

✉ aitor.rementeria@ehu.eus



Miembros del grupo MicrobiomicsEHU.

El grupo de investigación MicrobiomicsEHU de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) lleva más de 25 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 estas infecciones está aumentando a nivel mundial. De hecho, cada año afectan a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Entre los factores principales de esta elevada mortalidad se encuentran el retraso en el diagnóstico por una falta de métodos de detección rápidos, específicos y sensibles, y las resistencias de muchos de estos hongos a los fármacos antifúngicos comúnmente utilizados en los tratamientos.

Nuestro grupo pone especial énfasis en la caracterización de las bases celulares, mole-

culares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas desde un enfoque multidisciplinar y aplicado. Centramos nuestros esfuerzos principalmente en las especies *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida auris* y las especies de los géneros *Scedosporium/Lomentospora*, todas ellas incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la OMS (2022). El objetivo principal de nuestros estudios es aumentar la comprensión de sus mecanismos de virulencia y la relación que establecen con el hospedador y su sistema inmunológico, y aplicar estos conocimientos en el diagnóstico rápido y/o el tratamiento de las enfermedades infecciosas que causan. En la actualidad, estamos investigando principalmente en las líneas que se describen a continuación.

La primera línea de investigación estudia el patógeno de transmisión aérea más fre-

cuenta entre los hongos filamentosos, *A. fumigatus*. En esta línea, nuestro propósito es rellenar las brechas del conocimiento profundizando en la Biología, la virulencia, y sus resistencias antifúngicas. Para ello, realizamos estudios transcriptómicos utilizando técnicas de RT-qPCR y un microchip de expresión de genoma completo diseñado por nuestro grupo (AWAFUGE v.1, Agilent Technologies). También generamos cepas mutantes en genes seleccionados mediante CRISPR-Cas9 y los estudiamos en profundidad con técnicas fenotípicas, genotípicas, proteómicas, y transcriptómicas. Además, realizamos estudios de virulencia con el uso de diferentes modelos tanto animales (*Mus musculus* y *Galleria mellonella*) como de líneas celulares para detectar cambios de virulencia, aplicando diferentes técnicas inmunológicas e histológicas. También estamos analizando sus resistencias a antifúngicos y cómo *A. fumigatus* puede

desarrollarlas. Todos los datos obtenidos permiten conocer mejor la Biología de este hongo y sus capacidades de virulencia pudiendo contribuir a mejorar su diagnóstico rápido o detectar nuevas dianas para el tratamiento de sus infecciones.

Los hongos de los géneros *Scedosporium* y *Lomentospora* son el objeto de estudio en la segunda de nuestras líneas de investigación. Estos hongos filamentosos están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial relevancia por su elevada frecuencia en pacientes con fibrosis quística (pFQ), donde representan los segundos hongos filamentosos más prevalentes, solo por detrás del género *Aspergillus*. En estos pacientes, la colonización del tracto respiratorio puede volverse persistente y, en algunos casos, derivar en una neumonía broncopulmonar alérgica (Allergic Bronchopulmonary *Scedosporium* Pneumonia, ABSP), cuyo tratamiento es especialmente complejo debido a la elevada resistencia de estos hongos a los antifúngicos disponibles. Esta resistencia también se asocia con altas tasas de mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones, trabajamos en la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas mediante diversas tecnologías inmunoproteómicas. Hemos identificado varios antígenos de *Scedosporium boydii* que son reconocidos específicamente por pFQ infectados con *Scedosporium/Lomentospora*, los cuales presentan un alto potencial diagnóstico. Hasta la fecha, hemos desarrollado diferentes sistemas diagnósticos: un sistema ELISA que permite monitorizar la respuesta humoral específica de los pFQ frente a *Scedosporium/Lomentospora*, y un test serológico rápido tipo DIA (Dot Immunobinding Assay) que permite detectar anticuerpos específicos en menos de 15 minutos. Actualmente, continuamos profundizando en la caracterización de estos antígenos e investigando nuevas moléculas clave que puedan contribuir a mejorar las herramientas serológicas disponibles.

Nuestro grupo también lleva varios años investigando dos especies clínicamente relevantes del género *Candida*: *C. albicans* y *C. auris*. Por un lado, estudiamos la resistencia intrínseca de *C. auris* frente a diversos tipos de estrés, tanto ambientales como inducidos por tratamientos antifúngicos. Para ello, aplicamos técnicas ómicas avanzadas con el objetivo de identificar y caracterizar las moléculas y rutas implicadas en

estos mecanismos de resistencia, generando posteriormente mutantes de delección que analizamos tanto in vitro como en modelos animales in vivo.

Finalmente, estamos especialmente interesados en el papel de *C. albicans* en la adhesión tumoral y el desarrollo de metástasis. En este contexto, hemos demostrado que la respuesta inflamatoria inducida por *C. albicans* en el endotelio hepático favorece la adhesión de células tumorales a las células endoteliales hepáticas, tanto en modelos in vitro como in vivo, lo que conduce a la formación de metástasis hepáticas en infecciones experimentales. Asimismo, hemos identificado varias moléculas que son potencialmente mediadores y/o receptores implicados en este proceso, y hemos desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear su efecto. Actualmente, también exploramos el impacto directo del hongo sobre el fenotipo maligno de distintos tipos de células tumorales, como las de melanoma o cáncer colorrectal (CCR). Paralelamente, estudiamos el papel de *C. albicans* como comensal habitual de la microbiota intestinal, analizando su influencia en el desarrollo y metástasis del CCR en comparación con otras levaduras más asociadas a una microbiota intestinal saludable, como *Saccharomyces cerevisiae*.

En cuanto a nuestras colaboraciones, participamos activamente en grupos de trabajo internacionales, como el de *Aspergillus terreus* y el grupo sobre Infecciones Fúngicas Respiratorias en Fibrosis Quística (Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis) de la ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology), siendo este último co-coordinado por uno de nuestros investigadores. Además, mantenemos colaboraciones estables con grupos de investigación de múltiples instituciones en países como Francia, Austria, Estados Unidos, Brasil, Alemania, Suiza y Reino Unido.

Actividades y publicaciones relevantes del grupo en los últimos años

Entre los logros del grupo podemos indicar la organización en 2016 del 5th International Workshop on *Scedosporium*. Así mismo hemos publicado los siguientes artículos de investigación y de revisión en los últimos 3 años:

Uribe U.; Yaldebere A.; González O.; Guruceaga X.; Ramirez-Garcia A.; Rementeria A.; Ba BB.; Gaudin K.; Alonso RM. (2022) Study of antifungal agent caspofungin adsorption to laboratory materials. J. Chromatogr. B 1188: 123060.

Pelegri-Martinez E.; Guruceaga X.; Martin-Souto L.; Abad-Diaz-de-Cerio A.; Rementeria A.; Dominguez-Monedero A.; Gallego M.; Martinez O.; Arana-Arri E.; Aranzamendi M.; Ramirez-Garcia A. (2022) Flexible multiplex PCR to detect SARS-CoV-2, coronavirus OC43 and influenza A virus in nasopharyngeal swab samples. J. Appl. Microbiol. 133: 3534-45.

Martin-Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Gomez M.T.; Fernandez R.; Astigarraga E.; Barreda-Gómez G.; Schwarz C.; Rickerts V.; Hernando F.L.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Dot Immunobinding Assay for the Rapid Serodetection of *Scedosporium/Lomentospora* in Cystic Fibrosis Patients. J. Fungi 9: 158.

Santos-Fernandez E.; Martin Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Bouchara J.P.; Schwarz C.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Microbiota and fungal-bacterial interactions in the cystic fibrosis lung. FEMS Microbiol. Rev. 47: 1-25

Guruceaga Sierra X.; Perez-Cuesta U.; Martin-Vicente A.; Pelegri-Martinez E.; Thorn H.I.; Cendon-Sanchez S.; Xie J.; Nywening A.V.; Ramirez-Garcia A.; Fortwendel J.R.; Rementeria A. (2024) The *Aspergillus fumigatus* *maiA* gene contributes to cell wall homeostasis and fungal virulence. Front. Cell. Infect. Microbiol. 14: 1327299.

Aparicio-Fernandez L.; Antoran A.; Areitio M.; Rodriguez-Erenaga O.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Márquez J.; Benedicto A.; Arteta B.; Pellon A.; Moyes D.L.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) *Candida albicans* increases the aerobic glycolysis and activates MAPK-dependent inflammatory response of liver sinusoidal endothelial cells. Microbes Infect. 26: 105305.

Areitio M.; Antoran A.; Rodriguez-Erenaga O.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Zaldibar B.; Ruiz-Gaitan A.; Peman J.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) Identification of the most immunoreactive antigens of *Candida auris* to IgGs from systemic infections in mice. J. Proteome Res. 23 (5): 1634-48.

La biología fúngica proteína a proteína

PROFA. ALMUDENA ESCOBAR-NIÑO, DR. OLIVIER COSTE Y PROF. FRANCISCO J. FERNANDEZ-ACERO

Laboratorio de Microbiología Y Proteómica del instituto de Investigaciones Vitivinícolas y Agroalimentarias (IVAGRO), Universidad de Cádiz.

✉ franciscojavier.fernandez@uca.es



Miembros del grupo.

De manera unánime, la época científica que disfrutamos en la actualidad esta caracterizada por el avance de las técnicas “-ómicas”, entre ellas, la genómica, transcriptómica y proteómica son las más destacadas. Nuestro grupo lleva trabajando en aproximaciones proteómicas a organismos no modelo desde sus inicios, en el 2006. La relevancia de los análisis proteómicos ha sido sobradamente resaltada, así, recientemente, en el periódico El País, pudo leerse un artículo con un anuncio sugerente: “*Descubierta una nueva forma de herencia alejada del ADN*” (Jesús Méndez Gonzá-

lez, 05 MAR 2025), dicho artículo se hacía eco de la publicación en la revista Nature Cell Biology (Eroglu *et al.*, 2024) en la que se propone una forma “no canónica” de herencia que no necesita ácido nucleico, sino solo proteínas. Este tipo de análisis solo puede hacerse mediante aproximaciones proteómicas. Además, el análisis de las proteínas nos enseña la realidad de lo que esta sucediendo. En 2016, Mahaney y col (Mahaney *et al.*, 2017) descubrieron, mediante análisis de secuenciación de ADN, el paso de montaña usado por Aníbal durante la segunda guerra púnica. Este

descubrimiento no significa que podamos ver elefantes en los Alpes hoy en día, sino que pasaron hace mucho tiempo. Este hito remarca que el análisis genómico no siempre nos cuenta lo que está ocurriendo en un momento determinado. Del mismo modo, está descrito que la correlación transcriptoma/proteoma, no es lineal y que no todo el ARN se transforma a proteína.. Visto desde nuestro punto de vista, todos estos datos justifican que son las proteínas el nivel relevante de análisis para determinar los factores responsables de cualquier proceso biológico (Rossignol *et al.*, 2009).

El Laboratorio de Microbiología y Proteómica del IVAGRO, surge con entidad propia a partir del 2014, dentro del ámbito de la Universidad de Cádiz, como una especialización del área de microbiología. Bajo la dirección del Catedrático Prof. Francisco Javier Fernández Acero, se han realizado los primeros pasos en la caracterización de microorganismos del ámbito agroalimentario, área que apenas había sido abordada desde el punto de vista proteómico. En años posteriores fueron sumándose distintos miembros al equipo hoy constituido por la Dra. Almudena Escobar Niño, el Dr. Olivier Coste y el Dr. Rafael Carrasco Reinado. El grupo de Microbiología y Proteómica del IVAGRO viene desarrollando su labor mediante la aplicación de técnicas de proteómica en organismos no modelo. Su labor se orienta a la resolución de problemas biológicos complejos, como la revalorización de la biomasa, análisis de factores de patogenidad/virulencia, caracterización de subproteomas, etc. Todo este trabajo culminó en la inauguración del primer servicio de proteómica de la Universidad de Cádiz, en 2022 en el IVAGRO, que fue especialmente diseñado para el trabajo con muestras agroalimentarias y vitivinícolas (www.proteomica.uca.es).

Analisis proteómico de Hongos Fitopatógenos

El estudio de la patogenidad de hongos fitopatógenos, y en particular de *Botrytis cinerea*, es el área de investigación principal dentro del grupo de investigación. *B. cinerea* es el hongo fitopatógeno causante de la podredumbre gris. Esta enfermedad afecta a un amplio rango de plantas hospedadoras, entre ellas, numerosos cultivos esenciales en la industria agroalimentaria, como tomates, uvas y fresas. Es por esto por lo que el ataque de este hongo fitopatógeno genera pérdidas económicas muy elevadas en toda Europa, especialmente graves en Andalucía. A parte de su relevancia agrícola y económica. Este hongo fitopatógeno se ha convertido en un modelo de estudio en fitopatología, lo que significa que es un organismo utilizado para comprender los procesos de infección y las interacciones entre patógenos y hospedadores (Liñeiro, Cantoral, and Fernández-Acero 2015). Una mejor comprensión de la base molecular de las interacciones entre plantas y patógenos debería ser la base para rediseñar el sistema de control de este patógeno agrícola. Considerando que la mayoría de

los fungicidas actuales utilizan como dianas proteínas del hongo, el Grupo de Investigación ha recurrido a técnicas de proteómica para abordar los aspectos fundamentales de la patogenidad de *B. cinerea*. Las aproximaciones proteómicas nos permiten conocer proteínas clave en el proceso de patogenidad (denominadas factores de virulencia o patogenidad) que deberían convertirse en dianas óptimas para el diseño de fármacos. La hipótesis principal del grupo es que, debido a que la presencia de estos factores es esencial para el desarrollo del ciclo de infección, mediante la inhibición de sus actividades seremos capaces de disminuir o controlar la enfermedad, siendo la base para el desarrollo de nuevos botricidas respetuosos con el medio ambiente.

Una de las áreas clave de investigación es la comprensión de las cascadas de señalización que *B. cinerea* utiliza para infectar sus hospedadores. Cuando el hongo entra en contacto con una planta, desencadena una serie de eventos moleculares que le permiten colonizar y causar daño. La proteómica ha permitido a los investigadores identificar proteínas claves en la regulación de estas cascadas de señalización mediante el análisis de distintos subproteomas: secretoma; membranoma; fosfoproteoma; fosfomembranoma y surfactoma. La identificación de estas proteínas y su función en la infección es esencial para el desarrollo de estrategias de control. Además de las cascadas de señalización, la proteómica ha permitido a los investigadores identificar nuevas vías de comunicación e infección de *B. cinerea* y sus hospedadores, como son las vesículas extracelulares (Escobar-Niño, Morano Bermejo, *et al.*, 2021)(Escobar-Niño, Carrasco-Reinado, *et al.*, 2021)(Escobar-Niño *et al.*, 2023). Todos estos hallazgos han ayudado a avanzar en el conocimiento de cómo este hongo se comunica con la planta anfitriona y desarrolla el proceso de infección con éxito, siendo este el primer paso para encontrar formas de interferir en este proceso y reducir los daños causados por el hongo. El conocimiento generado a través de la proteómica y la investigación en la patogenidad de este hongo proporciona una base sólida para el desarrollo de estrategias de manejo de su capacidad de infectar cultivos combatiéndolo desde un punto de vista sostenible con el medio ambiente. Esto ayudará a disminuir el uso de los productos químicos bioacumulables para el control de hongos en los cultivos, los cuales son perjudiciales para la salud humana.

De la actualización del MALDI a la Metaproteómica

En la actualidad el grupo de investigación está desarrollando nuevas aproximaciones a la biología fúngica, entre otras el análisis de PTMs, aplicaciones de IA y metaproteómica, así como caracterización taxonómica mediante MALDI TOF. El proteoma es una entidad dinámica que evoluciona dependiendo de las etapas del desarrollo y del contexto ambiental. Comprender estas modulaciones es clave para entender el comportamiento de este organismo. El proteoma no solo es dinámico en términos de presencia/ausencia o abundancia, sino también en la regulación de la actividad proteica mediante Modificaciones Postraduccionales (PTMs), un tema que hasta ahora ha sido poco explorado. Una mayor investigación sobre las PTMs podría mejorar significativamente nuestra comprensión de los mecanismos moleculares y las interacciones proteína-proteína.

En la última década se han logrado avances innegables en el campo de la inteligencia artificial (IA). Aunque es imposible predecir todas las aplicaciones e implicaciones de estas herramientas, la IA ya ha mejorado las tasas de identificación de proteínas en el análisis MS/MS. Para ir un paso más allá, la IA debe ayudar a unificar e interpretar la gran cantidad de datos generados, con el objetivo final de identificar posibles dianas moleculares y fármacos correspondientes para mejorar el control de hongos, anticipar la resistencia y diseñar estrategias de control sostenibles y rentables. El desafío no solo radica en interpretar los datos proteómicos, sino también en integrar todos los datos “-ómicos” disponibles—genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos—estableciendo vínculos más sólidos entre ellos. Un enfoque holístico proporcionará una comprensión más completa y mejorará nuestra capacidad de modelado, lo que finalmente conducirá a estrategias más eficaces para combatir *Botrytis cinerea*. También se espera que la IA mejore nuestra capacidad para diferenciar el proteoma de múltiples especies dentro de una misma muestra, un campo conocido como metaproteómica. Esta disciplina emergente podría ofrecer una comprensión más amplia de las interacciones hongo-hospedador, al integrar una visión sistemática del proceso como un holobionte, que incluye también las interacciones

con el resto de microbiota presente y activa. Tales avances tienen el potencial de abrir camino hacia nuevos descubrimientos de fármacos o estrategias de control biológico. En este sentido, se han iniciado recientemente los primeros estudios metaproteómicos de *B. cinerea* analizando uvas en distintos estadios de infección, incluyendo podredumbre noble y gris [23]. Estos estudios muestran el uso potencial de la metaproteómica para profundizar en el papel de la microbiota en la interacción planta-patógeno. Por último, la tecnología MALDI-TOF-MS viene desarrollándose con éxito en el ámbito médico, principalmente para la identificación rápida de microorganismos, con la capacidad de identificar bacterias hasta el nivel de cepa. Esta tecnología se basa en comparar los espectros obtenidos del microorganismo con una base de datos de organismos previamente identificados. Aunque este método aún no ha sido suficientemente utilizado en el sector agroalimentario, tiene un gran potencial para aplicaciones agrícolas, particularmente para detectar fitopatógenos e implementar estrategias de control dirigidas. Como se mencionó anteriormente, esta herramienta depende de bases de datos espectrales, lo que significa que la precisión y rapidez de la detección están directamente relacionadas con la completitud y fiabilidad de estas bases de datos, un área que aún está en desarrollo, especialmente para hongos. En *Botrytis*, los primeros enfoques han demostrado la capacidad de una determinación rápida y sencilla del género *Botrytis* hasta el nivel de cepa (Fernández-Acero 2024).

Bibliografía

- Eroglu, Matthew, Tanner Zocher, Jacob McAuley, Rachel Webster, Maggie Z. X. Xiao, Bin Yu, Calvin Mok, and W. Brent Derry.** 2024. "Noncanonical Inheritance of Phenotypic Information by Protein Amyloids." *Nature Cell Biology* 26 (10): 1712–24. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01494-9>
- Escobar-Niño, Almudena, Rafael Carrasco-Reinado, Inés M Morano, Jesús M Cantoral, and Francisco J Fernández-Acero.** 2021. "Unravelling the Initial Triggers of Botrytis Cinerea Infection: First Description of Its Surfactome." *Journal of Fungi*. <https://doi.org/10.3390/jof7121021>
- Escobar-Niño, Almudena, Anne Harzen, Sara C Stolze, Hirofumi Nakagami, and Francisco J Fernández-Acero.** 2023. "The Adaptation of Botrytis Cinerea Extracellular Vesicles Proteome to Surrounding Conditions: Revealing New Tools for Its Infection Process." *Journal of Fungi*. <https://doi.org/10.3390/jof9090872>
- Escobar-Niño, Almudena, Inés M. Morano Bermejo, Rafael Carrasco Reinado, Francisco Javier Fernández-Acero, Rafael Carrasco Reinado, and Francisco Javier Fernández-Acero.** 2021. "Deciphering the Dynamics of Signaling Cascades and Virulence Factors of B. Cinerea during Tomato Cell Wall Degradation." *Microorganisms* 9 (9): 1837. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091837>

- Fernández-Acero, Francisco Javier.** 2024. "Innovative Proteomics Approach to Grapevine vs Botrytis Interaction by Metaproteomics." In *18th Congress of the International Union of Microbiological Societies (IUMS 2024)*, 543–544. Florence Italy.
- Liñeiro, E., J.M. Cantoral, and F.J. Fernández-Acero.** 2015. *Contribution of Proteomics Research to Understanding Botrytis Biology and Pathogenicity. Botrytis - The Fungus, the Pathogen and Its Management in Agricultural Systems*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23371-0_16
- Mahaney, W C, C C R Allen, P Pentlavalli, A Kulakova, J M Young, R W Dirszwosky, A West, et al.** 2017. "Biostratigraphic Evidence Relating to the Age-Old Question of Hannibal's Invasion of Italy, II: Chemical Biomarkers and Microbial Signatures." *Archaeometry* 59 (1): 179–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/arcm.12228>
- Rossignol, T., D. Kobi, L. Jacquet-Gutfreund, and B. Blondin.** 2009. "The Proteome of a Wine Yeast Strain during Fermentation, Correlation with the Transcriptome." *Journal of Applied Microbiology* 107 (1): 47–55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04156.x>

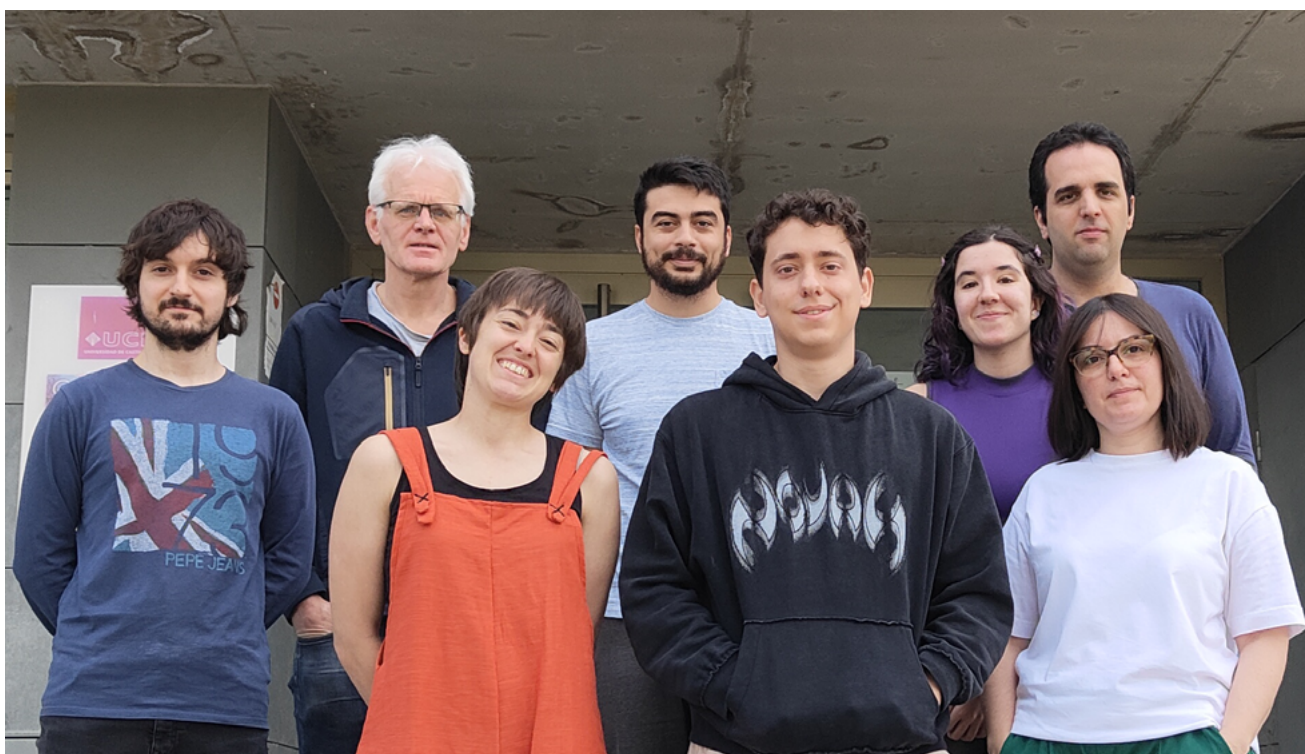
.....

La Pared Celular de *Candida*: Aliado o Enemigo en la Batalla contra las Enfermedades Fúngicas

JESÚS ALBERTO GÓMEZ-NAVAJAS, SEBASTIÁN FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, MARÍA TERESA BLÁZQUEZ-MUÑOZ, FERNANDO HIDALGO-MONTERO, ANDREA SERRANO-VARELA, PIET W.J. DE GROOT, AND MARÍA ALVARADO

Laboratorio de Micología Molecular, Instituto de Biomedicina, ETSIAMB, Universidad de Castilla-La Mancha, Calle Almansa 14, 02008, Albacete

✉ piet.degroot@uclm.es



Miembros del grupo.

En el laboratorio de Micología Molecular situado en Albacete y liderado por el Dr. Piet de Groot, estudiamos el papel que juega la pared celular de diferentes especies de *Candida* en los procesos moleculares que provocan el establecimiento de infecciones fúngicas, centrándonos en particular en las proteínas, unidas covalentemente a la matriz de polisacáridos, que intervienen en las interacciones primarias entre el hospedador y el patógeno y en la formación de biopelículas. Mientras que el laboratorio forma parte del grupo consolidado Medicina Molecular del Instituto de Biomedicina

de la UCLM, en nuestros proyectos colaboramos con otros grupos como los de Drs. E. Eraso y E. Mateo (Universidad del País Vasco, Bilbao), Dr. E. Valentín (Universidad de Valencia), Dr. T. Gabaldón (Centro de Regulación Genómica, Barcelona), Dr. A. Blázquez (Hospital General Universitario de Albacete), Dr. O. Bader (Göttingen University, Alemania) o Dr. G. Kramer (Universidad de Ámsterdam, Países Bajos).

Las especies del género *Candida* son un grupo de hongos patógenos oportunistas que causan infecciones superficiales, así

como infecciones invasivas en pacientes inmunocomprometidos. Las infecciones diseminadas son difíciles de tratar y diagnosticar por lo que suponen un riesgo para la vida del paciente. Cada año se producen ~400 000 casos de candidemia en todo el mundo, con tasas de mortalidad que superan el 40% (Koehler *et al.*, 2019; WHO, 2022; Denning, 2024).

El agente causal más prevalente de candidiasis es *C. albicans*. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento de las infecciones causadas por cepas

resistentes y otras especies de *Candida* como *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Además destaca *Candida auris*, una levadura emergente reconocida como patógeno crítico por su rápido aumento como agente causal de infecciones letales adquiridas en las UCIs en hospitales de todo el mundo. Su incidencia se ha relacionado con su resistencia antifúngica, persistencia en el medio hospitalario y capacidad de transmisión horizontal. El tratamiento quimioterápico en cáncer, inmunosupresión en trasplantados, el tratamiento de enfermos críticos en las unidades de cuidados intensivos (UCI), la pandemia de COVID-19, y el envejecimiento de la población han contribuido a aumentar la población susceptible de adquirir infecciones fúngicas. Los elevados costes derivados de la prevención, diagnóstico y tratamiento de micosis invasivas y el limitado repertorio actual de fármacos disponibles requieren una investigación urgente para establecer nuevas estrategias antifúngicas.

Principales líneas de investigación

➤ Análisis de la pared celular del patógeno emergente *Candida auris*

En una de las líneas principales de nuestro laboratorio, estudiamos la pared celular del patógeno emergente multirresistente *Candida auris*. A través de aproximaciones bioinformáticas obtuvimos un inventario 'genome-wide' de genes involucrados en la síntesis de la pared celular y mediante aproximaciones proteómicas (espectrometría de masas) identificamos las proteínas incorporadas a la pared celular (CWPs) en aislados clínicos. Las CWPs más interesantes identificadas en condiciones relevantes para la infección suponen objetivos para los estudios posteriores de caracterización fenotípica, para lo cual generamos mutantes de delección mediante la aplicación de la metodología CRISPR-Cas9 y analizamos su papel en la síntesis de la pared celular, la formación de biopelículas, la resistencia a fármacos antifúngicos y la virulencia (Alvarado *et al.*, 2024).

Uno de los problemas relativos a las infecciones causadas por *C. auris*, especialmente durante los primeros años después de su descubrimiento como nueva especie, era su correcta identificación a nivel de especie,

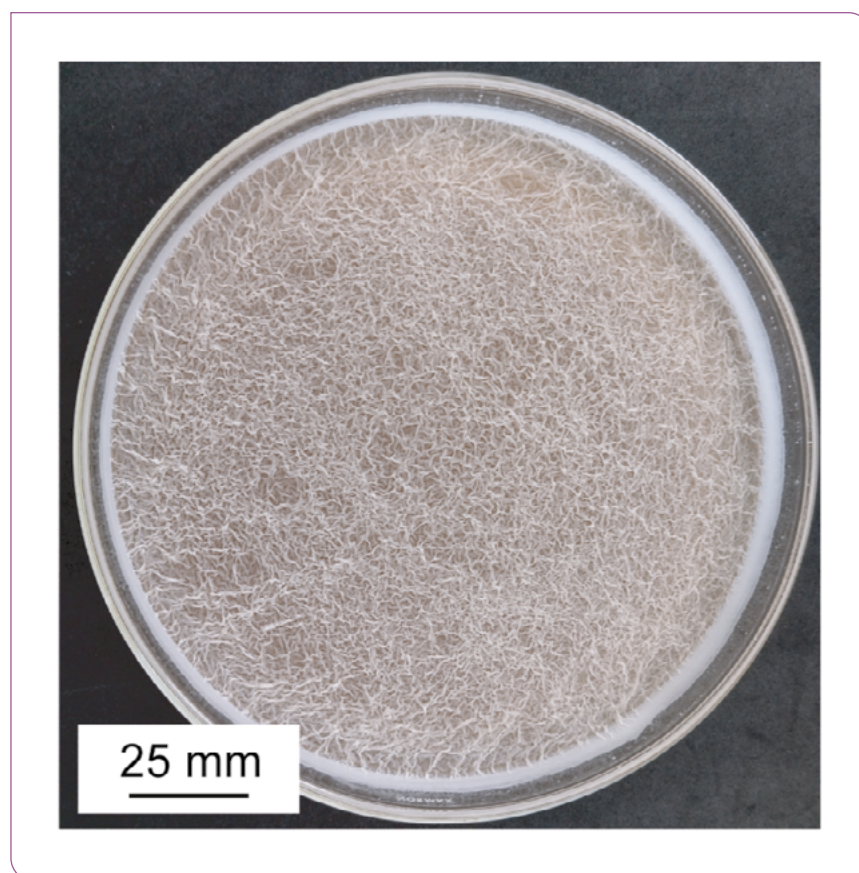


Figura 1: Biopelícula flotante de *Candida krusei* tras 24 h de cultivo en YPD en una placa Petri.

obstaculizando el tratamiento adecuado. Empleando nuestro 'pipeline' bioinformático, identificamos algunos genes codificantes para proteínas con anclajes de glicosilfosfatidilinositol (GPI) que podrían ser únicos para *C. auris* ya que no presentan homólogos en otras especies patógenas de *Candida* o en las bases de datos de genes o proteínas públicas. Por lo tanto, estos genes podrían servir como marcadores moleculares para la identificación rápida por PCR de infecciones causadas por *C. auris*, algo que hemos desarrollado con éxito aplicando técnicas de multiplex PCR convencionales y en tiempo real, comprobando su especificidad y eficacia con un gran número de aislados clínicos incluyendo todos los clados genéticamente diversos de *C. auris* (Alvarado *et al.*, 2021).

➤ Caracterización de las adhesinas en la pared celular de *Candida glabrata*

Mientras que en *C. albicans* el cambio de la morfología entre la forma levadura e

hifal se considera un factor crucial de virulencia, *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*) crece estrictamente como levadura. Sin embargo, el genoma de *C. glabrata* contiene un gran número de genes identificados *in silico* como adhesinas de la pared celular (Marcet-Houben *et al.*, 2022). Con posibles funciones en la adhesión fúngica a superficies, las interacciones célula-célula y en la formación de biopelículas, estos genes podrían relacionarse por tanto con el éxito de *C. glabrata* como patógeno. Mediante la realización de análisis proteómicos de la pared celular de aislados clínicos hiperadhesivos hemos identificado y descrito varias nuevas adhesinas (Fernández-Pereira *et al.*, 2021; Reithofer *et al.*, 2021), el estudio de otras adhesinas está en progreso en nuestro laboratorio.

➤ Caracterización molecular de la pared celular de *Candida krusei*

En comparación con las otras especies de *Candida* clínicamente relevantes, la

levadura *C. krusei* (*Pichia kudriavzevii*) se localiza filogenéticamente más distante a *C. albicans*, y su pared celular está relativamente poco estudiada. Combinando aproximaciones bioinformáticas, proteómicas y bioquímicas hemos desarrollado un estudio integrado de la pared celular en *C. krusei* (Alvarado *et al.*, 2023). Este estudio reveló que la estructura general de la pared celular de *C. krusei* está compuesta por β -1,3-glucano, β -1,6-glucano, quitina y manoproteínas, similar a la de *Saccharomyces cerevisiae* y *C. albicans*, sin embargo, se observaron algunas diferencias pronunciadas con las paredes de *C. albicans*. Por ejemplo, *C. krusei* presenta mayores niveles de manano y proteínas y patrones alterados de manosilación de proteínas en su pared. Curiosamente, cultivos estáticos de 24 horas de *C. krusei* dieron lugar a la formación de biopelículas flotantes (flor; Figura 1) en lugar de biopelículas adheridas al fondo (poliestireno). En estudios proteómicos, en consonancia con un posible papel en la formación de flor, se observó una mayor abundancia de floculinas en la biopelícula flotante, allanando el camino para estudios futuros sobre la importancia de la formación de flor y las floculinas en la patogénesis de *C. krusei*.

Referencias

- Alvarado M, Bartolomé Álvarez J, Lockhart SR, Valentín E, Ruiz-Gaitán AC, Eraso E, De Groot PWJ. (2021). Identification of *Candida auris* and related species by multiplex PCR based on unique GPI protein-encoding genes. *Mycoses*. 64(2):194-202.
- Alvarado M, Gómez-Navajas JA, Blázquez-Muñoz MT, Gómez-Molero E, Berbegal C, Eraso E, Kramer G, De Groot PWJ. (2023). Integrated post-genomic cell wall analysis reveals floating biofilm formation associated with high expression of floculins in the pathogen *Pichia kudriavzevii*. *PLoS Pathog*. 19(5):e1011158.
- Alvarado M, Gómez-Navajas JA, Blázquez-Muñoz MT, Gómez-Molero E, Fernández-Sánchez S, Eraso E, Munro CA, Valentín E, Mateo E, De Groot PWJ. (2024). The good, the bad, and the hazardous: comparative genomic analysis unveils cell wall features in the pathogen *Candidozyma auris* typical for both baker's yeast and *Candida*. *FEMS Yeast Res*. 24:foae039.
- Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. (2024). *Lancet Infect Dis*. 24(7):e428-e438.
- Fernández-Pereira J, Alvarado M, Gómez-Molero E, Dekker HL, Blázquez-Muñoz MT, Eraso E, Bader O, de Groot PWJ. (2021). Characterization of Awp14, A novel cluster III adhesin identified in a high biofilm-forming *Candida glabrata* isolate. *Front Cell Infect Microbiol*. 11:790465.
- Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, Wisplinghoff H, Vehreschild JJ. (2019). Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 25(10):1200-1212.
- Marcet-Houben M, Alvarado M, Ksiezopolska E, Saus E, De Groot PWJ, Gabaldón T. 2022. Chromosome-level assemblies from diverse clades reveal limited structural and gene content variation in the genome of *Candida glabrata*. *BMC Biol*. 20(1):226.
- Reithofer V, Fernández-Pereira J, Alvarado M, De Groot P, Essen LO. (2021). A novel class of *Candida glabrata* cell wall proteins with β -helix fold mediates adhesion in clinical isolates. *PLoS Pathog*. 17(12):e1009980.
- World Health Organization. (2022). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. <https://www.who.int/publications/fungalpathogenslist>

.....

CanBIO: Candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas (GIC21/24 IT1607-22)

GUILLERMO QUINDÓS, ELENA ERASO, ESTIBALIZ MATEO, LUCILA MADARIAGA, ELENA SEVILLANO, LETICIA ABECIA, CRISTINA MARCOS, ESTHER TAMAYO, ANDREA GURIDI, KATHERINE MIRANDA, SANDRA GIL, IKER DE LA PINTA, AITZOL PÉREZ-RODRÍGUEZ Y AINIZE PEÑA

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Bizkaia.

✉ Guillermo.Quindos@ehu.eus | Elena.Eraso@ehu.eus

<https://www.ehu.es/canbio>



Fotografía Grupo de Investigación. Algunos componentes del Grupo de investigación CanBIO. De pie (de izquierda a derecha): Leticia Abecia, Lucila Madariaga, Cristina Marcos, Guillermo Quindós, Elena Eraso, Andrea Guridi, Katherine Miranda y Nerea Jauregizar. Debajo (de izquierda a derecha): Aitzol Pérez, Ainize Peña, Esther Tamayo, Elena Sevillano y Estibaliz Mateo.

Breve historia del Grupo de investigación CanBIO

El grupo CanBIO tiene un carácter multidisciplinar y transversal con profesorado universitario y personal investigador clínico y de la industria farmacéutica. Está liderado, desde su creación en 1990, por el Doctor en Medicina y Cirugía Guillermo Quindós, Catedrático de Microbiología y codirigido por la profesora Elena Eraso,

Doctora en Biología y Profesora Titular de Microbiología, 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) y el IIS Biobizkaia. Además, lideran las diferentes líneas de trabajo las profesoras Nerea Jauregizar (Doctora en Farmacia y Profesora Agregada de Farmacología), Estibaliz Mateo (Doctora en Biología y Profesora Titular de Microbiología), Elena Sevillano (Doctora en Farmacia

y Profesora Agregada de Microbiología) y la investigadora Leticia Abecia (Doctora en Veterinaria y Personal Investigador Permanente). Colaboran desde el origen del grupo las profesoras Lucila Madariaga (Doctora en Medicina, Especialista en Microbiología y Parasitología y Profesora Titular de Microbiología) y Cristina Marcos (Doctora en Bioquímica y Profesora Agregada de Microbiología). Las profesoras Esther Tamayo (Doctora en Biología y Profesora Agregada de Inmunología), Andrea Guridi

(Doctora en Bioquímica y Profesora Adjunta de Microbiología), Sandra Gil (Doctora en Farmacia y Profesora Adjunta de Microbiología), Katherine Miranda (Doctora en Inmunología, Microbiología y Parasitología y Personal Investigador Contratado), Iker de la Pinta, Aitzol Perez-Rodriguez y Ainize Peña (Profesores contratados en la UPV/EHU), son incorporaciones más recientes. Entre los colaboradores más estrechos del grupo se encuentran Leyre López Soria y Jesús Delgado Naranjo (Profesores Asociados de Medicina Preventiva y Salud Pública en la UPV/EHU, Hospital Universitario Cruces - IIS Biobizkaia), Piet de Groot (Universidad de Castilla-La Mancha), Milagrosa Montes y José María Marimón (Hospital Universitario Donostia - IIS Biogipuzkoa), Guillermo Ezpeleta (Instituto de Salud Pública de Navarra), Javier Pemán y Alba Ruiz-Gaitán (Hospital La Fe, Valencia), Eulogio Valentín (Universitat de València), Josep Guarro, Josep Cano y Josepa Gene (Universitat Rovira i Virgili, Reus), José Luis López-Ribot (Universidad de Texas en San Antonio, EEUU), Lourdes Villa Tanaca (Instituto Politécnico Nacional de México), Ferran Sánchez Reus (Hospital Sant Pau), Paula Sampaio y Celia Pais (Universidade do Minho), Oliver Bader (University Medical Center Goettingen, Alemania), Alicia Arechavala y Ricardo Negroni (Hospital FJ Muñiz, Argentina), Luis Octavio Sánchez Vargas (Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México), Jesús Guinea y Pilar Escribano (Hospital Gregorio Marañón), Ignacio Ortega (FAES Farma) y Alfonso J. Carrillo (ACIA-Microbiología, Barcelona). Además, nuestro grupo trabaja en estrecha colaboración con varios grupos de investigación de nuestra universidad como el grupo Candidiasis invasora: estrategias para la mejora del diagnóstico, tratamiento y prevención (GIU 21/017) y el grupo Análisis de marcadores clinicopatológicos y moleculares en Patología oral y maxilofacial (GIU 21/042).

Objetivos y las líneas principales de investigación

El objetivo principal del grupo es ampliar el conocimiento de las candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas con la producción de biopelículas y cuya patogenia se ve favorecida por alteraciones de la microbiota o disbiosis. Entre estas enfermedades se encuentran las infecciones por patógenos resistentes a los fármacos antimicrobianos como *Candido*

auris (*Candida auris*), *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Staphylococcus*, *Streptococcus*, enterobacterias, *Acinetobacter* o *Pseudomonas*.

El grupo CanBIO está estructurado en cinco líneas de investigación interdependientes: «Epidemiología, patogenia y diagnóstico de las candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas» (Elena Eraso y Guillermo Quindós), «Modelos in vivo para el estudio de la patogenia y la sensibilidad a los fármacos antimicrobianos de *Candida* y de otros patógenos productores de biopelículas» (Estibaliz Mateo), «Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) para determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos» (Nerea Jauregizar), «Resistencia a los fármacos antimicrobianos de microorganismos patógenos productores de biopelículas» (Elena Sevilla) y «Microbiota y su asociación con la salud y la enfermedad» (Leticia Abecia).

Candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas con biopelículas

Muchas de las candidiasis e infecciones bacterianas más graves y recalcitrantes se asocian a la formación de biopelículas en catéteres y prótesis y con alteraciones de la microbiota humana (disbiosis). Estas enfermedades infecciosas son un grave y creciente problema de salud que se agrava por el mayor número de personas con inmunodeficiencias, estados médicos críticos o edades extremas. Dentro de las candidiasis, *Candida albicans* continúa siendo la especie etiológica predominante, pero se está produciendo un cambio etiológico importante, con el aumento de otras especies fúngicas, como *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* o *Candido*

Es importante conocer la importancia de la microbiota humana en los estados de salud y enfermedad y su asociación con el desarrollo de biopelículas microbianas. Nuestro grupo colabora en los estudios sobre los cambios epidemiológicos de las micosis y las características biológicas de las especies fúngicas emergentes con el objetivo de mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estas enfermedades. Además está implicado en la investigación



Figura 1. Colonia de *Candida parapsilosis* en agar glucosado de Sabouraud.

de la importancia de la microbiota humana en los estados de salud y enfermedad y su asociación con el desarrollo de biopelículas microbianas. En este sentido, estamos desarrollando y evaluando técnicas moleculares de identificación y caracterización de varios microorganismos patógenos asociados al desarrollo de biopelículas. También estudiamos la resistencia a los fármacos antimicrobianos y sus mecanismos moleculares, los factores de virulencia o patogenia o los datos epidemiológicos que mejoren la comprensión de la patogenia y de la epidemiología de estas enfermedades. Estos conocimientos deberían permitirnos discernir las infecciones asociadas a biopelículas para poder afinar el tratamiento dirigido y la prevención de su desarrollo.

El interés por determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y 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 estudios de FC/FD de los fármacos en el tratamiento de las candidiasis causadas por *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candido*

CanBIO promueve por convicciones éticas y filosóficas, la equidad y la igualdad de

género y oportunidades, apoya y estimula la carrera investigadora de personas con discapacidad: una de nuestras colaboradoras, Cristina Marcos Arias, ha disfrutado de la prestigiosa beca «Oportunidad al Talento» de la Fundación ONCE en la modalidad de Investigación.

Publicaciones relevantes de los últimos cinco años en el área de la micología

Carton JD, de-la-Fuente I, Sevillano E, Jauregizar N, Quindós G, Eraso E, Guridi A. (2025) In vitro assessment of fluconazole and cyclosporine A antifungal activities: A promising drug combination against different *Candida* species. *J Fungi* (Basel) 11:133. doi: <https://doi.org/10.3390/jof11020133>

Hernando-Ortiz A, Eraso E, Jauregizar N, de Groot PW, Quindós G, Mateo E. (2024) Efficacy of the combination of amphotericin B and echinocandins against *Candida auris* in vitro and in the *Caenorhabditis elegans* host model. *Microbiol Spectr* 12:e0208623. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02086-23>

Caballero U, Eraso E, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N. (2023) PK/PD modeling and simulation of the in vitro activity of the combinations of isavuconazole with echinocandins against *Candida auris*. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 12:770-782. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12949>

de-la-Fuente I, Guridi A, Jauregizar N, Eraso E, Quindós G, Sevillano E. (2023) In vitro and in vivo activity of citral in combination with amphotericin B, anidulafungin and fluconazole against *Candida auris* isolates. *J Fungi* (Basel) 9:648. doi: <https://doi.org/10.3390/jof9060648>

Lafuente-Ibáñez-de-Mendoza I, Marichalar-Mendia X, García-De-La-Fuente AM, Quindós-Andrés G, Eraso-Barrio E, Martínez-Conde-Llamas R, Fernández-Jiménez A, Aguirre-Urizar JM. (2023) Presence and implication of *Candida* spp. in patients with peri-implantitis enrolled in a supportive peri-implant therapy program of the Basque Country (Spain). A case-control study. *Clin Implant Dent Relat Res* 25:938-947. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.13226>

Ramos-Pardo A, Castro-Álvarez R, Quindós G, Eraso E, Sevillano E, Kabardin VR. (2023) Assessing

pH-dependent activities of virulence factors secreted by *Candida albicans*. *Microbiologyopen* 12:e1342. doi: <https://doi.org/10.1002/mbo3.1342>

Jauregizar N, Quindós G, Gil-Alonso S, Suárez E, Sevillano E, Eraso E. (2022) Postantifungal effect of antifungal drugs against *Candida*: What do we know and how can we apply this knowledge in the clinical setting? *J Fungi* (Basel) 8:727. doi: <https://doi.org/10.3390/jof8070727>

Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Perez-Rodriguez A, Cabello-Beitia I, Mateo E, Sevillano E, Madariaga L, Quindós G, Eraso E. (2022) In vitro and in vivo anti-*Candida* activity of citral in combination with fluconazole. *J Oral Microbiol* 14:2045813. doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2045813>

Perez-Rodriguez A, Eraso E, Quindós G, Mateo E. (2022) Antimicrobial peptides with anti-*Candida* activity. *Int J Mol Sci* 23:9264. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23169264>

Quindós G, Miranda-Cadena K, San-Millán R, Borroto-Esoda K, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Hamprecht A, Montesinos I, Tortorano AM, Prigittano A, Vidal-García M, Marcos-Arias C, Guridi A, Sanchez-Reus F, Machuca-Bárcena J, Rodríguez-Iglesias MA, Martín-Mazuelos E, Castro-Méndez C, López-Soria L, Ruiz-Gaitán A, Fernandez-Rivero M, Lorenzo D, Capilla J, Rezusta A, Pemán J, Guarro J, Pereira J, Pais C, Romeo O, Ezpeleta G, Jauregizar N, Angulo D, Eraso E. (2022) In vitro antifungal activity of ibrexafungerp (SCY-078) against contemporary blood isolates from medically relevant species of *Candida*: A European Study. *Front Cell Infect Microbiol* 12:906563. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.906563>

Caballero U, Eraso E, Pemán J, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N. (2021) In vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and simulation of amphotericin B against *Candida auris*. *Pharmaceutics* 13:1767. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111767>

Caballero U, Eraso E, Quindós G, Jauregizar N. (2021) In vitro interaction and killing-kinetics of amphotericin B combined with anidulafungin or caspofungin against *Candida auris*. *Pharmaceutics* 2021:1333. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091333>

Caballero U, Kim S, Eraso E, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N. (2021) In vitro synergistic interactions of isavuconazole and echinocandins

against *Candida auris*. *Antibiotics* (Basel) 10:355. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040355>

Hernando-Ortiz A, Eraso E, Quindós G, Mateo E. (2021) Candidiasis by *Candida glabrata*, *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in *Galleria mellonella*: virulence and therapeutic responses to echinocandins. *J Fungi* (Basel) 7:998. doi: <https://doi.org/10.3390/jof7120998>

Hernando-Ortiz A, Mateo E, Perez-Rodriguez A, de Groot PWJ, Quindós G, Eraso E. (2021) Virulence of *Candida auris* from different clinical origins in *Caenorhabditis elegans* and *Galleria mellonella* host models. *Virulence* 12:1063-1075. doi: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1908765>

Miranda-Cadena K, Dias M, Costa-Barbosa A, Collins T, Marcos-Arias C, Eraso E, Pais C, Quindós G, Sampaio P. (2021) Development and characterization of monoolein-based liposomes of carvacrol, cinnamaldehyde, citral, or thymol with anti-*Candida* activities. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e01628-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01628-20>

Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre-Urizar JM, Quindós G, Eraso E. (2021) In vitro activities of carvacrol, cinnamaldehyde and thymol against *Candida* biofilms. *Biomed Pharmacother* 143:112218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112218>

Hernando-Ortiz A, Mateo E, Ortega-Riveros M, De-la-Pinta I, Quindós G, Eraso E. (2020) *Caenorhabditis elegans* as a model system to assess *Candida glabrata*, *Candida nivariensis*, and *Candida bracarensis* virulence and antifungal efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e00824-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00824-20>

Jurado-Martín I, Marcos-Arias C, Tamayo E, Guridi A, de Groot PWJ, Quindós G, Eraso E. (2020) *Candida duobushaemulonii*: An old but unreported pathogen. *J Fungi* (Basel) 6:374. doi: <https://doi.org/10.3390/jof6040374>

Marcos-Arias C, Mateo E, Jurado-Martín I, Pena-Fernández N, Cantón E, Pemán J, Quindós G, Eraso E. (2020) Utility of two PCR-RFLP-based techniques for identification of *Candida parapsilosis* complex blood isolates. *Mycoses* 63:461-470. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13061>

Grupo de Investigación Biofactorías Fúngicas (FungalFact) Hacia el aprovechamiento de los hongos filamentosos a través de la biología sintética y la edición genética

JOSE F. MARCOS, SANDRA GARRIGUES, JUAN ANTONIO TAMAYO-RAMOS, PALOMA MANZANARES

Departamento de Biotecnología de Alimentos, Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA), 46980 Paterna (Valencia).

✉ jmarcos@iata.csic.es



Figura 1. El grupo Biofactorías Fúngicas del IATA-CSIC.

El grupo “Biofactorías Fúngicas” (FungalFact) (**Figura 1**) trabaja en el departamento de Biotecnología de Alimentos del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA), centro de Excelencia “Severo Ochoa” perteneciente al CSIC, y tiene su origen en el anterior grupo de péptidos bioactivos de interés agroalimentario, creado por Paloma Manzanares y Jose F. Marcos hace más de diez años. Somos expertos en biotecnología de hongos filamentosos y levaduras, microbiología de alimentos y en la identificación, producción y caracterización de enzimas, péptidos y proteínas bioactivos. Aplicamos técnicas microbiológicas, bioquímicas, biotecnológicas y de genética molecular junto con aproximaciones de biología celular y enfoques de genómica funcional y de sistemas.

Las líneas de investigación y capacidades del grupo FungalFact aparecen representa-

das en la **Figura 2**, y están dirigidas actualmente a tres objetivos interconectados que describimos a continuación, desde el más consolidado hasta los más recientes tras la incorporación de Sandra Garrigues y Juan Antonio Tamayo-Ramos.

Producción biotecnológica, caracterización y diseño racional de proteínas antifúngicas (AFPs)

Hay una necesidad urgente de nuevas moléculas antifúngicas para dar respuesta a la crisis de resistencia a fungicidas y la escasez de compuestos antifúngicos. La experiencia previa del grupo en la caracterización de péptidos antimicrobianos

frente a hongos y levaduras (Marcos *et al.*, 2008), ha sido clave para la identificación de nuevas proteínas antifúngicas (AFPs).

Las AFPs son proteínas catiónicas, pequeñas (unos 50 aminoácidos) y con 3 ó 4 puentes disulfuro que les confieren una estructura compacta, estable y resistente. Las primeras AFPs (AFP de *Aspergillus giganteus* y PAF de *Penicillium chrysogenum*) se descubrieron por su abundante secreción al medio de cultivo. Esto, unido a su carácter catiónico, facilita su purificación. Nuestro grupo contribuyó a descubrir que los hongos filamentosos tienen en sus genomas un número variable de genes que codifican proteínas del tipo AFP (Garrigues *et al.*, 2016). Sin embargo, la mayoría de estas proteínas no se habían podido caracterizar porque no se han encontrado las condiciones adecuadas para su producción.

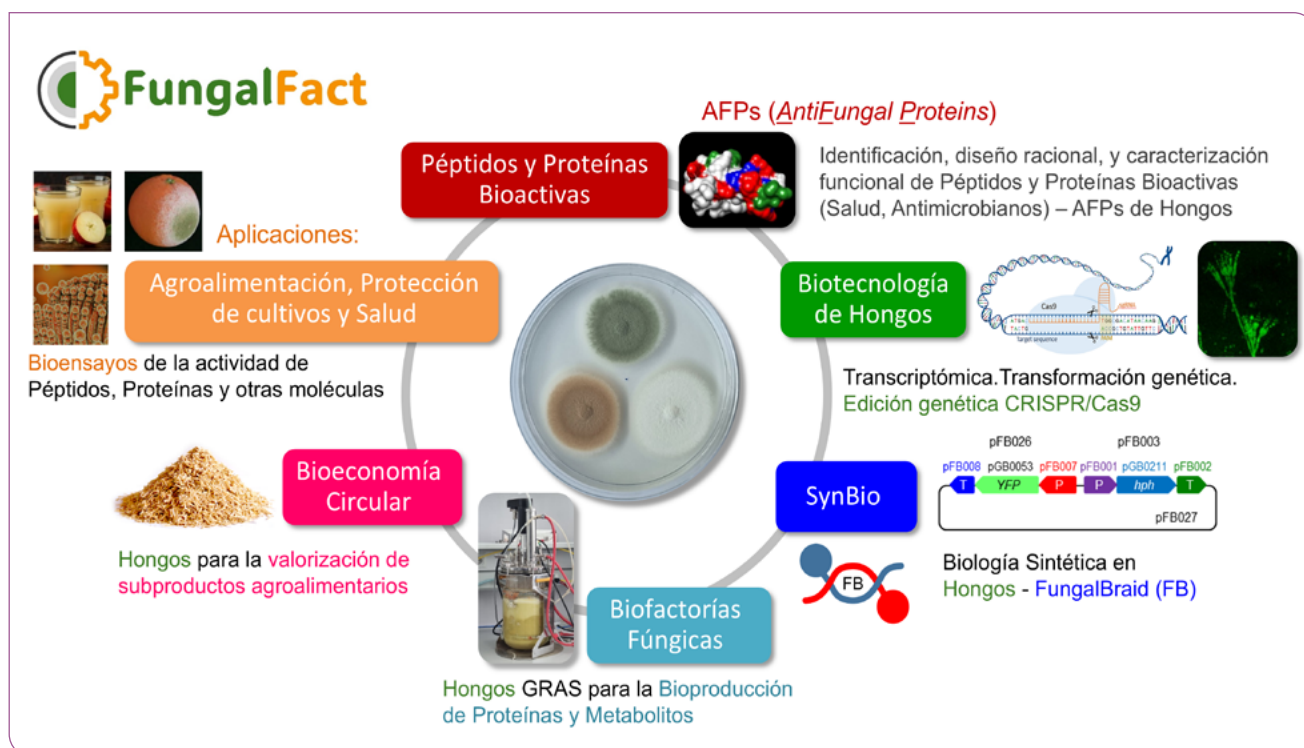


Figura 2. Las líneas de investigación y capacidades del grupo FungalFact.

En colaboración con la Dra. Florentine Marx (Medical University of Innsbruck, Austria) desarrollamos casetes de expresión que permiten la producción recombinante de AFPs en biofactorías fúngicas seguras (Sonderregger *et al.*, 2016). Esto nos ha permitido producir biotecnológicamente y caracterizar, entre otras, las tres AFPs de *Penicillium expansum* (PeAfpA, PeAfpB y PeAfpC) (Garrigues *et al.*, 2018) y la única de *Penicillium digitatum* (PdAfpB) (Garrigues *et al.*, 2017). Las AFPs tienen actividad antifúngica específica, preferentemente sobre hongos filamentosos, y no presentan toxicidad inespecífica frente a animales o plantas. PeAfpA de *P. expansum* o PdAfpB de *P. digitatum* controlan distintas enfermedades de plantas y postcosecha de frutos en bioensayos de inoculación controlada a escala de laboratorio (Garrigues *et al.*, 2018; Bugada *et al.*, 2025). PeAfpA es la AFP con mayor actividad antifúngica conocida y presenta actividad frente a levaduras, incluyendo patógenas de interés clínico (Giner-Llorca *et al.*, 2023b; Manzanares *et al.* 2024).

Uno de nuestros retos es la caracterización del mecanismo de acción antifúngico de diferentes AFPs mediante estudios transcriptómicos, generación de mutan-

tes y biología celular (Bugeda *et al.*, 2020; Giner-Llorca *et al.*, 2023b; Ropero-Pérez *et al.*, 2023; Giner-Llorca *et al.*, 2024). Hemos propuesto un modelo de acción en tres etapas (Bugeda *et al.*, 2020; Manzanares *et al.*, 2024): la interacción inicial de la AFP con la pared celular del hongo, su transporte hacia el interior celular (internalización), y la muerte celular. Para la unión a pared celular de PeAfpA y PdAfpB es necesaria una correcta manosiación de proteínas. En el caso de PdAfpB, la muerte intracelular presenta marcadores de muerte celular programada, incluida la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), mientras que PeAfpA no parece inducir una producción masiva de ROS.

Los datos indican que diferentes AFPs presentan potencia antifúngica, especificidad y mecanismos de acción diferenciados. Esto nos permite postular que podemos cambiar las propiedades de una AFP modificando su secuencia de aminoácidos mediante diseño racional, generando quimeras que no se encuentran en la naturaleza, pero que reúnen las mejores características de distintas AFPs. Hemos validado este concepto mejorando racionalmente PeAfpB y produciéndola en nuestras biofactorías seguras (Giner-Llorca *et al.*, 2023a).

Implementación de la edición genética y la biología sintética en hongos filamentosos

La importancia de los hongos filamentosos para la bioproducción industrial de proteínas y metabolitos es incuestionable. Sin embargo, el uso de herramientas de biología sintética y de edición genética sigue rezagado con respecto a otros organismos, limitando la investigación, el desarrollo de cepas y la identificación de antifúngicos. En colaboración con el grupo del Dr. Diego Orzáez (IBMCP, Valencia) hemos adaptado su sistema de biología sintética GoldenBraid, originalmente diseñado para plantas, a hongos filamentosos, desarrollando el sistema de clonaje modular FungalBraid (FB) (Hernanz-Koers *et al.*, 2018; Moreno-Giménez *et al.*, 2023). FB se basa en sistemas de clonaje Golden Gate, códigos universales de cuatro nucleótidos y transformación mediada por *Agrobacterium tumefaciens*, siendo interoperativo entre plantas y hongos. FB admite un número teóricamente ilimitado de unidades transcripcionales por evento de transformación, lo que posibilita la

inserción de rutas biosintéticas completas o la modulación individualizada de la expresión múltiple de genes mediante promotores sintéticos. Esta tecnología ha permitido, entre otras aplicaciones, obtener biofactorías productoras de AFPs naturales y quiméricas (Giner-Llorca *et al.*, 2023a).

Adicionalmente, somos pioneros en España en la edición genética de hongos filamentosos del género *Penicillium* (Garrigues *et al.*, 2022). Utilizamos plásmidos no integrativos que contienen toda la maquinaria para la edición mediada por CRISPR/Cas9 y que se pueden eliminar, convirtiéndolo en un sistema reciclable que permite la reutilización de los marcadores de selección en nuevas ediciones.

Biofactorías fúngicas para la valorización de residuos agroalimentarios

Otro de nuestros objetivos es el desarrollo de biofactorías fúngicas seguras, eficientes y sostenibles que puedan crecer sobre residuos agroalimentarios, convirtiéndolos en productos de alto valor añadido dentro de una estrategia de economía circular. Actualmente, trabajamos en la valorización del salvado de arroz para la producción sostenible de cócteles enzimáticos de interés industrial (Yélamos *et al.*, 2025) y de AFPs. También trabajamos en la valorización de residuos de industrias frutícolas para la producción de antioxidantes a partir de levaduras.

La combinación de herramientas avanzadas de biología sintética y edición genética nos permitirá mejorar la eficiencia de estos procesos, optimizando el rendimiento y la funcionalidad de las cepas fúngicas empleadas para la bioproducción de moléculas de interés agroalimentario e industrial.

Referencias

Bugeda A, Garrigues S, Gandía M, Manzanares P, Marcos JF y Coca M (2020). The antifungal protein AfpB induces

regulated cell death in its parental fungus *Penicillium digitatum*. *mSphere* 5:15.

Bugeda A, Shi X, Castillo L, Marcos JF, Manzanares P, López-Moya JJ y Coca M (2025). High yield production of the antifungal proteins PeAfpA and PdAfpB by vacuole targeting in a TMV-based expression vector. *Plant Biotechnol J* (en prensa)

Garrigues S, Gandía M y Marcos JF (2016). Occurrence and function of fungal antifungal proteins: a case study of the citrus postharvest pathogen *Penicillium digitatum*. *Appl Microbiol Biotech* 100:2243-2256.

Garrigues S, Gandía M, Popa C, Borics A, Marx F, Coca M, Marcos JF y Manzanares P (2017). Efficient production and characterization of the novel and highly active antifungal protein AfpB from *Penicillium digitatum*. *Sci Rep* 7:14663.

Garrigues S, Gandía M, Castillo L, Coca M, Marx F, Marcos JF y Manzanares P (2018). Three antifungal proteins from *Penicillium expansum*: Different patterns of production and antifungal activity. *Front Microbiol* 9:2370.

Garrigues S, Manzanares P y Marcos JF (2022). Application of recyclable CRISPR/Cas9 tools for targeted genome editing in the postharvest pathogenic fungi *Penicillium digitatum* and *Penicillium expansum*. *Curr Genet* 68:515-529.

Giner-Llorca M, Gallego del Sol F, Marcos JF, Marina A y Manzanares P (2023a). Rationally designed antifungal protein chimeras reveal new insights into structure-activity relationship. *Int J Biol Macromol* 225:135-148.

Giner-Llorca M, Locascio A, Del Real JA, Marcos JF y Manzanares P (2023b). Novel findings about the mode of action of the antifungal protein PeAfpA against *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Microbiol Biotech* 107:6811-6829.

Giner-Llorca M, Roper-Pérez C, Garrigues S, Thomson DD, Bignell EM, Manzanares P y Marcos JF (2024). Dynamics of interaction and internalisation of the antifungal protein PeAfpA into *Penicillium*

digitatum morphotypes. *Int J Biol Macromol* 282:136980.

Hernanz-Koers M, Gandía M, Garrigues S, Manzanares P, Yenush L, Orzaez D y Marcos JF (2018). FungalBraid: A GoldenBraid-based modular cloning platform for the assembly and exchange of DNA elements tailored to fungal synthetic biology. *Fungal Genet Biol* 116:51-61.

Manzanares P, Giner-Llorca M, Marcos JF y Garrigues S (2024). Fighting pathogenic yeasts with plant defensins and anti-fungal proteins from fungi. *Appl Microbiol Biotech* 108:277.

Marcos JF, Muñoz A, Pérez-Payá E, Misra S y López-García B (2008). Identification and rational design of novel antimicrobial peptides for plant protection. *Annu Rev Phytopathol* 46:273-301.

Moreno-Giménez E, Gandía M, Sáez Z, Manzanares P, Yenush L, Orzáez D, Marcos JF y Garrigues S (2023). FungalBraid 2.0: expanding the synthetic biology toolbox for the biotechnological exploitation of filamentous fungi. *Front Bioeng Biotechnol* 11:1222812.

Roper-Pérez C, Bolós B, Giner-Llorca M, Locascio A, Garrigues S, Gandía M, Manzanares P y Marcos JF (2023). Transcriptomic profile of *Penicillium digitatum* reveals novel aspects of the mode of action of the antifungal protein AfpB. *Microbiol Spectr* 11:e0484622.

Sonderegger C, Galgóczy L, Garrigues S, Fizil Á, Borics A, Manzanares P, Hegedüs N, Huber A, Marcos JF, Batta G y Marx F (2016). A *Penicillium chrysogenum*-based expression system for the production of small, cysteine-rich antifungal proteins for structural and functional analyses. *Microb Cell Fact* 15:192.

Yélamos AM, Marcos JF, Manzanares P y Garrigues S (2025). Harnessing filamentous fungi for enzyme cocktail production through rice bran bioprocessing. *J Fungi* 11:106.

.....

Grupo de Micología y Microbiología Ambiental (MicroAmb)

J. GENÉ, A.M. STCHIGEL, D. GARCÍA, J. CAPILLA, M SANCHIS, A FERNÁNDEZ-BRAVO, I PUJOL, MJ FIGUERAS Y J. CANO

Unitat de Micologia i Microbiologia Ambiental, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) i Institut Universitari de Recerca en Sostenibilitat, Canvi Climàtic i Transició Energètica (IU-RESCAT), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona.

✉ josepa.gene@urv.cat | jose.cano@urv.cat



Miembros del grupo.

El grupo de Micología y Microbiología Ambiental de Reus se creó hacia los años 80, bajo la dirección del Prof. Josep Guarro Artigas, como Unidad de Micología. A lo largo de los años, la incorporación de nuevos investigadores y líneas de trabajo, tanto en micología como en bacteriología, permitió la consolidación de un equipo multidisciplinar, integrado principalmente por biólogos, microbiólogos y biotecnólogos. Este equipo se ha centrado tanto en la investigación básica de hongos y bacterias, como en aspectos clínicos y medioambientales, lo que ha motivado su actual denominación. El grupo posee una sólida experiencia en técnicas de aislamiento de hongos y bacterias a partir de diversos sustratos, análisis macro/microscópicos y moleculares, incluyendo secuenciación y filogenia para la identificación y caracterización de dichos microorganismos. Asimismo, lleva a cabo estudios genómicos, diagnóstico avanzado de infecciones

bacterianas y fúngicas, análisis de mecanismos de patogenicidad y desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras orientadas al tratamiento de infecciones oportunistas en humanos. Está liderado por Josepa Gené y Josep Cano y cuenta con el soporte inestimable de la Prof.^a M.J. Figueras, así como del resto de firmantes del artículo. No podemos dejar de destacar a quienes constituyen el pilar fundamental de nuestra investigación actual: nuestros estudiantes de doctorado —D. Guerra, A. Sastoque, A. Granados, Y. Ahmiane, M. Barnés, R. Montllor, E. Monzón, M. Restrepo, L. Camuña, G. Recio, M. Balanza, E. Leiva, A. Mato, R. Vázquez y M.P. Ulloa—, así como nuestras técnicas de investigación —N. Pilas y C. Sanmartí—. La mayoría de sus integrantes forman parte del grupo de investigación consolidado de la *Generalitat de Catalunya* (2021-SGR 160), cuyas líneas de investigación en hongos filamentosos se comentan a continuación.

Diversidad fúngica

El grupo destaca por su trayectoria en el estudio de la biodiversidad y taxonomía de ascomicetes procedentes de diversos sustratos; prueba de ello lo constituyen los más de 600 artículos publicados en revistas científicas de ámbito nacional e internacional, muchas de ellas de alto impacto. Inicialmente, los estudios se basaban en el análisis morfológico de cepas problema y su comparación con material de herbario o cultivos de cepas tipo o de referencia procedentes de colecciones fúngicas de todo el mundo. Pero la incorporación de herramientas moleculares ha permitido analizar la diversidad fúngica con mayor precisión. Estos avances han revelado que especies morfológicamente similares pueden pertenecer a grupos filogenéticos muy distintos, lo que nos conduce a reevaluar especies, redefinir su clasificación e, incluso, delimitar nuevos linajes en el Reino de

los Hongos. Sin embargo, su biodiversidad sigue siendo en gran parte desconocida. Por ello, uno de nuestros objetivos básicos sigue siendo la detección, aislamiento y caracterización de hongos filamentosos microscópicos procedentes principalmente de áreas o sustratos inexplorados, los cuales constituyen no sólo un reservorio de hongos desconocidos, sino también de cepas de especies de interés clínico, industrial o biotecnológico. En esta última década, hemos descrito y publicado más de 200 nuevos taxones para la ciencia y un buen número de estos proceden de sustratos asociados a ambientes extremos, tanto terrestres como acuáticos, entre los que podemos mencionar lagunas salobres, sedimentos fluviales y marinos, etc. Cabe destacar que, desde hace años, colaboramos con la Dra. Marín-Felix (*Helmholtz Centre for Infection Research*, Alemania) en la detección de moléculas producidas por nuevas especies y, más recientemente, hemos iniciado una colaboración con la Fundación Medina (Granada) para determinar perfiles moleculares que permitan distinguir linajes en ascomicetes marinos.

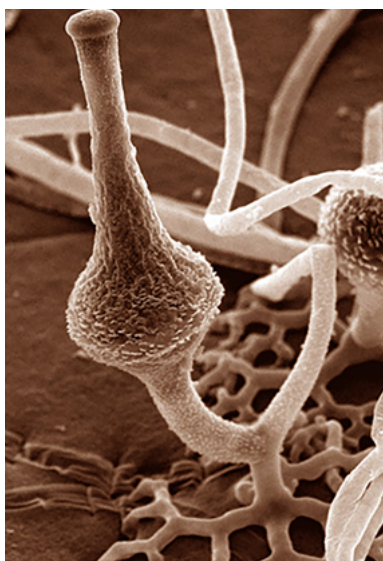
Un valor añadido de nuestro trabajo es el depósito de cepas —incluidas especies raras o nunca antes cultivadas— en colecciones públicas. Esto no solo contribuye a la conservación del patrimonio biológico, sino que también pone a disposición de la comunidad científica recursos valiosos con potencial interés en diversos campos.

Micología médica

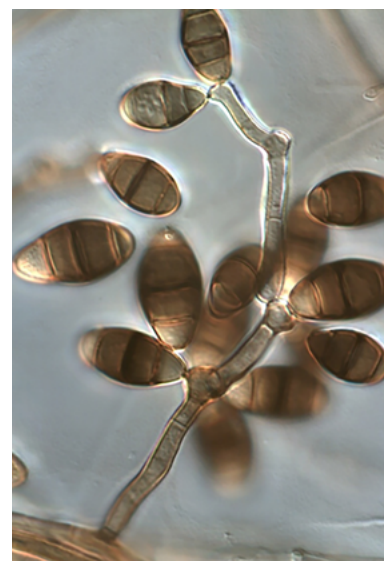
Nuestro grupo lleva años centrando en el estudio de los hongos patógenos humanos. Una prueba destacada de ello es nuestra publicación *Atlas of Clinical Fungi*, elaborada en colaboración con el Prof. S. de Hoog de Holanda. Desde su primera edición de 1995 hasta la cuarta publicada en 2020, esta obra ha acumulado más de 4.200 citas, consolidándose como un referente en micología clínica. Sin embargo, nuestro trabajo en este ámbito no se limita a la caracterización de patógenos fúngicos, sino que también abarca el estudio de su patogenicidad, entre otros aspectos.

➤ Caracterización de patógenos fúngicos

Nuestro laboratorio actualmente se considera un centro de referencia para



Saksenaia vasiformis.



Curvularia brachyspora.

identificación de hongos clínicos y particularmente aquellos con dificultades para crecer y/o ser reconocidos a través de sus estructuras esporulantes. Continuamente recibimos cepas clínicas de todo el mundo para su caracterización, lo que nos brinda la oportunidad de trabajar con especialistas de diferentes centros relevantes como el Instituto Pasteur (París), el Instituto Westerdijk de Biodiversidad Fúngica (Holanda) o el Laboratorio de Ensayos Fúngicos de la Universidad de Texas (EE. UU). Todas estas colaboraciones nos dan la oportunidad de conocer grupos fúngicos que requieren de estudios exhaustivos debido, por ejemplo, a su impacto en la población inmunocomprometida. Mediante la aplicación de técnicas cultivo-dependientes y el análisis de secuencias génicas, hemos caracterizado numerosos hongos clínicos, algunos de ellos de impacto para la salud humana como las especies de *Scedosporium* o *Sporothrix brasiliensis*. Este último se ha convertido en un problema de salud pública en América Latina debido a su rápida transmisión y a las graves lesiones cutáneas que provoca en gatos y humanos. Por tanto, nuestra labor va más allá de la identificación de cepas, e incluye la caracterización y delimitación de especies de interés clínico, que a menudo sirven de base para estudios de otros grupos de investigación en micología médica. Pero también investigamos aspectos clínicos de los hongos patógenos, los cuales se resumen a continuación.

➤ Patogenicidad y estrategias terapéuticas

Las infecciones fúngicas siguen siendo un problema creciente en pacientes susceptibles, agravadas por la rápida adquisición de resistencias a los antifúngicos de los aislados. En 2022, la OMS incluyó por primera vez especies fúngicas en su lista de patógenos prioritarios, reconociendo así la problemática de las infecciones fúngicas. El conocimiento de la biología de estas especies, sus mecanismos de virulencia y el desarrollo de nuevas terapias son fundamentales para abordar este desafío.

Desde hace unos años nuestro grupo lleva a cabo diversos proyectos orientados a la identificación de factores de virulencia en hongos filamentosos, mecanismos de resistencia y ensayos de terapias antifúngicas, incluyendo nuevos fármacos, nuevas formulaciones y extractos naturales. Nuestra experiencia en la modelización de infecciones fúngicas en cultivos celulares y ratones ha permitido identificar factores de virulencia en hongos como *Scedosporium*, *Lomentospora*, *Phialophora* o *Fusarium*, así como la capacidad patogénica de nuevas especies aisladas del ambiente. Actualmente colaboramos con el grupo del Prof. Garre (Universidad de Murcia) en el estudio de la biología de mucorales como *Mucor* o *Rhizopus*, logrando avances en la identificación de genes relacionados con la virulencia, la resistencia a antifúngicos y

el control de la esporulación inducida por la luz o por endosimbiontes bacterianos del género *Mycetohabitans*. Paralelamente, trabajamos con la Prof.^a Giraud (*Université d'Angers*, Francia) para profundizar en el conocimiento de la biología y patogenidad de las levaduras negras; y también con el Dr. Carmona (*Graz University*, Austria) en el desarrollo de combinaciones de flavonoides antifúngicos con fármacos azólicos.

Más recientemente, hemos iniciado investigaciones sobre la respuesta inmunitaria a las infecciones fúngicas y sobre las infecciones polimicrobianas que implican interacciones entre distintos patógenos. Estos estudios nos permiten comprender mejor los mecanismos de evasión inmune y cómo las infecciones mixtas influyen en la gravedad de la enfermedad y en la eficacia de los tratamientos.

Micología en agricultura regenerativa

Una parte significativa de la agricultura ecológica en España corresponde a cultivos permanentes, entre los que destaca el viñedo. Gracias a una estrecha colaboración con productores vitícolas de nuestro territorio, hemos desarrollado investigaciones sobre el papel de los hongos, tanto levaduriformes como filamentosos, en suelos de viñedos, así como los presentes en las bodegas y tapones de corcho, demostrando en estos últimos su implicación en la alteración de vinos espumosos. Hemos investigado los hongos del suelo y de la rizosfera de viñedos, evaluando el manejo ecológico-regenerativo y convencional mediante métodos diversos. A través de análisis metabarcodados de secuencias ambientales obtenidas con la tecnología BeCrop® (BiomeMarkers), hemos podido identificar la diversidad microbiana y prever riesgos por patógenos presentes en el suelo. Hemos colaborado en la identificación de hongos fitopatógenos asociados con la muerte súbita y el decaimiento progresivo de vides pertenecientes a distintas D.O. de la Comunidad Autónoma de Murcia. Actualmente, estamos desarrollando el proyecto Malfuvi, cuyos objetivos principales son la identificación de los hongos implicados en enfermedades criptogámicas de la madera de la vid y el análisis de suelos de parcelas afectadas por dichas enfermedades, comparándolas con parcelas en buen estado sanitario y productivo. Se están aislando bacterias y hongos autóctonos de suelo, rizosfera y de raíces de plan-

tas sanas, y evaluando su potencial como agentes de biocontrol frente a los hongos fitopatógenos previamente detectados en vides enfermas. Este proyecto se enmarca dentro de los Grupos Operativos de la *Generalitat de Catalunya* (convocatoria 2023) y cuenta con un consorcio interdisciplinario integrado por diversas entidades.

Publicaciones (2023-2024)

Abadías-Granado I, Gómez-Mateo MC, Stchigel AM, López C. 2023. Chromoblastomycosis due to *Cladophialophora imunda*: an emerging pathogen in immunocompromised patients? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 41(1):51-53.

Charria-Girón E, Stchigel AM, Čmoková A, Kolařík M, Surup F, Marin-Felix Y. 2023. *Amesia hispanica* sp. nov., producer of the antifungal class of antibiotics dactylfungins. *J Fungi* 9(4): 463.

Granados-Casas, A. O., Sastoque, A. P., Stchigel, A. M., Fernández-Bravo, A., & Cano-Lira, J. F. 2023. Hybrid de novo whole-genome assembly, annotation, and identification of secondary metabolite gene clusters in the ex-type strain of *Chrysosporium keratinophilum*. *J Fungi* 9(4): 389.

Guerra-Mateo D, Gené J, Baulin V, Cano-Lira JF. 2023. Phylogeny and taxonomy of the genus *Amphichorda* (Bionectriaceae): An update on *Beauveria*-like strains and description of a novel species from marine sediments. *Diversity* 15(7):795.

Hyde KD, Abdel-Wahab MA, Abdollahzadeh J, et al. 2023. Global consortium for the classification of fungi and fungus-like taxa. *Mycosphere* 14(1): 1960-2012.

Iturrieta-González I, Gené J. 2023. *Alternaria muriformis* sp. nov., a new species in section *Chalastospora* in Spain. *Diversity* 15(5): 606.

Madrid H, Gené J, Quijada L, Cantillo T, Gacitúa R, Valdés J, Sánchez C, Prenafeta FX, Wijayawardene N, Silva V, Godoy P. 2023. *Exophiala atacamensis* sp. nov., and *E. crusticola* from the Atacama Desert, northern Chile. *Sydowia*. 75: 181-192.

Pérez-Cantero A, Martín-Vicente A, Guarro J, Fortwendel JR, Capilla J. 2023. Analysis of the cyp51 genes contribution to azole resistance in *Aspergillus* section *Nigri* with the CRISPR-Cas9 technique. *Antimicrob Agents Chemother* 65(5): e01996-20.

Stchigel AM, Cano-Lira JF, Pintos-Amen-gual Á. 2023. A new endophytic species of *Microthecium* (Melanosporales, Sordariomycetes, Pezizomycotina, Ascomycota) from Mallorca (Balearic Islands, Spain). *Rev Iber Micol* 40(4): 45-50.

Tahiri G, Lax C, Cánovas-Márquez JT, Carrillo-Marín P, Sanchis M, Navarro E, Garre V, Nicolás FE. 2023. *Mucorales* and mucormycosis: recent insights and future prospects. *J Fungi* 9(3): 335.

Torres-García D, García D, Réblová M, Jurjević Ž, Hubka V, Gené J. 2023. Diversity and novel lineages of black yeasts in *Chaetothyriales* from freshwater sediments in Spain. *Persoonia* 51:194-228.

Torres-García D, Gené J, García D, Cano-Lira JF. 2023. Insights into some onygenalean fungi from freshwater sediments in Spain and description of novel taxa. *J Fungi* 9(12): 1129.

Barnés-Guirado M, Stchigel AM y Cano-Lira JF. 2024. A new genus of the *Microascaceae* (Ascomycota) family from a hypersaline lagoon in Spain and the delimitation of the genus *Wardomyces*. *J Fungi* 10(4): 236.

Bhunjun CS, Chen YJ, Phukhamsakda C, et al. (2024). What are the 100 most cited fungal genera? *Stud Mycol* 108:1-411.

Granados-Casas AO, Fernández-Bravo A., Stchigel AM, & Cano-Lira JF. 2024. Genomic sequencing and functional analysis of the ex-type strain of *Malbranchea zuffiana*. *J Fungi* 10(9): 600.

Guerra-Mateo D, Cano-Lira JF, Fernández-Bravo A, Gené J. 2024. Sunken riches: ascomycete diversity in the western Mediterranean coast through direct plating and flocculation, and description of four new taxa. *J Fungi* 10(4): 281.

Harms K, Charria-Girón E, Stchigel AM, Marin-Felix Y, Surup F. 2024. Reaping the chemical diversity of *Morinagamycetes vermicularis* using feature-based molecular networking. *J Nat* 87(9): 2335-2342.

Manawasinghe IS, Hyde KD, Wanasin-ghe DN et al. 2024. Fungal diversity notes 1818-1918: taxonomic and phylogenetic contributions on genera and species of fungi. *Fungal Diversity* 130: 1-261.

Sáenz V, Lizcano-Salas AF, Gené J, Celis-Ramírez AM. 2024. *Fusarium* and *Neocosmospora*: fungal priority pathogens in laboratory diagnosis. *Crit Rev Microbiol* 1: 1-14.

Sastoque AP, Cano-Lira JF, Stchigel AM. 2024. Diversity of rock-inhabiting fungi in Tarragona province, Spain. *J Fungi* 10(3): 170.

Grupo de investigación de la Universidad Miguel Hernández y el Instituto de investigación Sanitaria ISABIAL de Alicante

Micología Médica en Biomedicina Aplicada

MARÍA FRANCISCA COLOM; ESTHER SÁEZ; MARIBEL NAVARRO; NOELIA GÓMEZ; MANUEL SÁNCHEZ Y CONSUELO FERRER

Departamento de Producción Vegetal y Microbiología. Universidad Miguel Hernández Grupo de investigación en Biomedicina Aplicada del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

✉ colom@umh.es



Grupo de investigación en Micología Médica. De izquierda a derecha: Maribel Navarro, Esther Sáez, Noelia Gómez, Consuelo Ferrer, Kika Colom y Manuel Sánchez.

Historia del grupo

Nuestra actividad se inició en los años 80, en el departamento de microbiología de la Universidad de Alicante, con trabajos relacionados con la salud humana y el medioambiente, con el estudio de entornos de interés turístico como las playas de nuestra provincia, y su posible contaminación fúngica como riesgo de adquisición de micosis humanas superficiales. A continuación, las líneas más importantes en micología médica desarrolladas por el grupo han sido las correspondientes al estudio de la epidemiología y ecología de las especies patógenas de *Cryptococcus* (desde 1993-actualidad); el desarrollo de herramientas moleculares para la detec-

ción rápida de hongos en muestras clínicas (2000-2011) y más recientemente, el estudio del microbioma fúngico de la vía aérea inferior (desde 2016) y la micología aplicada a cooperación internacional con estudio de micosis consideradas Enfermedades Tropicales Desatendidas (desde 2019). El detalle de los logros principales de cada línea se comenta a continuación:

➤ Epidemiología y ecología de los complejos de especies *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*

Esta línea comenzó cuando la criptococosis se hizo muy prevalente entre los infec-

tados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), considerándose una de las enfermedades reveladoras de SIDA. En estos enfermos producía una meningoencefalitis que con frecuencia suponía la causa de muerte de los pacientes. Considerado un patógeno que se adquiere por inhalación desde el ambiente, enseguida centró nuestro interés. Las aportaciones más destacables del grupo fueron las relacionadas con el descubrimiento de potenciales fuentes ambientales de infección, con la descripción de un nicho ecológico mediterráneo para *C. gattii* en árboles autóctonos como el algarrobo y para ambos complejos de especies en olivos, algarrobos y otros (Colom MF, 2012). La correcta identificación de especies y subespecies nos convirtió en

el laboratorio de referencia para tipado de *Cryptococcus* en nuestro país. Describimos el primer caso autóctono de criptococosis humana por *C. gattii* en España (Colom MF, 2005) y la enfermedad criptocócica en animales como los hurones (Morera N, *et al.*, 2014), y en aves exóticas (Silva C. *et al.*, 2021), detectadas en España y Portugal y producidas por especies y genotipos no descritos en nuestra zona. Desde el año 1998 formamos parte del grupo de trabajo europeo de epidemiología de la criptococosis (*ECMM cryptococcus working group*) y más adelante, del grupo internacional de la ISHAM (*International Society of Human and Animal Mycology*). Esta colaboración nos permitió aportar datos epidemiológicos globales, entre los que destaca la distribución de especies y subespecies en la cuenca mediterránea con la peculiar prevalencia en este entorno de *C. deneoformans* (Cogliati *et al.*, 2017).

► Detección de patógenos fúngicos mediante herramientas moleculares

Esta línea de investigación surgió de una colaboración con la empresa Vissum (Instituto Oftalmológico de Alicante), donde el diagnóstico rápido de infecciones oculares era fundamental para preservar la visión. Nacida como respuesta a una necesidad clínica urgente, esta iniciativa adquirió especial relevancia en un momento en que el diagnóstico molecular estaba en sus inicios y existían escasos precedentes en la literatura. Los resultados de esta colaboración fueron altamente productivos: se publicaron varios artículos científicos y siete capítulos de libro (Ferrer *et al.*, 2001). Estos trabajos sentaron las bases para consolidar el uso de técnicas moleculares en el diagnóstico microbiológico, en una época anterior a la disponibilidad de sistemas comerciales. Destacaron no solo por mejorar la sensibilidad y la rapidez diagnóstica, sino también por permitir la identificación a nivel de especie, esencial en hongos de difícil clasificación mediante métodos tradicionales (Ferrer *et al.* 2003) e incluso de especies no descritas hasta la fecha (Ferrer *et al.*, 2009).

► Estudio del microbioma fúngico de la vía aérea inferior

El estudio de fuentes ambientales de patógenos que se adquieren por inha-

lación, unido a la incipiente idea de que la vía aérea inferior humana no era un entorno estéril, como se creía hasta el momento, despertó nuestro interés por explorar la presencia de hongos en este entorno. Para ello se inició un proyecto de estudio de microbioma fúngico en muestras de Lavado Bronquioalveolar (LBA) de pacientes en los que no hubiera causa aparente de disbiosis (sin tratamiento antimicrobiano, ni enfermedad infecciosa, ni depresión inmunológica). En esta línea se han desarrollado dos tesis doctorales, en las que se describe el micobioma de pacientes con y sin cáncer de pulmón, y la relación entre los hongos presentes en pulmón, y los que detectamos en el polvo doméstico (Rubio-Portillo E, *et al.*, 2020). El estudio nos ha permitido describir la presencia de *Pneumocystis jirovecii* en individuos inmunocompetentes (Galvez B. *et al.*, 2025) y la expresión de macrófagos alveolares en distintos tipos de cáncer de pulmón (Esteban V. *et al.*, 2024) así como la relación entre las levaduras lipofílicas detectadas con frecuencia en el LBA, y los lípidos del surfactante (Esteban V. *et al.*, 2024).

► Micología aplicada a cooperación internacional: estudio de micosis consideradas Enfermedades Tropicales Desatendidas. Micetoma

Desde el año 2019 hemos incorporado la cooperación sanitaria a nuestra actividad y cada año colaboramos en las campañas de la ONG Cirugía en Turkana en el Noroeste de Kenia, en el Condado de Turkana. Nuestro papel allí se centra fundamentalmente en el estudio de la enfermedad fúngica denominada micetoma. Esta tiene un complicado manejo y en muchos casos la amputación del miembro afectado era la única solución viable. El estudio de esta patología y sus condiciones en el entorno de Turkana nos está permitiendo mejorar el conocimiento epidemiológico (Colom MF, *et al.*, 2023) y preparar nuevas opciones terapéuticas para mejora del tratamiento (Missol A. *et al.*, 2025). Formamos parte del *Global Mycetoma Working Group* vinculado a la OMS, con quienes compartimos información, datos, ensayos y retos. El estudio contempla, además del micetoma, otras patologías declaradas por la OMS como Enfermedades Tropicales Desatendidas (WHO, NTDs).

► Perspectivas futuras

Además de la continuidad de las líneas comentadas, se está trabajando en el estudio de la presencia de hongos en aerosoles exhalados por pacientes y a los que está expuesto el personal sanitario de determinados servicios o implicado en determinadas exploraciones. Continuamos con el estudio de micosis en África, y como perspectiva más novedosa, iniciamos una nueva línea por la muy reciente incorporación al grupo de María Isabel Navarro, procedente de la Duke University de EEUU, donde ha llevado a cabo una prestigiosa línea de investigación en hongos mucorales y en el estudio de resistencias a antifúngicos por mecanismos epigenéticos (Navarro-Mendoza MI *et al.*, 2024). Los hongos mucorales son patógenos emergentes que producen infecciones con alta tasa de mortalidad para las cuales hay una falta de tratamientos efectivos por la resistencia de estos hongos a los antifúngicos comunes. La línea de investigación se dirige a la caracterización de las resistencias a antifúngicos en estos hongos.

Bibliografía

- Cogliati M, Puccianti E, Montagna MT, Donno AD, Susever S, Ergin C, (+31 autores); Colom MF. (2017). Fundamental niche prediction of the yeast pathogens *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Europe. *Environ Microbiol*. 19: 4318-4325. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13915>
- Colom MF; S. Frasés; C. Ferrer; A. Jover; M. Andreu; S. Reus; M. Sánchez y JM Torres. (2005). First human cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* variety *gattii* in Spain. *J Clin Microbiol* 43: 3548-50. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3548-3550.2005>
- Colom MF, Hagen F, Gonzalez A, Mellado A, Morera N, Linares C, García D.F., Peñataro JS, Boekhout T, Sánchez M. (2012). *Ceratonia siliqua* (Carob) trees as natural habitat and source of infection by *Cryptococcus gattii* in the Mediterranean environment. *Med Mycol* 50(1):67-73. doi: <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.574239>
- Colom MF, Ferrer C, Ekai JL, Ferrández D, Ramírez L, Gómez N; Leting S; Hernández C. (2023). First report on mycetoma in Turkana County - North-

- western Kenya. PLoS Negl Trop Dis 17(8):e0011327. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011327>
- Esteban V, Javaloyes J, Martínez S, Sancho-Chust JN, Gálvez B, Chiner E, Ferrer C, Colom MF.** (2024). Alveolar macrophage expression differs according to lung cancer subtype. Arch Bronconeumol 60: 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023>
- Esteban V, Gilabert P, Gálvez B, Chiner E, Ferrer C, Colom MF.** (2024). Affinity of *Malassezia* and other yeasts to pulmonary lipids. Mycopathologia 190, 1. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00910-w>
- Ferrer C, Colom F, Frasés S, Mulet E, Abad JL, Alió JL.** (2001). Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8 S ribosomal DNA typing in ocular infections. J Clin Microbiol. 39(8): 2873-9. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.39.8.2873-2879.2001>
- Ferrer C, Montero J, Alió JL, Abad JL, Ruiz-Moreno JM, Colom F.** (2003). Rapid molecular diagnosis of posttraumatic keratitis and endophthalmitis caused by *Alternaria infectoria*. J Clin Microbiol. 41(7):3358-60. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.7.3358-3360.2003>
- Ferrer C, Pérez-Santonja JJ, Rodríguez AE, Colom MF, Gené J, Alió JL, Verkley GJM.** (2009). New *Pyrenochaeta* Species Causing Keratitis. J Clin Microbiol. 47(5):1596-8. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01912-08>
- Gálvez B, Ferrer C, Esteban V, Sancho-Chust JN, Amat B, Chiner E, Colom MF.** (2025). *Pneumocystis jirovecii* in the lower respiratory tract of immunocompetent individuals. Rev Iberoam Micol. 41: 51-57 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2024.10.002>
- Misol A, Sáez E, Colom MF, Darder M, Aranda P.** (2025). Amphotericin B intercalated in layered clays as effective antifungal systems against eumycetoma causative agents. Adv Healthc Mater. Enviado Marzo 2025.
- Morera N, Hagen F, Juan-Sallés C, Artigas C, Patricio R, Serra JI, Colom MF.** (2014). *Ferrets as sentinels of the presence of pathogenic Cryptococcus species in the Mediterranean environment.* Mycopathologia 178: 145-151. DOI <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9773-1>
- Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Parker J, Xu Z, Kelly S, Heitman J.** (2024). Alternative ergosterol biosynthetic pathways confer antifungal drug resistance in the human pathogens within the *Mucor* species complex. mBio. <https://doi.org/10.1128/mbio.01661-24>
- Silva C; Juan-Sallés C; Mendes J; Mendes A; Ruivo M; Abad J; Hagen F; Colom MF.** (2021). *Cryptococcus bacillisporus* causing cryptococcoma of the beak of an African grey parrot (*Psittacus erithacus*) in Portugal. Med Mycol Case Rep. 2021; 34: 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.08.006>
- Rubio-Portillo E, Orts D, Llorca E, Fernández C, Antón J, Ferrer C, Gálvez B, Esteban V, Revelles E, Pérez-Martín C, Gómez-Imbernón E, Adsuar J, Piqueras P, Amat B, Franco J, Colom MF.** (2020). The domestic environment and the lung mycobiome. Microorganisms 2020, 8(11), 1717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111717>
-

Señalización celular y metabolismo del hierro en *Saccharomyces cerevisiae*

M^a ANGELES DE LA TORRE RUIZ Y NURIA PUJOL CARRIÓN.

Dept. Ciencias Médicas Básicas-IRBLleida. Biomedicina I. Universidad de Lleida.

✉ mariaangeles.delatorre@udl.cat



Miembros del grupo en la foto, de izquierda a derecha: Bronagh Clooney, M^a Angeles de la Torre, Marta Carrillo, Nuria Pujol y David Argilés.

Nuestro grupo tiene una larga trayectoria en el estudio de diversos mecanismos celulares relacionados con la señalización celular, concretamente en relación con la respuesta a estrés ambiental: oxidativo y nutricional, con el envejecimiento celular a través del estudio de la extensión cronológica de la vida y con el metabolismo del hierro en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

En los últimos años nos hemos interesado por:

- Los mecanismos de señalización que regulan la autofagia, dependientes del metabolismo del hierro y de la glucosa utilizando el modelo *Saccharomyces cerevisiae*.

- Caracterización de nuevas funciones en proteínas humanas y vegetales de interés que están relacionadas con el metabolismo del hierro, mediante la humanización o la expresión heteróloga en la levadura.

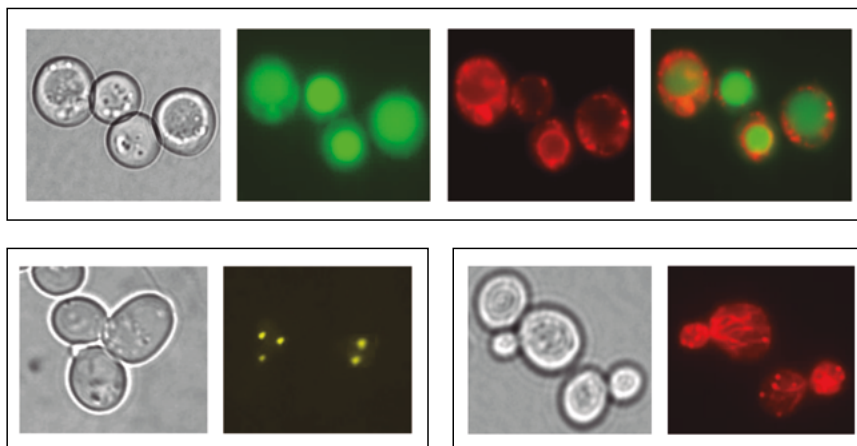
- Desarrollo de una línea de transferencia e innovación orientada a paliar el déficit de hierro en pacientes aquejados de anemia ferropénica de una manera segura, no inflamatoria y sostenible.

Señalización celular y metabolismo del hierro

El hierro es un metal esencial que interviene en diversos procesos biológicos comunes a todas las células eucariotas. La producción de ATP, la respiración mitocondrial, la síntesis y reparación del ADN y, en general, el crecimiento celular son funciones celulares que requieren hierro. En *Saccharomyces cerevisiae*, el hierro se almacena en vacuolas y mitocondrias; una parte del hierro libre en forma de Fe³⁺ puede provocar estrés oxidativo, daño en el DNA y en diversas estructuras celu-

lares. En *S. cerevisiae* todos los genes que participan en el metabolismo del hierro se denominan “regulón del hierro” que está bajo la estrecha supervisión de los factores de transcripción Aft1/Aft2. Aft1 se transloca en el núcleo cuando el hierro es limitante. La función transcripcional de Aft1 está regulada por las dos glutaredoxinas monotiolicas redundantes, Grx3 y Grx4, que participan en la exportación de Aft1 desde el núcleo al citoplasma (nuestras publicaciones anteriores).

Nuestros estudios recientes (Pujol-Carrion *et al.*, 2021) demostraron que la vía de integridad celular PKC1-MAPK interviene en la correcta actividad del regulón del hierro. Demostramos que la MAPKKK de la vía Pkc1 se une directamente a Aft1 y regula negativamente su función mediante fosforilación durante todas las fases del crecimiento. La pérdida de la



Bulk autofagia: Localización vacuolar de Atg8GFP determinada mediante colocolización con el colorante lipofílico vacuolar FM4-64.

Rad52YFP foci en respuesta a estrés oxidativo (panel izquierdo). Cables de actina en células en crecimiento exponencial (panel derecho)

función de Slt2 tiene un impacto negativo en la esperanza de vida cronológica debido a la desregulación de Aft1 y la toxicidad por sobrecarga de hierro.

Además, hemos podido determinar (Montellà-Manuel *et al.*, 2023) que la ruta TORC2/Ypk1 es responsable de la localización nuclear de Aft1 en respuesta a la señal de escasez de hierro a través de la actividad de la vía de los esfingolípidos.

***S. cerevisiae* como herramienta para la caracterización de nuevas funciones de proteínas eucariotas**

S. cerevisiae es un modelo microbiano eucariota óptimo para estudiar los procesos biológicos en organismos superiores, a pesar de su divergencia evolutiva. La función molecular de las glutaredoxinas Grx3 y Grx4 de levadura es sumamente interesante, ya que ambas proteínas son necesarias para mantener una correcta homeostasis del hierro y una respuesta eficiente al estrés oxidativo. La proteína ortóloga humana Glrx3 (PICOT) está asociada a diversas enfermedades humanas relacionadas con desregulación del transporte y almacenamiento del hierro intracelular así como con procesos oncológicos y senescentes. La humanización de la levadura y el uso de librerías de ratón y humanas nos permitió caracterizar una asociación entre la GMP sintasa humana y la proteína Glrx3 dando lugar a un complejo cuyo papel esencial consiste en regular la actividad de la quinasa Gcn2, también

conservada en *S. cerevisiae* y cuya función principal está involucrada en la respuesta a estrés. La importancia evolutiva de este mecanismo queda avalada por demostración de su conservación en levaduras, ratones y humanos (Mechoud *et al.*, 2020).

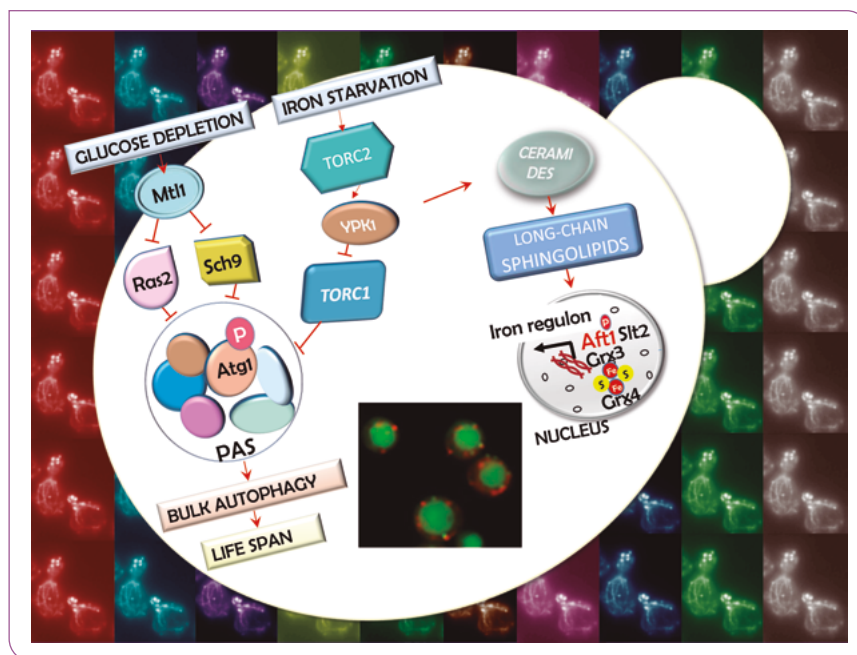
Desde principios de este siglo, *S. cerevisiae* se ha modificado ampliamente con genes humanos y vegetales para evaluar su función. Hemos utilizado la estrategia de expresión de proteínas heterólogas en levadura para ilustrar las características funcionales de las ferritinas humanas y de soja. Hemos podido identificar diferencias interesantes entre las ferritinas humanas y de soja en cuanto a localización celular y estabilidad proteica. Sin embargo, las cuatro ferritinas H, L, H1 y H2 presentan funciones noveles, conservadas y similares entre ellas como reductoras y neutralizadoras de los efectos negativos que las ROS, dependientes de la presencia de hierro en la célula, provocan en la viabilidad celular y en el daño al DNA, más específicamente en el proceso de DSB (Pujol-Carrión y de la Torre Ruiz, 2025).

Autofagia, señales, metabolismo y hierro

La macroautofagia (bulk autophagy) es un proceso en el que varios componentes celulares (dañados o superfluos), orgánulos, elementos citoplasmáticos, microorganismos, etc, son engullidos dentro de vesículas citosólicas de doble membrana llamadas autofagosomas (omegasomas en humanos). En eucariotas, la maquinaria central de la autofagia incluye los cuatro pasos siguientes: Inducción que se inicia mediante la activación del complejo Atg1.

Nucleación de vesículas para reclutar proteínas Atg, vesículas COPII y lípidos al sitio de ensamblaje del fagóforo (PAS). Formación de autofagosomas y Expansión y finalización de vesículas. La membrana externa del fagosoma se fusiona a la membrana vacuolar (lisosomas en humanos) liberando un cuerpo esférico denominado cuerpo autofágico. Éste es digerido por hidrolasas, liberando al citosol los productos de descomposición resultantes de la digestión que ocurre en dichos orgánulos para ser reciclado por las células. Es una vía de reciclaje esencial para la supervivencia celular. *S. cerevisiae* ha sido un magnífico modelo de estudio de la autofagia general y de la especializada, consecuencia de su importancia lo ha sido la obtención del premio Nobel de Medicina en 2016 por Yoshinori Oshumi por sus estudios acerca de la autofagia en el modelo eucariota *S. cerevisiae*.

En nuestro grupo, hemos investigado los efectos que la limitación de hierro provoca en la autofagia en *S. cerevisiae*. Así, determinamos que la privación de hierro activa la macroautofagia (bulk autophagy) en condiciones de crecimiento donde el hierro es el único nutriente limitante. Tor2-Ypk1 es necesario para detectar y transmitir la señal de ausencia de hierro, lo que permite a Tor1 desfosforilar Atg13 e inducir el mecanismo de autofagia. Snf1/AMPK y Aft1 participan en la detección de la señal de reposición de hierro, lo que conduce a la inducción de Tor1 y la consiguiente represión de la autofagia. Así, la limitación de hierro provoca una entrada temprana en la quiescencia y la prolongación de la vida cronológica, condicionada a la activación simultánea de la maquinaria de autofagia (Montellà-Manuel *et al.*, 2021a).



Esquema representativo de las interrelaciones existentes entre diversas vías de señalización celular, el metabolismo del hierro, la regulación de la autofagia y la extensión de la vida en *Saccharomyces cerevisiae* (publicado por el grupo en la bibliografía adjunta).

En otro trabajo, demostramos que la autofagia en masa se induce en gran medida durante la transición diaúxica, de forma totalmente dependiente de la disponibilidad de glucosa y aminoácidos. Comprobamos que Mtl1, uno de los receptores de la ruta de integridad celular PKC1-MAPK, tiene un papel fundamental en el mantenimiento de una correcta homeostasis celular en períodos de escasez de glucosa en *S. cerevisiae* ya que es determinante para la detección de la concentración de glucosa y para la transmisión de dicha señal a las proteínas Ras2 y Sch9, ello converge en la fosforilación de Atg1 y la activación de la maquinaria macroautofágica (Montellà-Manuel *et al.*, 2021b). Contrariamente a lo que se ha publicado con otras respuestas, la función del complejo TORC1 no participa en la inducción de la autofagia durante el shift diaúxico cuando la glucosa es limitante. Sin embargo, en este contexto, la quinasa Gcn2 sí es necesaria para regular la activación de la autofagia tras la carencia de aminoácidos que ocurre posteriormente a la de glucosa, independientemente del complejo TORC1. La función de Mtl1 también participa en la señalización de la degradación autofágica de las mitocondrias durante la fase estacionaria a través de Ras2 y Sch9, de forma dependiente de las proteínas Atg33 y Atg11 e independiente de la proteína Atg32, el receptor canónico de la mitofagia.

La extraordinaria conservación que existe entre la maquinaria genética de *S. cerevisiae* y la célula humana en lo que respecta a la autofagia, hace que esta levadura siga siendo pionera en la identificación de genes que participan en procesos autofágicos aún no bien caracterizados. El final de la autofagia y la posibilidad de un reciclaje específico de sustratos es uno de ellos. Las proteasas vacuolares/ lisosomales, son especialmente relevantes en condiciones de carencia de nutrientes y e inducción de autofagia, ya que la vacuola es casi en su totalidad responsable de la degradación de proteínas celulares en estas condiciones. Además, muchas enfermedades humanas están asociadas a defectos en proteólisis y eflujo lisosomal

En este contexto, una de nuestras líneas presentes y futuras tiene como finalidad el avance en el conocimiento de las proteínas y procesos que intervienen en el final de la autofagia, en estrecha relación con el reciclado del hierro y las principales rutas de señalización, como es el caso de TORC2/vía de los esfingolípidos. A partir de una aproximación proteómica previa hemos identificado varias proteínas candidatas (dos de ellas relacionadas con enfermedades raras) que tenemos la intención de explorar. Nuestro objetivo además de contribuir al conocimiento de estos procesos es quizás abonar el camino para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas.

Bibliografía del grupo en los últimos 5 años relacionada con los temas expuestos

Mechoud MA, Pujol-Carrión N, Montellà-Manuel S y de la Torre-Ruiz MA. 2020. Interactions of GMP with human Grx3 and with *Saccharomyces cerevisiae* Grx3 and Grx4 converge in the regulation of the Gcn2 pathway. *Applied and Environmental Microbiology*, 86: e00221-20.

Pujol-Carrión N, Pavón-Vergés M, Arroyo J y de la Torre-Ruiz MA. 2021. The MAPK Slt2/Mpk1 plays a role in iron homeostasis through direct regulation of the transcription factor Aft1. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1868:118974.

Montellà-Manuel S, Pujol-Carrión N, Mechoud MA y de la Torre-Ruiz MA. 2021a. Bulk autophagy induction and life extension is achieved when iron is the only limited nutrient in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J.* 478:811-837.

Pujol-Carrión N, Gonzalez-Alfonso A, Puig S y de la Torre-Ruiz MA. 2021. Both human and soya bean ferritins highly improve the accumulation of bioavailable iron and contribute to extend the chronological life in budding yeast. *Microb Biotechnol.* 15: 1525-1541.

Montellà-Manuel S, Pujol-Carrión N y de la Torre-Ruiz MA. 2021b The Cell Wall Integrity Receptor Mtl1 Contributes to Articulate Autophagic Responses When Glucose Availability Is Compromised. *J. Fungi*, 7: 903.

Montellà-Manuel S, Pujol-Carrión N y de la Torre-Ruiz MA. 2023. Aft1 Nuclear Localization and Transcriptional Response to Iron Starvation Rely upon TORC2/Ypk1 Signaling and Sphingolipid Biosynthesis. *Int J Mol Sci.* 26;24(3):2438.

Pujol Carrión N y de la Torre-Ruiz MA. 2025. Heterologous Expression of Either Human or Soya Bean Ferritins in Budding Yeast Reveals Common Functions Protecting Against Oxidative Agents and Counteracting Double-Strand Break Accumulation. *Biomolecules.* 15: 447.

Plasticidad genética y celular de los hongos patógenos durante la adaptación al huésped: *Fusarium oxysporum* como modelo multi-hospedador

ANTONIO DI PIETRO, CARMEN RUIZ ROLDÁN, MANUEL SÁNCHEZ LÓPEZ-BERGES, PILAR GUTIÉRREZ ESCRIBANO, CRISTINA LÓPEZ DÍAZ, MARÍA VICTORIA AGUILAR PONTES, AURORA YÁÑEZ VILCHES, MELANI MARISCAL GÓMEZ, ANDREA DODDI, ANA RODRÍGUEZ LÓPEZ, GEMA PUEBLA PLANAS, RAFAEL LUCENA MARÍN, CARLOS NAVARRO LAGUNA, ALEXANDRA PANAGOU, ELISA JIMÉNEZ JIMÉNEZ, JESÚS VELA HERRADOR, MARILÓ ALCAIDE CABALLERO Y CARMEN MARÍA GUTIÉRREZ GONZÁLEZ

Grupo de Investigación BIO138 'Genética Molecular de la Patogénesis Fúngica'. Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Córdoba (UCO). Campus de Rabanales, Edificio Gregor Mendel, 1ª planta, 14014 Córdoba

✉ ge2snlpm@uco.es

🌐 <https://www.uco.es/FusariumLab/>



Miembros del grupo BIO138 'Genética Molecular de la Patogénesis Fúngica' de la UCO.

Presentación del grupo de investigación

El grupo BIO138 'Genética Molecular de la Patogénesis Fúngica' de la Universidad de Córdoba, anteriormente denominado CVI138 'Ingeniería Genética en Hongos filamentosos', fue creado por la profesora María Isabel González Roncero en 1989. Los trabajos iniciales del grupo estuvieron encaminados al conocimiento y desarrollo de mecanismos genético-moleculares del hongo *Fusarium oxysporum* como organismo modelo en patogénesis fúngica. Actualmente el grupo cuenta con diecio-

cho miembros (3 profesores, una investigadora Ramón y Cajal, 5 investigadores postdoctorales, 7 investigadores predoctorales, una gerente de laboratorio y una técnico auxiliar de laboratorio).

Principales líneas de investigación

Los hongos patógenos tienen un impacto devastador sobre la alimentación y la salud humana. Nuestro grupo investiga las bases moleculares y genéticas de la patogénesis fúngica utilizando como modelo de estu-

dio *Fusarium oxysporum*, un hongo capaz de causar marchitez vascular en más de 150 especies cultivadas. Además, algunos aislados producen infecciones oportunistas en seres humanos por lo que la OMS ha incluido a la especie dentro del 'grupo de alta prioridad' en la lista de patógenos fúngicos prioritarios (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>).

Una característica distintiva de los hongos patógenos es su capacidad de reconfigurar dinámicamente su crecimiento y metabolismo durante la interacción con el huésped. El proceso de infección se ve impulsado por respuestas rápidas en la señalización celular y la expresión génica, así como por cambios en la estructura del genoma. Comprender las bases moleculares de esta plasticidad celular y genética es crucial para el control de las enfermedades fúngicas.

Con el fin de estudiar los mecanismos de infección en plantas y mamíferos, hemos establecido un modelo de infección multi-hospedador que permite ensayar mutantes tanto en plantas de tomate como en modelos animales. Nuestro laboratorio combina genética y biología celular y molecular con evolución experimental y fenotipado a gran escala para estudiar la adaptación de *F. oxysporum* al huésped con el objetivo de identificar mecanismos relevantes para la patogenicidad que representen posibles dianas para el control antifúngico.

► Bases genéticas de la evolución adaptativa

La adaptación es un proceso evolutivo dinámico que aumenta la competitividad y la supervivencia de los organismos en un entorno determinado. Como muchos hongos patógenos, *F. oxysporum* se adapta rápidamente a una amplia gama de nichos ambientales tales como el suelo u hospedadores vegetales y animales. Nuestro grupo utiliza abordajes combinados de evolución experimental y genética inversa para estudiar la dinámica de adaptación en tiempo real, identificando los mecanismos moleculares subyacentes con especial enfoque en los elementos transponibles.

► Homeostasis de iones metálicos

Los iones metálicos, como el hierro, el cobre o el zinc, son elementos inorgánicos esenciales para la vida, sin embargo, a altas concentraciones son extremadamente tóxicos. Los organismos han desarrollado mecanismos reguladores para responder rápida y eficazmente a la deficiencia o el exceso de estos micronutrientes y en los hongos patógenos este proceso es crucial para la virulencia. Estudiamos los mecanismos moleculares que regulan tanto la adquisición como la detoxificación de estos elementos durante la interacción de *F. oxysporum* con plantas y animales. Nuestra investigación tiene como objetivo identificar los componentes reguladores de la homeostasis de los iones metálicos para desentrañar su papel en la patogenicidad.

► Control del pH en señalización y patogénesis

El pH regula procesos fundamentales en todos los reinos de la vida. Durante la infección, los hongos patógenos a menudo inducen una marcada alcalinización del pH en el hospedador que está asociada a un aumento de la virulencia. Hemos descubierto que los cambios del pH intracelular conducen a una rápida reprogramación de la señalización por proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPKs). Estamos estudiando componentes clave de la homeostasis del pH intracelular.

► Interacción con otros microorganismos

Las interacciones con otros microorganismos afectan de manera crucial a la

capacidad de los patógenos fúngicos para sobrevivir en el suelo y colonizar las raíces de las plantas. Los microorganismos producen compuestos orgánicos volátiles (VOCs), lípidos, carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos para comunicarse, adaptarse o defenderse. Actualmente se dispone de escasa información acerca de las bases moleculares que controlan la señalización entre las comunidades microbianas y cómo estas afectan a la salud de las plantas. En este sentido, estamos estudiando el efecto de algunos compuestos producidos por agentes bacterianos sobre el desarrollo y la virulencia de *F. oxysporum*. Un proceso clave en la comunicación microbiana es la detección por quórum (Quorum Sensing, QS), la capacidad de medir químicamente la densidad de la propia población. Hemos desarrollado nuevos métodos de detección molecular y química para el análisis espacial y cinético de las señales y respuestas de QS. Este conocimiento ayudará a desarrollar nuevos enfoques para controlar las enfermedades de las plantas causadas por patógenos del suelo.

Bibliografía destacada del grupo

Palos-Fernández R, Aguilar-Pontes MV, Puebla-Planas G, Berger H, Studt-Reinhold L, Strauss J, Di Pietro A, López-Berges MS. (2024). Copper acquisition is essential for plant colonization and virulence in a root-infecting vascular wilt fungus. *PloS Pathog* 20(11):e1012671.

Fernandes TR, Mariscal M, Serrano A, Segorbe D, Fernández-Acero T, Martín H, Turrà D, Di Pietro A. (2023). Cytosolic pH controls fungal MAPK signaling and pathogenicity. *mBio* 00:e00285-23.

Navarro-Velasco GY, Di Pietro A, López-Berges MS. Constitutive activation of TORC1 signalling attenuates virulence in the cross-kingdom fungal pathogen *Fusarium oxysporum*. (2023). *Mol Plant Pathol* 24:289-301.

Redkar A, Sabale M, Schudoma C, Zechmann B, Gupta YK, López-Berges MS, Venturini G, Gimenez-Ibanez S, Turrà D, Solano R, Di Pietro A. (2022). Conserved secreted effectors contribute to endophytic growth and multi-host plant compatibility in a vascular wilt fungus. *Plant Cell* 34:3214-32.

Palmieri D, Vitale S, Lima G, Di Pietro A, Turrà D. (2020). A bacterial endophyte

exploits chemotropism of a fungal pathogen for plant colonization. *Nat Commun* 11:5264.

Vitale S, Di Pietro A, Turrà D. (2019). Autocrine pheromone signalling regulates community behaviour in the fungal pathogen *Fusarium oxysporum*. *Nat Microbiol* 4:1443-49.

Masachis S, Segorbe D, Turrà D, Leon-Ruiz M, Fürst U, El Ghalid M, Leonard G, López-Berges MS, Richards TA, Felix G, Di Pietro A. (2016). A fungal pathogen secretes plant alkalizing peptides to increase infection. *Nat Microbiol* 1:16043.

Turrà D, El Ghalid M, Rossi F, Di Pietro A. (2015). Fungal pathogen uses sex pheromone receptor for chemotropic sensing of host plant signals. *Nature* 527:521-24.

Corral-Ramos C, Roca MG, Di Pietro A, Roncero MIG, Ruiz-Roldán C. (2015). Autophagy contributes to regulation of nuclear dynamics during vegetative growth and hyphal fusion in *Fusarium oxysporum*. *Autophagy* 11:131-44.

López-Berges MS, Capilla J, Turrà D, Schaffner L, Matthijs S, Jöchl C, Cornelis P, Guarro J, Haas H, Di Pietro A. (2012). HapX-mediated iron homeostasis is essential for rhizosphere competence and virulence of the soilborne pathogen *Fusarium oxysporum*. *Plant Cell* 24:3805-22.

Pérez-Nadales E, Di Pietro A. (2011). The membrane mucin Msb2 regulates invasive growth and plant infection in *Fusarium oxysporum*. *Plant Cell* 23:1171-85.

López-Berges MS, Rispail N, Prados-Rosales RC, Di Pietro A. (2010). A nitrogen response pathway regulates virulence functions in *Fusarium oxysporum* via the protein kinase TOR and the bZIP protein MeaB. *Plant Cell* 22: 2459-75.

Ortoneda M, Guarro J, Madrid MP, Caracul Z, Roncero MI, Mayayo E, Di Pietro A. (2004). *Fusarium oxysporum* as a multihost model for the genetic dissection of fungal virulence in plants and mammals. *Infect Immun*. 72:1760-6.

Di Pietro A, García-Madeira FI, Męglec E, Roncero MI. (2001). A MAP kinase of the vascular wilt fungus *Fusarium oxysporum* is essential for root penetration and pathogenesis. *Mol Microbiol*. 39:1140-52.

Grupo MicroWineLab. Interacción y comunicación entre levaduras enológicas

PILAR MORALES, MIGUEL MEJÍAS, ANA PEREA, ANA MARTÍN, VIRGILE ROSE, CRISTINA JUEZ, LAURA LÓPEZ-BERGES, RAMÓN GONZÁLEZ

Instituto de Ciencias de la Vid y del Vino (CSIC – Universidad de La Rioja – Gobierno de La Rioja)

✉ rgonzalez@icvv.es



Personal del grupo MicroWineLab.

El grupo MicroWineLab: “Metabolismo, genética, y biotecnología de levaduras enológicas” trabaja desde hace años en dos líneas de trabajo interrelacionadas. La primera es la reducción del grado alcohólico de los vinos mediante la optimización de condiciones de fermentación –especialmente el aporte de oxígeno, y la selección y mejora de cepas de levaduras, tanto *Saccharomyces cerevisiae* como otras especies-. La segunda línea, en la que se centra este artículo, es el estudio de las interacciones entre microorganismos –fundamentalmente levaduras- durante la fermentación alcohólica.

Tenemos tres razones principales para interesarnos por estas interacciones. La

primera es que, de una manera creciente, a lo largo del siglo XXI se están introduciendo en el mercado enológico cultivos iniciadores distintos a *S. cerevisiae*. Esta práctica deriva del conocimiento sobre la ecología microbiana de la vinificación y sobre la fisiología de las especies llamadas no-*Saccharomyces* (o no-*cerevisiae* en algunos casos, ya que pueden pertenecer a otras especies del género *Saccharomyces*). Muchas de estas levaduras han sido tradicionalmente consideradas como alterantes, y por lo tanto indeseables (o inocuas en el mejor de los casos). Sin embargo, actualmente se considera que muchas de ellas realizan interesantes contribuciones al proceso de vinificación y a la calidad del vino. El aspecto más estudiado ha sido su contribución a la

complejidad aromática, y por ese motivo, la mayor parte de los cultivos iniciadores no-*Saccharomyces* presentes en el mercado se promocionan con esa aplicación. Otras ventajas propuestas para el uso de levaduras no-*Saccharomyces* están relacionadas, entre otros aspectos, con su impacto sobre el color, la acidez, el contenido en glicerol o manoproteínas, o con su potencial como agentes de biocontrol. Lo habitual es utilizar estos cultivos iniciadores alternativos en combinación con *S. cerevisiae*, ya que normalmente no son capaces de llevar a término la fermentación, al menos con una cinética aceptable.

Precisamente, el potencial interés de algunas especies de levaduras no-*Saccharomy-*

ces para la reducción del grado alcohólico es el punto de conexión entre nuestras dos principales líneas de trabajo actuales. Nuestro trabajo en esta línea ha explorado el uso de cultivos mixtos y secuenciales, en condiciones semiaeróbicas —al menos durante una parte del proceso— (Gonzalez *et al.*, 2021). La principal especie con la que hemos trabajado en esta línea, aparte de *S. cerevisiae* es *Metschnikowia pulcherrima*.

El tercer motivo de interés es más académico que práctico, ya que consideramos que la fermentación alcohólica constituye un buen modelo de estudio para descubrir conceptos relevantes en ecología microbiana. Por un lado, se trata de un sistema relativamente natural o espontáneo, que ha evolucionado durante milenios (si bien la intervención humana ha sido imprescindible para generar esas condiciones), y ha sido estudiado intensamente durante las últimas décadas. Por otro lado, los consorcios microbianos que encontramos en este entorno son más simples que en otros ambientes naturales, como el tracto gastrointestinal o los suelos, y por tanto es más abordable experimentalmente (Conacher *et al.*, 2021).

Comunicación entre levaduras enológicas. Hipótesis y primeras evidencias

Las interacciones entre microorganismos enológicos pueden implicar diversos mecanismos, como la competición por algunos nutrientes, el intercambio de metabolitos, la producción de etanol, o la producción de otras sustancias tóxicas como factores killer o pulquermina. Sin embargo, la mayor parte de las interacciones conocidas parecen poco específicas —dejando aparte los factores killer— y negativas. Al abordar el estudio de las interacciones, nuestro grupo se planteó la posibilidad de que existan también mecanismos de comunicación entre las levaduras enológicas. En este contexto entendemos como comunicación un proceso en el que, alguna molécula (o estructura) producida por una levadura es capaz de desencadenar una respuesta fisiológica en otra levadura, más allá de la respuesta a sustancias tóxicas o la concentración de determinados nutrientes.

Para abordar esta cuestión comenzamos realizando análisis transcriptómicos

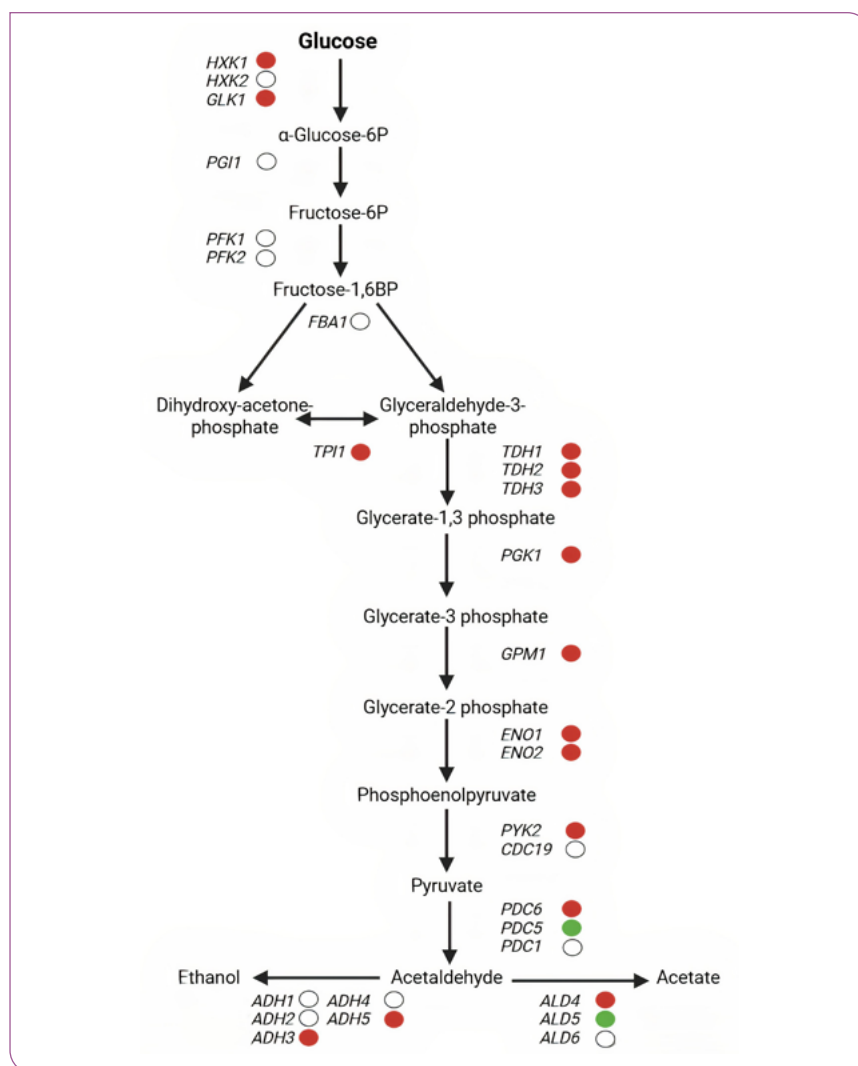


Figura 1. Esquema de la glicolisis, indicando los genes que codifican cada etapa en *S. cerevisiae*. Se etiquetan en color rojo los genes que se expresan más en co-cultivo que en cultivo simple a las dos horas de inoculación; y en verde los que se expresan menos.

de levaduras enológicas, comparando el transcriptoma de cultivos co-inoculados con el de cultivos puros. Realizamos estos análisis tras tiempos muy cortos de contacto (2-3 horas), con el fin de soslayar la ambigüedad que se puede generar en experimentos a más largo plazo, combinando factores bióticos y abióticos. Consideramos que, por ejemplo, el consumo de nutrientes o la producción de etanol serían insignificantes en tiempos tan cortos, y por lo tanto no tendrían impacto sobre el patrón de transcripción que observásemos.

Uno de nuestros primeros resultados en esta línea (Tronchoni *et al.*, 2017) mostró que, tras tan sólo dos horas de contacto con *Torulaspora delbrueckii* en mosto sin-

tético, las células de *S. cerevisiae* mostraban una activación transcripcional de casi todos los genes implicados en la glicolisis (Figura 1). *T. delbrueckii* mostraba una respuesta similar, pero retrasada en el tiempo. En experimentos posteriores fuimos encontrando resultados similares y complementarios que indican que, en respuesta a otras levaduras en el medio de cultivo, *S. cerevisiae* responde activando transcripcionalmente la glicolisis, así como la síntesis de aminoácidos, proteínas y ácidos nucleicos (Curiel *et al.*, 2017; Mejías-Ortiz *et al.*, 2023), pero con diferencias en función de la especie concreta de levadura. Por ejemplo, en el caso de la respuesta a *M. pulcherrima* pudimos también apreciar la represión de genes del ciclo de Krebs (Mencher *et al.*, 2021).

Las vesículas extracelulares como potenciales vectores de información

Las vesículas extracelulares (VEs) son partículas delimitadas por una bicapa lipídica que son secretadas por las células de todos los reinos y que no pueden autorreplicarse (Gill *et al.*, 2019). Las VEs de mamíferos se han estudiado extensivamente, ya que están implicadas en múltiples actividades biológicas como la presentación de antígenos, la sinapsis, la transmisión de virus, inmunomodulación, angiogénesis o metástasis (Park *et al.*, 2016). Aunque existen algunas descripciones preliminares de lo que probablemente eran VEs de hongos, su estudio en este reino es relativamente reciente, y comenzó fundamentalmente con hongos y levaduras de interés clínico (Gil-Bona *et al.*, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016; Rodrigues y Nimrichter, 2022). *S. cerevisiae* se encuentra también entre las especies fúngicas más estudiadas en cuanto a la producción, composición y función de las VEs (Oliveira *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2014; Winters *et al.*, 2020; Yuan *et al.*, 2024).

Una de las principales funciones biológicas atribuida a las VEs es la comunicación intercelular, llegando a ser consideradas recientemente como un “paradigma de la comunicación biológica” (Stahl y Raposo, 2019; Raposo y Stahl, 2019). Atendiendo a los resultados previos, el grupo MicroWineLab decidió explorar el potencial rol de las VEs de levaduras enológicas en interacciones biológicas. La primera fase de esta línea de trabajo consistió en identificar VEs producidas por especies de interés enológico en condiciones de vinificación (por razones prácticas se utilizaba “mosto sintético”). Las cinco especies analizadas produjeron VEs de alrededor de 100-200 nm que se pudieron observar por microscopía electrónica, además se identificaron las proteínas presentes en las VEs producidas por *S. cerevisiae* y *T. delbrueckii*, que estaban enriquecidas tanto en enzimas de la glicólisis como en proteínas relacionadas con la pared celular (Mencher *et al.*, 2020). Más adelante pudimos mostrar que las VEs producidas por *M. pulcherrima* inducían cambios transcriptómicos en *S. cerevisiae* similares a los que inducían las células enteras de la misma especie (Mejías-Ortiz *et al.*, 2023). Más recientemente hemos encontrado respuestas transcriptómicas de *S. cerevisiae* a VEs de otras especies de levaduras

enológicas (Mejías *et al.*, 2025). Todos estos ensayos se han realizado en tiempos cortos de contacto en mostos sintético.

Determinación genética de las interacciones entre levaduras enológicas

Con el fin de entender los mecanismos de comunicación entre levaduras enológicas, además de describir las respuestas fisiológicas y transcriptómicas frente a células o VEs de otras levaduras, consideramos que era interesante identificar los determinantes genéticos que influyen en el desarrollo de las levaduras en condiciones de competición. Para abordar esta cuestión hemos recurrido a dos aproximaciones “no dirigidas” y conceptualmente relacionadas entre sí. Por un lado, estamos realizando experimentos de evolución experimental de *S. cerevisiae* en presencia de levaduras de otras especies enológicas (*M. pulcherrima*, *T. delbrueckii*, *Hanseniaspora uvarum* y *Candida zemplinina*).

Por otro lado, también en presencia de otras levaduras, hemos llevado a cabo experimentos de competición con una colección de mutantes de delección identificados por códigos de barras únicos, se trata de una adaptación de la técnica HOP, desarrollada hace unos años (Giaever *et al.*, 2002; Pierce *et al.*, 2007), conocida ahora como BARseq porque incorpora la secuenciación de los códigos de barras en lugar de su cuantificación por microarrays (Smith *et al.*, 2010). El grupo había aplicado previamente esta tecnología para el estudio de la adaptación de *S. cerevisiae* a factores de estrés abiótico durante la fermentación (Novo *et al.*, 2013; Gonzalez *et al.*, 2016, Valero *et al.*, 2020).

Mediante el uso de BARseq, los resultados provisionales indican que la asimilación del azufre puede ser determinante en la competitividad de *S. cerevisiae* en condiciones de co-cultivo. En cuanto a la evolución experimental, hemos observado que la aparición de mutantes con efectos sobre la morfología de colonia es más rápida en presencia de algunos competidores (aunque no todos) que en evoluciones de *S. cerevisiae* como cultivo puro. Estamos pendientes de la secuenciación genómica de las poblaciones evolucionadas para descifrar las causas de estos cambios y de la adaptación al co-cultivo en general.

Conclusiones

Las interacciones entre levaduras enológicas que dependen directamente del metabolismo primario, como la competición por nutrientes limitantes, el impacto de la producción de etanol, o el intercambio de intermediarios metabólicos son sin duda muy relevantes para el desarrollo de las fermentaciones industriales e influyen en la calidad del vino. Sin embargo, durante los últimos años hemos acumulado evidencias de que existen además interacciones a corto plazo entre las levaduras, no debidas a cambios en la composición del medio, que podrían considerarse como mecanismos de comunicación. Probablemente estas señales químicas son complejas, e implican moléculas volátiles y no volátiles. Además, nuestros resultados indican que las vesículas extracelulares de las levaduras pueden contribuir a esas señales de comunicación.

En interacciones a más largo plazo, que no dependen necesariamente de estas señales de comunicación, y gracias al uso de tecnologías de alto rendimiento (secuenciación genómica, BARseq) estamos comenzando a identificar rutas metabólicas no triviales que son relevantes para *S. cerevisiae* en el contexto de una competición con otras levaduras en condiciones enológicas. Hasta ahora, la mayor parte de nuestros estudios se han enfocado sobre *S. cerevisiae*; sin embargo, la adaptación a la competición en mosto de uva de otras especies de levaduras, sobre todo las más abundantes o las que se utilizan como cultivos iniciadores complementarios, puede ser igualmente relevante y su estudio forma parte de nuestros objetivos a medio plazo. También pretendemos avanzar en la identificación de los componentes de las VEs y de otras moléculas que son responsables de las respuestas observadas hasta ahora.

Referencias

- Conacher, C. G., Luyt, N. A., Naidoo-Blassoples, R. K., Rossouw, D., Setati, M. E., & Bauer, F. F. (2021). The ecology of wine fermentation: a model for the study of complex microbial ecosystems. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105, 3027–3043. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11270-6>
- Curiel, J. A., Morales, P., Gonzalez, R., & Tronchoni, J. (2017). Different non-*Saccharomyces* yeast species stimulate

- nutrient consumption in *S. cerevisiae* mixed cultures. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2121. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02121>
- Giaever, G., Chu, A. M., Ni, L., Connelly, C., Riles, L., Véronneau, S., Dow, S., Lucau-Danila, A., Anderson, K., André, B., Arkin, A. P., Astromoff, A., El-Bakkoury, M., Bangham, R., Benito, R., Brachat, S., Campanaro, S., Curtiss, M., Davis, K., Deutschbauer, A., ... Johnston, M. (2002). Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome. *Nature*, 418, 387–391. <https://doi.org/10.1038/nature00935>
- Gil-Bona, A., Llama-Palacios, A., Parra, C. M., Vivanco, F., Nombela, C., Monteoliva, L., & Gil, C. (2015). Proteomics unravels extracellular vesicles as carriers of classical cytoplasmic proteins in *Candida albicans*. *Journal of Proteome Research*, 14, 142–153. <https://doi.org/10.1021/pr5007944>
- Gill, S., Catchpole, R., & Forterre, P. (2019). Extracellular membrane vesicles in the three domains of life and beyond. *FEMS Microbiology Reviews*, 43, 273–303. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy042>
- Gonzalez, R., Guindal, A. M., Tronchoni, J., & Morales, P. (2021). Biotechnological approaches to lowering the ethanol yield during wine fermentation. *Biomolecules*, 11, 1569. <https://doi.org/10.3390/biom11111569>
- Gonzalez, R., Morales, P., Tronchoni, J., Cordero-Bueso, G., Vaudano, E., Quirós, M., & Valero, E. (2016). New genes involved in osmotic stress tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1545. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01545>
- Mejias-Ortiz, M., Mencher, A., Morales, P., Tronchoni, J., & Gonzalez, R. (2023). *Saccharomyces cerevisiae* responds similarly to co-culture or to a fraction enriched in *Metschnikowia pulcherrima* extracellular vesicles. *Microbial Biotechnology*, 16, 1027–1040. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14240>
- Mejias-Ortiz, M., Morales, Juárez, G., Gonzalez, R. (2025). Protein biosynthesis and carbon catabolite repression are transcriptionally upregulated in *Saccharomyces cerevisiae* by extracellular fractions from several wine yeast species. *Microbial Biotechnology*, (en prensa).
- Mencher, A., Morales, P., Curiel, J. A., Gonzalez, R., & Tronchoni, J. (2021). *Metschnikowia pulcherrima* represses aerobic respiration in *Saccharomyces cerevisiae* suggesting a direct response to co-cultivation. *Food Microbiology*, 94, 103670. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103670>
- Mencher, A., Morales, P., Valero, E., Tronchoni, J., Patil, K. R., & Gonzalez, R. (2020). Proteomic characterization of extracellular vesicles produced by several wine yeast species. *Microbial Biotechnology*, 13, 1581–1596. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13614>
- Novo, M., Mangado, A., Quirós, M., Morales, P., Salvadó, Z., & Gonzalez, R. (2013). Genome-wide study of the adaptation of *Saccharomyces cerevisiae* to the early stages of wine fermentation. *PLoS ONE*, 8, e74086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074086>
- Oliveira, D. L., Nakayasu, E. S., Joffe, L. S., Guimarães, A. J., Sobreira, T. J., Nosanchuk, J. D., Cordero, R. J., Frases, S., Casadevall, A., Almeida, I. C., Nimrichter, L., & Rodrigues, M. L. (2010). Characterization of yeast extracellular vesicles: evidence for the participation of different pathways of cellular traffic in vesicle biogenesis. *PLoS ONE*, 5, e11113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011113>
- Park, Y. H., Shin, H. W., Jung, A. R., Kwon, O. S., Choi, Y. J., Park, J., & Lee, J. Y. (2016). Prostate-specific extracellular vesicles as a novel biomarker in human prostate cancer. *Scientific Reports*, 6, 30386. <https://doi.org/10.1038/srep30386>
- Pierce, S. E., Davis, R. W., Nislow, C., & Giaever, G. (2007). Genome-wide analysis of barcoded *Saccharomyces cerevisiae* gene-deletion mutants in pooled cultures. *Nature Protocols*, 2, 2958–2974. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.427>
- Raposo, G., & Stahl, P. D. (2019). Extracellular vesicles: a new communication paradigm? *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 20, 509–510. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0158-7>
- Raposo, G., & Stahl, P. D. (2019). Extracellular vesicles: a new communication paradigm? *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 20, 509–510. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0158-7>
- Rodrigues, M. L., Nakayasu, E. S., Almeida, I. C., & Nimrichter, L. (2014). The impact of proteomics on the understanding of functions and biogenesis of fungal extracellular vesicles. *Journal of Proteomics*, 97, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.001>
- Rodrigues, M. L., & Nimrichter, L. (2022). From fundamental biology to the search for innovation: The story of fungal extracellular vesicles. *European Journal of Cell Biology*, 101, 151205. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2022.151205>
- Rodrigues, M. L., Oliveira, D. L., Vargas, G., Girard-Dias, W., Franzen, A. J., Frases, S., Miranda, K., & Nimrichter, L. (2016). Analysis of yeast extracellular vesicles. *Methods in Molecular Biology*, 1459, 175–190. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3804-9_12
- Smith, A. M., Heisler, L. E., St Onge, R. P., Farias-Hesson, E., Wallace, I. M., Bodeau, J., Harris, A. N., Perry, K. M., Giaever, G., Pourmand, N., & Nislow, C. (2010). Highly-multiplexed barcode sequencing: an efficient method for parallel analysis of pooled samples. *Nucleic Acids Research*, 38, e142. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq368>
- Stahl, P. D., & Raposo, G. (2019). Extracellular vesicles: exosomes and microvesicles, integrators of homeostasis. *Physiology*, 34, 169–177. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2018>
- Tronchoni, J., Curiel, J. A., Morales, P., Torres-Pérez, R., & Gonzalez, R. (2017). Early transcriptional response to biotic stress in mixed starter fermentations involving *Saccharomyces cerevisiae* and *Torulaspora delbrueckii*. *International Journal of Food Microbiology*, 241, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.10.017>
- Valero, E., Tronchoni, J., Morales, P., & Gonzalez, R. (2020). Autophagy is required for sulfur dioxide tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbial Biotechnology*, 13, 599–604. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13495>
- Winters, C. M., Hong-Brown, L. Q., & Chiang, H. L. (2020). Intracellular vesicle clusters are organelles that synthesize extracellular vesicle-associated cargo proteins in yeast. *The Journal of Biological Chemistry*, 295, 2650–2663. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008612>
- Yuan, M., Ma, W., Liu, B., Zou, X., Huang, B., Tian, X., Jin, Y., Zheng, N., Wu, Z., & Wang, Y. (2024). Delivery of therapeutic RNA by extracellular vesicles derived from *Saccharomyces cerevisiae* for medicine applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113, 3574–3585. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.035>

.....

Transducción de señales en *Saccharomyces cerevisiae*

ALEJANDRO FERNÁNDEZ-VEGA GRANADO, BEATRIZ LAVILLA GARCÍA, SARA LÓPEZ MONTESINO, ÓSCAR BARBERO ÚRIZ, GRACIELA ALONSO CASTRO, TERESA FERNÁNDEZ-ACERO BASCONES, ISABEL RODRÍGUEZ ESCUDERO, VÍCTOR JIMÉNEZ CID, HUMBERTO MARTÍN BRIEVA, MARÍA MOLINA MARTÍN

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

✉ teresafe@ucm.es | humberto@ucm.es | vicjcid@ucm.es | molmifa@ucm.es



Integrantes del grupo de investigación durante el año 2024. Comenzando por abajo, de izquierda a derecha, Alejandro Fernández-Vega, Elba del Val, Sara López, Óscar Barbero, Isabel Rodríguez. Arriba, de izquierda a derecha: Humberto Martín, Beatriz Lavilla, Víctor Jiménez, María Molina, Teresa Fernández-Acero, Gema González. El grupo está dirigido por los catedráticos Humberto Martín, Víctor Jiménez y María Molina.

Los modelos biológicos en investigación son esenciales para la simplificación de los problemas complejos, el establecimiento de analogías y la experimentación en el laboratorio. Nuestro grupo de investigación lleva décadas empleando la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como modelo para el estudio de la señalización intracelular. Esto es posible fundamentalmente porque compartimos un 30% del genoma con este organismo, lo que determina que existan muchas analogías entre nuestras células y las de la levadura y sustenta su aplicabilidad como organismo modelo. La levadura ha sido esencial en el descubri-

miento de numerosos mecanismos que regulan el ciclo celular, el tráfico vesicular o la autofagia. Su genoma está totalmente secuenciado y anotado, es de fácil cultivo y rápido crecimiento, y existen innumerables herramientas para su manipulación genética, lo que facilita su uso en investigación.

Los orígenes de nuestro grupo se remontan a la década de los 90 en la cual el descubrimiento de un gen capaz de complementar la lisis celular que sufría el mutante lítico termosensible *lyt2-1*, llamado *SLT2* (por *Suppressor of the LyTic*

phenotype), fue el punto de partida para la elucidación de la ruta CWI (*Cell Wall Integrity*), una de las cinco rutas de MAPK que posee *S. cerevisiae*. Las rutas de MAPK son sistemas de señalización prototípicos de los organismos eucariotas, en los que un módulo de MAPK, constituido por tres quinasas, denominadas MAPKKK, MAPKK y MAPK resultan activadas consecutivamente por fosforilación. Estos sistemas permiten a la célula elaborar respuestas para adaptarse a una gran variedad de estímulos. Slt2 es la MAPK de la ruta CWI, la cual es esencial para la respuesta fúngica a daños en la pared celular. La eleva-

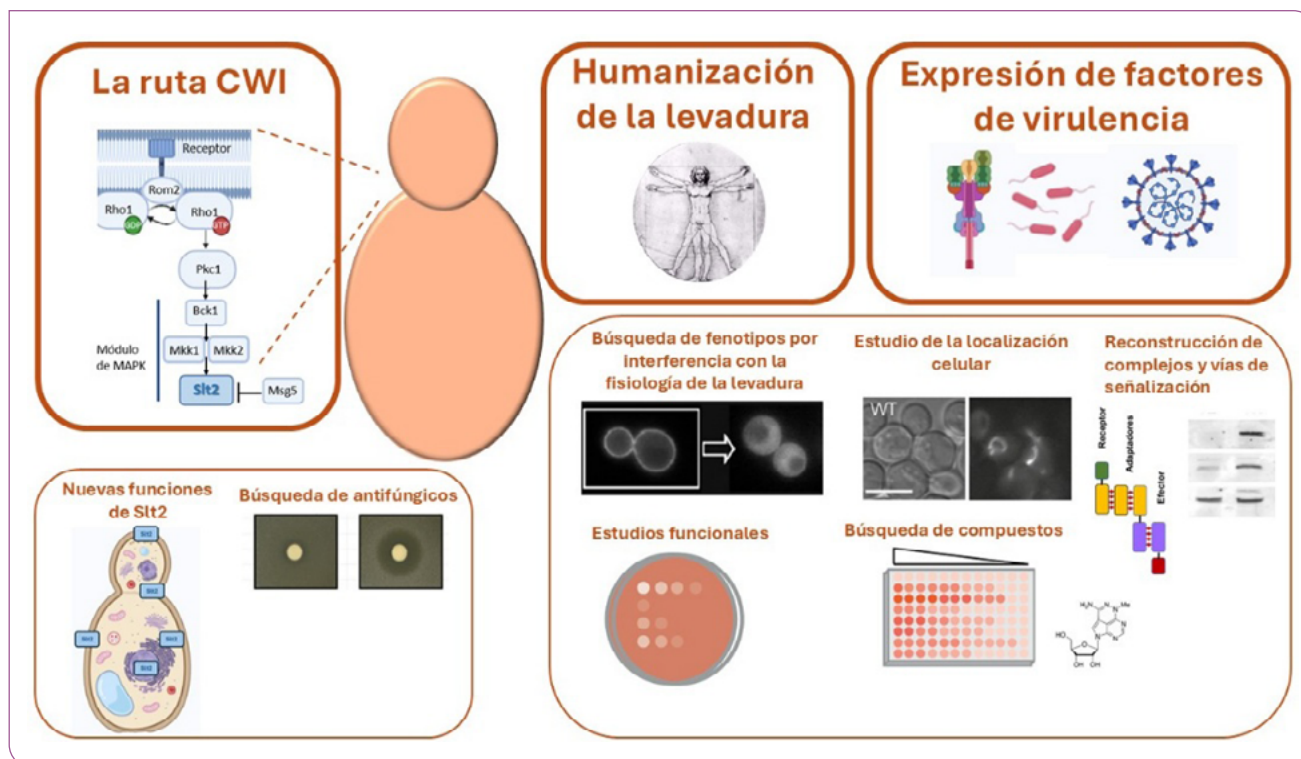


Figura 1. Esquema de las tres principales líneas de investigación desarrolladas en nuestro grupo (Transducción de Señales en Levadura), el estudio de la ruta CWI, la humanización de la levadura y la expresión de factores de virulencia bacterianos o víricos. En la parte inferior se encuentran reflejados los principales abordajes metodológicos que empleamos para el desarrollo de nuestros objetivos.

de conservación que presentan las rutas de MAPK en eucariotas, la posibilidad de extrapolar los hallazgos en levadura a otros organismos y su importancia como diana de antifúngicos ha motivado que nuestro laboratorio se dedique a desentrañar el funcionamiento de Slt2 y de la ruta CWI. Actualmente, una de nuestras prioridades es el descubrimiento de nuevas funciones de Slt2 más allá de la respuesta a daños en la pared celular. Para ello hemos generado herramientas genéticas que nos han permitido identificar nuevos sustratos de Slt2 (Alonso-Rodríguez *et al.*, 2015; González-Rubio *et al.*, 2022) y trabajamos en la reconfiguración espacial de su actividad mediante su direccionamiento a distintos compartimentos celulares. El desarrollo de un circuito de biología sintética que conduce a la activación permanente de la ruta CWI, ha constituido una herramienta esencial para el logro de varios hitos en los últimos años. Uno de ellos ha sido el hallazgo de entrecruzamientos en la señalización entre las rutas CWI y HOG (*High Osmolarity Glycerol*), que ha cuestionado el paradigma de la linealidad en las rutas de señalización (Jiménez-Gutiérrez *et al.*, 2020). Este precedente nos ha permitido buscar comple-

jos de señalización implicados en dichos entrecruzamientos. Además, hemos aplicado el circuito de biología sintética para el rastreo de moléculas activadoras e inhibidoras de la ruta CWI que puedan tener un uso potencial como antifúngicos.

Otra de las líneas que desarrollamos en el laboratorio se basa en la humanización de la levadura, es decir, en la expresión de genes humanos relacionados con enfermedades en la levadura *S. cerevisiae* (Figura 1). Para ello es necesario que la expresión de estos genes origine una nueva actividad en la levadura que produzca un fenotipo medible o que dichos genes complementen la pérdida de función de un gen propio de la levadura. Hace ya casi veinte años, nuestro grupo expresó en levadura la proteína protooncogénica de mamíferos PI3K, la cual dotaba a este organismo de una nueva actividad conversora de lípidos de membrana. Esta actividad originaba un fuerte fenotipo de inhibición de crecimiento que además era reversible por la expresión de su antagonista en eucariotas superiores, la fosfatasa de lípidos PTEN, mutada en distintos tumores (Rodríguez-Escudero *et al.*, 2005).

Este modelo inicial fue fundamental en el desarrollo de otros posteriores que hemos implementado durante los últimos años. Éstos pretenden reconstruir los complejos proteicos que señalizan durante la inmunidad innata en nuestras células pero que están ausentes de forma natural en la célula de levadura, tales como las distintas vías celulares que conducen a la muerte celular programada, la inflamación o la detección de patógenos. Gracias a ello podemos estudiar funcionalmente la formación de estos complejos, la participación individual de cada proteína en la señalización mediada por el complejo y su repercusión en la fisiología de la levadura (Coronas-Serna *et al.*, 2021; Barbero-Úriz *et al.*, 2025). Estos modelos nos permiten asimismo en última instancia analizar mutaciones de relevancia clínica mediante ensayos funcionales o buscar moléculas que interfieran con su ensamblaje, y por tanto con potencial terapéutico en el ámbito de las enfermedades inflamatorias, cada día más prevalentes en nuestra sociedad.

Otra de las utilidades de *S. cerevisiae* como análogo simplificado de una célula eucariota es el estudio de la función de fac-

tores de virulencia de origen bacteriano o vírico, ya que, debido a la conservación de las dianas de muchos de ellos en células de levadura y eucariotas superiores, es posible inferir su función en este modelo. Nuestro laboratorio dilucidó el mecanismo de acción en levadura de varios efectores bacterianos secretados por los sistemas de secreción especializados de *Salmonella* y *E. coli* EPEC en el citoplasma de células infectadas (Rodríguez-Escudero *et al.*, 2005; Rodríguez-Escudero *et al.*, 2006). Una vez más estos precedentes fueron el cimiento de trabajos posteriores realizados con distintos efectores bacterianos, como por ejemplo ciertos efectores de *Brucella*, que poseen unos dominios característicos que impiden la activación del sistema inmune innato. Nuestro laboratorio demostró junto con el equipo de la Dra. Salcedo, especialista en la patogénesis de *Brucella*, una actividad NAD⁺ hidrolasa en estos efectores por la cual las bacterias modulan el metabolismo energético de las células infectadas (Coronas-Serna *et al.*, 2020). Recientemente, en el contexto de la terrible pandemia que vivimos en los últimos años, hemos desarrollado un modelo de levadura basado en la expresión de las proteasas del SARS-CoV-2, que hemos empleado para realizar un rastreo para la búsqueda de nuevos antivirales, en colaboración con la Fundación MEDINA, y para la búsqueda de mutaciones de resistencia a uno de los dos fármacos antivirales aprobados para el tratamiento del COVID, el nirmatrelvir.

A lo largo de los años hemos tenido el privilegio de contar con grandes estudiantes de máster, doctorandos e investigadores que han sido fundamentales para el desarrollo de las diferentes líneas de investigación. Hemos logrado financiar-

nos fundamentalmente gracias a proyectos otorgados por el MICINN, pero también gracias a otros proyectos autonómicos, nacionales e internacionales. Nuestra trayectoria como grupo ha demostrado que el modelo de levadura es lo suficientemente sencillo como para simplificar problemas biológicos complejos y lo suficientemente complejo para que nuestros hallazgos en el campo de la señalización puedan trasladarse a otros sistemas celulares superiores a nivel evolutivo, fomentando así el avance del conocimiento científico.

Referencias

- Alonso-Rodríguez E, Fernández-Piñar P, Sacristán-Reviriego A, Molina M y Martín H.** (2016). An Analog-sensitive Version of the Protein Kinase Slt2 Allows Identification of Novel Targets of the Yeast Cell Wall Integrity Pathway. *J Biol Chem*.291(11):5461-5472.
- Barbero-Úriz O, Valenti M, Molina M, Fernández-Acero T, Cid VJ.** (2025). Modeling Necroptotic and Pyroptotic Signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biomolecules* , 15(4), 530.
- Coronas-Serna JM, Louche A, Rodríguez-Escudero M, Roussin M, Imbert PRC, Rodríguez-Escudero I, Terradot L, Molina M, Gorvel JP, Cid VJ, Salcedo SP.** (2020). The TIR-domain containing effectors BtpA and BtpB from *Brucella abortus* impact NAD metabolism. *PLoS Pathog*.
- Coronas-Serna JM, Del Val E, Kagan JC, Molina M, Cid VJ.** (2021). Heterologous Expression and Assembly of Human TLR Signaling Components in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biomolecules*. 11(11):1737.
- González-Rubio G, Sastre-Vergara L, Molina M, Martín H, Fernández-Acero T.** (2022). Substrates of the MAPK Slt2: Shaping Yeast Cell Integrity. *J Fungi*. 8(4):368.
- Jiménez-Gutiérrez E, Alegría-Carrasco E, Alonso-Rodríguez E, Fernández-Acero T, Molina M y Martín H.** (2020). Rewiring the yeast cell wall integrity (CWI) pathway through a synthetic positive feedback circuit unveils a novel role for the MAPKKK Ssk2 in CWI pathway activation. *FEBS J*. 2020 Nov;287(22):4881-4901.
- Rodríguez-Escudero I, Roelants FM, Thorner J, Nombela C, Molina M y Cid VJ.** (2005). Reconstitution of the mammalian PI3K/PTEN/Akt pathway in yeast. *Biochem J*.390(Pt 2):613-23.
- Rodríguez-Escudero I, Hardwidge PR, Nombela C, Cid VJ, Finlay BB, Molina M.** (2005). Enteropathogenic *Escherichia coli* type III effectors alter cytoskeletal function and signalling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology*. 151(Pt 9):2933-2945.
- Rodríguez-Escudero I, Rotger R, Cid VJ, Molina M.** (2006). Inhibition of Cdc42-dependent signalling in *Saccharomyces cerevisiae* by phosphatase-dead SigD/SopB from *Salmonella typhimurium*. *Microbiology*. 152(Pt 11):3437-3452.

.....

Penicillium en alimentos y su control (GRUPO SAMA)

TERESA M. LÓPEZ-DÍAZ, ANDRÉS OTERO, JOSE M. RODRÍGUEZ-CALLEJA, ÁNGEL ALEGRÍA, ALBERTO PINTOR-CORA, JESÚS A. SANTOS

Área de Nutrición y Bromatología. Departamento de Higiene y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Campus Universitario. Universidad de León.

✉ teresa.lopez@unileon.es



Grupo SAMA (Universidad de León): de izquierda a derecha, Dra. D.C. Ribeiro, Dra. T.M. López-Díaz, Dr. J.A. Santos, Dr. J.M. Rodríguez-Calleja, Dr. A. Otero, Dña. R.M. Moral, Dña. L. Antuña, Dr. A. Pintor-Cora y, Dr. A. Alegría.

El grupo de investigación en Seguridad Alimentaria y Microbiología de los Alimentos (SAMA) tiene una dilatada trayectoria de más de 45 años en el estudio y la caracterización de microorganismos de interés en alimentos. Está constituido en la actualidad por 6 profesores doctores (personal de la Universidad de León) y un número variable de personal investigador en formación. El grupo está ubicado en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León y por esta razón siempre tuvo una dedicación principal hacia la Microbiología de los Alimentos de origen animal, pres-

tando también atención a las aguas de consumo público y, en los últimos años, a los vegetales frescos de consumo directo.

Tiene la consideración de grupo de investigación consolidado de la Universidad de León y está integrado en la Unidad de Investigación Consolidada de la Junta de Castilla y León UIC 223.

En el número 75 <https://www.semicrobiologia.org/revista-semaforo/junio-2023> de esta revista, dedicada a los grupos de Microbiología de los Alimentos, nuestro grupo publicó una reseña sobre sus inves-

tigaciones, centrándonos en esta ocasión en las relacionadas con los hongos filamentosos.

Líneas de investigación relacionadas con hongos filamentosos

Las primeras investigaciones desarrolladas por el grupo se centraron en bacterias patógenas presentes en alimentos de origen animal y su significado en relación con

la salud pública, incorporándose investigaciones relacionadas con los hongos filamentosos desde 1988, con estudios sobre la microbiota del Queso de Valdeón artesanal (López-Díaz *et al.*, varias publicaciones sobre la identificación de las principales especies de hongos presentes en esta variedad de queso y su caracterización tecnológica y toxigénica). Gracias a dichos estudios, parte del grupo se especializó en hongos presentes en quesos, con especial referencia a *Penicillium*, y más adelante, en embutidos, investigando la microbiota superficial del Chorizo de Cantimpalos (López-Díaz *et al.*, varias publicaciones, entre ellas sobre ecología de hongos). En la actualidad se investiga en la microbiota de la Cecina de León, empleando diversas técnicas de identificación, desde las clásicas basadas en la morfología y producción de extrolitos, hasta las más modernas basadas en la taxonomía molecular y, últimamente, la espectrometría de masas MALDI-TOF, empleadas para el género *Penicillium*, especialmente.

En los últimos años, el grupo está investigando en la evaluación de diversos métodos de control basados en el uso de bacterias ácido-lácticas y compuestos bioactivos de origen vegetal y de películas para su aplicación a un sistema de envasado activo antifúngico en alimentos. Parte de estas investigaciones, se han llevado a cabo en colaboración con otros grupos, como el de Sonia Garde (INIA), Isabel Berruga (U. de Castilla-La Mancha), M. Teresa Sancho (U. de Burgos), y Baltasar Mayo (IPLA, CSIC).

Publicaciones seleccionadas

Flórez, A.B., Álvarez-Martín, P., López-Díaz, Teresa-María, Delgado, T., Alonso, L., Marcos, I., Mayo, B. 2004. Nuevos estudios microbiológicos y bioquímicos del queso de Cabrales: identificación y caracterización de su microbiota. *Anuario Lácteo* 2004, 89-103. Lugar de publicación: ESPAÑA.

Álvarez-Martín, Pablo; Flórez, Ana Belén; López-Díaz, Teresa María; Mayo, Baltasar. 2007. Phenotypic and molecular identification of yeast species associated with Spanish blue-veined Cabrales cheese. *International Dairy Journal* 17, 961-967. Lugar de publicación: EEUU.

Flórez, A.B., Álvarez-Martín, P., López-Díaz, Teresa-María, Mayo, B. 2007. Morphotypic and molecular identification of filamentous fungi from Spanish blue-veined Cabrales cheese, and typing of *Penicillium roqueforti* and *Geotrichum candidum* isolates. *International Dairy Journal* 17, 350-357. Lugar de publicación: EEUU.

S. M. Osés, A. Pascual-Maté, M. A., Fernández-Muiño, T.M. López-Díaz and M. T. Sancho. 2016. Bioactive components and properties of honey with propolis. *Food Chemistry*, 196, 1215-1223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.050>

Mareze, J., Ramos-Pereira, J., Santos, J. A., Beloti, V., & López-Díaz, T. M. (2022). Identification and characterisation of lactobacilli isolated from an artisanal cheese with antifungal and antibacterial activity against cheese spoilage and mycotoxigenic *Penicillium* spp. *International Dairy Journal*, 130, 105367. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2022.105367>

Ramos-Pereira, J., Mareze, J., Fernández, D., Rios, E. A., Santos, J. A., & Díaz, T.-M. L. (2021). Antifungal activity of lactic acid bacteria isolated from milk against *Penicillium commune*, *P. nordicum*, and *P. verrucosum*. *International Journal of Food Microbiology*, 355, 109331. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109331>

Muñoz-Tebar, N., González-Navarro, E. J., María López-Díaz, T., Santos, J. A., Ortiz De Elguea-Culebras, G., García-Martínez, M. M., Molina, A., Carmona, M., & Berruga, M. I. (2021). Biological Activity of Extracts from Aromatic Plants as Control Agents against Spoilage Molds Isolated from Sheep Cheese. *Foods*, 10(7), 1576. <https://doi.org/10.3390/foods10071576>

Ramos-Pereira, J., Rios, E. A., Rodríguez-Calleja, J. M., Santos, J. A., & López-Díaz, T. M. (2019). Studies of the microbiological and physico-chemical composition of goat's milk from North-Western Spain. *Milchwissenschaft-Milk Science International*, 72(7), 39-44. <https://doi.org/10.25968/MSI.2019.7>

Ramos, J., Mareze, J., Patrino, E., Santos, J. A., & López-Díaz, T.-M. (2019). Polyphasic identification of *Penicillium* spp. isolated from Spanish semi-hard ripened cheeses. *Food Microbiology*, 84, 103253. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.103253>

Además se han publicado numerosas comunicaciones a congresos.

Divulgación y transferencia de resultados

Además de las actividades de investigación, se llevan a cabo actividades de divulgación y transferencia de resultados, como la organización de cursos de verano, participación en el programa interuniversitario de la experiencia, organización y desarrollo del proyecto MicroMundo@ULE, la participación en el evento anual "Expociencia" de la ULE, Noche Europea de los Investigadores (ULE). Asimismo, varios miembros del equipo tienen cargos en la Asociación de Científicos y Tecnólogos de Alimentos de Castilla y León, ACTA/CL (coordinando la Revista de ACTA/CL desde su creación en 1997).

El grupo mantiene una colaboración estrecha con numerosas empresas del sector agroalimentario, destacando las siguientes: Industrias Lácteas Manzano; Cooperativa Vegaesla; Lactiber; Consorcio De Promoción Del Ovino; Asociación de Productores de Queso de León; Asociación de Agricultores y Ganaderos Ecológicos de León (Agrele) y Entrepeñas (León).

Web del grupo

<https://portalcientifico.unileon.es/grupos/8565/detalle>

https://www.unileon.es/sic/ginvestigacion/detalles-grupo_pdo.php?id=3&grp=425

.....

Mecanismos de regulación genética y epigenética en hongos Mucorales

FRANCISCO ESTEBAN NICOLÁS MOLINA, VICTORIANO GARRE MULA

Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia, 30100 Murcia

✉ vgarre@um.es



Figura 1. Miembros actuales del grupo de investigación. De izquierda a derecha, Ghizlane Tahiri Zainane, Eusebio Navarro Ros, Joaquín Martínez Espinosa, Pablo Carrillo Marín, Rubén Martínez Segura, Gabriel Navarro del Saz, Victoriano Garre Mula, Francisco Esteban Nicolás Molina, Carlos Lax Molina, Natalia Nicolás Muñoz, Elena Alejos Santos, Carmen Gil de Pareja Zapata.

El grupo de Genómica y Biotecnología Molecular de Hongos de la Universidad de Murcia (**Figura 1**) se creó hace más de 30 años por los profesores Santiago Torres Martínez y Rosa María Ruiz Vázquez. Actualmente, está dirigido por Francisco Esteban Nicolás Molina y Victoriano Garre Mula. Desde su constitución, el grupo ha centrado sus investigaciones en el estudio de la regulación de la expresión génica en los Mucorales, un grupo de hongos incluido dentro de los hongos basales o no dicario-

uticos. A pesar de tratarse de organismos poco estudiados, estos hongos presentan características relevantes tanto desde una perspectiva básica como aplicada. En el ámbito de la investigación básica, su estudio puede revelar mecanismos de regulación aún no descritos, contribuyendo a una mejor comprensión de la evolución de estos mecanismos en eucariotas. En cuanto a su aplicación biotecnológica, destacan por su notable capacidad para acumular lípidos y carotenos, que hace que sean

utilizados para su producción a nivel industrial. Además, los Mucorales incluyen patógenos oportunistas de otros organismos, incluyendo plantas y animales. De hecho, unas 40 especies pueden causar mucormicosis (Lax *et al.*, 2024b), una infección grave en humanos cuya forma diseminada puede alcanzar una mortalidad cercana al 100%. Esta enfermedad ha recibido tradicionalmente poca atención, pero la pandemia de COVID-19 marcó un punto de inflexión, ya que supuso un incremento importante

de casos, especialmente en India, donde se declaró una epidemia de mucormicosis en algunos estados. La elevada gravedad de la enfermedad se debe a diversos factores, entre ellos, la resistencia intrínseca de los Mucorales a la inmensa mayoría de los antifúngicos utilizados en la clínica. En respuesta a esta creciente amenaza, la Organización Mundial de la Salud incluyó a los Mucorales en su primera lista de patógenos fúngicos prioritarios, publicada en 2022.

El grupo ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo de herramientas moleculares para la modificación genética y el estudio funcional de los Mucorales, empleando como modelos principales a *Mucor lusitanicus* y *Rhizopus microsporus* (Nicolás *et al.*, 2018; Lax *et al.*, 2021). Actualmente, los estudios combinan estas herramientas de modificación genómica, incluyendo CRISPR-Cas9, con técnicas ómicas, como DAP-seq (*DNA Affinity Purification and sequencing*), RNA-seq, ChIP-seq, MNase-seq, secuenciación de segunda y tercera generación y proteómica. La primera línea de investigación del grupo se centró en la caracterización de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta a la luz, lo que permitió identificar los receptores de luz azul y otras proteínas reguladoras. Estos estudios revelaron que en la evolución de los Mucorales ha ocurrido una duplicación y subfuncionalización de los receptores de luz azul que, por el contrario, aparecen en copia única en los hongos dicarióticos (Silva *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2008). El estudio de la respuesta a la luz permitió la identificación del mecanismo de silenciamiento génico o interferencia de RNA (RNAi) en *M. lusitanicus*, que fue genéticamente diseccionado, convirtiéndose en uno de los sistemas de RNAi mejor caracterizado en hongos (Torres-Martínez and Ruiz-Vázquez 2017). Este mecanismo es tremendamente complejo, con distintas rutas que controlan funciones que van desde el mantenimiento de la estabilidad genómica, protegiendo contra material genético exógeno como elementos genéticos móviles, a la regulación de funciones endógenas. Entre los hallazgos más destacados, se encuentra el descubrimiento de un mecanismo de resistencia antifúngica transitoria basado en el silenciamiento de los genes que codifican las dianas de los antifúngicos (Calo *et al.*, 2014).

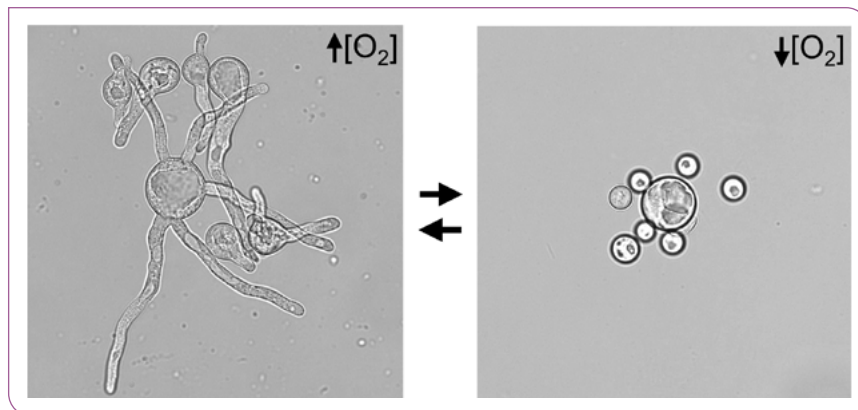


Figura 2. Dimorfismo en *M. lusitanicus*. Esporas de la estirpe silvestre creciendo como micelio en presencia de oxígeno (izquierda) y como levaduras en ausencia de oxígeno (derecha). Imágenes obtenidas por Gabriel Navarro del Saz.

Las líneas de investigación actuales del grupo se centran principalmente en dos áreas: la caracterización de los mecanismos moleculares que regulan la capacidad infectiva del hongo y el estudio de la regulación epigenética mediada por metilación de adeninas en el DNA. En la primera línea, aunque se han abordado diversos aspectos del proceso infectivo, los esfuerzos se concentran actualmente en la caracterización de los mecanismos reguladores implicados en el dimorfismo. *M. lusitanicus* y otros Mucorales pueden crecer en forma de levadura o micelio (**Figura 2**), dependiendo de la disponibilidad de oxígeno, y esta propiedad está estrechamente relacionada con su virulencia, pues mutantes bloqueados en la forma de levadura muestran una reducción significativa en su capacidad infectiva. Las investigaciones del grupo han demostrado que *M. lusitanicus* presenta genes parálogos específicos de cada forma de crecimiento, dando lugar a una organización genómica con una parte dedicada al crecimiento levaduriforme y otra al crecimiento micelial. La búsqueda sistemática de proteínas implicadas en la regulación de la transición dimórfica ha permitido identificar proteínas clave con dominios presentes en sistemas de transducción de señales, como quinasa de proteínas, que resultan esenciales para el cambio morfológico. Actualmente, las investigaciones en esta línea se centran en caracterizar la cascada completa de señalización mediante enfoques genéticos, transcriptómicos y proteómicos. Componentes de esta cascada podría representar posibles dianas para el desarrollo de nuevos antifúngicos contra los Mucorales.

La segunda línea principal de investigación se centra en la caracterización del papel de la N6-metil adenina (6mA) del DNA en la regulación de la expresión génica. El análisis de los niveles de 6mA en representantes de todos los grupos fúngicos ha revelado que los hongos basales, como los Mucorales, presentan generalmente elevados niveles de 6mA en su genoma, mientras que los hongos dicarióticos (ascomicetos y basidiomicetos), al igual que la mayoría de los eucariotas, excepto algas verdes y ciliados, muestran niveles extremadamente bajos. En las especies con altos niveles de 6mA, como *R. microsporus* (**Figura 3**), predomina la metilación simétrica (ambas cadenas metiladas) en el dinucleótido ApT, mientras que en las que presentan niveles bajos, la metilación mayoritaria es la asimétrica (una sola cadena metilada), encontrándose en distintas secuencias. Además, en las primeras, los sitios metilados se agrupan en torno al inicio de la transcripción de genes activamente expresados (Lax *et al.*, 2024a), mientras que en las segundas, la distribución es más homogénea y su vínculo con la transcripción no está claro.

Paralelamente, se ha llevado a cabo una caracterización funcional de esta modificación epigenética en los Mucorales, identificándose las metiltransferasas responsables de la metilación asimétrica y simétrica en hongos basales (Lax *et al.*, 2024a). Uno de los descubrimientos más relevantes es el papel esencial de la metilación simétrica en hongos con alto niveles de 6mA. Además, mediante análisis de DAP-seq, se ha definido la red reguladora de factores transcripcionales modulados

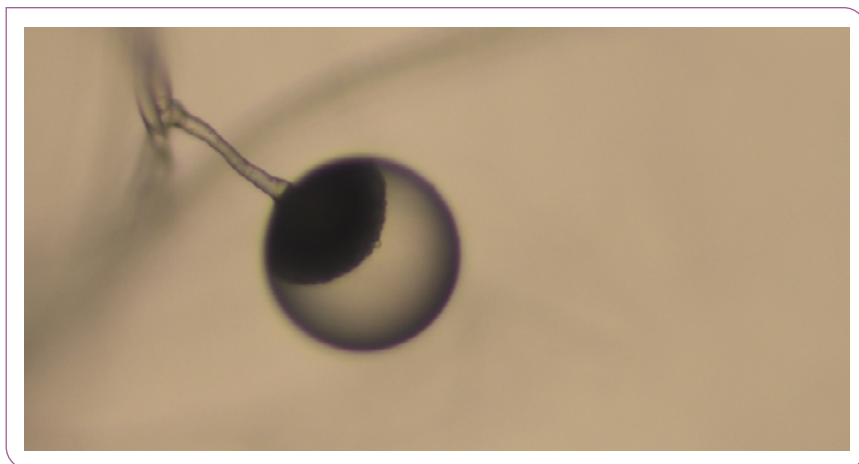


Figura 3. Esporangio de *R. microsporus*. Imagen obtenida por Carlos Lax Molina.

por la 6mA simétrica en *R. microsporus*. En los próximos años, los esfuerzos se centrarán en explorar la interacción entre esta modificación y otras modificaciones epigenéticas de la cromatina, con el fin de desentrañar la secuencia de eventos cromatínicos asociados a la activación de la transcripción mediada por 6mA.

Bibliografía

- 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* 513:555–558.
- Lax C, Mondo SJ, Osorio-Concepción M, Muszewska A, Corrochano-Luque M, Gutiérrez G, Riley R, Lipzen A, Guo J, Hundley H, Amirebrahimi M, Ng V, Lorenzo-Gutiérrez D, Binder U, Yang J, Song Y, Cánovas D, Navarro E, Freitag M, Gabaldón T, Grigoriev IV, Corrocha-**
- no LM, Nicolás FE, Garre V.** (2024a) Symmetric and asymmetric DNA N6-adenine methylation regulates different biological responses in Mucorales. *Nat Commun* 15:6066.
- Lax C, Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Navarro E, Nicolás FE, Garre V.** (2021) Stable and reproducible homologous recombination enables CRISPR-based engineering in the fungus *Rhizopus microsporus*. *Cell Rep Methods* 1:100124.
- Lax C, Nicolás FE, Navarro E, Garre V.** (2024b) Molecular mechanisms that govern infection and antifungal resistance in Mucorales. *Microbiol Mol Biol Rev* 88:e0018822.
- 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.
- Silva F, Navarro E, Peñaranda A, Murcia-Flores L, Torres-Martínez S, Garre V.** (2008) A RING-finger protein regulates carotenogenesis via proteolysis-independent ubiquitylation of a White Collar-1-like activator. *Mol Microbiol* 70:1026–1036.
- Silva F, Torres-Martínez S, Garre V.** (2006) Distinct white collar-1 genes control specific light responses in *Mucor circinelloides*. *Mol microbiol* 61:1023–37.
- Torres-Martínez S, Ruiz-Vázquez RM.** (2017) The RNAi universe in fungi: A varied landscape of small RNAs and biological functions. *Annu Rev Microbiol* 71:371–391.

Redes de Señalización en Estrés y División Celular

MARISA MADRID, TERESA SOTO, JERO VICENTE, ALEJANDRO FRANCO, ANDRÉS NÚÑEZ Y JOSÉ CANSADO

Departamento de Genética y Microbiología. Universidad de Murcia. 30071 Murcia, España.

✉ jcansado@um.es | marisa@um.es



Componentes del grupo de investigación en abril de 2025. De izquierda a derecha: Antonio Marín, Sergio León, Laura Cano, Alejandro Franco, Jerónima Vicente-Soler, Marisa Madrid, José Cansado, Teresa Soto, Andrés Núñez, Miriam Sánchez y Alejandra Martínez.

El grupo de investigación Fisiología Microbiana de la Universidad de Murcia (<https://www.um.es/en/web/fisiologia-microbiana/>), está constituido actualmente por seis profesores universitarios (M^a Isabel Madrid (co-IP), José Cansado (co-IP), Jerónima Vicente, Teresa Soto, Alejandro Franco y Andrés Núñez), y cinco estudiantes de Máster/Doctorado (Sergio León, Laura Cano, Antonio Marín, Miriam Sánchez y Alejandra Martínez). Desde su fundación nuestro grupo se ha posicionado como un referente en el estudio de las rutas de señalización ambiental utilizando como modelos a levaduras de fisión del género *Schizosaccharomyces*, entre las que se encuentran *S. pombe*, la especie "clásica" del género, y la especie dimórfica *S. japonicus*. La notable conservación funcional de las rutas de transducción de señales de estos eucariotas simples en relación

a las presentes en metazoos, combinada con su facilidad de manipulación, los convierte en modelos ideales para el análisis de distintas rutas de señalización, como las mediadas por las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas), la ruta de AMP cíclico-proteína quinasa A (AMPc-PKA), la ruta TOR, o la ruta de la proteína quinasa C (PKC), y que juegan un papel esencial en la regulación de procesos biológicos fundamentales. Entre ellos destacan la adaptación celular frente a situaciones de estrés, el dimorfismo, la autofagia, y la integridad del citoesqueleto de actina y la citocinesis.

En relación con la **regulación de las respuestas celulares frente al estrés** nuestra actividad se ha centrado en dilucidar la organización y activación de las rutas de MAP quinasas de respuesta a estrés (SAPK

e integridad celular (CIP) en *S. pombe*. Identificamos los estímulos que activan a la ruta CIP (Madrid *et al.*, 2006) y a sus principales reguladores, las Rho GTPasas Rho1 y Rho2, y sus dos dianas clave, los ortólogos a PKC Pck1 y Pck2. Según el modelo actual, tanto Rho1 como Pck1 promueven la activación de la ruta CIP de forma alternativa a Rho2-Pck2 durante el crecimiento vegetativo y en situaciones de estrés (Viana *et al.*, 2013; Sánchez-Mir *et al.*, 2014). Además, el flujo de fosfoinosítidos, y la metilación y palmitoilación dinámica de Rho2 son factores esenciales que modulan su localización en la membrana plasmática y la correcta activación de Pmk1 (Sánchez-Mir *et al.*, 2014; Kabeche *et al.*, 2015; Franco *et al.*, 2017). A diferencia de organismos superiores, TORC2 no fosforila ni estabiliza a Pck2, sino que promueve su síntesis *de novo* en respuesta a estrés y la activación de la ruta

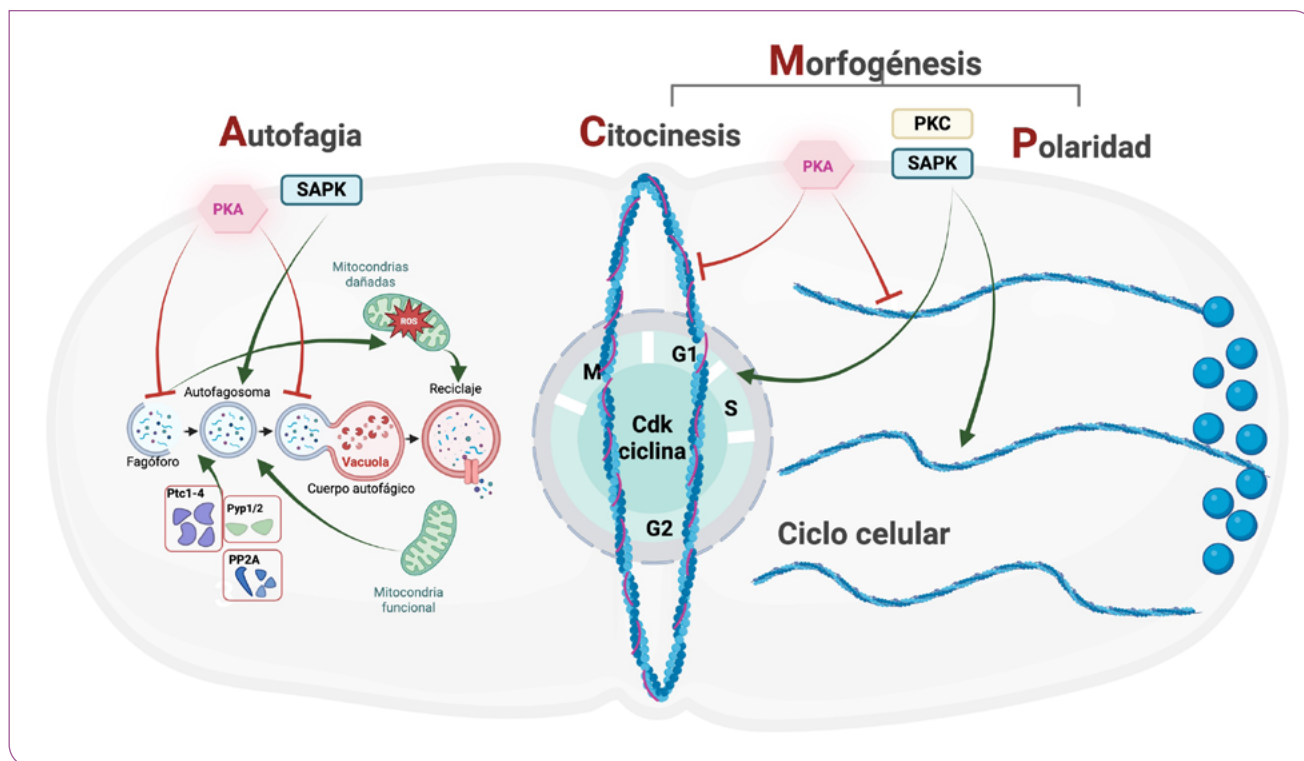


Figura 1. Líneas de investigación del grupo: regulación de la autofagia y la morfogénesis/ciclo celular por vías de señalización ambiental en *Schizosaccharomyces pombe*. El esquema representa una célula de levadura con tres procesos principales: Autofagia (izquierda, "A" en rojo), Citocinesis/Ciclo celular (centro, "C") y Morfogénesis-Polaridad (derecha, "M / P"). Cada uno de ellos es coordinado y modulado por distintas vías de señalización ambiental (PKA, SAPK, PKC).

CIP (Madrid *et al.*, 2015), mientras que la ruta CIP regula negativamente la actividad de TORC2 (Madrid *et al.*, 2016). Estos hallazgos ponen de manifiesto la existencia de una compleja interacción entre las rutas CIP y TOR que resulta esencial para la supervivencia celular frente a los cambios ambientales. Finalmente, nuestro trabajo ha revelado la existencia de una interconexión funcional entre las rutas SAPK y CIP a nivel post-transcripcional (proteína Rnc1) (Prieto-Ruiz *et al.*, 2020), traduccional (Cpc2) (Núñez *et al.*, 2009) y post-traduccional (fosfatasas de tirosina Pyp1 y Pyp2 y de serina/treonina Ptc1) (Madrid *et al.*, 2007), que regula la estabilidad y actividad de componentes críticos en ambas rutas.

La línea de trabajo dedicada al **estudio del dimorfismo** ha permitido demostrar por primera vez la existencia de un fenómeno de sensibilidad al quorum que reprime la diferenciación levadura-hifa en *S. japonicus* en respuesta a un incremento en la densidad de población, y que está mediado por los alcoholes aromáticos feniletanol y triptofol. La ruta SAPK reprime constitutivamente esta diferenciación tan-

to a nivel transcripcional como postraduccional, mientras que la ruta CIP regularía este proceso de manera positiva (Gómez-Gil *et al.*, 2019; Gómez Gil *et al.*, 2021).

En relación con el **control ambiental de la autofagia**, una de nuestras líneas de trabajo recientes, hemos identificado un intrincado mecanismo que promueve la activación de la autofagia en *S. pombe* en respuesta a la limitación de glucosa, y en el que las rutas AMPc-PKA y SAPK desempeñarían roles opuestos. PKA reprime la autofagia regulando negativamente al factor transcripcional Rst2, cuya función es esencial para la expresión de genes implicados en el crecimiento en fuentes de carbono alternativas, mientras que la ruta SAPK potencia la autofagia en ausencia de glucosa fosforilando a los factores Atf1 y Rst2 (Pérez-Díaz *et al.*, 2023).

Actualmente nuestra línea de trabajo fundamental está dedicada a profundizar en los **mecanismos que regulan la integridad del citoesqueleto de actina y la citocinesis en respuesta a cambios ambientales**. Con ello, aspiramos a com-

prender mejor la plasticidad adaptativa de la célula, esencial para su supervivencia en entornos hostiles. Recientemente, hemos demostrado la existencia de una novedosa estrategia de regulación de la citocinesis en el que la ruta SAPK controla negativamente la formación del anillo de actomiosina en *S. pombe* al disminuir los niveles de la formina For3 y los cables de actina en respuesta a perturbaciones del citoesqueleto y en condiciones de estrés (Gómez-Gil *et al.*, 2020). De hecho, el metabolismo de la glucosa influye profundamente sobre este proceso. Al contrario que la fermentación, el estrés oxidativo endógeno provocado durante el metabolismo respiratorio activa a Sty1, limitando la disponibilidad de For3 y su capacidad nucleadora de cables de actina. En estas condiciones, la fosforilación de la cadena ligera reguladora Rlc1 resulta crítica para regular la afinidad y fuerza de la miosina de tipo II (Myo2) sobre los cables de actina, permitiendo el correcto desarrollo de la citocinesis y la división celular (Prieto-Ruiz *et al.*, 2023a). Sorprendentemente, aunque el ortólogo a Rlc1 en la levadura dimórfica *S. japonicus* no se encuentra fosforilado *in vivo*, es capaz

de regular adecuadamente la citocinesis en *S. pombe* durante la respiración. Por lo tanto, la divergencia evolutiva temprana en las levaduras de fisión ha dado lugar a dos estrategias diferentes de regulación de Rlc1 (dependientes e independientes de fosforilación), que son igualmente eficaces para modular la actividad de la miosina II durante la citocinesis (Prieto-Ruiz *et al.*, 2023b). Partiendo de esta base, nuestras líneas de investigación futuras se centran en dilucidar cómo diversas vías de señalización, involucradas en el control del ciclo celular y la respuesta a estímulos ambientales, regulan las complejas interacciones que se establecen entre los filamentos de actina y las miosinas durante la citocinesis.

Agradecimientos

Proyectos financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Agencia Española de Investigación), Fundación Séneca (Región de Murcia) y el programa ThinkinAzul (Universidad de Murcia).

Bibliografía relevante

- Madrid M, Soto T, Khong HK, Franco A, Vicente J, Pérez P, Gacto M, y Cansado J.** (2006). Stress-induced response, localization, and regulation of the Pmk1 cell integrity pathway in *Schizosaccharomyces pombe*. *J. Biol. Chem.* 281(4):2033-43.
- Viana RA, Pinar M, Soto T, Coll PM, Cansado J, y Pérez P.** (2013). Negative functional interaction between cell integrity MAPK pathway and Rho1 GTPase in fission yeast. *Genetics.* 195(2):421-32.
- Sánchez-Mir L, Soto T, Franco A, Madrid M, Viana RA, Vicente J, Gacto M, Pérez P, y Cansado J.** (2014). Rho1 GTPase and PKC ortholog Pck1 are upstream activators of the cell integrity MAPK pathway in fission yeast. *PLoS One* 9(1): e88020.
- Sánchez-Mir L, Franco A, Martín-García R, Madrid M, Vicente-Soler J, Soto T, Gacto M, Pérez P, y Cansado J.** (2014). Rho2 palmitoylation is required for plasma membrane localization and proper signaling to the fission yeast cell integrity mitogen-activated protein kinase pathway. *Mol. Cell. Biol.* (14):2745-59.
- Kabeche R, Madrid M, Cansado J, y Moseley JB.** (2015). Eisosomes regulate phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PI(4,5)P2) cortical clusters and Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase signaling upon osmotic stress. *J. Biol. Chem.* 290(43):25960-73.
- Franco A, Soto T, Martín-García R, Madrid M, Vázquez-Marín B, Vicente-Soler J, Coll PM, Gacto M, Pérez P, y Cansado J.** (2017). Distinct functional relevance of dynamic GTPase cysteine methylation in fission yeast. *Sci. Rep.* 7(1):6057.
- Madrid M, Jiménez R, Sánchez-Mir L, Soto T, Franco A, Vicente-Soler J, Gacto M, Pérez P, y Cansado J.** (2015). Multiple layers of regulation influence cell integrity control by the PKC ortholog Pck2 in fission yeast. *J. Cell Sci.* 128(2):266-80.
- Madrid M, Vázquez-Marín B, Franco A, Soto T, Vicente-Soler J, Gacto M, y Cansado J.** (2016). Multiple crosstalk between TOR and the cell integrity MAPK signalling pathway in fission yeast. *Sci. Rep.* 6:37515..
- Prieto-Ruiz F, Vicente-Soler J, Franco A, Gómez-Gil E, Sánchez-Marinas M, Vázquez-Marín B, Aligué R, Madrid M, Moreno S, Soto T, y Cansado J.** (2020). RNA-binding protein Rnc1 regulates cell length at division and acute stress response in fission yeast through negative feedback modulation of the stress-activated Mitogen-Activated Protein Kinase pathway. *mBio* 11(1): e02815-19.
- Núñez A, Franco A, Madrid M, Soto T, Vicente J, Gacto M, y Cansado J.** (2009). Role for RACK1 orthologue Cpc2 in the modulation of stress response in fission yeast. *Mol. Biol. Cell.* 20(18):3996-4009.
- Madrid M, Núñez A, Soto T, Vicente-Soler J, Gacto M, y Cansado J.** (2007). Stress-activated protein kinase-mediated down-regulation of the cell integrity pathway mitogen-activated protein kinase Pmk1p by protein phosphatases. *Mol. Biol. Cell.* 18(11):4405-19.
- Gómez-Gil E, Franco A, Madrid M, Vázquez-Marín B, Gacto M, Fernández-Breis J, Vicente-Soler J, Soto T, y Cansado J.** (2019). Quorum sensing and stress-activated MAPK signaling repress yeast to hypha transition in the fission yeast *Schizosaccharomyces japonicus*. *PLoS Genet.* 15(5):e1008192.
- Gómez-Gil E, Franco A, Vázquez-Marín B, Prieto-Ruiz F, Pérez-Díaz A, Vicente-Soler J, Madrid M, Soto T, y Cansado J.** (2021). Specific Functional Features of the Cell Integrity MAP Kinase Pathway in the Dimorphic Fission Yeast *Schizosaccharomyces japonicus*. *J. Fungi* 7(6):482.
- Pérez-Díaz AJ, Vázquez-Marín B, Vicente-Soler J, Prieto-Ruiz F, Soto T, Franco A, Cansado J, y Madrid M.** (2023). cAMP-Protein Kinase A and Stress-Activated MAP Kinase signaling mediate transcriptional control of autophagy in fission yeast during glucose limitation or starvation. *Autophagy* 19(4):1311-1331.
- Gómez-Gil E, Martín-García R, Vicente-Soler J, Franco A, Vázquez-Marín B, Prieto-Ruiz F, Soto T, Pérez P, Madrid M, y Cansado J.** (2020). Stress-activated MAPK signaling controls fission yeast actomyosin ring integrity by modulating formin For3 levels. *eLife* 9: e57951.
- Prieto-Ruiz F, Gómez-Gil E, Martín-García R, Pérez-Díaz AJ, Vicente-Soler J, Franco A, Soto T, Pérez P, Madrid M, y Cansado J.** (2023a). Myosin II regulatory light chain phosphorylation and formin availability modulate cytokinesis upon changes in carbohydrate metabolism. *eLife* 12:e83285.
- Prieto-Ruiz F, Gómez-Gil E, Vicente-Soler J, Franco A, Soto T, Madrid M, y Cansado J.** (2023b). Divergence of cytokinesis and dimorphism control by myosin II regulatory light chain in fission yeasts. *iScience* 26(9):107611.

Interacción microorganismo-hospedador. Proteómica de la microbiota humana

CONCHA GIL, GLORIA MOLERO, LUCÍA MONTEOLIVA, AÍDA PITARCH.

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

✉ conchagil@ucm.es

🌐 <https://www.ucm.es/candida>

✂ @microU1UCM

📷 @candida_micro_UCM



Miembros del grupo de investigación y de la Unidad de Proteómica.

El Grupo de Investigación **Interacción microorganismo-hospedador. Proteómica de la microbiota humana** (<https://produccioncientifica.ucm.es/grupos/5197/detalle>) 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, Aída Pitarch, Raquel Martínez, y Victoria Mascaraque, una contratada Ramón y Cajal, Ana Borrajo, y 3 estudiantes predoctorales. Se creó en el año 1995, trabajando en las áreas de

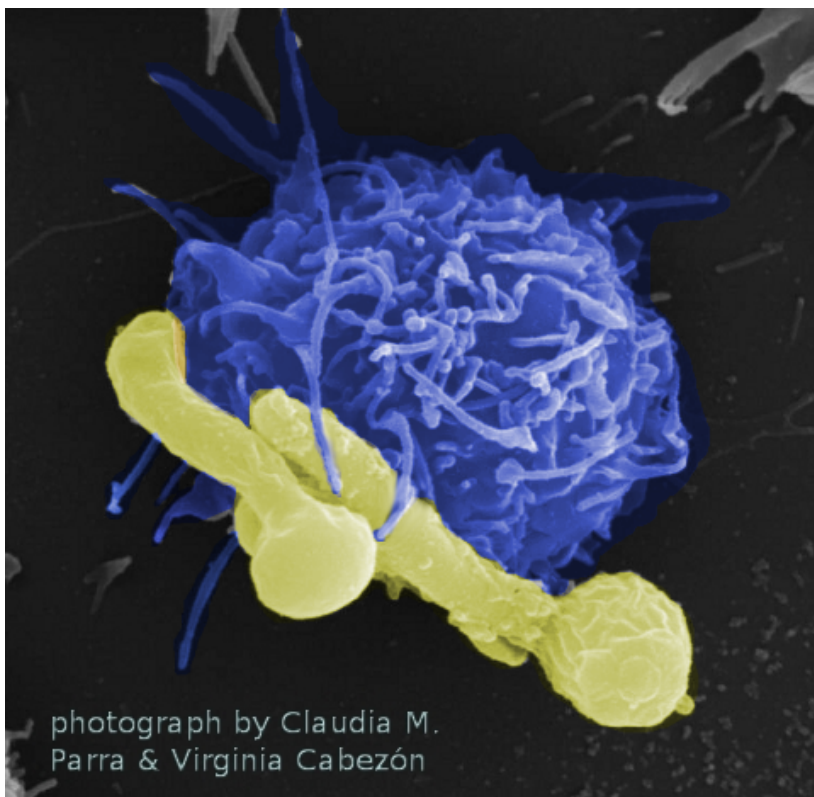
las infecciones fúngicas y de la proteómica, con **financiación continuada pública y privada, nacional, de la UE y del NIH**. El grupo ha sido promotor de la creación de la **Unidad de Proteómica de la UCM** en 2001 (<https://cai.ucm.es/tecnicas-biologicas/proteomica/>), de la que Concha Gil es la directora. Dicha Unidad, constituida por cuatro técnicos y un bioinformático, da servicio a numerosos investigadores de diversas entidades públicas y privadas. Se han puesto a punto numerosas estrategias proteómicas de gran interés para los microbiólogos. Recientemente se ha implementado el estudio metaproteómico

de la microbiota fecal para la realización de estudios taxonómicos y funcionales en muestras de individuos con determinadas enfermedades. Además, nuestro grupo formó parte de **ProteoRed** (Red de Servicios de Proteómica en España) desde sus inicios en 2004 hasta su finalización en 2021. A nivel internacional, los miembros del grupo pertenecen a diferentes comités de la **HUPO** (Human Proteome Organization) (<https://www.hupo.org/>), del **π HuB Project** (<https://www.pi-hub.org.cn/index/index/1>) y del **Proyecto Internacional Proyecto Proteoma Humano** (HPP), siendo Concha Gil la co-chair del cromos-

soma 16, cuyos objetivos son estudiar las proteínas codificadas por el cromosoma 16 y detectar las proteínas desconocidas (Chromosome-centric HPP, o C-HPP). Además, C. Gil también es 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 (Biology/Disease HPP, o B/D-HPP).

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, en el estudio de nuevas dianas para agentes antifúngicos, así como diferentes 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* con el objetivo de conocer mejor tanto los mecanismos moleculares implicados en su virulencia, como 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 inmunitarias adaptativa e innata del hospedador frente a las candidiasis invasivas. Para ello, usamos como modelo in vivo el modelo murino de candidiasis invasiva y como modelo in vitro de células del hospedador los macrófagos murinos y humanos, por ser actores principales en la destrucción del microorganismo durante la infección. 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*. Para el primer objetivo utilizamos las técnicas inmunitarias combinadas con el análisis proteómico. Para el segundo probamos la capacidad protectora de células de mutantes de *C. albicans* y fracciones celulares de los mismos en el modelo de candidiasis invasora.

Nos apoyamos en **técnicas proteómicas de alto rendimiento, o shotgun**, para obtener una visión global e integrada del proteoma de las células de *Candida* o del **macrófago** a lo largo de su interacción.



Macrófago interaccionando con *C. albicans*.

Estudiamos proteomas particulares de gran interés clínico, como los proteomas y fosfoproteomas en respuesta al **estrés oxidativo y el estrés nitrosativo** y también las proteínas implicadas en la **apoptosis**. Actualmente estamos estudiando en profundidad las **vesículas extracelulares** de *C. albicans*, su proteoma y sus tipos, así como la utilidad de estas como vacuna frente a la candidiasis sistémica en el modelo murino. Todos estos estudios son de gran interés para desarrollar nuevas terapias contra la levadura y para estimular la respuesta inmunitaria del hospedador.

También utilizamos estrategias de **Proteómica Dirigida**, que nos permiten seleccionar un conjunto de proteínas de interés y cuantificarlas en distintas 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.

Por otro lado, fruto de nuestra colaboración con grupos clínicos expertos en microbiota, estamos estudiando la proteómica

de la **microbiota fecal humana**, tanto de individuos sanos, como de pacientes con fibrosis quística o COVID persistente.

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.

Asimismo, al estar nuestro grupo integrado en un departamento universitario, la labor docente es importante, participando todos los miembros del grupo 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, del que se han tutorizado numerosos TFMs. También participa en el programa de Doctorado en Microbiología y Parasitología de la UCM, formando a numerosos estudiantes predoctorales (28 tesis doctorales dirigidas).

Publicaciones más relevantes (últimos 6 años)

Amador-García A, Zapico I, Borrajo A, Malmström J, Monteoliva L, Gil C. Extending the Proteomic Characterization of *Candida albicans* Exposed to Stress and Apoptotic Inducers through Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry. *mSystems*. 2021 Oct 26;6(5):e0094621. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00946-21>

Arribas V, Monteoliva L, Hernández ML, Gil C, Molero G. Unravelling the Role of *Candida albicans* Prn1 in the Oxidative Stress Response through a Proteomics Approach. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Apr 26;13(5):527. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13050527>

Ceballos-Garzon A, Monteoliva L, Gil C, Alvarez-Moreno C, Vega-Vela NE, Engelthaler DM, Bowers J, Le Pape P, Parra-Giraldo CM. Genotypic, proteomic, and phenotypic approaches to decipher the response to caspofungin and calcineurin inhibitors in clinical isolates of echinocandin-resistant *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Feb 23;77(3):585-597. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab454>

García-Durán C, Martínez-López R, Monteoliva L, Gil C. Sample Processing for Metaproteomic Analysis of Human Gut Microbiota. *Methods Mol Biol*. 2022;2420:53-61. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1936-0_5

García-Durán C, Martínez-López R, Zapico I, Pérez E, Romeu E, Arroyo J, Hernández ML, Pitarch A, Monteoliva L, Gil C. Distinct Human Gut Microbial Taxonomic Signatures Uncovered With Different Sample Processing and Microbial Cell Disruption Methods for Metaproteomic Analysis. *Front Microbiol*. 2021 Jul 5;12:618566. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.618566>. eCollection 2021

García-Durán C, Saralegui C, Romeu E, Hernández ML, Maruri A, Bastón-Paz N, Lamas A, Vicente S, Perez-Ruiz E, Delgado I, Luna-Paredes C, Caballero JD, Zamora J, Monteoliva L, Del Campo R, Gil C. Human gut microbiota analysis of cystic fibrosis infants using metaproteomics. *Microbiol Resour*

Announc. 2024 Aug 13;13(8):e0005924. doi: <https://doi.org/10.1128/mra.00059-24>

Gomez-Artiguez L, de la Cámara-Fuentes S, Sun Z, Hernández ML, Borrajo A, Pitarch A, Molero G, Monteoliva L, Moritz RL, Deutsch EW, Gil C. *Candida albicans*: A Comprehensive View of the Proteome. *J Proteome Res*. 2025 Apr 4;24(4):1636-1648. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c01020>

Hernández ML, Gil C. SILAC-Based Quantitative Phosphoproteomics in Yeast. *Methods Mol Biol*. 2023;2603:103-115. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2863-8_8

Llopis-Torregrosa V, Vaz C, Monteoliva L, Ryman K, Engstrom Y, Gacser A, Gil C, Ljungdahl PO, Sychrová H. Trk1-mediated potassium uptake contributes to cell-surface properties and virulence of *Candida glabrata*. *Sci Rep*. 2019 May 17;9(1):7529. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43912-1>

Martínez-López R, Hernández ML, Redondo E, Calvo G, Radau S, Pardo M, Gil C, Monteoliva L. *Candida albicans* Hyphal Extracellular Vesicles Are Different from Yeast Ones, Carrying an Active Proteasome Complex and Showing a Different Role in Host Immune Response. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0069822. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00698-22>

Martínez-López R, Molero G, Parra-Giraldo CM, Cabeza MS, Castejón G, García-Durán C, Clemente LF, Hernández ML, Gil C, Monteoliva L. From High Protection to Lethal Effect: Diverse Outcomes of Immunization Against Invasive Candidiasis with Different *Candida albicans* Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 30;26(1):244. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26010244>

Pinto L, Torres C, Gil C, Nunes-Miranda JD, Santos HM, Borges V, Gomes JP, Silva C, Vieira L, Pereira JE, Poeta P, Igrejas G. Multiomics Assessment of Gene Expression in a Clinical Strain of CTX-M-15-Producing ST131 *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019 May 3;10:831. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00831>. eCollection 2019

Reales-Calderón JA, Sun Z, Mascaraque V, Pérez-Navarro E, Vialás V, Deutsch EW, Moritz RL, Gil C, Martínez JL,

Molero G. A wide-ranging *Pseudomonas aeruginosa* PeptideAtlas build: A useful proteomic resource for a versatile pathogen. *J Proteomics*. 2021 May 15;239:104192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2021.104192>

Vargas-Casanova Y, Bravo-Chaucanés CP, Fuentes SC, Martínez-Lopez R, Monteoliva L, Gil C, Rivera-Monroy ZJ, Costa GM, Castañeda JEG, Parra-Giraldo CM. Antifungal Synergy: Mechanistic Insights into the R-1-R Peptide and *Bidens pilosa* Extract as Potent Therapeutics against *Candida* spp. through Proteomics. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 16;25(16):8938. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25168938>

Vaz C, Reales-Calderon JA, Pitarch A, Vellosillo P, Trevisan M, Hernández ML, Monteoliva L, Gil C. 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 May 3;18(5):2139-2159. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00032>. Epub 2019 Apr 23

Vaz C, Pitarch A, Gómez-Molero E, Amador-García A, Weig M, Bader O, Monteoliva L, Gil C. Mass Spectrometry-Based Proteomic and Immunoproteomic Analyses of the *Candida albicans* Hyphal Secretome Reveal Diagnostic Biomarker Candidates for Invasive Candidiasis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Jun 23;7(7):501. doi: <https://doi.org/10.3390/jof7070501>

Vélez N, Monteoliva L, Sánchez-Quitian ZA, Amador-García A, García-Rodas R, Ceballos-Garzon A, Gil C, Escandón P, Zaragoza Ó, Parra-Giraldo CM. The Combination of Iron and Copper Increases Pathogenicity and Induces Proteins Related to the Main Virulence Factors in Clinical Isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jan 6;8(1):57. doi: <https://doi.org/10.3390/jof8010057>

La evolución no siempre avanza hacia la complejidad

ELIZABET MONTEAGUDO-CASCALES¹, JOSÉ A. GAVIRA², JIAWEI XING^{3,4}, FÉLIX VELANDO¹, MIGUEL A. MATILLA¹, IGOR B. ZHULIN³ AND TINO KRELL¹

¹Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada (España).

²Laboratorio de Estudios Cristallográficos. Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra. CSIC-UGR, Armilla (España).

³Department of Microbiology and Translational Data Analytics Institute, The Ohio State University, Columbus, Ohio, (Estados Unidos).

⁴Dirección actual: Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York (Estados Unidos).

✉ elizabet.monteagudo@eez.csic.es | miguel.matilla@eez.csic.es | tino.krell@eez.csic.es

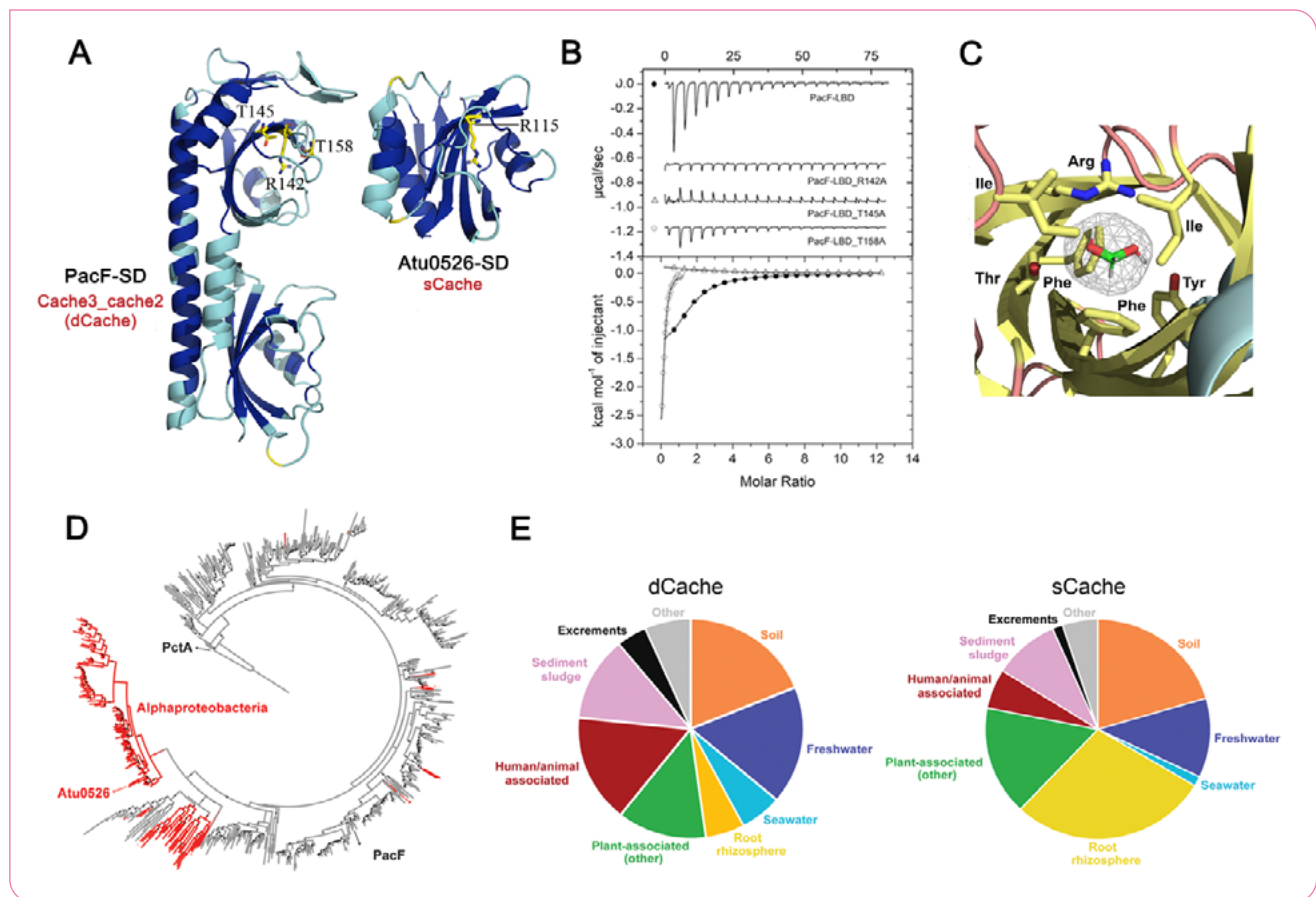


Figura 1. Identificación de dominios sensores (DS) bacterianos para el reconocimiento específico de formato. **A**, Modelos de AlphaFold3 de los dominios dCache y sCache de los quimiorreceptores PacF y Atu0526 de *Pectobacterium atrosepticum* y *Agrobacterium fabrum*, respectivamente. En amarillo, se indican los residuos del bolsillo de unión que interactúan con el formato. **B**, Ensayos de microcalorimetría que muestran la contribución de los residuos del bolsillo de unión del DS de PacF al reconocimiento de formato. **C**, Detalle del bolsillo de unión a formato de un receptor identificado en este estudio. **D**, Distribución filogenética de los DS sCache (rojo) y dCache (gris) que reconocen formato. **E**, Fuentes de aislamiento de las bacterias que presentan receptores de formato con DS sCache y dCache.

La aparición de diversas formas de vida en la Tierra es el resultado de un proceso de evolución continua en el que los sistemas más complejos surgieron a partir de formas más simples. No obstante, a nivel molecular, la pérdida de complejidad observada

en una familia de receptores bacterianos ha arrojado una nueva perspectiva al concepto tradicional de evolución.

Los receptores bacterianos presentan dominios sensores (DS) implicados en el

reconocimiento de señales. La enorme diversidad estructural de los DSs resulta de una presión evolutiva constante a la que están sometidos con el fin de adaptar las necesidades fisiológicas y metabólicas de los microorganismos a su entorno. Entre

estos, la familia de dominios extracitosólicos Cache está formada por dominios monomodulares (sCache) y bimodulares (dCache).

En un reciente estudio publicado en *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) [1], hemos identificado que el quimiorreceptor PacF del fitopatógeno *Pectobacterium atrosepticum* reconoce específicamente formato, el ácido orgánico más pequeño. PacF posee un dominio dCache cuyo módulo distal de membrana es homólogo al dominio sCache del quimiorreceptor Atu0526 de *Agrobacterium fabrum* [2] (Fig. 1A). A partir de la identificación de los residuos implicados en la unión de formato por PacF (Fig. 1B, C), análisis *in silico* permitieron identificar 744 receptores bacterianos con DSs de los tipos sCache y dCache que presentan conservados los residuos implicados en el reconocimiento de formato en sus bolsillos de unión. Se validó experimentalmente la capacidad de unir formato mediante estudios microcalorimétricos de varios de los DS de estos receptores bacterianos. Asimismo, se obtuvo la estructura 3D de dos dominios sCache que reconocen formato (Fig. 1C), lo que evidenció la elevada conservación del bolsillo de unión incluso en especies bacterianas alejadas filogenéticamente (Fig. 1D). Análisis filogenéticos

mostraron que estos receptores están ampliamente distribuidos en bacterias de suelo y asociadas a plantas (Fig. 1E). Upadhyay *et al.*, demostraron que algunos dominios dCache habrían surgido de la fusión o duplicación de dos dominios sCache [3], suponiendo una ganancia en la complejidad estructural. No obstante, nuestros análisis demuestran que los dominios sCache que reconocen formato han evolucionado a partir de la pérdida del módulo proximal de membrana de dominios dCache (Fig. 1A, D). Por tanto, la evolución de estos dominios es un proceso muy dinámico en el que puede ocurrir tanto la ruptura de dominios bimodulares como la fusión de dominios monomodulares.

En su conjunto, nuestro estudio aporta información acerca de los complejos mecanismos de evolución de DSs, los cuales no siempre implican una ganancia en complejidad. Asimismo, la identificación de DSs que unen exclusivamente formato proporciona una fuente de información para el diseño de biosensores. Este estudio ha sido fruto de una colaboración internacional entre investigadores de la Estación Experimental del Zaidín (EEZ, CSIC), liderado por Tino Krell y Elizabet Monteagudo-Cascales, el Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra (IACT, CSIC) y de The Ohio State University (EEUU).

Referencias

- ▶ Monteagudo-Cascales E., Gavira J.A., Xing J., Velando F., Matilla M.A., Zhulin I.B., Krell T. 2025. Bacterial sensor evolved by decreasing complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 122 (5) e2409881122.
- ▶ Wang H., Zhang M., Xu Y., Zong R., Xu N., Gui M. 2021. *Agrobacterium fabrum* atu0526-encoding protein is the only chemoreceptor that regulates chemoattraction toward the broad antibacterial agent formic acid. *Biology* (Basel), 10 (12):1345.
- ▶ Upadhyay A.A., Fleetwood A.D., Adebali O., Finn R.D., I. B. Zhulin I.B. 2016. Cache domains that are homologous to, but different from PAS domains comprise the largest superfamily of extracellular sensors in prokaryotes. *PLoS Comput. Biol.* 12, e1004862.

.....

¡Duplicar, duplicar y duplicar! Red de eco-parálogos de glutatión-S-transferasas en *Tetrahymena thermophila* involucrados en la respuesta celular frente al estrés

JUAN-CARLOS GUTIÉRREZ

Dpto. Genética, Fisiología y Microbiología. Facultad de Biología. Universidad Complutense (UCM). 28040. Madrid.

✉ juancar@bio.ucm.es

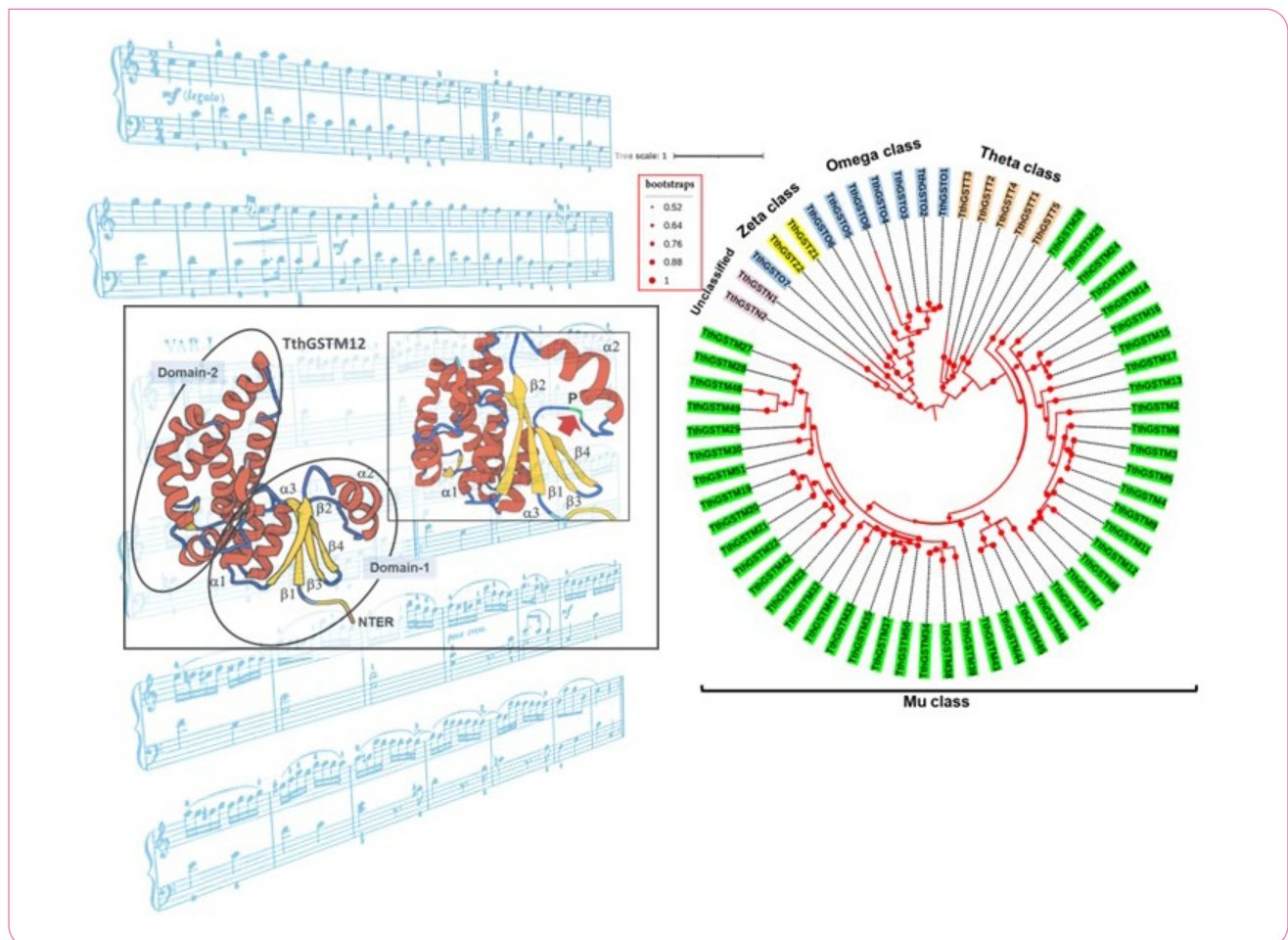


Figura 1. Panel izquierdo: estructura 3D de una GST clase Mu (TthGSTM12) de *T. thermophila*. Panel derecho: filograma circular de la superfamilia de GSTs de *T. thermophila* (4 clases definidas y 2 nuevas no clasificadas). Fondo: sección de la partitura-12 variaciones del tema "Ah! Vous Dirai-je, Maman" K.265/300e por W.A. Mozart (1781).

En la música instrumental del siglo XVIII fueron muy populares las variaciones sobre un mismo tema, y uno de los compositores de esa época que la practicaron extensamente fue Wolfgang Amadeus Mozart. Entre el material publicado contabilizo hasta 150 variaciones sobre

17 temas diferentes, y como devoto mozartiano he de expresar que, aunque son piezas menores, cada una de ellas enriquece tremendamente el tema original. Y esta práctica es una copia de lo que ha hecho la Naturaleza durante eones de evolución biológica.

Una de las estrategias utilizada en la evolución de los genomas, desde las bacterias hasta el ser humano, creando diversidad genética y facilitando la adaptación al medio es la duplicación genética. Los genes duplicados pueden tener hasta cuatro destinos evolutivos diferentes, pero la

que ofrece una mayor diversidad funcional adaptativa es la neo-funcionalización. Esta incide directamente sobre los patrones de expresión de los genes duplicados o sobre las propiedades moleculares de las proteínas que codifican creando variabilidad funcional. Genes sucesivamente duplicados en tándem crean familias génicas de parálogos (genes con un elevado grado de identidad presentes en una misma especie). En general, la duplicación génica es un indicador de la importancia biológica del proceso en donde estos genes están involucrados. A veces surge por presión selectiva ante la presencia continuada de un tóxico, como detectamos en una cepa de *T. thermophila* adaptada (durante dos años) a concentraciones crecientes de cadmio (De Francisco *et al.*, 2018), creándose tres nuevos parálogos codificantes de versiones diferentes de una metalotioneína (proteína queladora de cadmio).

El microorganismo eucariota-modelo *T. thermophila* (104 Mb de genoma-macronuclear y unos 27.424 genes) (Eisen *et al.*, 2006) tiene 4.276 genes duplicados (un 15,6% de su genoma), mientras que los humanos tenemos unos 35.845 genes y 3.543 genes duplicados (un 9,8% del genoma). Los genes duplicados de *T. thermophila* se agrupan en más de 120 familias (algunas con más de 1.500 genes), y de una de estas superfamilias es de lo que trata esta reseña sobre nuestra publicación (Ortega *et al.*, 2025).

Las glutatión-S-transferasas (GSTs) son enzimas implicadas principalmente en la detoxificación de xenobióticos. Entre los ciliados, el género *Tetrahymena* posee el mayor número de genes para GST citosólicas (un promedio de 58). Como ocurre en los mamíferos, la clase Mu de GST es mayoritaria en las especies de *Tetrahymena*. El análisis filogenético muestra que un grupo de 19 miembros de la clase Mu son predecesores de las clases omega, theta y zeta, lo que significa que el modelo propuesto (en 2006) para explicar la historia evolutiva de las GSTs debería modificarse, ya que los ciliados datan del Proterozoico (paleo-/meso-proterozoico, hace 10⁹ años), mas viejos que los hongos y los vertebrados, por lo que la clase Mu es mas antigua de lo que se asume en el modelo vigente.

El análisis de la expresión por RT-PCR cuantitativa de 22 genes GST bajo estrés por diferentes agentes abióticos (Cd, Cu, Pb, As, Zn, paraquat, menadiona, CDNB, pH5, pH9 o inanición), ha mostrado un comportamiento diferencial de estos genes. Algunos se expresan preferentemente frente a metales, otros específicamente frente a pH ácido o básico, o no se expresan excepto frente al inductor CDNB de GSTs. Todo ello supone una red de expresiones simultaneas y selectivas de (eco-) parálogos de GSTs como defensa celular frente a diferentes tóxicos ambientales.

Referencias

- Eisen JA, Coyne RS, Wu M, Wu D, Thiagarajan M, *et al.*, (2006). Macronuclear genome sequence of the ciliate *Tetrahymena thermophila*, a model eukaryote. *PLoS Biol.* 4(9): e286. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040286>
- De Francisco P, Martín-González A, Turkewitz AP, Gutiérrez JC. (2018). Genome plasticity in response to stress in *Tetrahymena thermophila*: selective and reversible chromosome amplification and paralogous expansion of metallothionein genes. *Environ. Microbiol.* 20(7), 2410–2421. doi: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14251>
- Ortega R, Martín-González A, Gutiérrez JC. (2025). *Tetrahymena thermophila* glutathione-S-transferase superfamily: an eco-paralogs gene network differentially responding to various environmental abiotic stressors and an update on this gene family in ciliates. *Front. Genet.* 16:1538168. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1538168>

.....

Deciphering the causes of IbfA-mediated abortive infection in the P22-like phage UAB_Phi20

JÚLIA LÓPEZ-PÉREZ¹, PILAR CORTÉS^{1,*}, SUSANA CAMPOY¹, IVAN ERILL² AND MONTSERRAT LLAGOSTERA¹

¹Molecular Microbiology Group, Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain.

²Departament d'Enginyeria de la Informació i de les Comunicacions, Àrea de Ciències de la Computació i Intel·ligència Artificial, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain.

✉ mariapilar.cortes@uab.cat

En los últimos años, la terapia fágica se ha convertido en una estrategia fundamental para tratar infecciones bacterianas causadas por patógenos que han desarrollado resistencia múltiple a los antimicrobianos convencionales. La interacción entre las bacterias y los bacteriófagos no sólo determina el éxito de estas terapias, sino que también permite comprender mejor las relaciones fago/bacteria y su co-evolución. Fruto de ello es la amplia variedad de mecanismos de defensa bacterianos frente al ataque de los fagos, mecanismos que pueden afectar a las diferentes fases del ciclo multiplicativo fágico.

En este contexto, el artículo reseñado presenta un estudio innovador en el que se identifica el gen *ibfA* como un nuevo factor de defensa en *Salmonella enterica* serovariedad Typhimurium frente al fago virulento UAB_Phi20, un bacteriófago del tipo P22. El hallazgo es especialmente relevante porque dicho gen se halla codificado en un plásmido conjugativo del grupo IncI1a, el cual fue adquirido por *Salmonella* mediante transferencia lateral, tras someter a pollos de engorde, infectados experimentalmente con *Salmonella* a un tratamiento de terapia fágica oral.

Utilizando un enfoque metodológico multidisciplinar, se ha caracterizado la función del gen *ibfA*, que codifica una proteína con dos dominios tipo ATPasa y TO-PRIM. La expresión de IbfA reduce significativamente la infectividad y productividad del fago UAB_Phi20, evidenciado por la disminución de la eficiencia de plaqueo (EOP), la eficiencia de formación de centros infectivos (ECOI) y el tamaño de explosión fágica,

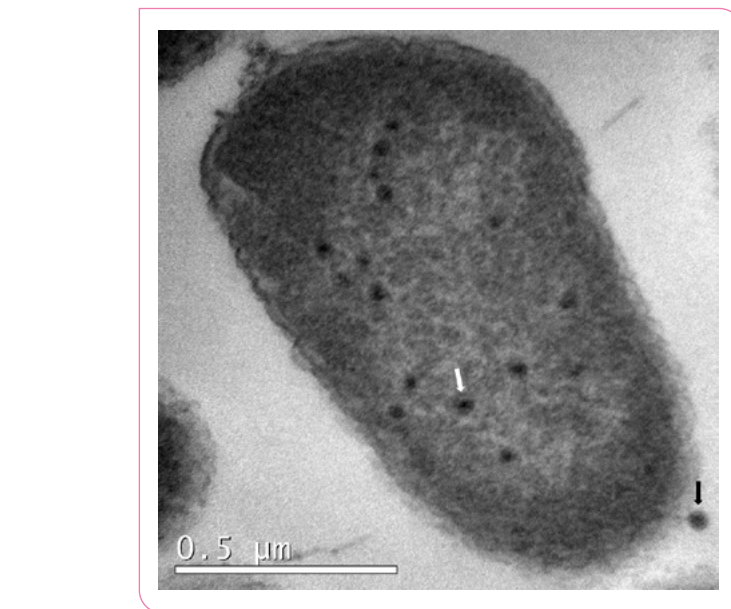


Figura 1. Imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de una célula de *Salmonella* infectada por bacteriófagos. La flecha negra señala al bacteriófago adherido a la superficie de la membrana bacteriana, y la blanca, señala una de las partículas de fago formadas en el interior de dicha célula infectada.

sin observarse lisis celular evidente, aunque sí una menor viabilidad celular.

A nivel molecular, se ha observado que *ibfA* afecta la transcripción del genoma viral, aumentando la de sus genes tempranos, como el antirrepresor *ant*. Ello debe alterar el equilibrio entre las proteínas reguladoras Cro y C2. Este desequilibrio reduciría la expresión de proteínas de expresión tardía, como las estructurales y las de la lisis celular, dando lugar a una infección abortiva.

Además, a pesar del origen evolutivo incierto de *ibfA*, este gen se encuentra ampliamente distribuido entre los genomas de procariotas, tanto en cromosomas como en plásmidos, lo que sugiere que podría ejercer funciones beneficiosas para las células bacterianas hospedadoras más allá de la defensa frente a fagos.



Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas

Desde 28/10/2024 al 12/05/2025

- Abad Fau, Ana Isabel
- Abio Dorronsoro, Lucía
- Alba Elías, Fernando
- Alías Segura, Sergio
- Alonso Blanco, Tamara
- Alonso López, Andrés
- Álvarez Ferrero, Helena
- Andrés Tarazón, Iván
- Angeles de Paz, Gabriela
- Angulo Cánovas, Elisa
- Aragón Ramírez, Alberto
- Ardid Muñoz, Nuria
- Arrabal Talavera, Andrea
- Arranz Jiménez, David
- Baenas Soto, Ana Belén
- Báez Morillas, Germán
- Ballell i Hosa, Olga
- Barrera Martín, Álvaro
- Beraza Valella, Jaione
- Blázquez Soro, Arturo
- Bodelon Gonzalez, Gustavo
- Cano Ríos, Laura
- Carrasco Roper, Ignacio
- Carrera Ruiz, Laura
- Cazalis Bereicua, Nahia
- Conill i Bonet, Pau
- Corrochano Luque, María
- Crespo Carretero, Marc
- de Mendoza Barberá, Elena
- del Val Buedo, Raquel
- Díez Fernández de Bobadilla, Miguel
- Estrada Valbuena, Julio Jesús
- Fariña Fuentes, Carmen
- Fernández Álvarez, Sara
- Fernández Beltrán, Aleix
- Fernández de Córdoba Ansón, Patricia
- Fernández González, Elena
- Fernández Martínez, Sergio
- Fernández Trapote, Elena
- Fernández-Carrillo, Juan
- Forcada Peset, Berta
- Francés Ruiz, Ángel
- Galiè, Serena
- García Amado, Manuel
- García de Fuentes, Yolanda
- García Gomez, Marina
- García Martín, Elsa
- García Porcel, Eloísa
- García Riaño, Jennifer Lorena
- Generelo Casajús, Lidia
- Gómez Calvo, Lorena
- González Abradelo, Deborah
- González Abril, Ana
- González Domínguez, Henar
- Granja Iglesias, Adela
- Gurusamy, Revathy
- Hernández, Natalia
- Herrero Gómez, Irene
- Hick, Emilia Liza
- Hidalgo Arias, Andrea
- Honrubia Martínez, María
- Iglesias Ortega, Ana María
- Izquierdo Jiménez, Clara María
- Jiménez Sánchez, Alejandro
- Jordán Ramos, María
- Khelafi, Lyna
- Lamparero de Martín, Antonio
- Laso Pérez, Rafael
- Linares Ambohades, Iván
- Llorós Dup´re, Marc
- López Fernández, Nerea
- López Fernández, M. Mercedes
- López Sanvicente, Emma
- López-Tercero García-Cano, Lidia
- Lorente Escáñez, Daniel
- Lozano Aroca, María Ana
- Marchante Sánchez, Juan Antonio
- Marco Gimeno, Rafael
- Marcos Zambrano, Laura Judith
- Marín Muela, María del Pilar
- Martín, Lorena
- Martín García, Jorge
- Martín Ruiz, Paula
- Martínez Pursals, Neus
- Martínez López, Raquel
- Martínez Rodrigo, Alejandra
- Mas López, Antonio
- Maseda Fernández, Pablo
- Mayoral Ruiz, Jesús
- Morgado Ruiz, Hugo
- Navarrete López, Nieves María
- Navarro Mendoza, María Isabel
- Nogueira Prieto, Natalia María
- Núñez Lechado, María Cristina
- Olid López, María del Collado
- Olmeda Hurtado, Isidoro
- Pereira Armada, Susana
- Pereira Riveros, Tanya Valeria
- Pérez Paredes, Òscar
- Peula Ruiz, Esther
- Poveda Colado, Justa María
- Quevedo Romero, Ignacio Juan
- Quirós Rodríguez, Isabel
- Ramos Monge, Inés María
- Randazzo, Walter
- Regueira López, Alberte
- Requeno Royo, Elisa
- Restrepo, Mariana
- Reyes, Francisca
- Romero Gómez, Victoria
- Roper Pérez, Carolina
- Rose, Virgile
- Ruiz de Castro Torres, Irene
- Ruiz Enamorado, Ángel
- Sabroso de la Torre, Esteban
- Sainz García, Ana
- San Juan Bilbao, Ramón
- Sánchez Andrea, Irene
- Sánchez Carabantes, Álvaro
- Sánchez Gómez, Tamara
- Sánchez Ramos, Lucía
- Santamaria Becerril, Oscar
- Saralegui Remón, Luis
- Shpilkin, Yelyzaveta
- Smaní, Younes
- Suárez Murillo, Belén
- Taberner Pérez, Pablo
- Talavera Cortés, David
- Tamame Morales, Lucía
- Thireau, Noha
- Traver Azuara, Judith
- Úbeda Cuerva, Cristina
- Valero Tebar, Juan
- Valgañón Perez, Elena
- Vázquez Blasco, Sergio
- Vilches Urcelay, Javiera
- Villarino Fernández, Rosa Antía
- Vinuesa, Teresa
- Vozmediano Peraita, Laura



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 secretaria de la SEM (secretaria.sem@semicrobiologia.org) o a la directora editorial (Magdalena Martínez Cañamero, correo: canamero@ujaen.es)

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 rea-

lización, Centro de presentación (si es distinto) y Resumen (máximo, 250 palabras).

Envía tus reseñas a la secretaria de la SEM (secretaria.sem@semicrobiologia.org) o a la directora editorial (Magdalena Martínez Cañamero, correo: canamero@ujaen.es)

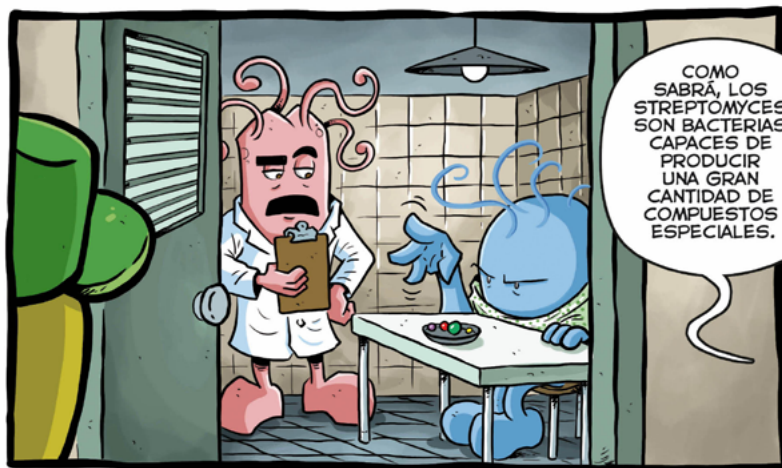
SEM@foro se reserva el derecho a no publicar la información si el resumen es excesivamente largo o el tema del trabajo no guarda suficiente relación con la Microbiología.

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.

Coliloquio

—Victor J. Cid—







HEMOS
DESCUBIERTO
QUE ALGUNOS
METABOLITOS
AYUDAN A
AUMENTAR EL
CRECIMIENTO
DE LAS
PLANTAS.



¡UY, NO! ¡PUSE
DEMASIADO!



¡NOOOOO!

¡ACABA DE
ROMPER LA PUERTA
DONDE TENEMOS
ENCERRADOS A
LOS NEMATODOS
PARÁSITOS!

¡HUYAN!

CRACK



¡VENGAN
POR ACÁ!

¿QUÉ SE
ESCAPARON
QUIENES?

¡EXPLÍQUEMELO EN UN
IDIOMA QUE ENTienda ESTE
HUMILDE CAPTURADOR
DE NITRÓGENO!

¡AAAAH!



SON UNOS GUSANOS
QUE PUEDEN CAUSAR
ENFERMEDADES EN
HUMANOS, ANIMALES
Y PLANTAS.

¡ATENCIÓN CENTRAL,
NECESITAMOS A LAS
CEPAS ESPECIALES
EN EL SECTOR V!

¡AAAAH!



¡AL FINAL
ESTO NO ERA
COMO UNA DE
SUPERHÉROES,
SINO UNA DE
TERROR!

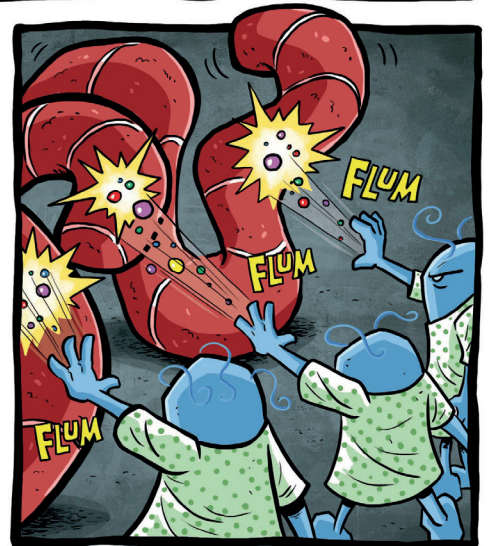
¡DE ESAS DONDE
ALGO MONSTRUOSO
SE ESCAPA DE UN
LABORATORIO!



NO SE
PREOCUPE.

LA AYUDA HA
LLEGADO.

AAAAH.



FLUM

FLUM

FLUM



¿PERO
QUÉ PASÓ?

OTRA DE LAS
APLICACIONES
QUE ESTAMOS
ESTUDIANDO...

METABOLITOS
CAPACES DE
COMBATIR A LOS
NEMATODOS
PARÁSITOS.

COMO VERÁ,
SON BASTANTE
EFECTIVOS.



¡YA LO CREO!

¡HA SIDO UNA
EXCELENTE JORNADA DE
LABORATORIO ABIERTO,
DOCTORA!

AL FINAL
RESULTÓ SER PELÍCULA
DE SUPERHÉROES
CON TOQUES DE
TERROR.

¡PUNTOS
EXTRA POR LA
ORIGINALIDAD!

PROYECTO FINANCIADO POR LA AGENCIA NACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN (URUGUAY) FCE_3_2018_1_148941

Búsqueda de actividades de interés agrícola a partir de cepas de *Streptomyces* spp. aisladas en Uruguay.

MATERIAL CIENTÍFICO/TÉCNICO: Valentina Croce, María Inés Siri, Gustavo Salinas, Guillermo Moyna, Lucía Ferrando, María Julia Pianzzola, María Inés Lapaz.

ADAPTADO POR: Daniela Arredondo, Valentina Carrasco, María José González, Paola Scavone.

GUIÓN Y DIBUJOS: Nicolás Peruzzo, Alejandro Rodríguez Juele.

www.comicbacterias.com



XXX Congreso
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MICROBIOLOGÍA

Jaén 2025

*Crisol de Culturas
Crisol de Cultivos*

XXX Edición del Congreso de la Sociedad Española de Microbiología.

16-19 de Junio de 2025.

Aún puedes inscribirte en
www.congresosem.es/SEM2025



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MICROBIOLOGÍA



Federation of European
Microbiological Societies



Universidad
de Jaén



Facultad de
Ciencias Experimentales

