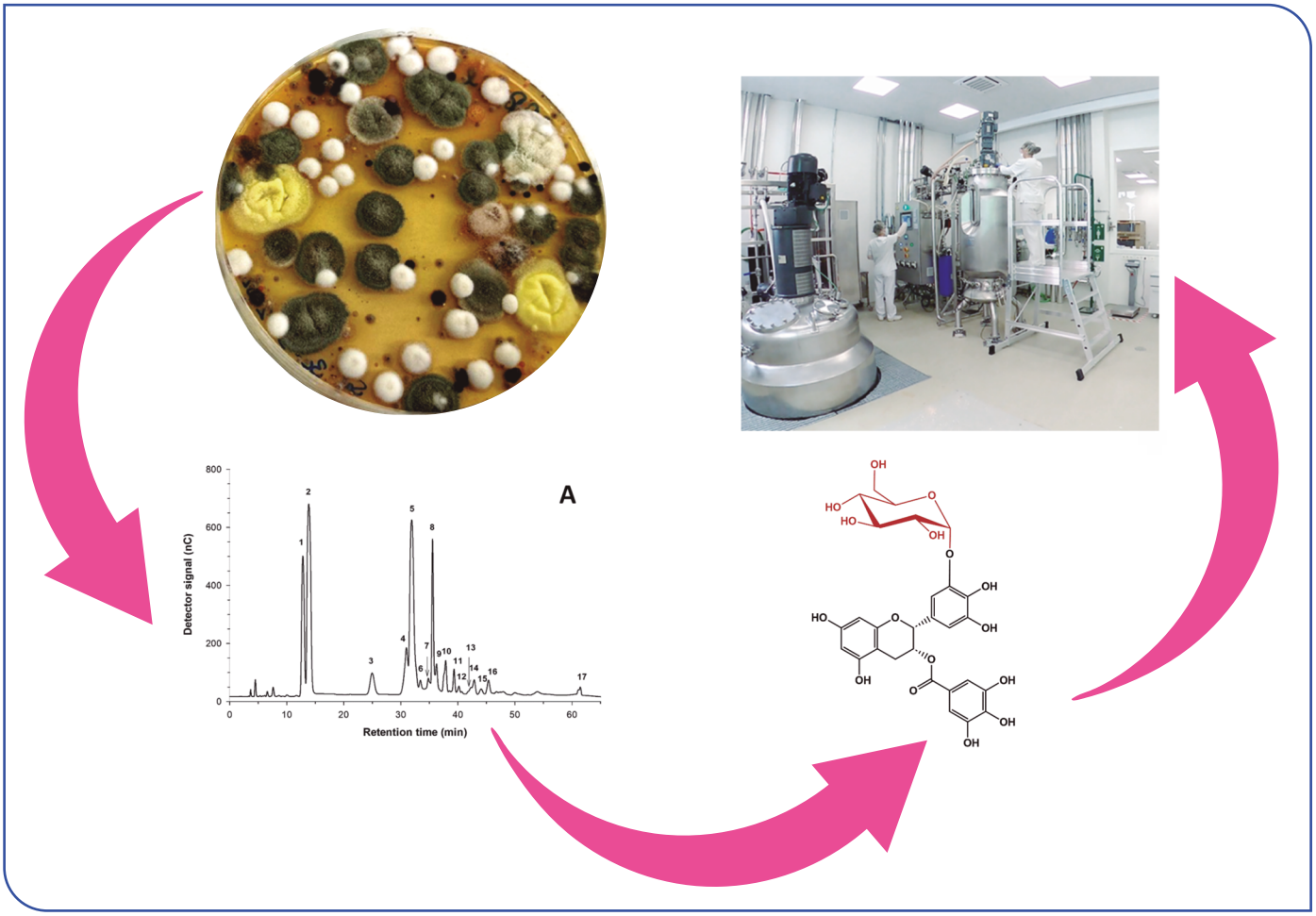
N.º 76 DICIEMBRE 2023

SEM@foro

Revista de la Sociedad Española de Microbiología

ESPECIAL MICROBIOLOGÍA INDUSTRIAL Y BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA



Fleming y la penicilina en la prensa española

www.semicrobiologia.org

N.º 76 DICIEMBRE 2023

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

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

Tesorero

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

Editores de publicaciones

International Microbiology

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

MONTSERRAT LLAGOSTERA CASAS
Dpto. de Genètica i Microbiologia. Universitat Autônoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallês.
08193 Barcelona.
montserrat.llagostera@uab.cat

IGNACIO BELDA AGUILAR
Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Microbiología)
Facultad de Biología
Universidad Complutense de Madrid
C/ José Antonio Novais 12, 28040-Madrid
ignaciobelda@ucm.es

Presidentes de Grupos

Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación

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

Hongos Filamentosos y Levaduras (Micología)

Mª ÁNGELES DE LA TORRE RUIZ
Departamento Ciencias Médicas Básicas.
Facultad de Medicina.
Institut de Recerca Biomédica (IRBLLeida).
Biomedicina 1. Universidad de Lleida
Alcalde Rovira Roure nº80 - 25198-Lleida
mariaangeles.delatorre@udl.cat

Biología de Microorganismos Patógenos

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

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

Microbiología Molecular

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
emilia.lopez@upm.es

Taxonomía, Filogenia y Diversidad

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

Docencia y Difusión de la Microbiología

IGNACIO LÓPEZ GOÑI
Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Navarra
Campus universitario – 31080 – Pamplona
ilgoni@unav.es

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

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

Co-editor de la sección Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana: Antonio Gerardo Pisabarro de Lucas

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-12838-2013

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

La figura (diseñada a partir de las contribuciones al especial MIBM) representa el ciclo conceptual *de la Biotecnología Microbiana y la Microbiología Industrial: desde la identificación de un compuesto natural en microorganismos u organismos superiores, a su caracterización y producción a escala industrial.*

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

Alexander Fleming y la penicilina en la prensa española 6
Félix Rodríguez de la Fuente y la microbiología 15
El papel de los microorganismos en la consecución de los objetivos de desarrollo sostenible 20
Vibrio vulnificus: un patógeno de peces que causa septicemia en el ser humano 23

CONGRESOS Y REUNIONES

3nd International Meeting on New Strategies in Bioremediation/Restoration Processes-BioRemid-2023 26

ESPECIAL MICROBIOLOGÍA INDUSTRIAL Y BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

Cambio/Despedida del Presidente del Grupo de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana 28
Biotecnología Microbiana de origen bioquímico 30
Microorganismos industriales y compuestos microbianos bioactivos 34
Grupo de Biocatálisis Aplicada (ICP-CSIC) 37
Laboratorio de Microbiología y Proteómica. Instituto de Investigaciones Vitivinícolas y Agroalimentarias IVAGRO. Universidad de Cádiz. 41
Microbiología de vinos y vinagres tradicionales de Andalucía. Una historia de sinergia: Grupos VITENOL (AGR 146) y BioPrEn (RNM-940) 44
Aplicaciones microbianas para la economía circular y el valor añadido 47
Grupo Ecología y Biotecnología Microbianas 50
Historia del Grupo de Genética, Genómica y Microbiología de la Universidad Pública de Navarra 52
r*Citrus*BBC: una fuente de posibles probióticos para el cultivo de cítricos 54
Producción de metabolitos secundarios en Streptomyces: regulación, estudio y mejora de cepas productoras 56
Microbiología Marina Industrial y Química de Productos Naturales 59

LIBROS

¿Estamos solos? Autor: Carlos Briones 62
Historia de los microbios. Autor: Raúl Rivas 64

NUESTRA CIENCIA

Emergence of an auxin sensing domain in plant-associated bacteria 65
Impact of mutagenesis and lateral gene transfer processes in bacterial susceptibility to phage in food biocontrol and phage therapy 67
"Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo" 68
Prediciendo la funcionalidad de ecosistemas vínicos a partir de la composición de su comunidad de levaduras 70
Bacterias marinas abundantes del océano profundo son aisladas en cultivo 72
El aislamiento de bacterias marinas en placa mejora mediante la manipulación de factores ambientales 73
Transmisión alimentaria de *Escherichia coli* potencialmente uropatógena (UPEC): análisis genómico, formación de biofilm, e infección celular 74
Reconsidering the co-occurrence of aspergillus flavus in spanish vineyards and aflatoxins in grapes 76

TESIS

Resúmenes de tesis doctorales 77

Nota del Presidente

RAFAEL GIRALDO
Presidente de la Sociedad Española de Microbiología

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Querido socio/a de la SEM:

En el anterior número del SEM@foro comentaba, avanzando los principales contenidos de su programa, la por entonces inminente celebración del XXIX Congreso de la SEM en Burgos. Este ha sido sin duda nuestro hito más significativo durante este año 2023 que ahora termina. Desde el punto de vista científico, el encuentro fue un éxito absoluto, con la participación de cerca de 500 congresistas, en buena parte investigadores jóvenes, que compartimos nuestra común dedicación a la Microbiología. Reitero una vez más mi agradecimiento a su organizador principal, **David Rodríguez Lázaro**, por haber llevado a buen término un evento de tales dimensiones.

También mencionaba en aquella ocasión como próxima la celebración de la XXVI Edición del Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología "Profesor J. R. Villanueva", que reunió en julio en León a 20 jóvenes estudiantes de Grado de disciplinas relacionadas con la Microbiología para un encuentro de gran intensidad con diversos profesionales destacados de nuestra Ciencia. Hemos de agradecer la financiación aportada por la Fundación Ramón Areces que hizo posible, una vez más, esta actividad y a nuestros compañeros **Rosa Capita** y **Carlos Alonso** el haberla coordinado.

Siguiendo con los encuentros científicos, ahora a escala internacional, el XXVI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Microbiología (ALAM) reunió en agosto en Quito a un notable conjunto de investigadores de esa área geográfica. Por parte española, asistieron las Dras. **Rosa del Campo** (IRyCIS, Madrid) y **Pilar García** (IPLA-CSIC, Oviedo), quienes participaron con ponencias invitadas sobre microbiota y terapia fágica, respectivamente. El congreso hubo de sortear la tremenda dificultad del conflicto político y social desencadenado en el Ecuador, pocos días antes de su inauguración, por el asesinato de un candidato presidencial en pleno periodo electoral, lo que refleja la capacidad organizativa y el coraje de nuestros colegas en aquel país hermano. La siguiente cita, dentro de dos años, será en la República Dominicana. La SEM continúa apoyando las actividades de la ALAM y está estudiando la forma de contribuir al desarrollo de formas eficientes de comunicación entre las Sociedades que la componen.

A principios de septiembre asistí en Viena, en mi calidad de delegado de la SEM en FEMS, a la reunión anual del *FEMS Council*, de cuyo contenido di cuenta en un informe publicado en NoticiaSEM (n.º 177). Sólo subrayar una vez más aquí su aspecto más destacado: la elección de nuestro compañero y anterior presidente de la SEM, **Antonio Ventosa**, como nuevo presidente de la FEMS para el trienio 2024-2026. En la antesala del inicio de su mandato, sé que puedo, en nombre de toda la SEM, hacerle llegar nuevamente nuestras felicitaciones y expresarle que puede contar con nosotros para seguir promoviendo, ahora a escala transnacional, la Ciencia de los microorganismos.

En el quicio de la transición al nuevo año, recordaros que en 2024 la mayoría de nuestros Grupos Especializados celebrarán sus reuniones bienales. Son un singular cauce de participación en la SEM y una forma excelente de atraer a nuestros jóvenes socios a una experiencia de difusión de la Ciencia única y de gran valor para ellos, tanto desde un punto de vista formativo como para iniciar esa sutil red de contactos que es la trama colaborativa que posibilita la construcción del edificio de una carrera científica sólida. No dejemos de participar en esas reuniones, pues constituyen el pulso científico de la SEM.

En este número del SEM@foro, nuestro Grupo Especializado en Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana, desgrana las líneas de trabajo de un total de once de sus equipos de investigación, procedentes de diversas instituciones localizadas a lo largo de nuestra geografía nacional. El presidente saliente del Grupo, **José Antonio Gil** (U. de León), describe en un emotivo artículo las muchas actividades realizadas durante su mandato, a la par que introduce al nuevo presidente a partir de 2024, **Antonio G. Pisabarro** (U. Pública de Navarra), a quien deseamos el mismo acierto en su gestión.

José A. Gil hace doblete en la revista que tienes entre tus manos, pues despliega erudición y gran amenidad en un artículo sobre la relación de **Alexander Flemming** con España, aportando información hasta ahora poco conocida (al menos para quien escribe estas líneas). Definitivamente, su aproximación de bucear en la repercusión local y regional de distintos hitos en la Historia de la Microbiología, como ya comentaba en el anterior número del SEM@foro, da al trabajo de nuestro compañero singular valor historiográfico y cultural.

En una línea similar, **Alfonso V. Carrascosa** (ICA-CSIC, Madrid) relata la familiaridad que el siempre recordado **Félix Rodríguez de la Fuente** tenía con los microorganismos: desde su aprendizaje de la Microbiología como parte de la

programación docente de los estudios de Medicina hasta su práctica de campo como cetrero y naturalista. En la monografía que Alfonso nos comenta con más detalle, Félix hace observaciones de gran sagacidad que bien podrían haber generado un magnífico programa de "El Hombre y la Tierra" en su serie "Fauna Ibérica" si, ¡ay!, aquél accidente en Alaska no nos hubiese dejado huérfanos prematuramente a los nacidos en los años 60 y 70 del pasado siglo.

Muy oportuno es el artículo en el que nuestros compañeros **Carmen Amaro** y **Héctor Carmona** (U. de Valencia) repasan, más allá de la naturaleza primaria de *Vibrio vulnificus* como de patógeno en peces, su incidencia en humanos a raíz de un reciente brote de vibriosis en los Estados Unidos.

Como sabéis el SEM@foro cuenta con varias secciones habituales que lo vertebran y le dan una personalidad propia. Así, los excelentes comentarios de **Manuel Sánchez** sobre dos extraordinarios libros que no han de faltar en las estanterías de todo microbiólogo (ahora que los Reyes se aproximan…), el inefable e inspirado "Coliloquio" de **Víctor Jiménez Cid** (en esta ocasión "crujiente y al punto"), las simpáticas y perspicaces Bacterias de nuestros colegas uruguayos (que ahora nos presentan una digresión gráfica sobre el problema del control de *Fusarium*) y las reseñas de varios trabajos científicos y de Tesis Doctorales. Tienen particular importancia estas últimas, pues son un escaparate espléndido para dar a conocer al resto de los 1800 miembros de la SEM el que es sin duda el primer trabajo de entidad para cualquier investigador, por lo que os animo a todos a seguir enviándolas.

El trabajo en el que **Natalia González** y sus compañeros (U. Rey Juan Carlos, Madrid) desgranan la contribución de la microbiota y del microbioma a la consecución de varios de los objetivos de desarrollo sostenible de la Organización de las Naciones Unidas me da pie a una nota, al hilo de un comentario publicado en un reciente número de la revista *Nature* (doi: 10.1038/d41586-023-03765-1), sobre los esfuerzos a nivel mundial de nuestros colegas microbiólogos (desde ASM e ISME, principalmente) para incluir una mayor presencia de los microorganismos en la agenda de la siguiente Cumbre de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (COP29). En la reunión que acaba de terminar en Dubai (COP28) sin decisiones de alcance, la contribución de la Microbiología a las propuestas, tanto en los modelos predictivos como entre las posibles las soluciones al problema, no ha sido todo lo decisiva que debiera, pues el debate sigue estando capitalizado por otras disciplinas (Física y Química atmosféricas, en particular), soslayando a la Ciencia de los organismos más pequeños. Como microbiólogos, estamos familiarizados con el papel central de los microorganismos en los ciclos biogeoquímicos y conocemos pues su potencial para reciclar emisiones de gases con efecto invernadero. Sin embargo, lo que no se ve a simple vista no parece contar en las instancias decisorias, por lo que la tarea es ingente: amplificar hasta hacer audible, tanto para quienes toman las decisiones políticas y económicas como para la sociedad en su conjunto, el atronador silencio en el que los microorganismos llevan trabajando, desde hace más de 3000 millones de años, para hacer habitable este "punto azul pálido" que es nuestro común hogar.

Con mis mejores deseos para 2024, ¡salud y buenos experimentos! 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 76 DICIEMBRE 2023

Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación

ANA M. GARCÍA
Presidenta del Grupo

El pasado 26 de junio tuvo lugar la reunión de la Junta Directiva y posteriormente, la Asamblea General del Grupo BBB durante el XXIX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología, celebrado en Burgos.

La exposición de los posters de nuestro Grupo fue el 25 y 26 de junio y las presentaciones orales se desarrollaron el 27 de junio, a las 15:45h en el Aula Magna de la Facultad de Derecho de la Universidad de Burgos y contaron con la asistencia de un alto número de participantes, constituyendo una oportunidad para que los miembros del Grupo nos reuniéramos y pudiéramos debatir sobre las distintas temáticas presentadas.

El Grupo BBB otorgó dos premios de 300 Euros, uno a la mejor comunicación oral, que le correspondió a Luis Getino Alonso por su trabajo titulado "Caracterización de los genes involucrados en la degradación de ácido 4-aminobutírico y 5-aminovalérico en *Pseudomonas putida* U" y otro al mejor póster de entre los presentados en el área BBB, que le fue concedido a Theo Obrador-Viel por su trabajo tiulado "Metabolic focus on plastic degradation; polypropylene assimilation by a *Rhodococcus* and a *Stenotrophomonas* strain".

Desde nuestro Grupo se propuso un Simposio sobre Biotecnología y Economía Circular con ponentes de elevada calidad científica y reconocido prestigio internacional, Nina Gunde-Cimerman, Francesc X Prenafeta, Rafael Bosch y Mª Jesús Martínez, que presentaron sus conferencias el 27 de junio, de 9:00 a 11:00h, en la Sala Ruta Jacobeo.

El Grupo de Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación también ha participado de forma activa en la tercera edición del International Meeting on New Strategies in Bioremediation/Restoration Processes (BioRemid2023) celebrado en Muttenz (Basilea, Suiza) el 29 y 30 de junio (Resumen en página 85). Nuestro Grupo concedió un premio de 300 Euros a la mejor contribución entre las presentadas por jóvenes investigadores a María L. Bôto, del Biomedical Sciences Institute Abel Salazar (ICBAS), Portugal, por su trabajo titulado "Metagenomic analysis of native microbial communities for oil spills bioremediation".

Microbiología Molecular

ALICIA MARÍA MURO PASTOR

Presidenta del Grupo

Queridos compañeros.

Comparto con vosotros algunas cuestiones relativas a la actividad de nuestro grupo, que recientemente ha superado la simbólica cifra de 500 socios. Como es habitual hemos tenido una participación activa en el XXIX Congreso SEM celebrado en Burgos en el mes de junio. Además de que varios de nuestros socios participaron como ponentes invitados en alguno de los simposios programados, se recibieron en la sección de Microbiología Molecular un total de 78 comunicaciones para su presentación en formato oral o póster. Desde el grupo se habían convocado dos premios, dotados con 300 euros cada uno, a la mejor comunicación en cada uno de los formatos. La selección de los premiados entrañó una enorme dificultad, dada la cantidad y calidad de las comunicaciones presentadas, por lo que desde estas líneas queremos felicitar a todos los participantes por su trabajo. Los premiados tras la difícil tarea de selección (llevada a cabo por seis miembros senior del grupo a los que agradecemos su disponibilidad) fueron:

- Premio a la mejor comunicación oral
  Genetic traps to sabotage bacterial virulence in *Mycobacterium*
  Laura Sanz Asensio

- Premio a la mejor comunicación en formato póster
  Introducción *in vivo* de proteínas de edición genética mediante fusión a relaxasas conjugativas
  Andrea Fernández Gómez

Además, una comunicación oral presentada dentro de la sesión de Microbiología Molecular fue también seleccionada para uno de los premios otorgados por la SEM:

- Segundo Premio SEM a la mejor comunicación oral
  Péptidos antimicrobianos de *Streptococcus dentisani*: dentisinas
  Ainhoa Revilla Guarinos

Desde estas líneas queremos también felicitar a nuestro socio Jerónimo Rodríguez Beltrán, galardonado con el Premio Jaime Ferrán, que impartió una magnífica conferencia de clausura del congreso.

Entre los días 17-19 de junio de 2024 celebraremos en Santander la XIV Reunión de Microbiología Molecular. En esta ocasión la organización correrá a cargo de investigadores del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), a los que agradecemos su disponibilidad para esta tarea, que ya nos facilitaron algunos detalles en la asamblea del grupo celebrada en el marco del congreso de Burgos. Si tenéis alguna propuesta en relación con la reunión (conferencia inaugural, etc), por favor contactad con los organizadores (*raul.fernandez@unican.es*). Como ya es tradicional, nuestras reuniones están abiertas a todos los investigadores interesados en los acercamientos moleculares a la microbiología, sean o no socios del grupo, aunque os animamos a asociaros para disfrutar de un descuento en la inscripción. Asimismo, el fomento de la participación de nuestros socios más jóvenes, que es una seña de identidad del grupo, alcanza su máxima expresión en las reuniones bienales cuyo programa está fundamentalmente constituido por estudiantes de doctorado. Estas reuniones son por tanto una excelente ocasión para el intercambio de experiencias con colegas jóvenes, y no tan jóvenes, unidos por el amor a la Microbiología. ¡Os esperamos en Santander!

En nombre de la Junta Directiva me gustaría enviar un abrazo y nuestros mejores deseos a Pepe Berenguer, que ha ocupado distintos cargos en nuestra Junta Directiva y en la SEM, con motivo de su reciente jubilación. Y termino como siempre recordando los distintos canales de comunicación y difusión que tenemos a disposición de los socios del grupo. Las noticias u ofertas de interés que queráis incluir en los mensajes enviados a nuestra lista de difusión (Tablón MicroMol) deben enviarse preferentemente a la dirección *tablonmicromol@semicrobiologia.org* o directamente al correo de nuestro secretario *framos@us.es*. También podéis enviar a nuestro secretario la información sobre vuestros grupos que queráis incluir o actualizar en la sección correspondiente de nuestra web (*https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-molecular*). Disponemos también de una cuenta de Twitter, *@MicroMolSEM*, que os animamos a seguir.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Alexander Fleming y la penicilina en la prensa española

DR. JOSÉ A. GIL
Catedrático de Microbiología. Departamento de Biología Molecular. Universidad de León. 24071 León.
jagils@unileon.es

En este número especial de SEM@foro, dedicado a Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana, me gustaría hacer un pequeño homenaje a uno de los primeros microbiólogos industriales y a cómo el producto microbiano de su descubrimiento se llevó a escala industrial. Me estoy refiriendo a Alexander Fleming mundialmente conocido por ser el científico que descubrió la penicilina, un antibiótico que ha salvado, y sigue salvando, millones de vidas. Este descubrimiento supuso el inicio de la era de los antibióticos, de la medicina moderna y contribuyó al incremento de nuestra esperanza de vida.

El descubrimiento de la penicilina le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina de 1945[1] junto con Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey. Fleming es, posiblemente, uno de los científicos más importantes del siglo XX y así fue reconocido por la revista norteamericana "Time" en 1999[2]. El agradecimiento de la sociedad es tan grande que es difícil encontrar una ciudad española sin una calle o avenida Dr. Fleming, y algún país que no haya emitido sellos de correos sobre Fleming tal como se puede encontrar en Google[3] o en la revista de la Sociedad Española de Microbiología NoticiaSEM[4].

La historia de Alexander Fleming y la penicilina se ha contado miles de veces, y parafraseando a Harold Neu[5] me pregunto si es necesario un trabajo más sobre Fleming. La respuesta debería ser no, pues hay una gran cantidad de información en libros, monografías, en BBVA Opend Mind[6], National Geographic[7] o en la muy consultada Wikipedia[8]. No obstante, para introducir al lector en la labor científica de Fleming debo hacer una pequeña biografía, para describir a continuación lo que se comentaba en la prensa española de la época sobre la lisozima y la penicilina, sobre las primeras personas tratadas con penicilina y sobre la industria de producción del antibiótico en nuestro país.

Breve biografía de Fleming

1881. Alexander Fleming nació el 6 de agosto en la granja Lochfield Farm[9], cerca de Darvel, Ayrshire, Escocia. Fue el tercero de los cuatro hijos habidos en segundas nupcias por su padre Hugh Fleming.

1886. Sus primeros estudios fueron en la escuela Loudoun More School[10] situada a un kilómetro y medio de su casa.

1988. Muere el padre de Fleming.

1891. A los diez años asistió a la escuela de Darvel[11].

1893. A los 12 años se trasladó a la Academia Kilmarnock[12] y allí vivía en la casa de un familiar y regresaba a casa durante los fines de semana y las vacaciones.

1894. Fleming se trasladó a Londres con su hermanastro Thomas y estudió dos años en el *Polytechnic Institute* de Regent Street.

1897. Trabajó durante cuatro años en las oficinas de una compañía naviera.

1901. A los 20 años heredó una pequeña suma de dinero de su tío John Fleming e ingresó en la *St. Mary's Hospital Medical School* en Paddington, Londres, para cursar medicina como su hermano Thomas.

1906. Entró a formar parte del equipo del bacteriólogo Sir Almroth Wright[13], pionero en vacunas e inmunología, con quien estuvo asociado durante cuarenta años.

1908. Se licenció en Medicina, obteniendo la medalla de oro de la Universidad de Londres y comenzó a dar clases en el *St. Mary's Hospital Medical School*.

1914. Durante la Primera Guerra Mundial, Fleming sirvió en Francia en el Cuerpo Médico del Ejército Real e investigó en las infecciones producidas por las heridas de guerra.

1915. Contrajo matrimonio con Sarah Marion McElroy, una enfermera con la que tuvo un hijo, Robert Fleming.

1918. A su regreso de la Primera Guerra Mundial fue nombrado Profesor de Bacteriología en la Universidad de Londres.

1922. Descubrió las propiedades antibacterianas de la lisozima.

1 https://n9.cl/4z5ta
2 https://n9.cl/mxcoz
3 https://n9.cl/pz38g
4 https://n9.cl/qd49o
5 https://n9.cl/ln540
6 https://n9.cl/wwhri
7 https://n9.cl/jsb13
8 https://n9.cl/lbacx
9 https://n9.cl/astf97
10 https://n9.cl/9r58y
11 https://n9.cl/viqqw
12 https://n9.cl/w40eu
13 https://n9.cl/eqvmk

1928. Septiembre. Descubrimiento de la inhibición de *Staphylococcus aureus* por el hongo *Penicillium* (jugo de moho).

1929. Publicación del trabajo donde por primera vez se denomina penicilina al "jugo de moho".

1939. Inicios de la purificación de penicilina por Florey y Chain en la Universidad de Oxford

1941. Primeros resultados del uso de la penicilina en humanos

1943. Fleming fue nombrado Miembro de la Royal Society (FRS)

1944. Fue nombrado Caballero (Sir)

1944. Los heridos graves de la batalla de Normandía (Segunda Guerra Mundial) pudieron ser tratados con penicilina.

1945. Obtuvo el Premio Nobel de Medicina de junto con Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey.

1948. Se retira como profesor emérito

1948. Viaja por España y es nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad Complutense de Madrid. Un artículo en SEM@foro[14] describe el 70 aniversario de dicha visita.

1949. Muere su esposa Sarah Marion.

1951. Fue nombrado rector de la Universidad de Edimburgo.

1953. Contrajo matrimonio con la bacterióloga griega Amalia Koutsouri-Vourekas[15].

1955. Murió el 11 de marzo de 1955 a los 74 años de edad en su casa de Londres tras sufrir un ataque al corazón.

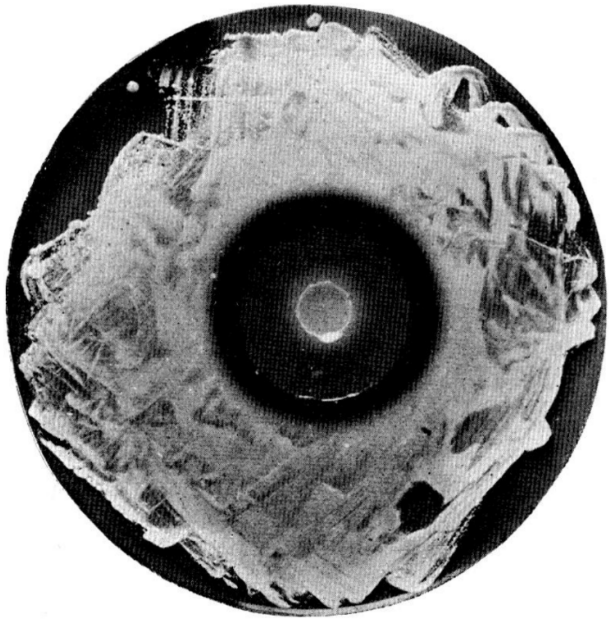


Figura 1. *Efecto lítico una lágrima humana sobre un cultivo de* Micrococcus lysodeikticus. *Imagen tomada del trabajo original de Fleming (1922).*

Descubrimiento del poder bactericida de la lisozima

En 1922, y en un artículo publicado en *Proceedings of the Royal Society,* Fleming reportó el descubrimiento de la lisozima, un enzima bactericida que impide las infecciones y que se halla presente en numerosas sustancias segregadas por los seres vivos, como las lágrimas (**Figura 1**), la saliva o las secreciones nasales y que actúa como una barrera contra las infecciones (Fleming, 1922). Descubrió la lisozima cuando mucosidades, procedentes de un estornudo, cayeron sobre una placa Petri en la que crecía un cultivo bacteriano. El hallazgo fue muy importante ya que demostraba la posibilidad de que existieran sustancias que, siendo inofensivas para las células del organismo, resultaban letales para las bacterias.

Este descubrimiento pasó inadvertido en la prensa española hasta 1927 cuando en el periódico **El Debate** de 4 de agosto[16] y en un artículo titulado *Dolor, llanto y "lisozima"* se decía, sin citar a Fleming, que:

Un médico del Hospital de Santa María de Londres, acaba, mejor diríamos, empieza a descubrir en las lágrimas una sustancia especial que mata irremisiblemente a los microbios de toda clase. Una sola lágrima, sobre todo si es furtiva como la de la romanza, llorada, mejor que vertida sobre un vidrio de reloj, donde se hayan sembrado en macabrísimo "parterre" las diversas plantas malditas productoras de la enfermedad, las destruye, las licúa y las disuelve, según el sabio doctor, instantáneamente.

En el periódico **La Última hora**[17] de 10 de septiembre de 1927 se comenta de nuevo el descubrimiento de una sustancia con poder antimicrobiano que recibe el nombre de "lijsozyme" descubierta en las lágrimas por el doctor "Alejandro Fleming" y entre otras cosas dice:

Una sola lágrima vertida en una probeta que contenga millones de microbios, los destruye en un abrir y cerrar de ojos. Lo más extraordinario es que la lijsozyme, no pierde jamás su virtud. Se puede repetir hasta el infinito con la misma lágrima. El resultado será siempre igual.

[14] https://n9.cl/o0jlm
[15] https://n9.cl/6hk81
[16] https://n9.cl/d7ew5
[17] https://n9.cl/q6ide

En 1935, y en el **Pensamiento alavés**[18] del 23 de abril se incide nuevamente en las propiedades de la lisozima:

> *Al llorar se desperdicia una sustancia que tiene un valor enorme en medicina. Se ha descubierto que las lágrimas contienen una sustancia llamada lisozima que mata a toda especie de microbios. El efecto es fulminante. Una gota de lisozima destruye cuantos gérmenes se ponen en contacto con ella sin perder jamás sus virtudes. El descubrimiento de tan notable sustancia se debe al doctor Alexander Fleming del Hospital Santa María de Londres. En los seis meses que ha estado haciendo experimentos, ha descubierto que la lisozima se produce en casi todas las partes del cuerpo humano y se encuentra también en sustancias tan diversas como los tejidos de ciertos animales inferiores y algunos vegetales como el nabo.*

Recordemos que la lisozima es un enzima que rompe los enlaces ß(1-4) entre el N-acetil-murámico y la N-acetil-glucosamina presentes en el peptidoglucano de la pared celular de las bacterias. El peptidoglucano, es la estructura rígida que da forma y protege a las bacterias del choque osmótico, y así, si se tratan las bacterias con lisozima, en un medio hipotónico, se produce la lisis de las mismas.

El resto de reseñas en periódicos españoles sobre la lisozima se producen a partir de la concesión del premio nobel a Fleming en 1945, de su viaje a España en 1948 o después de su muerte en 1955 y no añaden mucha más información acerca del efecto antimicrobiano de la lisozima. Sólo me ha llamado la atención un artículo publicado en el periódico **Baleares**[19] del 1 de septiembre de 1971, con motivo del V centenario de la batalla de Lepanto, y con el título de "*Cervantes, precursor de Fleming*" se decía:

> *Don Quijote observó que el romero masticado junto con la sal fermentaba. He aquí lo portentoso, si nosotros lo miramos en el microscopio, también podemos observar que a la acción terapéutica del romero y la sal, se une la antiséptica ahora comprobada en la saliva, debido al fermento lisozima descubierto por el inglés Fleming, como sabemos muchos años después.*

Descubrimiento del poder bactericida de la penicilina

El más famoso descubrimiento de Fleming fue publicado en 1929 en el *British Journal of Experimental Pathology* (Fleming, 1929) y tuvo menos resonancia en la prensa española que el descubrimiento de la lisozima. Lo único que he encontrado es un anuncio de una bebida alcohólica en el periódico **El Progreso**[20] de 30 de junio de 1928, antes del descubrimiento de Fleming (28 de septiembre de 1928) y que decía:

> *Grandes creaciones de la pasada guerra: la energía atómica, la penicilina y el coñac Mayorazgo de las Bodegas Ruiz y hermanos de Jerez de la Frontera.*

El poder antibacteriano de algunos hongos se conocía mucho antes que Fleming publicara su primer trabajo sobre penicilina. Parece probable, que un neandertal de hace 49.000 años encontrado en el yacimiento del Sidrón (Asturias) y que sufría una infección dental, estuviese medicándose con penicilina ya que en su sarro dental se encontró la secuencia genética de *Penicillium* así como restos de corteza de sauce que contiene el principio activo de la aspirina (Weyrich *et al.,* 2017). Asimismo, se ha descrito que muchas culturas de la antigüedad usaban hongos para curar heridas infectadas. Pero no fue hasta 1870, cuando John S. Burdon-Sanderson[21] describió la inhibición del crecimiento bacteriano por cepas de *Penicillium* y es reconocido en Inglaterra por ser uno de los precursores del descubrimiento de la penicilina. No obstante, la primera tesis doctoral sobre el efecto antagónico de los hongos sobre las bacterias fue realizada en 1897 (treinta dos años antes del descubrimiento de Fleming) por el médico militar francés Ernest Duchesne[22]. Su tesis que lleva por título: "*Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes*" se puede consultar en la Biblioteca Nacional de Francia[23]. Su trabajo no fue conocido por la comunidad científica hasta 1946 cuando, un año después de la concesión del Premio Nobel a Fleming, se publicó la tesis de Duchesne en una edición de lujo.

Las principales conclusiones del trabajo original de Fleming fueron que una especie del hongo *Penicillium* excreta al caldo de cultivo una poderosa sustancia antibacteriana a la que le dio el nombre de "penicilina" y que tenía una actividad muy marcada sobre determinadas bacterias (estafilococos, estreptococos hemolíticos, neumococos, gonococos y sobre el bacilo de la difteria) mientras que otras bacterias eran bastante insensibles (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y enterococos). Fleming también observó que la penicilina no era tóxica para los animales en dosis enormes y sugirió que **podría ser un antiséptico eficaz** para su aplicación, o inyección, en áreas infectadas con microbios sensibles a la penicilina.

No es extraño que los periódicos españoles no se hicieran eco del descubrimiento de la penicilina en 1929, pues ni siquiera los más importantes microbiólogos asistentes al Congreso Internacional de Microbiología de 1930, celebrado en el Instituto Pasteur (París), se percataron del valor de la penicilina para el tratamiento de las infecciones humanas (se consideraba un antiséptico), y la discusión del trabajo de Fleming fue mínima. Lo mismo ocurrió cuando Fleming expuso su trabajo en el *Medical Research Club*[24] de Londres (Allison, 1974).

Sólo después de la concesión del Premio Nobel a Fleming, Florey y Chain encontramos reseñas en la prensa española. Así, en el periódico **La Vanguardia**[25] del 16 de diciembre de 1943 se decía:

> *Si en la compota que ha olvidado usted tras un rincón de la alacena, sobre la corteza del pan o en unos zapatos viejos relegados en sitio húmedo, descubre una capa de moho, no los arroje usted al cesto de la basura. Puede ser «Penicilina». Y «Penicilina» es el más precioso producto que existe hoy. La maravilla médica del siglo XX. Salvador de la vida, la salud y los miembros de miles y miles de hombres, mujeres y niños El terror de los microbios más irreductibles. El aliado número uno de la Naturaleza. La «Penicilina» ha relegado ya a la categoría de drogas prehistóricas a las sulfonamidas, que, al comienzo de la guerra, se consideraban como la última palabra en Medicina.*

18 https://n9.cl/nvhex
19 https://n9.cl/75hl4
20 https://n9.cl/89pmv
21 https://n9.cl/4lzif
22 https://n9.cl/iuwcb
23 https://n9.cl/3hkaj
24 https://n9.cl/l8ll9
25 https://n9.cl/vzsle

En el periódico **Nueva Alcarria**[26] de 18 de marzo de 1944, el médico Rafael de la Rica hace una descripción exhaustiva de la historia del descubrimiento de la penicilina y de los éxitos obtenidos en animales y en el hombre:

> *Me refiero concretamente a la Penicilina, una substancia secretada por un hongo que tiene un enorme poder destructor de bacterias. Sin embargo, pasaron catorce largos años antes que la penicilina llegara a ser un hecho cuando el Dr. Florey de Oxford recordando lo que un día había observado el Dr. Fleming resolvió hacer ensayos pensando que aquel moho verdoso, que había destruido las bacterias, quizá pudiese ejercer la misma acción sobre el cuerpo humano.*
>
> *Por un lento proceso de eliminación, fueron los químicos eliminando los componentes químicos del moho que no tenían propiedades bactericidas. Al fin surgieron triunfantes de su laboratorio con una diminuta cantidad de un polvo amarillo oscuro. Se hicieron pruebas en tubo de ensayo y se vio que bastaba una cientosesentamillonésima parte de él en una concentración para detener el desarrollo de las bacterias. Las pruebas biológicas se hicieron con un lote de cincuenta ratones inyectados con dosis mortales de Streptococcus pyogenes. A un grupo de veinticinco se le dio Penicilina, al otro veinticinco restante se le abandonó a su suerte; los resultados fueron maravillosos; de los veinticinco tratados con Penicilina no murió más que uno. Del grupo de los veinticinco abandonados a su suerte murieron todos a las diez y siete horas.*
>
> *Una vez hecho este experimento el Dr. Florey decidió ensayar en seres humanos, y así lo hizo en un grupo de enfermos desahuciados, casi al borde del sepulcro y en los cuales todas las demás terapéuticas habían fracasado. Los resultados fueron prodigiosos; bastaron unas cuantas inyecciones intravenosas de Penicilina para notar una notable mejoría.*

Primeras personas tratadas con penicilina

El caso más conocido y referenciado de la primera persona que fue tratada con penicilina fue el policía inglés **Albert Alexander** al que en diciembre de 1940 se le infectó una herida en la cara producida por la espina de una rosa. La infección avanzó por toda la cara del policía, alcanzó los ojos (uno de los cuales hubo que extirparlo) y se propagó por las vías respiratorias hasta los pulmones. La solución "in extremis" fue probar con penicilina el día 12 de febrero de 1941. Al día siguiente, no presentaba tanta fiebre y había recuperado el apetito. El tratamiento de Albert Alexander agotó todas las dosis de penicilina disponibles y se intentó recuperar la penicilina de la orina del paciente. A pesar de todos los esfuerzos por salvar su vida, Alexander murió el 15 de marzo de 1941.

No hay referencias en la prensa española de la época del caso de Albert Alexander y sólo en el **Diario de Burgos**[27] de 1991 y en la sección Avances de Medicina, con algún error en la fecha de administración de la penicilina, se decía:

> *La penicilina, primer antibiótico de la historia que ha salvado millones de vidas afectadas de infecciones y cuya primera aplicación práctica se efectuó al policía londinense Albert Alexander, enfermo de septicemia el 12 de febrero de 1943 (sic).*

Los periódicos españoles de 1944 hablan de la primera paciente tratada con penicilina y fue una niña llamada **Amparito Peinado** tal como se describe en el diario **Pueblo**[28] de 3 de marzo de 1944:

> *La penicilina va a ser utilizada por primera vez en España. El paciente es una niña de 9 años, Amparito Peinado, que vive en Madrid Calle de Andrés Mellado número cuatro y es hija de don Pablo Peinado Rozas, funcionario de la Compañía Arrendataria de Tabacos. Las ampollas conteniendo una dosis completa del excepcional preparado cruzan en estos momentos los aires a bordo de un avión remitidas por el gobierno del Brasil a su embajada de Madrid con las instrucciones pertinentes del instituto que lo prepara en Río de Janeiro para su aplicación.*

La penicilina enviada a Madrid desde Brasil procedía del Instituto Osvaldo Cruz[29], fundado inicialmente en 1900 por Osvaldo Cruz[30], eminente microbiólogo brasileño, y se estima que el tratamiento costó 15.000 dólares[31]. En la **Figura 2** se muestra al padre de Amparito con el paquete que contenía la penicilina. El antibiótico, dentro de un termo de hielo, estaba en el interior de una caja de hojalata, con una etiqueta que ponía: "Laboratorios Oswaldo Cruz. Medicamento precioso. Debe ser conservado en hielo antes de servirse".

Figura 2. *Fotografía del padre de Amparito Peinado con las dosis de penicilina. Tomada del periódico* Pueblo[32] *de 10 de marzo de 1944 y en el pie de foto no se dice nada de la señora que acompaña a Pablo Peinado.*

[26] https://n9.cl/2p869
[27] https://n9.cl/atf7u
[28] https://n9.cl/1ilpm
[29] https://n9.cl/atezv
[30] https://n9.cl/whcxc
[31] https://n9.cl/ge1av
[32] https://n9.cl/xq0cu

En todas las radios y periódicos españoles se comentaban los progresos en la salud de Amparito a medida que se le iban inyectando las distintas dosis de penicilina. Así por ejemplo, el 13 de marzo de 1944 y en el diario **Pueblo**[33] se comentaba lo siguiente:

> *A la niña Amparito Peinado se le ha aplicado hoy la última (quinta) inyección de penicilina. Esta tarde continuaba la mejoría con descenso de temperatura.*

La prensa también se hace eco de la rivalidad de las regiones periféricas españolas con la capital de España y en el periódico **La Rioja**[34] de 12 de marzo de 1944 se comentaba lo siguiente:

> *La penicilina ha sido aplicada en esta capital (La Coruña), por primera vez en España, horas antes del caso de Madrid. La aplicación se hizo a un paciente atacado de septicemia y ya desahuciado. Parece que la penicilina fue llevada a la Coruña desde Gibraltar a donde había llegado en avión desde un puerto africano. Llegó a la Coruña el día nueve y la primera aplicación se hizo ayer. El médico ha dicho que todavía no puede formar un juicio definitivo pero que la mejoría era evidente.*

También se describe que en Barcelona se trató, con éxito, a un anónimo paciente con ántrax o carbunco con una penicilina producida en Barcelona. Véamos como se describe en el diario **Pueblo**[35] de 13 de marzo de 1944:

> *El bacteriólogo doctor Valls comenzó en 1940 a realizar trabajos en hongos, continuándolos, hasta que Fleming, de Oxford, en septiembre de 1941 publicó sus resultados sobre la penicilina, pidiendo entonces al doctor Valls cultivos del "penicillium" a un laboratorio extranjero. Después de grandes y laboriosas investigaciones, a mediados de 1942, se pudo obtener penicilina con solo unos fallos en su producción de un 5 por 100. El bacteriólogo facilitó la escasa cantidad de medicamento que había obtenido para su aplicación a un enfermo con un ántrax de nuca muy profundo intoxicado por la sulfamidas, dando un resultado tan verdaderamente maravilloso que a las 24 horas el enfermo podía darse por sanado.*

La producción de penicilina en Barcelona parece que se realizó en el Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunógena (LETI) y la Unión Químico Farmacéutica (UQUIFA). Leti-Uquifa había sido fundada por un grupo de médicos y farmacéuticos catalanes que habían empezado a obtener penicilina "por métodos muy rudimentarios" en una fábrica en Horta, Barcelona (Santesmases, 1999).

No hay más noticias en la prensa del paciente de Barcelona, pero desgraciadamente, y como en el caso del policía inglés, ni Amparito ni el paciente de A Coruña superaron la infección y murieron. En dichos casos, no sólo las dosis pudieron ser insuficientes, sino probablemente sus muertes se debieron a la tardanza en aplicar el tratamiento.

El que sí consiguió salvarse fue el doctor Carlos Jiménez Díaz[36], que en el verano de 1944 contrajo una pulmonía bilateral grave y las sulfamidas no le hicieron efecto. Dos de sus alumnos, los doctores Alés y Lorente, fueron los encargados de comprar de contrabando, y a precio de oro, dos frascos de penicilina de un millón de unidades[37].

Otro ejemplo de curación con penicilina se describe en el periódico de Palma de Mallorca **La Almudaina**[38] de 2 de noviembre de 1944:

> *De Villagarcía de Arosa dan la noticia de la sorprendente curación del niño Paquito Sobrino González, de nueve años, al que se le administró penicilina, cedida gratuitamente por la embajada norteamericana en España. Paquito llevaba quince días en grave estado septicémico a causa de una osteomielitis del fémur derecho y tibia izquierda que le había sido operada sin resultado. A las veinticuatro horas de la aplicación del medicamento desapareció su estado de gravedad y se consiguió una mejoría espectacular.*

Producción industrial de penicilina

La producción de penicilina se inició en 1939 por el grupo de Oxford (Howard Florey[39], Ernst Chain[40], Norman Heatley[41] and Edward Abraham[42]) en el *Sir William Dunn School of Pathology* en Oxford (UK).

El equipo consiguió producir y aislar penicilina en condiciones de escasez de recursos y muchos desafíos técnicos. La penicilina producida se probó en ratones para demostrar con éxito la acción bactericida de la penicilina sobre los patógenos, mientras que no era tóxica para los mamíferos. Esta tecnología fue transferida en 1941 a las instalaciones del gobierno de los Estados Unidos para la producción comercial de penicilina. En marzo de 1944 se convirtió una fábrica de hielo en Brooklyn en la principal planta de Pfizer para la producción de penicilina con 14 fermentadores de 28.500 litros cada uno. Así la penicilina se convirtió en un elemento importante para la supervivencia de los heridos de la batalla de Normandía de la Segunda Guerra Mundial que comenzó el 6 de junio de 1944.

Debido a la gran demanda de penicilina, Ernst Chain trató de persuadir al gobierno británico para que financiara una nueva industria nacional de antibióticos con instalaciones de investigación y producción, pero como los recursos eran escasos en la Gran Bretaña de la posguerra, el gobierno británico rechazó el proyecto (Kardos y Demain, 2013). Esta iniciativa se describe en el periódico **Baleares**[43] de 26 de septiembre de 1944:

> *La mayor fábrica de penicilina del mundo va a ser construida en el noroeste de Inglaterra según dice el "News Chronicle". La fábrica empezará a funcionar antes de fin de año y producirá penicilina en iguales cantidades de las que actualmente existen en el mundo de la aspirina.*

Veamos cómo se describe el proceso de producción y purificación de penicilina a gran escala en **La voz de Castilla**[44] de abril de 1948:

> *Las complicadas operaciones de obtención y purificación de la penicilina han de verificarse, por lo tanto, teniendo en cuenta todos estos factores que la destruyen. Todo ello dificultado por la gran cantidad de caldo de cultivo que se necesita, ya que*

33 https://n9.cl/pg0f7
34 https://n9.cl/lkica
35 https://n9.cl/31n0w
36 https://n9.cl/lg1dw
37 https://n9.cl/y0vid
38 https://n9.cl/f9gbyx
39 https://n9.cl/8vplr
40 https://n9.cl/ywm2g
41 https://n9.cl/25n88
42 https://n9.cl/3rhdt
43 https://n9.cl/fi1oe8
44 https://n9.cl/c09fu

100 litros de caldo son necesarios para obtener un gramo de penicilina, equivalente a unas 50.000 unidades Oxford que es la dosis media que se suele suministrar en un día. Para administrar un millón de unidades, dosis corriente en la mayor parte de los tratamientos, se requerirá la manipulación de 2.000 litros de caldo lo cual explica todas las dificultades que ha habido que vencer para adquirir la penicilina con la facilidad con la que hoy la suministra el comercio.

La crítica situación económica de la España de la postguerra impidió pensar en producir penicilina a nivel industrial y no fue hasta el 6 de octubre de 1948 cuando en el **Boletín Oficial del Estado**[45] se declara de "**interés nacional**" la fabricación de la penicilina, se abre un concurso para llevarla a cabo entre entidades españolas y se da un plazo de cuatro meses para presentar propuestas en la Dirección General de Industria.

Con fecha 18 de junio de 1949 se publica en **El Adelanto**[46] una reseña del consejo de ministros donde se aprueban dos decretos del Ministerio de Industria y Comercio por el que se resuelve el concurso para la fabricación de penicilina en España: *uno en favor de la proposición del "Consorcio Químico Español"/Banco Urquijo y otro en favor de "Industria Española de Antibióticos S.A."* y en ambos casos, *previa aceptación de las condiciones establecidas.* Dichos decretos fueron publicados en el **Boletín Oficial del Estado**[47] de 11 de agosto de 1949.

El Consorcio Químico Español y el Banco Urquijo se convirtió en la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA)[48] con sede en Aranjuez.

La Industria Española de Antibióticos S.A., que surgió por la fusión de seis laboratorios (Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, el Instituto de Biología y Sueroterapia (IBYS), Laboratorios Zeltia, el Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunógena (LETI), la Unión Químico Farmacéutica (UQUIFA) y el Instituto Llorente), se convirtió el 3 de diciembre de 1949 en la empresa leonesa Antibióticos S.A.[49].

En 1952, el Consejo de Ministros autoriza la ampliación de las fábricas de penicilina españolas tal como se describe en el **Correo de Mallorca**[50] de 1 de marzo de 1952:

Ministerio de Industria. Decreto por el que autoriza a la empresa "Antibióticos S.A." a efectuar ampliaciones en su fábrica de León. Decreto por el que autoriza a la empresa "Compañía Española de Penicilina y Antibióticos S.A." a efectuar ampliaciones en su fábrica de Alcalá de Henares.

Los periódicos parecen sugerir que había una competencia entre las penicilinas comercializadas por las dos empresas productoras españolas. Así en el periódico **Baleares**[51] de 15 de mayo de 1954 se comenta que la única penicilina buena es la de la compañía CEPA:

La Dirección General de Sanidad ante el recrudecimiento del contrabando de penicilina, ha hecho pública una nota de prensa del peligro de adquirir este producto de cualquier procedencia, cuando está incontrolado desde el punto de vista sanitario. La única penicilina MERCK existente en nuestro mercado, que ofrece plena y total garantía, es la fabricada por "COMPAÑÍA ESPAÑOLA DE PENICILINA Y ANTIBIÓTICOS, S.A." (C.E.P.A.) con patentes y procedimientos MERCK bajo el control científico de esta empresa y sujeta a la inspección y normas de la Dirección General de Sanidad.

CEPA y Antibióticos tuvieron la exclusiva de la producción nacional de penicilina hasta 1956.

Escasez de penicilina y "mercado negro"

Era previsible que la escasez inicial de penicilina y la angustia de los enfermos, que querían ser tratados a toda costa con la maravillosa droga, incitara a muchas personas a hacer su "agosto" con el contrabando de penicilina.

La escasez de penicilina no era exclusiva de España, pues los periódicos españoles también comentan el mismo problema en Francia. Así en el periódico vallisoletano **Libertad**[52] de 24 de julio de 1946 se decía lo siguiente:

Francia necesita 168.000 millones de unidades más cada mes si se quiere que los médicos puedan atender a las demandas que urgentemente se les hacen para su aplicación a los enfermos que la precisan.

Los proveedores del "mercado negro" son muy varios, pero casi generalmente la penicilina que se vende extraoficialmente proviene de hospitales militares. No hace mucho, en un hospital militar norteamericano se descubrió que se había sobornado a los enfermeros para que vendiesen la penicilina recetada a los enfermos a los logreros, que generalmente tienen establecido su comercio clandestino en los bares de la famosa Rue Pigalle.

El comercio clandestino de penicilina en Madrid se concentraba en el Bar Chicote de Madrid[53] y, quizá por eso, fue una de las visitas que realizó Fleming cuando vino a España en junio de 1948. Dicha visita se comenta en muchos periódicos de la época (**Figura 3**), pero describimos aquí una anécdota que se publicó en **La Hoja Oficial del lunes** de 14 de junio de 1948[54]:

Perico Chicote mostró a sir Alexander Fleming su nutrida colección de raras bebidas, lo más típico de las naciones del mundo, haciendo el relato de cómo algunas de ellas habían sido adquiridas a tal punto que el ilustre hombre de ciencia dijo, con fino humor, sonriéndose: "Esto es más interesante que la penicilina" y en el libro de visitas escribió: "Creí que sabía algo de whisky pero me dicen que hay aquí doscientas veintidós clases de whisky".

La situación de escasez de penicilina se unía a la "dificultad" de comprar penicilina en las farmacias ya que sólo se podía dispensar con receta médica. Veamos cómo se describe en el periódico **Baleares**[55] de 30 de noviembre de 1947:

A partir del día 1º de diciembre próximo queda autorizada la libre dispensación de Penicilina en las Farmacias debidamente autorizadas. Los señores Facultativos deberán hacer constar en las recetas –que serán extendidas en papel en el que conste su nombre y número de colegiado– los apellidos y domicilio del enfermo. Los señores Farmacéuticos conservarán, debidamente clasificadas por fechas las recetas despachadas en sus respectivas Farmacias, debiendo ser remitidas al

45 https://n9.cl/889vb
46 https://n9.cl/o0tkn
47 https://n9.cl/k9ymp
48 https://n9.cl/63rf3
49 https://n9.cl/co2wa
50 https://n9.cl/q2c43
51 https://n9.cl/dcqej
52 https://n9.cl/b54u6
53 https://n9.cl/8pvtz
54 https://n9.cl/oua9c
55 https://n9.cl/km21m

Figura 3. *El Dr. Fleming, acompañado de otras ilustres personalidades, durante la detenida visita que en la tarde de ayer efectuó al museo universal de bebidas de Perico Chicote. Fotografía tomada de La Hoja Oficial del lunes de 14 de junio de 1848.*

Colegio Oficial de Farmacéuticos cada vez que repongan las existencias.

Recordemos que la penicilina era muy inestable y requería conservación en frío por lo que no todas las farmacias estaban autorizadas para vender penicilina. Esto se puede comprobar en el listado de farmacias de turno (de 9 de la mañana a 10 de la noche) que podían dispensar penicilina tal como aparece en el periodico **Baleares**[56] de 20 de noviembre de 1947:

A. Oliver. Carmen 28 (P.)

T. Cano. Luís Salvador 91.

J. Palmer. Marqués de la Ceria 6.

NOTA: Las farmacias marcadas con una (P) están autorizadas para dispensar penicilina urgente de cupo oficial.

En el periódico **La Almudaina**[57] de 8 de febrero de 1948 se comenta la detención de un médico por el estraperlo de penicilina:

Como resultado de unas diligencias instruidas por el Gobernador Civil se han descubierto ciertos hechos en el Colegio Provincial de Farmacología relacionados con la distribución al público de penicilina, algunas cantidades de la cual habían sido retiradas subrepticiamente por el Dr. Garino, presidente del citado Colegio, auxiliado por una empleada del Colegio. Uno de los medios utilizados era el de falsificar la cantidad asignada en los expedientes de concesión de las dosis solicitadas. Se ha ordenado la primera por la primera autoridad civil la inmediata destitución de su cargo de Presidente del Colegio al Dr. Garino, así como su detención y la de la empleada los cuales han sido puestos a disposición del Juzgado.

Las empresas españolas Antibióticos y CEPA se dedicaron los primeros años a envasar penicilina importada y en 1950 se cumplió el compromiso con el Gobierno de poner en el mercado un mínimo de 6.000 kg[58], pero esa cantidad de penicilina no puso fin a la insuficiencia de penicilina en las farmacias y al estraperlo en las calles.

Como se describe en el periódico de Barcelona **La Prensa**[59] de 27 de mayo de 1950 la penicilina seguía siendo importada de otros países:

Procedente de Amsterdam ha llegado al aeropuerto de Barajas en un avión de la K.L.M. un cargamento de penicilina.

El tráfico clandestino de penicilina continuó durante varios años más tal como se comenta en la **Hoja oficial del lunes**[60] de 12 de julio de 1954:

Continúa en gran escala el tráfico clandestino de penicilina. En el extranjero se está vendiendo el frasco tipo de 2.000 unidades a unas 4 pesetas al por mayor, y en España el precio casi llega a las diez. Tratándose de un producto de conservación delicadísima, se ha advertido del peligro que supone comprar la penicilina incontrolada pero, pese a ello, el contrabando sigue causando un durísimo quebranto a la fábricas nacionales que no regatearon gastos para iniciar la fabricación de este antibiótico. La causa del bajo precio de la penicilina en el mercado internacional es que las instalaciones de producción en las principales firmas están ya amortizadas y hay una enorme competencia por exceso de producción. Al parecer, una de las fuentes principales de entrada de penicilina clandestina en España reside en Gibraltar.

Los alijos de penicilina clandestina intervenidos eran subastados en las Delegaciones de Hacienda tal como se recoge en el periódico **Baleares**[61] de 24 de enero de 1957:

En el B.O. de la provincia del día 19 de los corrientes y en el Tablón de esta Delegación, se anuncia para el próximo día 25, a las 10 horas, una subasta de penicilina y dihidro-estreptomicina a la que únicamente podrán concurrir los industriales farmaceúticos autorizados reglamentariamente.

CEPA y Antibióticos concurrieron a algunas de esas subastas junto con otras empresas envasadoras, y lo que consiguieron fue subir el precio a uno mayor que el oficial. Al final optaron por pedir la supresión de las subastas, la repurificación del producto de contrabando para envasarlo con garantías, la donación del producto a organismos de beneficencia y el control periódico de los lotes autorizados para la venta (Santesmases, 1999).

56 https://n9.cl/9bjxi
57 https://n9.cl/krgde
58 https://n9.cl/si5x5
59 https://n9.cl/kshiz
60 https://n9.cl/4uu0o
61 https://n9.cl/pmevr

Efectos colaterales de la penicilina

Recordemos que una de las conclusiones del trabajo Fleming de 1929 fue que la penicilina no era tóxica en grandes dosis para los animales y que no era irritante. No obstante, las primeras reacciones alérgicas a penicilina se describieron en 1946 (Haswell y Wilkinson, 1946) y desde entonces el número de casos ha ido en aumento. No obstante, en la prensa española no encontramos casos de alergias a penicilina salvo cuando se trataba de alergias de personajes populares o de muertes por un posible choque anafiláctico.

En el diario **Pueblo**[62] de 16 de marzo de 1965 se describe el caso de alergia, y del mal uso de penicilina, del aizkolari navarro Francisco Astivia Olano:

> *Francisco tenía una fuerte gripe. Para atacarla, y para que pudiera venir a Madrid se le puso una inyección de penicilina. Pero no se contaba con la alergia que este medicamento tiene el aizkolari. Se puso de viaje y a lo largo de éste fue enfermando de forma alarmante. Llegó al hotel y guardó cama. Para los órganos directivos de Televisión Española, el Dr. Aranguren ha hecho un informe (dermatitis alérgica) en el que indica que el enfermo debe guardar cama y no reanudar sus actividades y al menos las de tipo deportivo, por lo menos en ocho días.*

El primer caso de alergia a penicilina con resultado de muerte se describe en el periódico **El Adelantado de Segovia**[63] de 19 de junio de 1965 con el título "Una niña muere instantáneamente al inyectarle penicilina":

> *La niña María Ángeles Navarro Martín, de tres años, murió instantáneamente a consecuencia de una inyección de penicilina. La pequeña, que vivía en San Juan, tenía un fuerte catarro y el médico indicó que se le tratara con antibióticos. Al ponerle la inyección de penicilina cayó fulminada al suelo y murió. Se cree que la muerte le sobrevino por una alergia fuerte a dicho medicamento, aunque no se descarte otras posibilidades.*

Otro de los efectos colaterales del uso de penicilina es la aparición de bacterias resistentes a la penicilina que ya fue pronosticado por Fleming en su discurso de concesión del Premio Nobel:

> *Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.*

Como era de esperar, las bacterias resistentes fueron descritas un año después de que empezara el uso de penicilina en clínica (Eriksen 1945; Plough, 1945).

La prensa española, y concretamente el diario **Libertad**[64] de 17 de julio de 1945, recoge las declaraciones de Fleming sobre la aparición de bacterias resistentes a penicilina debido a su uso indebido:

> *El descubridor de la penicilina ha declarado que la producción de penicilina es tan grande en Estados Unidos que pronto podrá ponerse a la venta del público. Fleming dijo, además, que el uso indebido de la penicilina sin prescripción facultativa, podría crear inmunidad del microbio que precisamente se trata de destruir.*

En **Honda**[65], suplemento dominical del periódico **Baleares**, de 3 de marzo de 1946 y con el título: "También la penicilina puede matar" se comenta con algún que otro error:

> *Al ser libre la venta de penicilina, muchas personas creerán que esta mágica droga puede curar todas las enfermedades. Esto constituye un grave peligro. Existe la posibilidad que esta persona crie dentro de su cuerpo una clase de gérmenes resistentes a la penicilina. Estos gérmenes pueden ser, luego, transmitidos a otras personas. En este caso cuando se presenta la necesidad urgente de utilizar penicilina, ésta resulta ineficaz. En un principio, los investigadores sospecharon que tales gérmenes producían algún fermento que destruía la penicilina. Sin embargo, ésta no era destruida; los gérmenes habían desarrollado una resistencia semejante a la de una persona que, gradualmente, se acostumbra al frío o al calor.*

Figura 4. *Tumba Alexander Fleming en la catedral de Londres. Foto de CEphoto, Uwe Aranas.*

Muerte de Fleming

Tras toda una vida dedicada a la investigación, Alexander Fleming, el padre de la penicilina, murió el 11 de marzo de 1955 a los 74 años de edad en su casa de Londres tras sufrir un ataque al corazón. Su cuerpo fue enterrado como un héroe nacional en la cripta de la catedral de Saint Paul de Londres (**Figura 4**).

62 https://n9.cl/cycgg
63 https://n9.cl/xvbqn
64 https://n9.cl/k1rye
65 https://n9.cl/0gx72

La muerte de Fleming fué recogida, como noticia urgente de última hora, en la primera página del diario **Pueblo**[66] del mismo día 11 de marzo de 1955 y decía: *El descubridor de la penicilina, Sir Alexander Fleming, ha fallecido.*

Todos los periódicos españoles recogieron la noticia de la muerte de Fleming aunque algunos usaron su muerte para arremeter contra el gobierno. Veamos la reseña del periódico clandestino **Solidaridad Obrera**[67] de 24 de marzo de 1955:

> *Con motivo del fallecimiento de Alexander Fleming, Premio Nobel de Medicina, las publicaciones y las radios franquistas se han ocupado del sabio en el sentido de que fue Dios quien le inspiró el descubrimiento de la penicilina, habiéndole facilitado, además la carne doliente para aplicarla. La sabiduría del Señor es inagotable.*

La mayoría de los periódicos realizaron un panegírico de Fleming y recordaban su visita a España. Así en **La Nueva Alcarria**[68] 12 de marzo de 1955 se decía:

> *Ayer a primeras horas de la mañana, falleció en Londres Sir Alexander Fleming. No podíamos pasar en silencio el fallecimiento de esta ilustre personalidad científica, a cuyos desvelos y trabajos, caracterizados siempre por la más estricta modestia y sencillez, debe la humanidad doliente uno de los descubrimientos más trascendentales: la penicilina. De esta natural sencillez del sabio bacteriólogo, conserva España un gratísimo recuerdo, paralelo al que él ha conservado hasta su reciente muerte, de nuestra patria, que visitó en pleno triunfo, en 1948. Hoy cuando Fleming cierra sus ojos a la vida, en toda nuestra Patria, del fondo de corazón de millares de españoles, brota una oración por el eterno descanso de su alma.*

Bibliografía

- Allison VD (1974). Personal recollections of Sir Almroth Wright and Sir Alexander Fleming. *Ulster Med J.* **43**(2):89-98.
- Eriksen KR (1945). Studies on induced resistance to penicillin in a *Pneumococcus* type I. *Acta Pathol Microbiol Scand.* **22**(4):398-405.
- Fleming A (1922). On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B,* **93**: 306-317
- Fleming A (1929). On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* **10**: 226–236.
- Haswell RE, Wilkinson JF (1946). Allergic reaction to parenteral penicillin. *Lancet*. **1**: 308.
- Kardos N, Demain AL (2013). Ernst Chain: a great man of science. A*ppl Microbiol Biotechnol*. **97**: 6613-6622.
- Plough HH(1945). Penicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and its clinical implications. *Am J Clin Pathol*. **15**:446-451.
- Santesmases MJ (1999). Antibióticos en la autarquía: banca privada, industria farmacéutica, investigación científica y cultura liberal en España, 1940-1960. Fundación Empresa Pública. Madrid. ISBN: 84-87287-06.9.
- Weyrich LS, Duchene S, Soubrier J, Arriola L, Llamas B, Breen J, Morris AG, Alt KW, Caramelli D, Dresely V, Farrell M, Farrer AG, Francken M, Gully N, Haak W, Hardy K, Harvati K, Held P, Holmes EC, Kaidonis J, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Rosas A, Semal P, Soltysiak A, Townsend G, Usai D, Wahl J, Huson DH, Dobney K, Cooper A (2017). Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature*. **544**: 357-361.

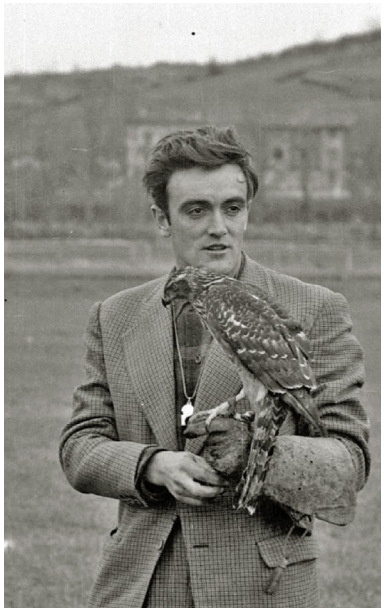
[66] https://n9.cl/w2dcq
[67] https://n9.cl/ryapzm
[68] https://n9.cl/8ca5t

Félix Rodríguez de la Fuente y la Microbiología

ALFONSO V. CARRASCOSA
Museo Nacional de Ciencias Naturales (CSIC).
av.carrascosa@csic.es

Se cumple el 95 aniversario del nacimiento de Félix Rodríguez de la Fuente, probablemente el comunicador científico más grande que ha dado la historia de nuestro país. A su actividad profesional en los medios de comunicación se atribuye el cambio de leyes exterminadoras de aves rapaces a leyes protectoras de las mismas, o la consideración del lobo ibérico como una especie cinegética más, cuyos períodos de cría había que respetar, algo que le salvó de su desaparición en España. Además, participó también en éxitos conservacionistas tales como la preservación de los Caballos Asturcones o de diferentes ámbitos de la geografía española con valor medioambiental tales como las Dunas de El Saler, el Parque Nacional de Doñana, las Tablas de Daimiel, el Monte del Pardo, la Laguna de Gallocanta, la Albufera de Valencia, el Bosque de Muniello, Cabañeros...incluso el logro tardío de la puesta en marcha del Parque Nacional Marítimo-Terrestre Archipiélago Isla de La Cabrera. Se sabe que buena parte de estos logros se vehiculizaron a través de la actividad de la Asociación para la Defensa de la Naturaleza (ADENA, WWF España) que el fundara, etc., etc. etc. Nada conocida es su relación con la microbiología, que me propongo relatar aquí en Semáforo.

Lo primero que hay que decir al respecto es que en sus estudios primarios y secundarios recibidos en las escuelas públicas y colegios religiosos en los que se formó durante los años 30 y 40, le hablarían de la existencia de los microbios en la asignatura de ciencias naturales. Posteriormente accedió a la enseñanza universitaria, y cursó la carrera de medicina nada menos. En la época eran siete cursos, recibidos en la Universidad de Valladolid, más dos de especialidad...odontología (dentista) en



1. *Un joven Félix en los inicios de su actividad cetrera.*

su caso, en la Universidad Complutense de Madrid. Pues bien, sería durante esta época universitaria cuando recibiría una intensa formación microbiológica, dada la importancia de las enfermedades infecciosas del hombre. En 2º de licenciatura (1948-49)[1] fue cuando por vez primera empezó a conocer a fondo el mundo de los microbios, cursando 'Microbiología y Parasitología'. Sin duda que estos conocimientos se verían completados en cuanto a los efectos de los microbios sobre la salud humana durante los siguientes cursos a través del estudio de las asignaturas 'Patología General y Propedéutica' (1949-50), 'Patología y Clínica Médica' 1 (1950-51), 2 (1951-52) y 3 (1952-53), y 'Patología y Clínica Quirúrgicas' 1 (1951-52), 2 y 3 (1952-53). Después de lo dicho sólo añadir que en pocas carreras universitarias se estudia tanta microbiología como Félix estudió.

En cierta ocasión concedió una entrevista que fue publicada en el ABC, en la que se une la microbiología con su espectacular locuacidad. Refiriéndose a su época de estudiante de medicina señaló:

> *En abril aparecía por la facultad para mirar las fechas de los exámenes. Siempre he tenido facilidad para hablar, para relatar, y por eso adoraba los exámenes orales y detestaba los escritos. La Microbiología era una asignatura que me encantaba, porque es Zoología. Explica la maravillosa biología de los microbios, y como sentía locura por los seres vivos, me fijaba hasta en lo más nimio de aquel tratado. Era un día glorioso de junio, en Valladolid, cuando tenía que examinarme. En mi juventud me gustaba vestir como un señorito, y me puse un traje clarito, color hueso. Había en la pensión unos preciosos claveles y pensé que un clavel me completaría. Cogí mi carpeta y me trasladé a la sala donde nos examinábamos. Abuhardillada, con ambiente cargado y un calor espantoso, el sol entraba por unas grandes cristaleras. Eran unos momentos dramáticos. Los estudiantes, abatidos, sudados, trasnochados, esperábamos que el bedel nos llamara. Yo no me había presentado a los exámenes parciales ni a las prácticas, y el examen iba a ser algo así como subir al Everest. Tenía la sensación de que con mi clavel estaba desentonando. Por fin, me llaman y el catedrático levantó la cabeza, se ajustó sus gafas 'Truman' para ver venir a un muchacho embutido en un terno con un clavel. Me echó una mirada asesina. Les*

[1] Expediente Académico de Félix Rodríguez de la Fuente (FRF).

2. *Félix, ya consagrado cetrero, con Charlton Heston y Menéndez Pidal, en el rodaje de 'El Cid'.*

pregunta a los profesores auxiliares: '¿Ha hecho prácticas? ¿Exámenes parciales?' Y le dicen: 'No. Viene a examinarse de la asignatura completa'. El catedrático, entonces, se dirige a mí diciéndome: 'Pues parece que viene usted a una boda'. Yo, muy serio, le contesto que considero que un examen es un acto muy bonito, pues es un enfrentamiento intelectual entre maestro y alumno y que considero un elemental deber de gentileza por mi parte venir lo mejor trajeado posible. Parece que le gustó mi respuesta, pero se volvió a calar las gafas y, dirigiéndose a los demás alumnos, explicó: 'Señores, seré muy duro con los alumnos que no hayan hecho prácticas ni exámenes parciales, así que les ruego escuchen a su compañero, que contestará dirigiéndose a ustedes, para que vean lo que yo exijo'. Saqué una bola y me tocó la enfermad de Malta. Vuelto hacia mis compañeros, comencé mi examen de esta manera: 'Corría el año 1812 cuando una comisión de médicos ingleses se traslada a la isla de Malta. No podía permitir el leopardo inglés que una de las más brillantes perlas que adornaban su diadema imperial estuviera enturbiada por una tradición que situaba en la isla el origen de una enfermedad que asolaba el Mediterráneo...' (sic.) (...). El profesor me cortó y dijo: '¡No siga! Sobresaliente'. Luego me hizo sacar otras dos bolas y, al final, obtuve una excelente calificación. Al profesor de Microbiología, que era orador, le gustaban las personas que se expresaran así. Era algo que, generalmente, contrastaba con el lenguaje más lacónico de los demás examinados, que, por otra parte, ahora serán médicos infinitamente mejores que yo[2].

En su vastísima actividad divulgativa, fueron varias las ocasiones en las que se refirió a las bacterias, bien en sus programas de radio, en entrevistas concedidas a medios escritos, etc. Algunas de ellas son las siguientes:

A través de las cámaras de los astronautas que han circunvalado la Luna, hemos visto nuestro propio planeta flotando, solitario, en el oscuro y silencioso espacio sideral. La Tierra, envuelta en un halo de luz iridiscente y verdosa, aparece misteriosamente bella e irresistiblemente atractiva para los hombres que navegan en la cápsula. Y es que la luz de nuestro planeta es la luz de la Vida. Su gloriosa aureola está formada por el brillo de nuestros océanos, por las manchas verdes de nuestros bosques y praderas, por las pinceladas ocres de nuestros desiertos y estepas, y por la humedad de nuestra atmósfera. Desde el espacio exterior, todavía podemos vernos a nosotros mismos como una comunidad planetaria, como a una cooperativa biosfera que va desde la bacteria al Homo sapiens[3].

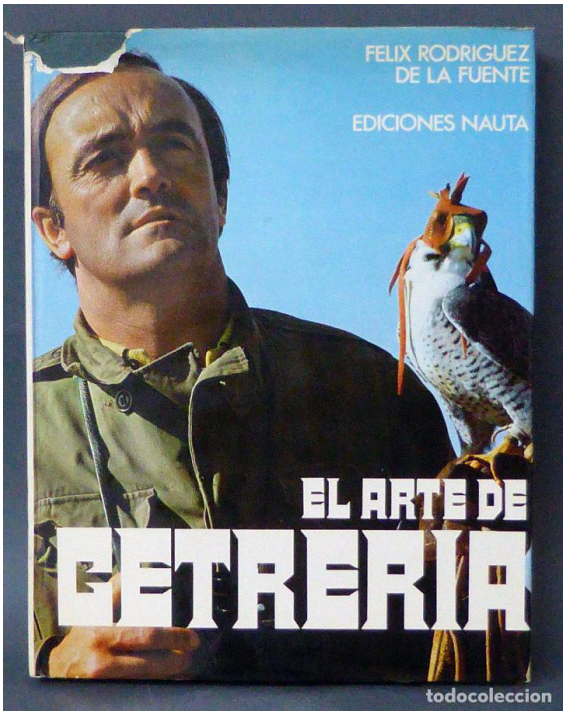
Estoy profundamente convencido de que si las nuevas generaciones no afrontan los ingentes problemas de la conservación del medio ambiente con una nueva, pujante y apasionada filosofía, nuestro mundo seguirá su irremediable carrera de degradación y de agonía. Solo el amor a la naturaleza, la pasión por la vida y la certeza de que formamos parte de una comunidad total que va desde la más pequeña bacteria hasta el hombre nos darán fuerza para defender el único hogar que tenemos, un pequeño planeta perdido en una remota galaxia al que hemos dado en llamar Tierra[4].

Quiero, a toda costa, inculcar en la juventud el respeto a la vida. Quiero que sean conscientes de que esto que vieron los astronautas desde la órbita de la Luna, tan hermoso, tan bonito, ese bello verde esmeralda que despide nuestro planeta, no es más que la vida. Y quiero que se den cuenta de que todos formamos parte de la vida, que la vida no es un monopolio ni una propiedad del hombre, que la vida es una comunidad armónica que abarca desde la bacteria más humilde hasta el

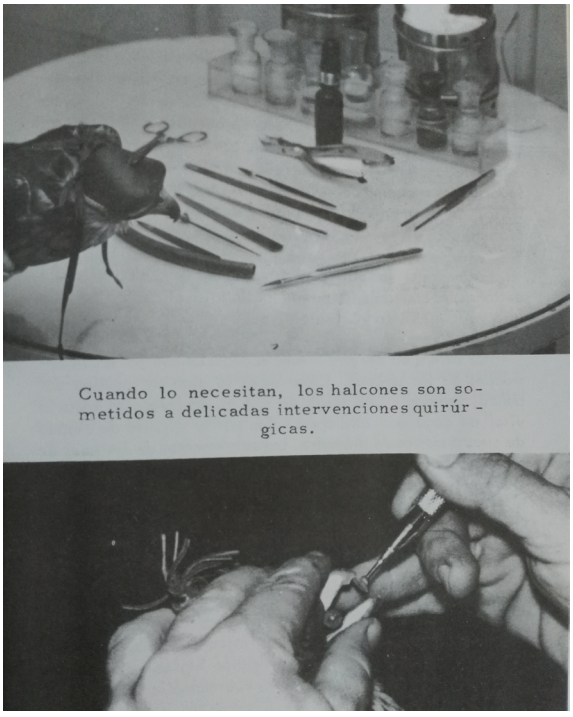
[2] PÉREZ CALVO, Julia: "Félix Rodríguez de la Fuente: 'Mis 20 mejores anécdotas'", ABC, Madrid, 13-3-1977, p.52. En Salcedo, M, 2008. El documental de divulgación científica sobre la naturaleza técnicas narrativo-dramáticas y retóricas empleadas por Félix Rodríguez de La Fuente en El hombre y la tierra. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.

[3] FRF. Fauna ibérica. Los animales cazadores, 1970, Editorial Prensa Española. En ORF Cap. 6. La aventura de la vida. En Rodríguez de La Fuente, O. (2020) (en adelante ORF).

[4] FRF. Los animales en su medio ambiente, 1976, Jaimes Libros. En ORF Cap. 8. La nueva conciencia.



3. *Portada del libro en el que más escribió Félix sobre microbiología.*



4. *Félix practicó la medicina veterinaria con sus halcones.*

más orgulloso de nuestros sabios o de nuestros deportistas[5].

En el ciclo de la energía y de la materia se ve perfectamente cómo la planta nutre al herbívoro y este a su vez al carnívoro, a continuación el necrófago se alimenta con los restos del carnívoro, y luego, cuando muere, es descompuesto por una corte infinita de invertebrados y de bacterias hasta volver a la tierra, en forma de minerales, que eran, ni más ni menos, lo que constituía su esencia antes de que, a través de esa acción fabulosa de las plantas —laboratorios vivos— se transformara en materia orgánica y en tejidos vivientes.[6]

Yo creo que tengo la profesión más agradable del mundo. Se estudia lo que es más lejano y más profundo con un objetivo: la Vida. Se estudia un animal, una bacteria o un árbol —en fin, el cosmos— con las leyes que determinan el hecho tan trascendente y fundamental de nuestra propia existencia, tanto los resortes profundos de la vida como las manifestaciones más superficiales[7].

Pero sin ninguna duda, donde más demostraría sus conocimientos sobre la disciplina microbiológica sería en su libro 'El arte de cetrería' (1965, Ed. Nauta), 'mi más querida obra' como él mismo se referiría a ella. En el apartado dedicado a 'Patología y terapéutica' de las aves de cetrería, aves de presa o aves rapaces, refirió de manera pormenorizada el conjunto de enfermedades infecciosas de origen microbiano que podían llegar a padecer aquellas, y el modo en el que el cetrero o adiestrador de las mismas debería tratarlas para evitar la muerte de los animales. Comienza Rodríguez de la Fuente señalando que en los antiguos tratados de cetrería se dedicaba bastante espacio al estudio de las enfermedades de los pájaros proponiéndose remedios variados, algunos de ellos realmente dañinos para las aves, otros muchos inocuos y algunos, solo algunos, verdaderamente eficaces. Comenta a continuación que en un libro moderno, exponer la patología y la terapéutica de las aves nobles con un cierto rigor científico exigiría muchas páginas en las que partiendo de la anatomía y fisiología de las aves se fuera remontando al estudio de sus enfermedades y sus tratamientos, por lo que no queda más remedio que se llegue a un buen entendimiento entre el médico animal o especialista veterinario y el halconero, que es el que trata con el pájaro y sabe interpretar los síntomas en el día a día de manera temprana, dado que el veterinario no suele conocer las reacciones de este tipo de aves y si las de corral, siendo también el halconero el que percibe la eficacia o no del tratamiento, etcétera.

Indica así mismo Rodríguez de la Fuente en la mencionada obra que el único modo de asegurar y garantizar una salud buena y duradera que evite las enfermedades infecciosas es mantener al ave de cetrería en unas condiciones semejantes a las de su hermano salvaje y ¿cuáles son

[5] FRF. Charla de inauguración del campamento, 1975, Montejo de la Vega. En ORF Cap. 8. La nueva conciencia.

[6] FRF. Salvar la naturaleza III. Objetivo: salvar la naturaleza, 1978, RNE. En ORF Cap. 8. La nueva conciencia.

[7] Eguíbar Galarza, Mercedes y Carreño Gomariz, Pablo A. «Un divulgador nato. Félix Rodríguez de la Fuente». Qué voy a ser, 1973, Ediciones Rialp. En ORF Cap. 10. Yo soy...

5. *Marcelle, esposa de Félix y su más fiel ayudante, fue pionera en la cetrería femenina española.*

estas condiciones? Aquellas que permitan al ave enfrentarse de manera eficaz y por sí misma a las enfermedades, pero sobre todo aquellas que prevengan de contraer cualquier tipo de enfermedad infecciosa: **volar el ave todos los días para que se mantenga en forma,** cuidar la **alimentación** favoreciendo la ingesta de pájaros salvajes, de presas recién matadas por ellos mismos, y **la higiene, cambiando** diariamente el agua del baño, etc.

Tras estas consideraciones digamos preventivas, Félix va enumerando los distintos tipos de enfermedades infecciosas y su tratamiento, indicando la sintomatología y la terapia recomendable, que proviene de la abundante bibliografía que consulta. Así, comienza con las enfermedades del aparato respiratorio, refiriéndose al **resfriado común,** que suele darse durante el invierno y los cambios de estación. El pájaro estornuda, hay una secreción nasal transparente que se quita dando giros violentos a la cabeza. Dice Félix que al pájaro hay que administrarle una píldora diaria de cincuenta miligramos de aureomicina durante cinco días, colocándola en el interior de una bolita de carne.

A continuación se refiere Félix a la **pulmonía,** diagnosticable a través de todos los síntomas de la enfermedad anterior pero que se manifiestan acentuados: el pájaro respira con la boca abierta, tiene las plumas huecas, pierde el apetito (en el caso anterior no pierde el apetito ni tiene fiebre ni abatimiento general) y puede en ocasiones tener roncus respiratorios. El tratamiento de la pulmonía es también con aureomicina en las mismas dosis, y protección del aparato circulatorio con los fármacos que aconseje el veterinario.

Después a la **difteria,** que no es frecuente en España. La sintomatología, muy aparatosa, recuerda la difteria humana, aunque el agente que la produce no tiene nada que ver con el de que determina esta enfermedad en el hombre, pues en aves se trata de un virus muy resistente. Hay secreción nasal, salivación que puede durar dos o tres días y que hace que aparezcan unas placas blancuzcas en la faringe, lengua y suelo de la boca, coincidiendo con dificultad para tragar alimentos, respirar y pérdida de voz. La muerte sobreviene como consecuencia del gran adelgazamiento y por invasión del hígado y otras vísceras por el virus. En cuanto a tratamiento, lo primero aislar al pájaro porque es muy contagiosa: el guante, la misma ropa del halconero, sus zapatos... pueden vehiculizar el germen. Tiene que colocarse un cajoncito con cal viva a la puerta de la muda donde se guarda el pájaro y frotar las suelas y los zapatos al salir. Si muere, lo mejor es quemar todos sus aparejos e incinerar su cuerpo, enterrándolo profundamente en un lecho de cal viva. Para tratar esta enfermedad se ha mostrado a veces efectivo el cloranfenicol.

Al referirse a la **aspergilosis,** señala al agente causal de dicha micosis: el *Aspergillus fumigatus* . También indica el ave en la que es más frecuente: los azores pasajeros. Sus síntomas clínicos aparecen uno o dos meses después de su captura. En cuanto al tratamiento, aquí es más importante prevenir que curar. Se trataba en época de Félix con un fungicida, el micostatin, del que Félix dice no tener experiencia en su manejo.

En cuanto a la **tuberculosis**, producida por una variante aviar del bacilo tuberculoso, dice Félix que aparece muy escasa-

mente en aves de presa, que se contagia al comer aves tuberculosas que infectan con mucha facilidad a sus congéneres. No existe tratamiento eficaz y el diagnóstico suele hacerse *post mortem:* los pulmones y el hígado aparecen llenos de nódulos tuberculosos, con muy poco tejido noble, el bazo suele estar también afectado y muy engrosado.

En cuanto a las enfermedades del aparato digestivo **güermeces o tricomoniasis** dice Félix que son muy comunes entre las falcónidas. Está causada por un protozoo, *Tricomonas gallinae* . Los primeros síntomas son cierta dificultad para tragar, para mantener cerrado el pico, aparecen en la boca unas plaquitas blancas en los bordes de la lengua, cerca de las comisuras o en el paladar, que si se intentan levantar con un instrumento cortante va desprendiendo una masa caseosa, como el queso semiduro. El reservorio son las palomas: tricomonas vive en su intestino y muere al enfriarse el hospedador, por lo que es bueno que antes de dar de comer paloma a un ave, se la deje enfriar. Félix dice haber utilizado un compuesto muy usado en odontología llamado argentofenol líquido y que se compone de fenol y nitrato de plata de uso tópico que cura a los halcones.

En cuanto a los **parásitos intestinales** dice que los halcones salvajes tienen parásitos en el intestino pero no les afectan. Sin embargo si el pájaro se debilita por una enfermedad pues estos parásitos pueden causar le la muerte. Félix indica que debe desecharse la costumbre de tratar con fármacos a los pájaros antes de la aparición de cualquier síntoma clínico puesto que se altera el equilibrio de la microbiota y puede hacer entrar al pájaro en un debilitamiento. Hay lombrices y filardias, pero también hay un protozoo que causa la **coccidiosis**. El pájaro que los tiene adelgaza visiblemente aunque no se le disminuya la ración. Es muy contagioso, el pájaro debe aislarse dedicándole un baño, un guante, un banco particular. Si muere es aconsejable quemar todos los restos, incluso los baños y los bancos. Como tratamiento sulfametacina: un cuarto de tableta por kilo de peso durante 5 días. Puede emplearse también piperacina.

En cuanto a las enfermedades del aparato locomotor, hay una que produce inflamación de las manos, afectando la palma de las manos y manifestándose en forma de pequeñas costras oscuras redondas muy parecidas a la cabeza de un clavo de zapatero. Los antiguos halconeros designaron esta enfermedad con el nombre de **clavos**. Los factores desencadenantes son cualquier herida que afecte a las palmas de las manos, que es una puerta de entrada de gérmenes que pueden hacer una infección persistente. Las bacterias que siempre infectan las uñas y rugosidades de la piel son ya responsables del resto del proceso. Es una compleja infección, hay asociación de gérmenes, fundamentalmente el **estafilococo**. Síntomas de padecer un clavo es que un pájaro descansa sobre sus dos manos, puesto que suele descansar solo sobre una y va alternando. Suele aparecer en el centro de la palma y la prominencia que existe en la base del dedo interno es una pustulita poco prominente de color negruzco que termina inflamándose. En la fase final la infección destruye los ligamentos, gana las articulaciones y el halcón pierde el movimiento de sus dedos. Si no se ataja la dolencia puede ocasionar la muerte. Es más importante prevenir que curar. Se cura una vez contraída utilizando pomadas antiflogisticas a base de cortisona como el Dermo Uber F. En fases más avanzadas, cuando aparece el animal tumbado todo el día, hay que hacer un tratamiento quirúrgico. Ha sido recomendada la extirpación radical de los tejidos enfermos sujetando el ave: con mucho cuidado se saja la herida y se extrae el pus que suele presentarse como una base blanquecina firme en forma de una pequeña cebolla, rellenando la cavidad con una gasa empapada en penicilina. Luego se aplica una capa de escayola para producir la inmovilidad, dos días después se extrae la gasa del interior y se pinta con una solución de picotanino. Después de la intervención ha de dejarse al pájaro en el interior de una cámara con el suelo cubierto de balago muy limpio. Se le da a comer en el puño ofreciéndole pedacitos de carne con la punta de los dedos para que no tenga que apoyar la mano en el suelo. La alimentación a base de palomos y pollos jóvenes no puede faltar a ningún pájaro propenso a los clavos o intervenido.

Félix fue capaz de conocer a fondo los entresijos de la microbiología humana, y se preocupó de estudiar y transferir el conocimiento relacionado con la microbiología que podría afectar a las aves de cetrería, y seguramente a otros animales.

Bibliografía

- Rodríguez de la Fuente, O. 2020. Félix: Un hombre en la Tierra. Ed. Planeta.
- Salcedo, M, 2008. El documental de divulgación científica sobre la naturaleza, técnicas narrativo-dramáticas y retóricas empleadas por Félix Rodríguez de La Fuente en El hombre y la tierra. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. EUNSA.

El papel de los microorganismos en la consecución de los objetivos de desarrollo sostenible

N GONZÁLEZ-BENÍTEZ[1], LUIS MERINO MARTÍN[1], SILVIA PAJARES[1], EMMA BARAHONA[1], MERCEDES USCOLA[1], PILAR MARTÍNEZ HIDALGO[1], MARI CARMEN MOLINA[1]

[1]Área de Biodiversidad y Conservación. Departamento de Departamento de Biología y Geología, Física y Química inorgánica. Universidad Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid.

natalia.gonzalez@urjc.es

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Grupo de Microbiología y Cambio Climático de la URJC. De izquierda a derecha y de arriba abajo. Luis Merino Martín, Silvia Pajares, Natalia González-Benítez, Emma Barahona, Mercedes Uscola, Mari Carmen Molina y Pilar Martínez Hidalgo.*

Los microorganismos, con 3,500 millones de años de evolución, han adquirido una extraordinaria diversidad tanto a nivel taxonómico como funcional, proporcionando diferentes servicios ecosistémicos tangibles a los seres humanos y al medio ambiente (Jansson y Hofmockel 2020). En tiempos pasados, prevalecía la concepción de que las bacterias eran principalmente organismos patógenos. Sin embargo, los avances recientes en fisiología microbiana y humana y en ecología evolutiva han propuesto a los microorganismos como motores de cambio que explican la adquisición de nuevas funciones como resultado de las interacciones entre los microorganismos y los seres humanos. En otras palabras, nuestra evolución e identidad

Figura 2. *Papel de los microorganismos en la consecución de los diferentes objetivos de desarrollo sostenible.*

están moldeados no sólo por las presiones ambientales, sino también por las complejas interacciones con nuestro microbioma en el que se incluyen interacciones, tanto sinérgicas como antagónicas. **El microbioma humano** juega un papel fundamental al influir en nuestra salud y capacidad de adaptación al entorno, conectándose directamente con el logro del Objetivo de Desarrollo Sostenible número 3, centrado en la promoción de la salud y el bienestar. Además, no sólo el ser humano, sino los organismos eucariotas en general, albergan un microbioma procariota que influye en la genómica y las funciones metabólicas de su huésped. En este mismo contexto, se ha estudiado cómo el microbioma de las plantas puede afectar directamente su salud y tolerancia al estrés ambiental puesto que el microbioma puede modular las funciones hormonales favoreciendo el desarrollo, la absorción de nutrientes y la síntesis de antibióticos y antifúngicos que operan a favor de planta. En el contexto actual de cambio global y preocupación por la seguridad alimentaria (ODS 2; Hambre Cero), la utilización del potencial funcional del microbiota de las plantas como **biofertilizantes** disminuirá la dependencia de herbicidas y pesticidas. Este uso de biofertilizantes no sólo reducirá la eutrofización de las masas de agua, sino que también contribuirá a mejorar la sostenibilidad de la producción de alimentos (Raaijmakers y Kiers, 2022).

La ecología convencional a menudo ha pasado por alto a los microorganismos, percibiéndolos como elementos estáticos de pequeño tamaño y con funciones limitadas. Sin embargo, nada más lejos de la realidad, las células procariotas, presentan funciones sorprendentemente complejas, como la comunicación celular o *quorum sensing* (Miller y Bassler, 2001). Además, comparten funciones con animales y plantas, como son la respiración y la fotosíntesis aerobia. Sin embargo, las bacterias presentan funciones exclusivas como la fotosíntesis anaerobia, la fijación de nitrógeno y la metanogénesis, entre otras y muchas otras que aún están por descubrir. Esta diversidad funcional microbiana juega un papel importante en los ecosistemas marinos. Algunos grupos funcionales microbianos son clave en los ciclos biogeoquímicos de los océanos, como los diazótrofos. Estos microorganismos son responsables de gran parte del nitrógeno disponible de los océanos gracias a los procesos de fijación biológica de nitrógeno atmosférico, favoreciendo así la productividad de los ecosistemas marinos. Por otro lado, la capacidad de los océanos

para secuestrar CO_2 desde la atmósfera a los fondos oceánicos por procesos biológicos es la denominada **bomba biológica.** Se estima que este proceso global oceánico puede propiciar el almacenamiento de 0.9-2.6 Pg de carbono al año en las profundidades del océano, representando un "continuo secuestro vertical" de carbono (Ricour *et al.,* 2023). Dentro de este proceso tenemos una amplia diversidad funcional de los microorganismos que desempeña un papel clave en la transformación de la materia orgánica en compuestos orgánicos recalcitrantes. Estos compuestos resisten a la descomposición y asimilación biológica, lo que favorece lo que favorece este secuestro de CO_2 a largo plazo en los fondos oceánicos ejerciendo un importante control sobre el clima global (Jiao y Azam, 2011), en línea con el ODS 13 (Acción por el clima).

Inicialmente, también se creía que las bacterias solamente habitaban en ambientes terrestres y acuáticos moderados. Sin embargo, la extraordinaria diversidad funcional les ha permitido colonizar hábitats extremos, como suelos áridos, regiones polares y océanos profundos (Pikuta, 2007). En este contexto, la actividad microbiana, al contribuir a la descomposición de la materia orgánica, tiene un impacto significativo en el almacenamiento de **carbono orgánico del suelo** (SOC; siglas en inglés), convirtiéndose en un sumidero de carbono crucial (Bai y Cotrufo, 2022). Esto subraya la importancia de los suelos como una de las principales reservas de carbono terrestre y su relación cercana con los ODS 13 (Acción por el Clima) y 15 (Vida y Salud de los Ecosistemas Terrestres)

La actual crisis climática, resultante, entre otros factores, por la contaminación ambiental, ha intensificado el interés en el papel de los microorganismos y el **"principio de su infalibilidad microbiana".** Este concepto sostenía que los microorganismos siempre encuentran una vía metabólica para aprovechar las fuentes de energía disponibles. Actualmente, se considera que la contaminación ambiental ejerce una presión selectiva que, gracias a la versatilidad funcional y la alta tasa mutacional de gran parte de los microorganismos, ha favorecido la capacidad de metabolizar multitud de compuestos no biodegradables. Estos cambios y estrategias metabólicas con mayor o menor tiempo evolutivo para descomponer xenobióticos resistentes ofrece oportunidades para la biorremediación o eliminación microbiana de contaminantes a través de biotecnología optimizada (O'Malley y Walsh, 2021).

Por último, las herramientas moleculares y los avances en las tecnologías "ómicas" han impulsado la Microbiología y la Biotecnología, con aplicaciones en salud, seguridad alimentaria y en la generación de energías limpias. La producción biológica de hidrógeno gas (H_2) se presenta como una alternativa evaluable para la descarbonización de la economía (Ferraren-De Cagalitan y Abundo, 2021), ya que su producción y consumo pueden ser climáticamente neutras, sin generar emisiones contaminantes. En línea con el logro del ODS 7 (Promoción de la energía asequible y no contaminante) a través de procesos biotecnológicos optimizados, se están utilizando bacterias fijadoras de nitrógeno (N_2) para la generación de hidrógeno verde, tanto en presencia como en ausencia de luz (Barahona *et al.,* 2022).

Se puede concluir, que la diversidad funcional microbiana desempeña un papel crítico en la salud de los ecosistemas y en la consecución de múltiples ODS, desde la promoción de la salud humana hasta la acción por el clima y la sostenibilidad de la producción de alimentos. La microbiología y la biotecnología emergen como disciplinas clave para abordar los desafíos actuales y futuros en la era del cambio global y la crisis climática y energética. Este enfoque sobre el papel de los microorganismos en los distintos Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) coincide con la celebración de la 28.ª Conferencia Anual de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático (COP28) en Dubái. Durante este evento, se ha subrayado la relevancia de las interacciones microbianas bajo la influencia del entorno, resaltando la urgencia de reconocer la importancia de los microorganismos en los debates sobre el clima.

Bibliografía

Bai, Y., & Cotrufo, M. F. (2022). Grassland soil carbon sequestration: Current understanding, challenges, and solutions. *Science*, *377*(6606), 603-608.

Barahona, E., Isidro, E. S., Sierra-Heras, L., Álvarez-Melcón, I., Jiménez-Vicente, E., Buesa, J. M., .& Rubio, L. M. (2022). A directed genome evolution method to enhance hydrogen production in Rhodobacter capsulatus. *Frontiers in microbiology*, 3341.

Ferraren-De Cagalitan, D. D. T., & Abundo, M. L. S. (2021). A review of biohydrogen production technology for application towards hydrogen fuel cells. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, *151*, 111413.

Jansson JK, Hofmockel KS. 2020. Soil microbiomes and climate change. *Nature Reviews Microbiology,* 18(1), 35-46.

Jiao, N., & Azam, F. (2011). Microbial carbon pump and its significance for carbon sequestration in the ocean. *Microbial carbon pump in the ocean*, *10*, 43-45.

Miller MB, Bassler BL. 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology, 55(1), 165-199.*

O'Malley, M. A., & Walsh, D. A. (2021). Rethinking microbial infallibility in the metagenomics era. *FEMS Microbiology Ecology*, *97*(8), fiab092.

Pikuta, E. V., Hoover, R. B., & Tang, J. (2007). Microbial extremophiles at the limits of life. *Critical reviews in microbiology*, *33*(3), 183-209.

Raaijmakers, J. M., & Kiers, E. T. (2022). Rewilding plant microbiomes. *Science*, *378*(6620), 599-600.

Ricour, F., Guidi, L., Gehlen, M. et al. Century-scale carbon sequestration flux throughout the ocean by the biological pump. Nat. Geosci. (2023). *https://doi.org/10.1038/s41561-023-01318-9*

Suzuki, T. A., & Ley, R. E. (2020). The role of the microbiota in human genetic adaptation. *Science*, *370*(6521), eaaz6827.

Vibrio vulnificus: un patógeno de peces que causa septicemia en el ser humano

CARMONA-SALIDO, HÉCTOR & AMARO, CARMEN*

*Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED), Universitat de València, València, España.
Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València, València, España.

carmen.amaro@uv.es

A lo largo del mes de septiembre, la prensa española se hizo eco de dos noticias impactantes (Maldonado, C & El Mundo, 2023). Dos bellas y jóvenes mujeres habían sido sometidas a la amputación de sus extremidades como consecuencia de una infección bacteriana. A una de ellas se le habían amputado los dos brazos y las dos piernas tras haber comido pescado en San José, California (El Mundo, 2023) y a la otra la pierna derecha tras infectarse mientras se bañaba en una playa paradisíaca de las Bahamas (Maldonado, C. 2023). El responsable era un vibrio conocido como la "bacteria marina come-carne". Si revisáramos las noticias a escala global, nos daríamos cuenta de que, por desgracia, no se trata de casos aislados. Noticias como estas son relativamente frecuentes en la prensa de Estados Unidos. Lo que no se publicita son los casos de infecciones no tan graves, ni lo que es peor, los casos mortales.

En este artículo os vamos a dar algunas claves para poder entender cómo esta bacteria puede causar la amputación de un brazo o una pierna o, incluso, la muerte de un ser humano. Ya hemos hablado de dos de las protagonistas de esta historia, las víctimas, nos queda por presentar al villano, *Vibrio vulnificus,* una bacteria que vive en aguas cálidas donde hay mezcla de agua de mar y dulce procedente de surgencias subterráneas, ríos o lagunas. Nuestra protagonista nada libremente en el agua usando un flagelo polar (similar al que tienen los espermatozoides). En ocasiones, se encuentra con una superficie cubierta de mucus, como la piel de un pez, o con sangre procedente de una herida animal o humana. Entonces, se siente atraída, se desplaza y al llegar se desprende del flagelo, secreta polisacáridos pegajosos para adherirse al tejido, se multiplica y forma una biopelícula pasando a un estado de vida sésil. En su deambular puede encontrarse también con organismos filtradores como las ostras con los que establece una relación comensal. Estos organismos "contaminados" constituyen otro foco de infección humana.

V. vulnificus es un pariente cercano de *V. cholerae*, el agente causal del cólera, una diarrea muy grave y contagiosa que se presenta en forma de brotes o epidemias y que afecta aproximadamente a 1 millón de personas por año de las que mueren entre 21.000 y 143.000 (OMS, 2022). Afortunadamente nuestro patógeno no causa tantas muertes y por eso no es tan conocido. Una de las razones es que, así como el cólera puede transmitirse de persona a persona con facilidad, la enfermedad causada por *V. vulnificus* no es transmisible entre seres humanos. Y es que *V. vulnificus* es un patógeno natural de distintas especies de peces que solo infecta al ser humano de forma accidental. De ahí que una de nuestras protagonistas se infectara tras comer pescado, probablemente mal cocinado.

La enfermedad de los peces se conoce como **vibriosis** y puede transmitirse por contacto con agua o animales enfermos, o por ingestión (Amaro & Carmona-Salido, 2023). Como ya sabemos, esta bacteria es atraída por el mucus que recubre el epitelio superficial e intestinal los cuales coloniza formando biopelículas. En ese momento establece una cruenta batalla con su hospedador de forma que la bacteria tiende a multiplicarse liberando toxinas que causan inflamación local mientras que el pez se defiende secretando productos antimicrobianos con el moco y movilizando a células de defensa que migran desde la sangre. Si alguna bacteria accidentalmente pasa a sangre, es destruida por el sistema inmunitario. Sin embargo, a lo largo de la evolución, algunas cepas de *V. vulnificus* han adquirido por intercambio con otras bacterias un "kit de supervivencia en sangre de pez". Estas cepas pueden vencer las defensas locales y sobrevivir en sangre donde secretan una toxina que destruye eritrocitos permitiendo la liberación de un nutriente clave para muchas bacterias: el hierro. Éste activa la formación de una segunda toxina que entra en las células eucarióticas y las ataca por múltiples frentes. La consecuencia final es que se desencadena una tormenta temprana de citoquinas, moléculas mediadoras y reguladoras del sistema inmunitario. La tormenta acaba activando diversas enzimas que atacan a los propios tejidos del pez causando necrosis y hemorragias generalizadas (**Figura 1A**) (Hernández-Cabanyero *et al.,* 2023).

Los seres humanos son solo hospedadores accidentales para este patógeno. Como los peces, también se infectan por ingestión, en este caso de animales acuáticos frescos o mal cocinados, o por contacto con agua de mar o peces portadores o enfermos (Amaro & Carmona-Salido, 2023). Como ya hemos visto, en estos casos el patógeno se adhiere al epitelio y causa inflamación local, facilitando que algunas bacterias de la biopelícula entren en la sangre. Pero... ¿qué ocurre con estas bacterias? En la sangre humana, el "kit de supervivencia en sangre de pez" no es funcional. En consecuencia, aunque la inflamación local puede ser más o menos grave, el patógeno es eliminado por el sistema inmunitario y el paciente no visita un hospital. Sin embargo, en un porcentaje mínimo de casos, factores intrínsecos de la persona, hacen que la balanza se decante por la multiplicación del patógeno y que las consecuencias puedan ser

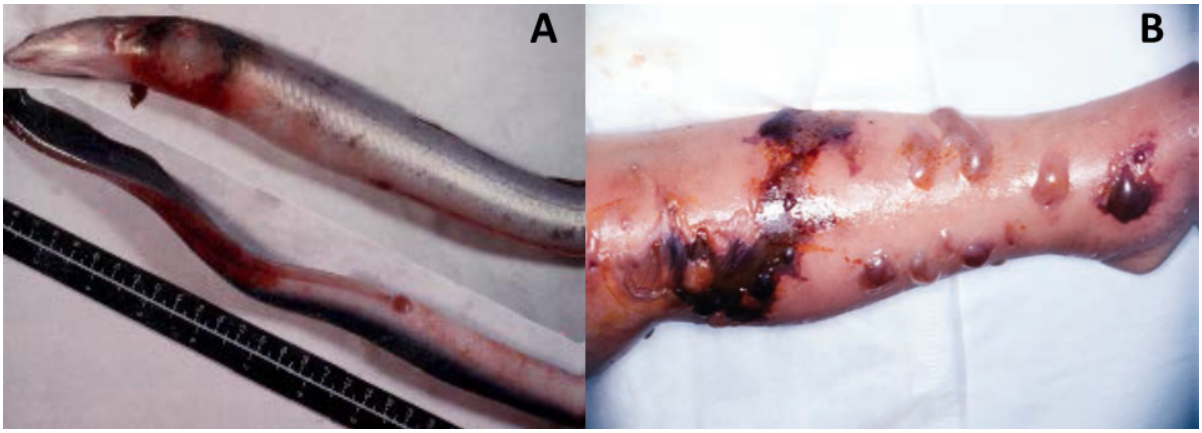


Figura 1. Signos clínicos de la vibriosis causada por *V. vulnificus* en peces y seres humanos. **A.** *Septicemia hemorrágica en una anguila causada por contacto.* **B.** *Pierna de un paciente infectado por la bacteria que presenta hinchazón, eritema, desarrollo de ampollas y necrosis (Imagen cedida por el Dr. Ching-Chuan Liu del Hospital Universitario Nacional Cheng Kung, Taiwán).*

muy graves. Uno de tales factores es que el paciente presente niveles anormalmente altos de hierro en sangre como consecuencia de una cirrosis o una enfermedad de la sangre. En estas condiciones, el exceso de hierro es "sentido" por la bacteria y ésta produce una cápsula protectora que la hace sumamente resistente a las defensas inmunitarias permitiéndole producir la toxina que en los peces activa la tormenta temprana de citoquinas. La consecuencia es que la bacteria crece y desencadena una inflamación generalizada (**choque séptico**) que terminará con la destrucción de tejidos por necrosis (**Figura 1B**) y, en casos extremos, con la muerte del paciente. Cabe destacar que la necrosis no es causada por el patógeno sino por la sobreactuación de nuestro propio sistema de defensa, al intentar controlar la infección. La **figura 2** ilustra todo este proceso.

Como vemos, hay similitudes entre la enfermedad humana y la animal dado que en ambos casos está involucrada la toxina que desencadena la tormenta de citoquinas, pero también hay diferencias que tienen que ver con la resistencia de la bacteria al sistema inmunitario de su hospedador: en el caso de los seres humanos la producción de una cápsula polisacarídica protectora y en el caso de los peces la actuación del "kit de supervivencia en sangre de pez".

Nuestra conclusión es que observar lo que ocurre en la naturaleza y estudiar las enfermedades infecciosas animales puede facilitar la comprensión de cómo y por qué determinados patógenos animales pueden causar una infección tan grave como la padecida por las dos víctimas de nuestra historia.

Agradecimientos

Esta nota divulgativa es parte de los proyectos PID2020-120619RB-I00 (subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación [MICIN/AEI, DOI ID: 10.13039/501100011033], CIAICO/2021/293 (subvencionado por la Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital de la Generalitat Valenciana [GV]) y THINKINAZUL/2021/027 (subvencionado por el MCIN, la Unión Europea, European Union NextGeneration (PRTR-C17.I1) y la GV). HCS recibió la ayuda PRE-2018-083819 financiada por MCIN/AEI/10.13039/501100011033.

Bibliografía

Amaro, C., & Carmona-Salido, H. (2023). *Vibrio vulnificus*, an Underestimated Zoonotic Pathogen. *Vibrio spp. Infections*, 175-194.

Amputan las cuatro extremidades a una mujer en Estados Unidos por comer un pescado infectado con una bacteria. (18 de septiembre de 2023) *El Mundo*. *https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/09/18/6507fbdde-4d4d845618b4581.html*

Hernández-Cabanyero, C., Sanjuán, E., Mercado, L., & Amaro, C. (2023). Evidence that fish death after *Vibrio vulnificus* infection is due to an acute inflammatory response triggered by a toxin of the MARTX family. *Fish & Shellfish Immunology*, 109131.

Maldonado, C. (5 de septiembre de 2023) EE. UU. alerta de la presencia de una letal bacteria carnívora en las aguas del Golfo de México y el Caribe. *El País*. *https://elpais.com/mexico/2023-09-05/ee-uu-alerta-de-la-presencia-de-una-bacteria-mortifera-en-las-aguas-del-golfo-de-mexico-y-el-caribe.html*

Organización Mundial de la Salud, OMS. (30 de marzo de 2022). *Cólera*. *https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437*

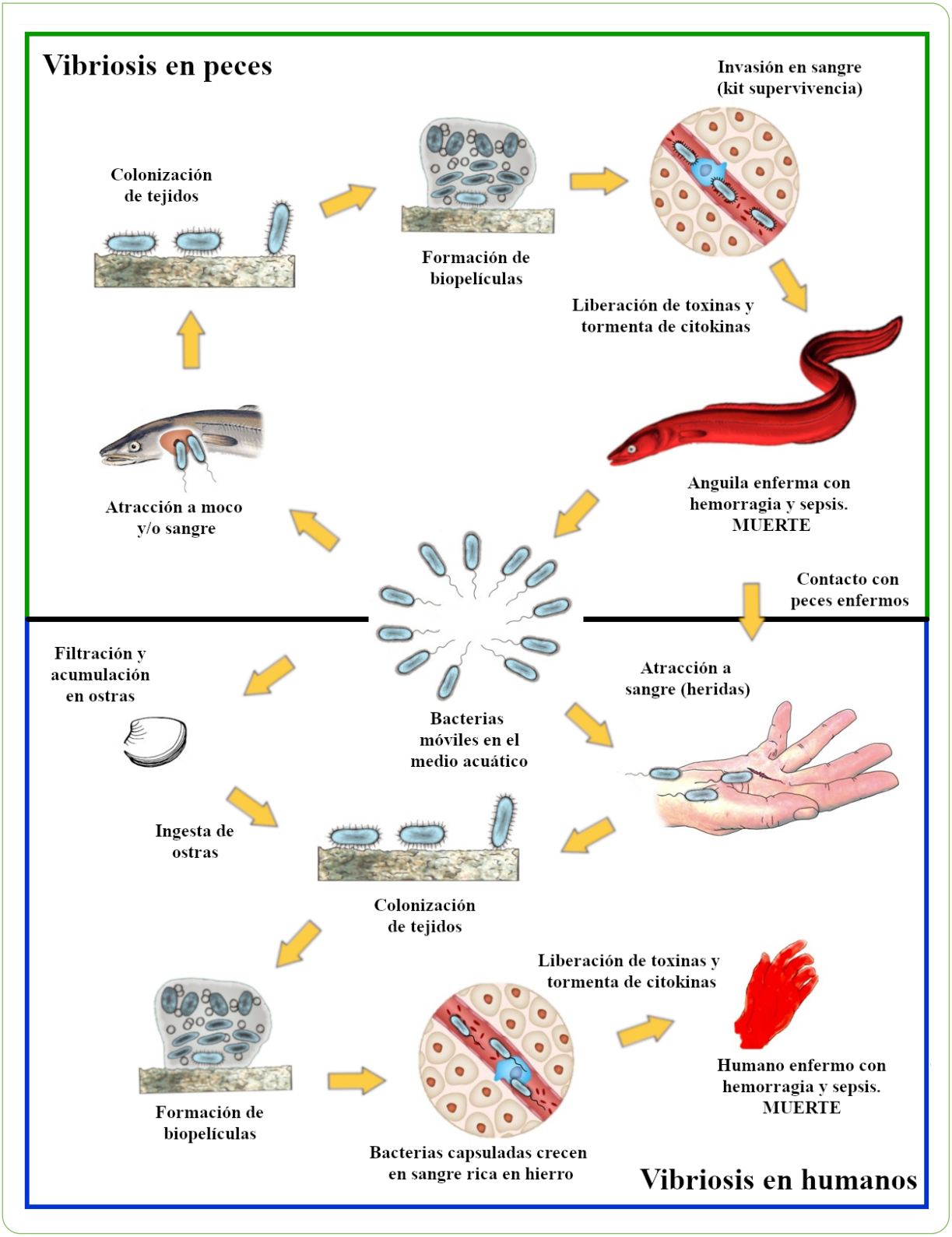


Figura 2. *Ciclo de vida de* V. vulnificus *en el que destaca la relación con sus hospedadores. En el centro de la imagen podemos ver las bacterias en vida libre. Algunas pueden ser atraídas por el moco y la sangre liberada por heridas en peces o por la sangre liberada por heridas humanas expuestas al agua de mar. Estas bacterias podrán colonizar los tejidos animales y humanos formando biopelículas, lo que activa una reacción de inflamación local que permite la entrada de las bacterias en sangre. Los seres humanos también pueden infectarse por ingestión de bivalvos crudos o mal cocinados en cuyo caso la biopelícula se forma en el intestino. Una vez en sangre solo se podrá producir la septicemia si la bacteria resiste el sistema inmunitario sanguíneo y se multiplica. Para resistir en el pez, la bacteria utiliza un "kit de supervivencia en sangre de pez" y para resistir en el ser humano, se rodea de una cápsula que solo produce si hay una alta concentración de hierro. Una vez la bacteria se multiplica, secreta toxinas, una de las cuales, la toxina RtxA1, desencadena una tormenta de citoquinas y una inflamación generalizada que lleva a la destrucción de tejidos (necrosis) y en casos extremos a la muerte.*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

3nd International Meeting on New Strategies in Bioremediation/Restoration Processes-BioRemid-2023

ELISABET ARANDA[1,2], CONCEPCIÓN CALVO[1,2]

[1]Instituto Universitario de Investigación del agua. Universidad de Granada. C/ Ramón y Cajal, n4 Edificio Fray Luis. 18071 Granada.
[2]Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus de cartuja s/n. 18071 Granada.

earanda@ugr.es | ccalvo@ugr.es

Acto inaugural de BioRemid 2023: miembros del comité organizador y científico, ponentes e investigadores participantes en el evento.

El pasado 29 y 30 de junio se celebró con gran éxito la tercera edición del "International Meeting on New Strategies in Bioremediation/Restoration Processes - BioRemid 2023" en Muttenz (Basilea, Suiza). El lugar elegido para la reunión fue el Instituto de Ecoemprendimiento de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Artes del Noroeste de Suiza (FHNW).

Figura 1. *Entrega del primer premio del grupo de Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación de la SEM al mejor poster presentada por jóvenes investigadores a Maria L. Bôto por Concepción Calvo, VicePresidenta del Grupo y Elisabet Aranda tesorera y secretaria del grupo. (Metagenomic Analysis of Native Microbial Communities for Oil Spills Bioremediation Maria L. Bôto, Dhwani K. Desai, Julie La Roche, Catarina Magalhães, Ana P. Mucha ICBAS; CIIMAR, Portugal).*

En esta ocasión, la organización del congreso estuvo a cargo del Dr. Philipe Corvini y su equipo, (Ana Dujmovic, FHNW, Switzerland) pertenecientes al Departamento de Biotecnología Ambiental, en colaboración con todos los organizadores de previas ediciones, la Dra. Concepción Calvo y la Dra. Elisabet Aranda, miembros del grupo de Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación de la SEM, y pioneras de la primera edición de este congreso internacional organizado hace seis años en Granada y la Dra. Olga Nuñez y Dra. Rita Llado, de la Universidad de Porto, que albergaron la segunda edición de este congreso en 2019 en Portugal.

La reunión ha sido todo un éxito con 250 investigadores y representantes del sector industrial y académico, relacionados con la biorremediación de ambientes contaminados, procedentes de 16 países diferentes pertenecientes a 4 de los 6 continentes, Europa, América, Asia y África.

Durante estos dos días los asistentes disfrutaron de 10 conferencias plenarias, 35 comunicaciones orales, 57 Flash poster, dando la oportunidad de presentar a los jóvenes investigadores y más de 100 comunicaciones en formato póster. La temática, muy amplia y variada, ha contado con representantes de empresas como Arcadis, y han cubierto aspectos como sistemas bioelectroquímicos, degradación de plásticos y petróleo, sistemas de hongos y plantas, contaminantes bioactivos, compuestos clorados, hidrocarburos policíclicos aromáticos y petróleo, tecnologías inspiradas en la naturaleza, biotecnologías diseñadas, herramientas y estrategias de biorremediación, macro- microcontaminantes y biorremediación de metales, así como degradación asistida y regeneración. Todas ellas de alta calidad científica y en torno a las cuales se ha generado intenso debate.

El congreso cerró con una maravillosa conferencia impartida por el Profesor Willy Verstraete, de la Universidad de Gante (Bélgica) en la que presentó una magnifica conferencia sobre Ingeniería de tecnologías limpias microbianas, en el contexto de las políticas y objetivos de desarrollo sostenible.

El grupo de Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación de la SEM ha apoyado nuevamente esta iniciativa, concediendo un premio de 300 euros al mejor póster de investigadores jóvenes, titulada " Metagenomic Analysis of Native Microbial Communities for Oil Spills Bioremediation" y presentado por Maria L. Bôto, del ICBAS; CIIMAR, Portugal)" (**Figura 1**).

Se han concedido otros dos premios a mejores póster, de 300 euros cada uno, concedidos por el grupo Springer, a María Jordán, de la Universidad de Barcelona, por el pósteres titulado "Metagenomic insights into bacterial populations and mechanisms driving the biodegradation of azaarenes in polycyclic aromatic hydrocarbon- contaminated soils" y el tercer permio a Anatolii A. Abalymov, de la Universidad de Ljubljana (Eslovenia), por el poster titulado "Development of composite material incorporating urea peroxide for prolonged stimulation of oxidative microbial bioremediation processes". Se otorgó también un premio a la mejor actividad de divulgación a Matteo Tucci CNR, Italia, concedido por el Instituto de Ecoemprendimiento (FHNW).

Continuando con la reciente tradición, el Dr. Corvini anunció en el acto de clausura la celebración de la próxima edición de este congreso, en 2026, cuya organización correrá a cargo de la Dra. Simona di Gregorio de la Universidad de Pisa, Italia.

Esperamos que esta cuarta edición sea tan fascinante como ha sido BioRemid 2023.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Despedida del Presidente del Grupo de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana

DR. JOSÉ A. GIL

Catedrático de Microbiología. Departamento de Biología Molecular. Universidad de León, 24071. León.

jagils@unileon.es

Figura 1. *Cena de clausura del Congreso de Cádiz con Javier Pastor (Presidente saliente), Jesús Cantoral (Organizador del Congreso) y José A. Gil (Presidente entrante).*

Ha sido un verdadero honor terminar mi carrera científica como microbiólogo siendo Presidente del grupo de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana de la Sociedad Española de Microbiología. Recuerdo que, una vez celebradas las correspondientes elecciones, tomé formalmente posesión como Presidente en el Acto de Clausura del VII Congreso de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana celebrado en Cádiz (6-8 de junio 2018) y organizado por mi colega, amigo y compañero, Manuel Jesús Cantoral (Fig. 1). El Congreso reunió a más de 90 Investigadores de varias Universidades y Centros públicos y privados españoles, así como precedentes de América (Colombia y Puerto Rico). El congreso de Cádiz fue un éxito de organización, no sólo por la calidad de las comunicaciones presentadas sino también por todas las actividades sociales realizadas. Así, visitamos el Consejo Regulador de la D.O. Jerez-Xéres-Sherry y asistimos a una cata con los diferentes tipos de vinos de la D.O. más antigua de España, terminando con una visita a la Bodega Lustau. Visitamos la Estación Depuradora de El Torno (Chiclana), en el que se depuran las aguas residuales con microalgas y se utiliza la biomasa para producir biocombustibles. También paseamos por diferentes rincones de Cádiz, por las ruinas romanas de Baelo Claudia y por la ensenada de Bolonia.

Como Presidente del Grupo Especializado asistí a la mayoría, si no a todas, las reuniones que la Junta Directiva de la SEM organizó en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas en Madrid. Tengo que reconocer que desde el primer momento me sentí acogido por toda la Junta y especialmente por el presidente Antonio Ventosa. No puedo olvidar la ayuda recibida, en todo momento, de Juan Ayala, Alicia Prieto e Isabel Perdiguero.

En las primeras reuniones a las que asistí se configuró la estructura del XXVII Congreso de Microbiología de la SEM 2019 que tuvo lugar en Málaga organizado por Juan J. Borrego.

Una de las primeras actuaciones como Presidente de Grupo fue la remodelación y actualización de la página web del Grupo y su traslado a una plataforma WordPress,

Figura 2. *Visita guiada por el centro histórico de Valencia con Fallera incluida. Fotografía de Marga Orejas.*

más fácil de actualizar que la anterior. Nuestra página web sirvió como modelo, para el resto de los grupos especializados, cuando la web de la SEM fue actualizada a la versión que ahora disponemos.

Desde el día 15 de marzo de 2020 nuestro país quedó confinado como consecuencia de la declaración del estado de alarma por la pandemia del coronavirus. Eso cambió nuestra forma de trabajo en la SEM y hubo que pasar a las reuniones a través de Zoom. Afortunadamente, los docentes ya teníamos experiencia pues las clases en la Universidad, incluso las clases prácticas, pasaron a ser on-line.

El tercer estado de alarma se extendió desde el 9 de noviembre de 2020 al 8 de mayo de 2021, lo cual obligó a que las celebraciones del 75 aniversario de la fundación de la SEM tuviesen que posponerse a finales del 2021 y principios del 2022. Lo mismo ocurrió con el XXVIII Congreso de Microbiología de la SEM, que debía celebrarse en Burgos, se realizó de forma virtual durante la primera semana de julio de 2021.

La mayoría de las reuniones para organizar los actos del 75 aniversario de la SEM y del Congreso virtual de Microbiología se realizaron *on-line*, pero eso no impidió que ambas actividades tuvieran una calidad científica indiscutible.

El VIII Congreso Nacional de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana que debía celebrarse en Valencia en el año 2020 también tuvo que posponerse al año 2022. El organizador del Congreso, Vicente Monedero, realizó un excelente trabajo y contó con 160 participantes en las modalidades presencial (130) y online y la asistencia de investigadores de Brasil, Uruguay, Perú, México, Colombia y Bélgica. El evento tuvo lugar en las instalaciones de la Fundación Universidad-Empresa de la Universidad de Valencia, en pleno centro de la ciudad, desde el 1 hasta el día 3 de junio de 2022. Lo más llamativo de ese congreso fue la asistencia y participación en las discusiones de una gran cantidad de jóvenes microbiólogos y las ganas de asistir a reuniones científicas después de los malos momentos que todos pasamos durante la pandemia. El programa social consistió en una visita guiada por el centro histórico de Valencia (Fig. 2), finalizando con un cóctel de bienvenida en el Jardín Botánico de la Universidad de Valencia y la cena del congreso en el marco incomparable de la Ciudad de las Artes y las Ciencias.

El XXIX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología se celebró en Burgos entre el 25 y el 28 de junio de 2023. Estuvo organizado por David Rodríguez Lázaro y la Junta Directiva de la SEM. Como todos nuestros congresos, la altura científica de los ponentes y las comunicaciones tipo póster fueron de una gran calidad. Es de destacar la gran acogida que tuvieron los actos sociales, ya que la visita a la catedral de Burgos y a las excavaciones de la Sierra de Atapuerca reunieron a más de 400 participantes, desbordando todas las expectativas de la organización del Congreso.

El día 26 de junio tuvo lugar mi última participación en un Congreso Nacional de la SEM como Moderador del Simposio: "Resurrección y evolución dirigida de enzimas microbianas: un viaje al pasado y al futuro" y en la Reunión de nuestro grupo especializado se realizó el "traspaso de poderes" al Presidente entrante. A Antonio Gerardo Pisabarro le deseo todo lo mejor para llevar a cabo su función como Presidente del grupo, cuenta con un gran equipo (Juani, Ángel, Jesús Manuel, Vicente, Francisco Javier, Antonio, Ramón y Michal) y sabe que me tiene a su disposición para todo lo que necesite.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Biotecnología Microbiana de origen bioquímico

BARREIRO C.; BARRERO M.; BORREGO M.; CARBALLO D.; CARRACEDO B.; CASQUEIRO F.J.; CENDÓN M.; CHAMIZO-AMPUDIA A.; CRUGEIRAS M.; FERNÁNDEZ-ANDRÉS E.; FERNÁNDEZ-CAÑÓN J.M.; FERRERO M.A.; GARCÍA-ARMESTO M.R.; GARCÍA-BARRIO A.; GARRIDO-CHAMORRO S.; GOHLAMIAN-POUR S.; LUENGO J.M.; MARTÍNEZ J.L.; MARTÍNEZ-BLANCO H.; MIÑAMBRES B.; NAVASA N.; OLIVERA E.R.; PÉREZ-VILLA O.; RODRÍGUEZ-APARICIO L.; RÚA F.J.; SAN MARTÍN M.I.; SANCHIZ A.; VASCO-CÁRDENAS M.F.

Área Bioquímica y Biología Molecular; Dpto. Biología Molecular; Facultad de Veterinaria; Universidad de León; Campus de Vegazana s/n; 24007 León (Spain).

c.barreiro@unileon.es

Personal del Área de Bioquímica y Biología Molecular de la ULe (de izqda. a dcha.): *Mª Fernanda Vásco; Leandro B. Rodríguez; Honoria Martínez; Águeda García; Sogan Gohlamian; Sonia Garrido; África Sanchiz; Elías R. Olivera; Carlos Barreiro; José M. Luengo; Mª Rosario García; F. Javier Rúa; Miguel Á. Ferrero; F. Javier Casqueiro; Eduardo Fernández; Marta Cendón; Diana Carballo; Alejandro Chamizo; María Crugeiras; Omar Pérez; José L. Martínez.*

El Área de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de León (ULe) está adscrita al Departamento interfacultativo de Biología Molecular, junto con las áreas de Microbiología, Genética y Biología Celular. Su ámbito docente comprende asignaturas de diferentes Grados que se imparten en las facultades de Veterinaria, Biología y Ciencias Ambientales, y Ciencias de la Salud, entre otras, pertenecientes a los Campus de León y Ponferrada. El personal docente e investigador del Área lo componen: un Profesor Emérito, tres Catedráticos de Universidad, cuatro Titulares de Universidad, dos Profesores Contratados Doctores, dos Profesores Ayudantes Doctores, un Técnico Superior, varios contratados predoctorales y postdoctorales, alumnos de TFM y TFG, así como personal técnico de gestión y de administración y servicios y personal auxiliar contratado

Aislamiento ambiental de posibles microrganismos degradadores de compuestos epoxídicos termoendurecibles.

(ver Foto de grupo). Como resultado de su actividad investigadora se han publicado más de 250 artículos científicos, recogidos en las revistas más importantes de diferentes áreas de conocimiento. Adicionalmente, se han editado una veintena de libros y monografías; se han realizado numerosas patentes de invención y, en los últimos 36 años, se han defendido más de 50 Tesis doctorales. A la financiación de esa investigación han contribuido diversas empresas, así como diferentes entidades locales, provinciales, regionales, nacionales e internacionales. Como resultado de su labor, la Junta de Castilla y León ha reconocido dentro del Área dos Unidades de Investigación Consolidadas (UIC 229, UIC 230).

Además de las tradicionales líneas de investigación relacionadas con la producción de antibióticos, purificación y caracterización de enzimas del metabolismo intermediario de hongos filamentosos, obtención de carotenoides, caracterización de microorganismos ambientales, o taxonomía bacteriana, nuevas líneas se han incorporado al Área como se describen a continuación. Éstas se pueden dividir principalmente en dos actividades: **i)** degradación y/o mejora de compuestos recalcitrantes (p. ej.: plásticos), y **ii)** salud humana.

Biotecnología de *Pseudomonas*

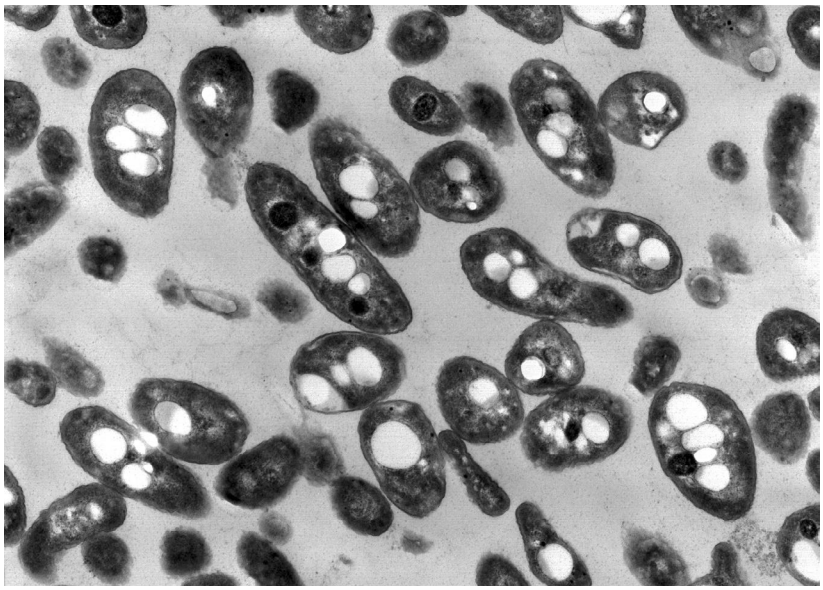
La investigación en *Pseudomonas* se inició al integrarse el Prof. José M. Luengo en la Universidad de León. Actualmente, el grupo BIODEG se encuentra bajo la dirección del Prof. Elías R. Olivera con la participación de los Profesores Carlos Barreiro Méndez y Alejandro Chamizo Ampudia. La aplicabilidad biotecnológica de los resultados y su transferencia a diversas empresas interesadas ha sido uno de los objetivos del grupo, lo que se refleja en sus patentes. Inicialmente, la investigación de *Pseudomonas* se centró en el estudio y análisis del potencial biotecnológico de las bacterias pertenecientes a este género, debido a su gran plasticidad genética y metabólica, siendo capaces de degradar compuestos aromáticos, algunos de ellos xenobióticos, alcanoatos, aminas biogénicas y ácidos grasos. Así, se han caracterizado rutas metabólicas no descritas previamente, como la ruta para la degradación en aerobiosis del ácido fenil-acético, la ruta para el catabolismo de histamina, la convergencia metabólica de la degradación de feniletilamina y otros compuestos en el catabolón del ácido fenilacético, de la tiramina en la ruta del ácido homoprotocatéquico y del ácido 3-hidroxifenilacético en la ruta del ácido homogentísico. Adicionalmente, se ha investigado la producción de ácidos polihidroxialcanoicos en cepas de *Pseudomonas putida*, de las que se han conseguido tanto mutantes superproductores como poliésteres bacterianos biodegradables conteniendo monómeros exóticos. Actualmente, se están llevando a cabo estudios sobre la **degradación de plásticos de origen petroquímico** por distintos modelos bacterianos. En este sentido, el grupo está financiado por el proyecto nacional ABERPLAS [MCIN (Ministerio de Ciencia e Innovación) y la AEI (Agencia Estatal de Investigación)].

En el ámbito de la salud, aunque no parece ser una capacidad propia de este género, se han aislado cepas de *P. putida* capaces de **degradar esteroides** con gran eficiencia. También se ha observado la capacidad de estas cepas para la degradación de ácidos biliares y de hormonas androgénicas a través de la ruta 9,10-*seco* de degradación de esteroles, la cual está siendo completamente caracterizada. Actualmente, la investigación sobre la degradación de aminas biogénicas se está desarrollando dentro del proyecto LE250P20, financiado por la Junta de Castilla y León.

Compuestos plásticos funcionales

La microbiología industrial y la biotecnología microbiana implican el uso de microorganismos para la síntesis de diferentes productos, así como para su degradación. Por ello, el grupo del Prof. Barreiro está centrando su actividad en el uso de

N.º 76 DICIEMBRE 2023



Pseudomonas putida *U acumulando polihidroxialcanoatos cuando es cultivada en medio mínimo con octanoico (10 mM) y ácido 4-hidroxifenilacético (20 mM) como fuentes de carbono.*

microorganismos para estos fines biotecnológicos. En este contexto se encuadran dos de los proyectos que actualmente se desarrollan en el Área. Por una parte, el **proyecto Europeo ESTELLA** (*https://estellaproject.eu/*) de la convocatoria *Horizon Europe,* que aborda el problema de la degradación y el reciclado de los compuestos **epoxídicos termoendurecibles**. Éstos se utilizan actualmente por sus características funciones (ligereza, flexibilidad, ...) en diferentes sectores industriales (aeronáutico, automoción, construcción, ...), pero no presentan un proceso de reciclado definido. Así, por una parte, se pretende desde el inicio del proceso productivo el rediseño de estos compuestos para facilitar el reciclado después de su vida útil; mientras que, por otra parte, se buscan y caracterizan microorganismos o actividades enzimáticas implicados en la degradación de la matriz epoxídica o de la fibras de refuerzo que componen estos materiales.

A lo largo de los últimos años diferentes proyectos se han llevado a cabo centrados en la obtención de compuestos plásticos funcionales, que son aquellos que han sido modificados o tratados para tener características específicas. Así, actualmente el **proyecto nacional BioPAC**, financiado por el MCIN y la AEI, busca la obtención de plásticos de *mulch*, utilizados en plasticultura por su capacidad para retener la humedad, retrasar la aparición de malas hierbas y controlar la degradación del suelo, pero que tengan características funcionales de interés como: **i)** una degradación más rápida mediante el uso de microorganismos de la rizosfera, o **ii)** la integración de compuestos naturales que sustituyan o disminuyan el uso de pesticidas de origen químico.

Probióticos y antioxidantes

Los estudios acerca de la funcionalidad de las cepas tipo-probiótico (bacterias ácido-lácticas, principalmente) bajo condiciones fisiológicas gastrointestinales simuladas, así como por el estudio del efecto de compuestos fenólicos y extractos vegetales sobre bacterias tipo probiótico y sobre microorganismos patógenos y alterantes de alimentos, ha centrado los intereses investigadores de los doctores María Rosario García Armesto y Francisco Javier Rúa Aller. En particular, se ha comprobado la variación en actividades enzimáticas de interés para la salud humana como antioxidantes (reducción del estrés oxidativo debido a la acumulación de especies de oxígeno reactivo, ROS) y en un futuro, se seguirán estudios sobre el efecto de aditivos alimentarios (incluidos edulcorantes naturales y sintéticos) en la supervivencia de bacterias probióticas. Junto a ello, se ha investigado la actividad antimicrobiana y/o potenciadora del crecimiento de bacterias probióticas, de compuestos fenólicos simples y de extractos vegetales de forma individual y en combinaciones binarias en medios de cultivo no selectivos y selectivos, así como en diferentes alimentos (carne, leche y zumos de frutas). Uno de los objetivos de tales trabajos consistió en la búsqueda de efectos sinérgicos (microbianos y antioxidantes) de combinaciones de fenoles simples y de alguno de estos con extractos vegetales. Los resultados de estas investigaciones se han venido publicando, desde el año 2010, en revistas relevantes en las áreas temáticas de "Tecnología y Ciencia de los Alimentos" y "Microbiología".

Microbioma y celiaquía

La integridad de nuestros tejidos es continuamente desafiada por infecciones intracelulares causadas por virus y bacterias. En respuesta, la inmunidad mediada por células Th1 y linfocitos T citotóxicos residentes en el tejido, se encarga de eliminar las células infectadas y promover la reparación epitelial, a la vez que evita la destrucción indiscriminada de tejidos. Sin embargo, esta participación conjunta de la inmunidad también está asociada al desarrollo de procesos autoinmunes y destrucción tisular. La enfermedad celíaca es una enfermedad inflamatoria autoinmune asociada al intestino delgado y que se desencadena en personas con predisposición genética que previamente han perdido la tolerancia oral al gluten. La atrofia vellositaria implica la pérdida de las vellosidades intestinales como resultado de un ataque del propio sistema inmune a las células epiteliales intestinales, y su presencia o ausencia sirve para clasificar a la enfermedad celíaca como activa o potencial, respectivamen-

te. El desarrollo de la atrofia vellositaria requiere la expresión de IL-15 tanto en la lámina propia como en el epitelio intestinal. La cooperación entre la sobreexpresión de IL-15 en la lámina propia inducida por el gluten y en el epitelio activa los linfocitos T citotóxicos que desencadenan el ataque a las células epiteliales intestinales. Sin embargo, se desconocen completamente los factores que provocan la sobreexpresión de IL-15 en el epitelio intestinal. En este sentido, patógenos intracelulares como *Mycobacterium*, *Listeria* o numerosos virus inducen la expresión de IL-15 en las células estresadas infectadas. El grupo del Dr. Navasa trata de identificar microorganismos agresivos asociados a los pacientes celíacos con atrofia vellositaria para analizar su papel en la inducción de IL-15 y la destrucción tisular. Actualmente estas investigaciones se desarrollan dentro de la UIC 229 de la Junta de Castilla y León, y el grupo Celiaquía de la ULe (Dir. Leandro B. Rodríguez).

Referencias

Barreiro, C. y Ibáñez, A.M. (2023) 'Bidimensional Analyses of the Intra- and Extracellular Proteomes of Steroid Producer Mycobacteria', in Barreiro C and J.L. Barredo (eds), Microbial Steroids: Methods and Protocols. Humana Press, New York, NY, pp. 115–141. *https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3385-4_7*

Chamizo-Ampudia, A.; Getino, L.; Luengo, J.M.; Olivera, E.R. (2023) 'Isolation of Environmental Bacteria Able to Degrade Sterols and/or Bile Acids: Determination of Cholesterol Oxidase and Several Hydroxysteroid Dehydrogenase Activities in *Rhodococcus*, *Gordonia*, and *Pseudomonas putida*', in Barreiro C and J.L. Barredo (eds) Microbial Steroids: Methods and Protocols. Humana Press, New York, NY, pp. 25–42. Available at: *https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3385-4_2*

Getino, L.; Chamizo-Ampudia, A.; Martín, J.L.; Luengo, J.M.; Barreiro, C.; Olivera, E.R. (2023) 'Specific Gene Expression in *Pseudomonas putida* U Shows New Alternatives for Cadaverine and Putrescine Catabolism', Genes, 14(10), p. 1897. Available at: *https://doi.org/10.3390/genes14101897*

Ibáñez, A.; Garrido-Chamorro, S.; Coque, J.J.R.; Barreiro, C. (2023) 'From Genes to Bioleaching: Unraveling Sulfur Metabolism in *Acidithiobacillus* Genus', Genes, 14(9), p. 1772. Available at: *https://doi.org/10.3390/genes14091772*

Ibáñez, A.; Barreiro, C.; Diez-Galán, A.; Cobos, R.; Calvo-Peña, C.; Coque, J.J.R. (2023) 'Molecular Identification and Acid Stress Response of an *Acidithiobacillus thiooxidans* Strain Isolated from Rio Tinto (Spain)', International Journal of Molecular Sciences, 24(17), p. 13391. *https://doi.org/10.3390/ijms241713391*

Ibáñez, A., Garrido-Chamorro, S. and Barreiro, C. (2023) 'Microorganisms and Climate Change: A Not so Invisible Effect', Microbiology Research, 14(3), pp. 918–947. *https://doi.org/10.3390/microbiolres14030064*

Luengo, J.M. and Olivera, E.R. (2023) 'Identification and Characterization of Some Genes, Enzymes, and Metabolic Intermediates Belonging to the Bile Acid Aerobic Catabolic Pathway from *Pseudomonas'*, in Barreiro C and J.L. Barredo (eds), Microbial Steroids: Methods and Protocols. Humana Press, New York, NY, pp. 51–83. Available at: *https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3385-4_4*

Velasco-Rodríguez, Ó.; Fil, M.; Heggeset, T.M.B.; Degnes, K.F.; Becerro-Recio, D.; Kolsaková, K.; Haugen, T.; Jønsson, M.; Toral-Martínez, M.; García-Estrada, C.; Sola-Landa, A.; Josefsen, K. J.; Sletta, H. Barreiro, C. (2022) 'Characterization of Microbial Diversity in Decayed Wood from a Spanish Forest: An Environmental Source of Industrially Relevant Microorganisms.', Microorganisms, 10(6). *https://doi.org/10.3390/microorganisms10061249*

Barreiro, C. y Barredo J.L. (2021) 'Worldwide clinical demand for antibiotics: is it a real countdown?', in Barreiro C and J.L. Barredo (eds), Antimicrobial Therapies: Methods and Protocols. Humana Press, New York, NY, pp. 3–15. *https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1358-0_1*

Fernández-Pérez S, Pérez-Andrés J, Gutiérrez S, Navasa N, Martínez-Blanco H, Ferrero MÁ, Vivas S, Vaquero L, Iglesias C, Casqueiro J, Rodríguez-Aparicio LB. (2020) The Human Digestive Tract Is Capable of Degrading Gluten from Birth. Int J Mol Sci. 21(20), p. 7696. *https://doi.org/10.3390/ijms21207696*

Barreiro, C. y Barredo, J. L. (2018) 'Carotenoids production: a healthy and profitable industry', in C. Barreiro and J. Barredo (eds) Microbial Carotenoids: Methods and Protocols. New York, NY: Springer Science+Business Media, pp. 45–55. *https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8742-9_2*

Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, Ferrero MA, Vaquero L, Vivas S, Casqueiro J, Rodríguez-Aparicio LB. (2017) The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. Mol Metab. 6(7):693-702. *https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.05.008*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Microorganismos industriales y compuestos microbianos bioactivos

CARMEN SIEIRO, ÁNGELES PICHARDO-GALLARDO, LARA AREAL-HAERMIDA, JOANA TERRA-MATOS, DIOGO FERREIRA

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Área de Microbiología. Universidade de Vigo.

mcsieiro@uvigo.gal

Figura 1. *Miembros del grupo. De izquierda a derecha: Carmen Sieiro, Ángeles Pichardo-Gallardo, Lara Areal-Hermida, Joana Terra-Matos, Diogo Ferreira.*

El equipo de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana de la Universidade de Vigo se creó en el año 2004 y está dirigido por la Profesora Carmen Sieiro, que pertenece al Área de Microbiología del Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. En la actualidad, está integrado en el grupo de investigación multidisciplinar "Innovación en Agroalimentación y Salud" de la mencionada Universidad.

El trabajo desarrollado por el equipo tiene como objetivo principal la caracterización, selección y mejora de microorganismos de importancia industrial y la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos de interés biotecnológico, con especial interés en los que muestran actividad antimicrobiana. Para llevar a cabo estos trabajos, previamente, se explora la biodiversidad de microorganismos presentes en diferentes hábitats y procesos fermentativos con la finalidad de obtener colecciones de cepas microbianas, identificadas y tipificadas fenotípica y genotípicamente, que son después sometidas a estudio. El grupo financia sus investigaciones a través de proyectos de investigación y transferencia conseguidos en convocatorias competitivas, muchos de ellos realizados en colaboración con empresas del sector interesadas.

Una de las líneas de investigación que desarrolla el grupo desde su creación es el estudio de la microbiota asociada a la vid y a las fermentaciones vínicas. Tras los primeros estudios sobre la influencia de cepas seleccionadas de *Saccharomyces cerevisiae* en la tipicidad de los vinos de Galicia, en el marco de proyectos poste-

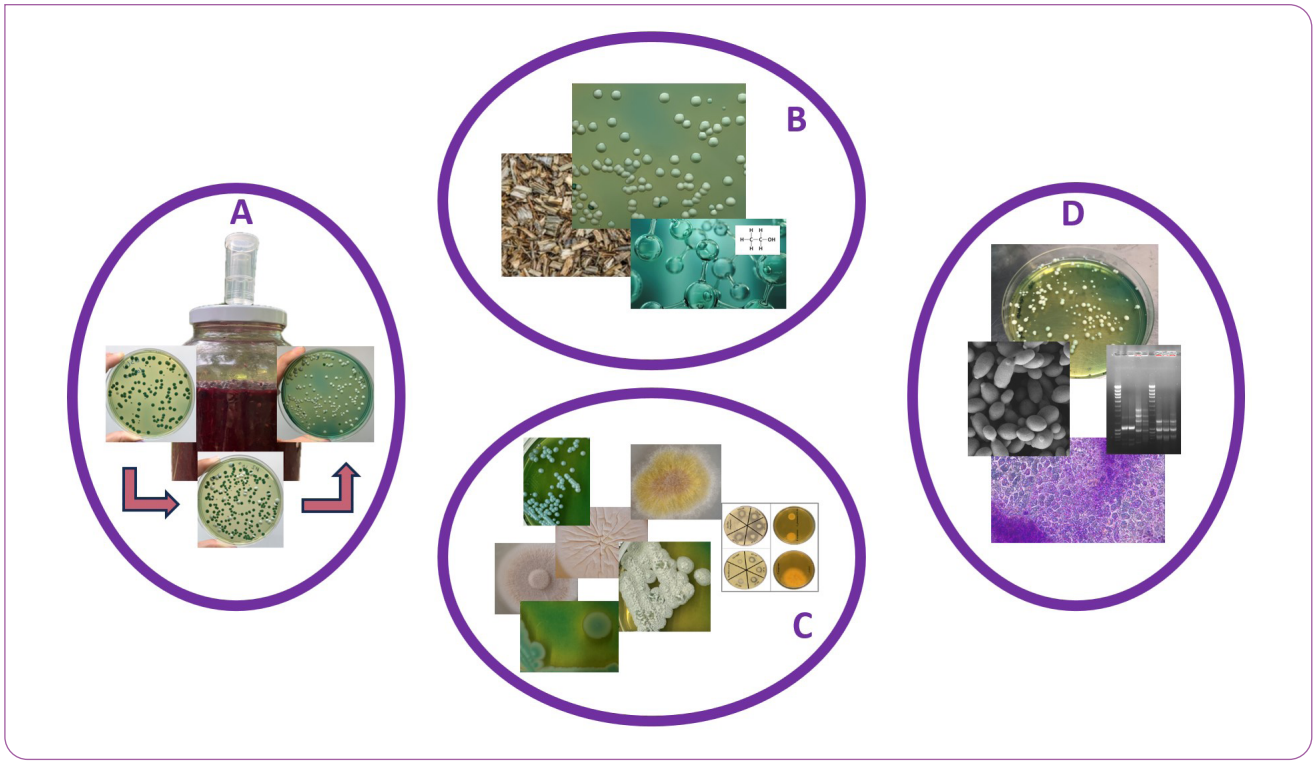


Figura 2. *Líneas de investigación: Microorganismos de interés enológico (A); Levaduras para producción de etanol a partir de lignocelulosa; Compuestos microbianos bioactivos (C); Probióticos y nuevos alimentos funcionales (D).*

riores que continúan en la actualidad, los trabajos se centraron en las levaduras no-*Saccharomyces* de diferentes variedades de vid. La caracterización de estos aislados permitió la selección de cepas que, en fermentaciones mixtas controladas, potencian y diferencian el perfil sensorial de los vinos. Estas cepas han sido probadas con éxito en ensayos de microvinificación que en la actualidad se están escalando en volúmenes mayores, en colaboración con bodegas interesadas, con la finalidad de verificar su bondad para llevar a cabo en el futuro fermentaciones a escala industrial. Dentro de la línea de investigación de microorganismos de interés enológico, y con objeto de abordar las dificultades que surgen en la consecución de la fermentación maloláctica de los vinos gallegos de la variedad Albariño, se han llevado a cabo estudios sobre las bacterias ácido lácticas presentes en la vid y en el vino, que pusieron de manifiesto una diversidad diferenciada asociada a la variedad y a la comarca. A partir de los aislados, atendiendo a criterios de calidad y seguridad, se seleccionaron bacterias malolácticas con capacidad para desarrollarse en las condiciones de los vinos estudiados y que pueden ser usadas como cultivos iniciadores.

En el marco de la investigación en levaduras industriales, en colaboración con el Centro de Biología Molecular y Ambiental de la Universidade do Minho-Portugal, se trabaja también en una línea sobre la obtención de cepas de *S. cerevisiae* mejoradas para la producción de bioetanol a partir de residuos lignocelulósicos. La presencia de inhibidores derivados de la hidrólisis de la lignocelulosa, en particular ácido acético y fórmico, causa un stress severo que limita la productividad. Reforzar la resistencia de las levaduras a este stress puede ser una estrategia prometedora para incrementar la eficiencia fermentativa. En concreto, se busca identificar proteínas vacuolares cuya deleción impacte positivamente en el crecimiento celular y la eficacia fermentativa de las levaduras en presencia de ácido acético y ácido fórmico. La caracterización de algunos de estos mutantes ha puesto de manifiesto ya un incremento en el crecimiento y en la producción de etanol en condiciones que simulan la fermentación de hidrolizados lignocelulósicos.

Otra de las líneas de investigación que se llevan a cabo en el grupo consiste en la búsqueda y caracterización de nuevas enzimas de interés biotecnológico mediante el estudio de sus determinantes moleculares y propiedades bioquímicas. Entre ellas, y en relación con la línea anterior, se resaltan los trabajos realizados con una endopoligalacturonasa de *Kluyveromyces marxianus*. Para esta enzima se construyeron cepas hiperproductoras mediante su expresión heteróloga en *Pichia pastoris* y la enzima producida se mostró adecuada para la clarificación de mosto de uva y la extracción de precursores de aromas varietales, así como para la extracción e intensificación del color de los vinos y su enriquecimiento en polifenoles compitiendo, como enzima única, con formulaciones pécticas comerciales.

Las quitinasas son otro grupo de enzimas estudiadas también por el laboratorio. Estas enzimas tienen gran interés para la degradación de la quitina y su transformación en oligosacáridos con actividad biológica, pero sobre todo debido a su actividad frente a hongos e insectos, por

la que han sido propuestas como agentes de biocontrol. Dentro de este tema se han estudiado, desde el punto de vista estructural y funcional, los genes que codifican distintas quitinasas en *Lactococcus lactis*, *Halalkalibacterium halodurans*, *Halobacterium salinarum* y *Pseudoalteromonas tunicata*, para lo cual se han construido cepas recombinantes de *Escherichia coli* que los sobreexpresan. La caracterización de las propiedades de estas enzimas demostró su utilidad para llevar a cabo la hidrólisis de la quitina o como antimicrobianos debido a su actividad frente a distintos hongos. La línea de investigación continúa con la optimización de la producción y la caracterización de nuevas enzimas para diferentes aplicaciones.

En el contexto de la línea relacionada con la búsqueda de nuevos antimicrobianos y microorganismos antagonistas, los trabajos del grupo en el futuro continuarán con la selección de los mismos en las colecciones de microorganismos con las que cuenta el laboratorio, así como explorando nuevos hábitats. En este sentido, y en colaboración con el Centro de Estudios Clínicos del Hospital Fernando Pessoa de Porto y con el Centro de Investigación en Salud Traslacional y Biotecnología Medica del Instituto Politécnico de Porto-Portugal, se ha construido una colección de hongos filamentosos aislados de distintos frutos a partir de la cual se están identificado nuevas cepas con actividad antimicrobiana frente a diferentes bacterias patógenas resistentes a antibióticos. En paralelo, aprovechando esta colección, y dado el interés en nuevos metabolitos microbianos bioactivos, se está explorando su potencial para buscar nuevas moléculas con actividad citotóxica frente a líneas celulares tumorales. Dentro de esta línea se resaltan los resultados obtenidos ya en la selección de nuevas bacterias lácticas de origen enológico con actividad frente a distintos patógenos, destacando la cepa LPLUV10 de *Lactiplantibacillus plantarum* que, además, demostró capacidad para proteger a las plantas de tomate frente a *Fusarium oxysporum*, así como para estimular su crecimiento.

Por último, destacar que el grupo ha iniciado recientemente una nueva línea de investigación, en la que centrará también sus esfuerzos en el futuro, cuyo objetivo es la caracterización de nuevos microorganismos probióticos y de sus propiedades funcionales a partir de alimentos fermentados no convencionales. En este momento cuenta ya con cepas para las que se ha comprobado su capacidad de supervivencia y adherencia en el tracto digestivo y que muestran interesantes características funcionales. En el marco de un nuevo proyecto de investigación de reciente concesión, se comenzarán a explorar en breve, tanto in vitro como in vivo, nuevas aplicaciones para estar cepas.

Bibliografía

Terra-Matos J, Oliveira Teixeira M, Santos-Pereira C, Noronha H, Domingues L, Sieiro C, Gerós H, Rodrigues Chaves S, Sousa MJ y Corte-Real M. (2022). *Saccharomyces cerevisiae* cells lacking the zinc vacuolar transporter Zrt3 display improved ethanol productivity in lignocellulosic hydrolysates. J. Fungi 8: 78.

López-Seijas J, García-Fraga B, da Silva AF, Zás-García X, Lois LC, Gago-Martínez A, Leao-Martins J M y Sieiro C. (2020). Evaluation of malolactic bacteria associated with wines from Albariño variety as potential starters: Screening for quqlity and safety. Foods 9: 99.

Sieiro C, Areal-Hermida L, Pichatdo-Gallardo A, Almuiña-González R, de Miguel T, Sánchez S, Sánchez-Pérez A y Villa TG. (2020). A hundred years of bacteriophages: Can phages replace antibiotics in agriculture and aquaculture?. Antibiotics 9: 493.

López-Seijas J, García-Fraga B, da Silva AF y Sieiro C. (2020). Wine lactic acid bacteria with antimicrobial activity as potential biocontrol agents against *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici*. Agronomy 10: 31.

da Silva AF, García-Fraga B, López-Seijas J y Sieiro C. (2017). Optimizing the expression of a heterologous chitinase: A study of different promoters. Biongineered 8: 428-432.

García-Fraga B, da Silva AF, López-Seijas J y Sieiro C. (2015). Optimized expression conditions for enhancing production of two recombinant chitinolytic enzymes from different prokaryotes domains. Bioprocess and Biosyst Eng 38:2477-2486.

García-Fraga B, da Silva AF, López-Seijas J y Sieiro C. (2015). A novel family 19 chitinase from the marine-derived *Pseudoalteromonas tunicata* CCUG 44952T with antifungal activity. Biochem Eng J 93: 84-93.

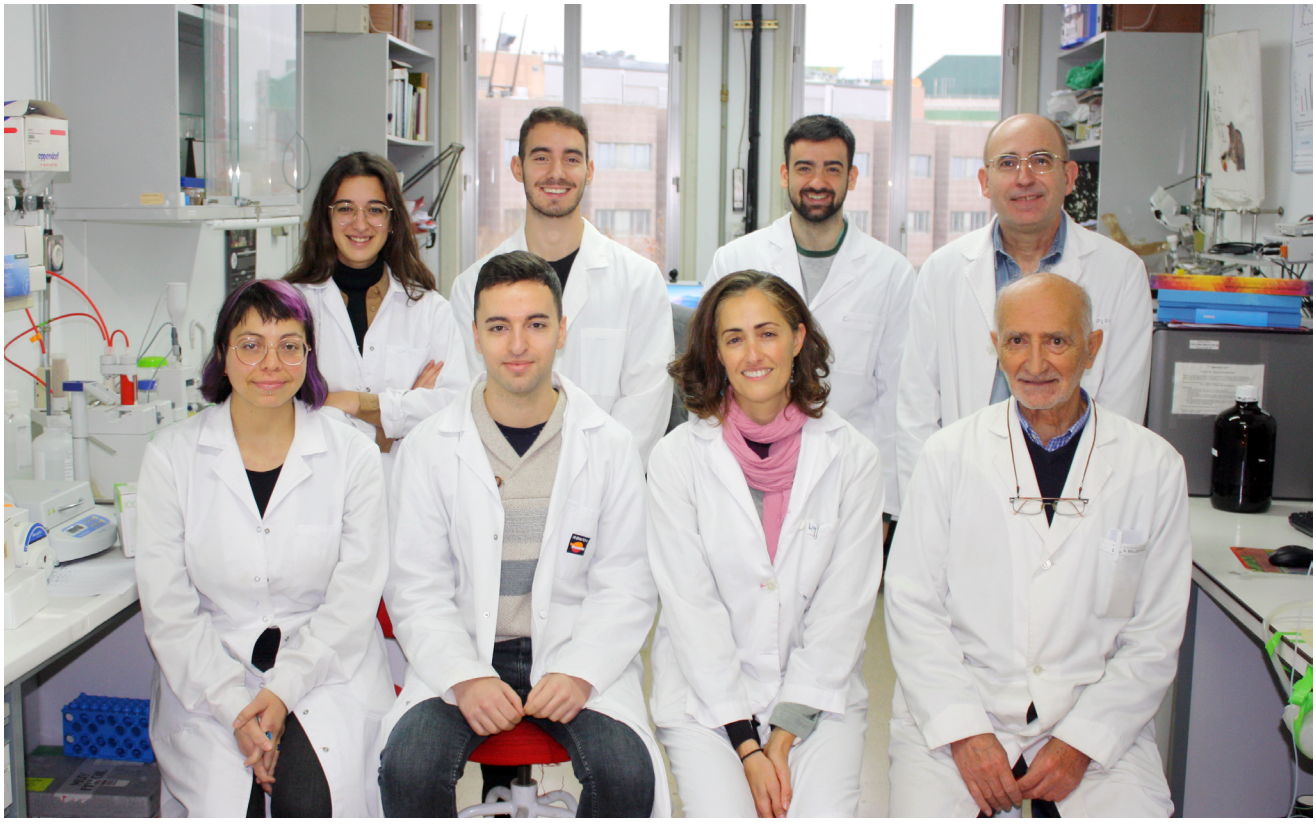
da Silva AF, García-Fraga B, López-Seijas J y Sieiro C. (2014). Characterization and optimization of heterologous expression in *Escherichia coli* of the chitinase encoded by the *chiA* gene of *Bacillus halodurans* C-125. Process Biochem 49: 1622-1629.

Sieiro C, Villa TG, da Silva AF, García-Fraga B. y Vilanova M. (2014). Albariño wine aroma enhancement through the use of a recombinant polygalacturonase from *Kluyveromyces marxianus*. Food Chem 145: 179-185.

García-Fraga B, da Silva AF, López-Seijas J. y Sieiro C. (2014). Functional expression and characterization of a chitinase from the marine archaeon *Halobacterium salinarum* CECT 395 in *Escherichia coli*. Appl Microbiol Biotechnol 98: 2133-2143.

Grupo de Biocatálisis Aplicada (ICP-CSIC)

FRANCISCO J. PLOU
Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (ICP), CSIC, Marie Curie 2, 28049 Madrid.
fplou@icp.csic.es



Grupo de Biocatálisis Aplicada del ICP-CSIC. En la fila de arriba (de izda. a derecha): Marina Minguet Lobato (contratada predoctoral FPI), David Fernández Polo (contratado predoctoral FPU), Carlos Uceda Domínguez (Técnico de Laboratorio Comunidad de Madrid), Francisco J. Plou Gasca (Profesor de Investigación). En la fila de abajo (de izda. a derecha): Fadia Cervantes Domínguez (contratada postdoctoral), José Luis González Alfonso (contratado postdoctoral), Lucía Fernández Arrojo (Titulada Superior CSIC), Antonio Ballesteros Olmo (Profesor de Investigación ad honorem).

Introducción

El Grupo de Biocatálisis Aplicada (ABG) del ICP-CSIC fue fundado hace más de cinco décadas por el Dr. Antonio Ballesteros Olmo, y actualmente lo dirige el Dr. Francisco J. Plou. Nuestro objetivo es el estudio de biotransformaciones enzimáticas para la síntesis de compuestos bioactivos con potencial aplicación en la industria química, farmacéutica, nutracéutica y/o cosmética. En los últimos años, el grupo ha concentrado su esfuerzo en la aplicación de **enzimas glicosídicas** (fundamentalmente glicosidasas y glucosiltransferasas), aunque siempre ha mantenido cierta actividad en el campo de las **lipasas**.

La actividad del Grupo de Biocatálisis Aplicada, así como sus publicaciones y proyectos recientes, se pueden consultar en la página web: *http://www.franciscoploulab.eu*. Un aspecto fundamental de nuestro grupo es la participación en el consorcio GLICOENZ (*http://www.glicoenz.org*), que nos ha permitido colaborar de forma directa con varios grupos especializados en la búsqueda de nuevas enzimas glicosídicas en hongos y levaduras (Dra. María Fernández Lobato, CBMSO),

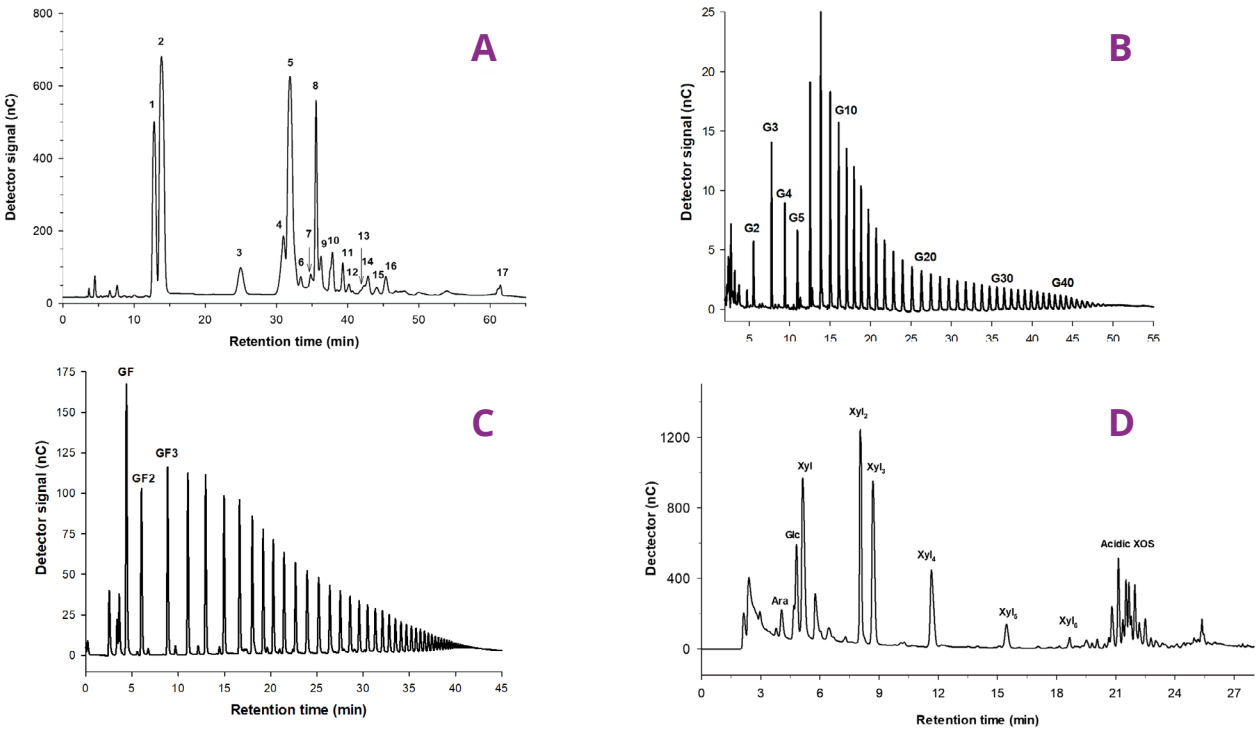


Figura 1. *Análisis por HPAEC-PAD de diversas mezclas de carbohidratos: A) Galactooligosacáridos (GOS) sintetizados a partir de lactosa mediante la β-galactosidasa de Aspergillus oryzae (Urrutia et al., 2013); B) Almidón de patata parcialmente hidrolizado; C) Inulina de achicoria; D) Hidrolizado enzimático de xilano de haya, donde se muestran los xilooligosacáridos (XOS) lineales y ramificados (Míguez et al., 2022).*

su manipulación genética (Dr. Julio Polaina, IATA-CSIC) y la elucidación de los aspectos moleculares que determinan el comportamiento de estas enzimas (Dra. Julia Sanz Aparicio, IQF-CSIC). La complementariedad de los distintos grupos nos ha permitido afrontar retos que no hubieran sido abordables en un esquema de trabajo individual.

Nuestro grupo dispone de una amplia experiencia en técnicas analíticas, en particular en cromatografía líquida de alta resolución con diferentes detectores (fotodiodos, índice de refracción, amperométrico de pulsos, evaporativo de dispersión de luz, etc.), cromatografía *flash*, cromatografía de gases, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, etc. También resultan fundamentales las metodologías para la evaluación de la actividad enzimática.

Nuestras líneas de investigación se puede estructurar en dos grandes temáticas que se describen a continuación.

1. Producción enzimática de oligosacáridos bioactivos

Nuestro objetivo es transformar azúcares sencillos (sacarosa, lactosa, etc.) o polisacáridos (inulina, hemicelulosa, quitosano, ácido hialurónico, etc.) en oligosacáridos bioactivos, utilizando estrategias tanto de transglicosilación como de hidrólisis. En particular, nos interesa producir oligosacáridos prebióticos (con capacidad de modular la microbiota colónica), aunque también estudiamos otras propiedades como la actividad antiinflamatoria o antiviral.

Nuestros primeros trabajos se centraron en la transformación de sacarosa en fructooligosacáridos (FOS) (Gimeno-Pérez *et al.,* 2015), y de lactosa (a partir de lactosuero) en galactooligosacáridos (GOS) (Plou et al. 2016) (**Figura 1A**). Después ampliamos a los polisacáridos, cuyas reacciones de degradación implican gran dificultad debido a la baja solubilidad de los sustratos y a la heterogeneidad de las mezclas de reacción que se obtienen, siendo muy difícil la caracterización de los productos formados. Por ello fue necesario desarrollar metodologías analíticas mediante HPAEC-PAD (**Figura 1B-D**). Durante el reciente proyecto europeo **Fish4Fish**, cuyo objetivo era el desarrollo de envases bioactivos para alimentos a partir de residuos de crustáceos, colaboramos en la hidrólisis enzimática de quitosano para dar lugar a quitooligosacáridos (COS), compuestos con actividad antimicrobiana (Míguez et al. 2021).

Las técnicas de inmovilización enzimática permiten la reutilización de las enzimas o su empleo en reactores continuos, aspecto que puede ser esencial para que un proceso biocatalítico sea industrialmente viable. La inmovilización también prote-

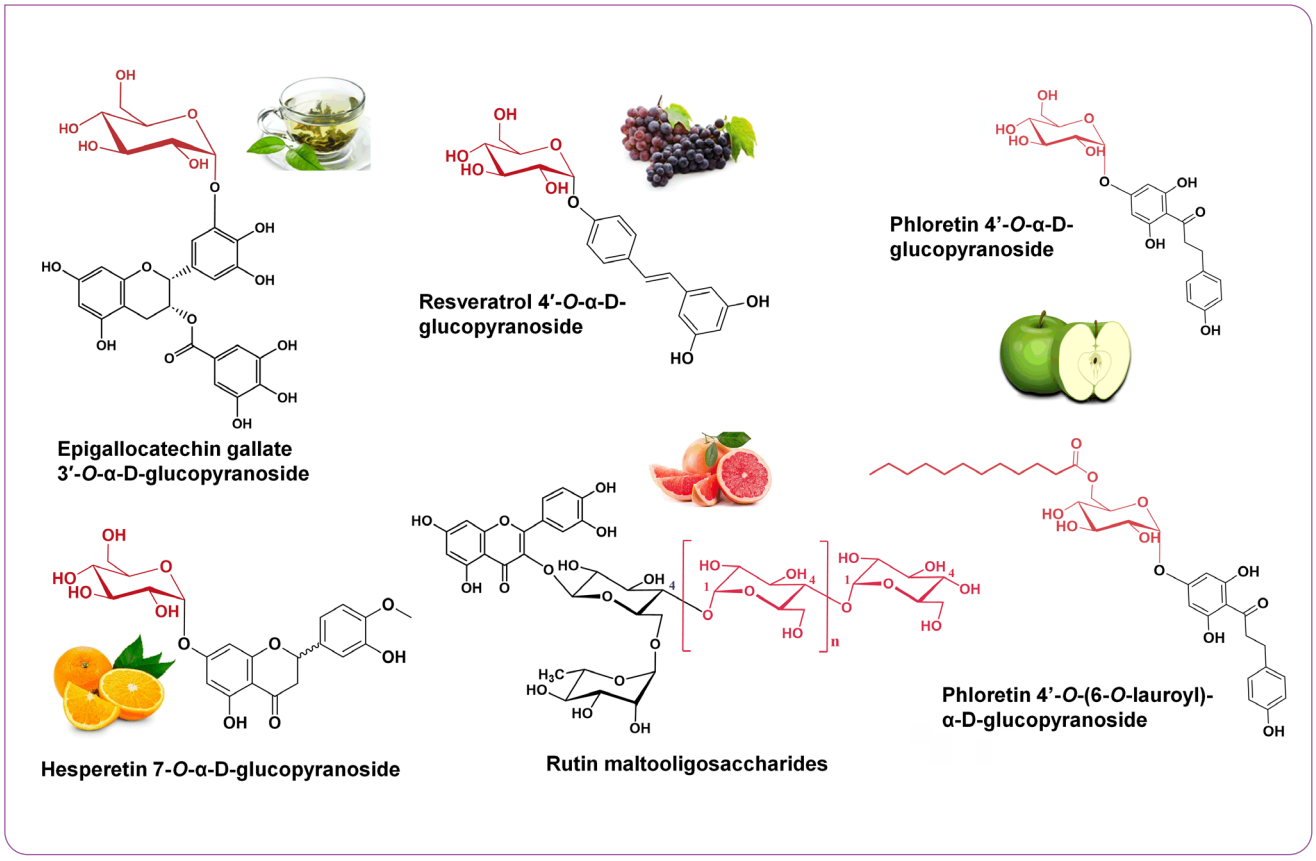


Figura 2. *Algunos de los derivados de polifenoles obtenidos en nuestro laboratorio empleando procesos enzimáticos con la CGTasa de Thermoanaerobacter sp. o la sacarosa fosforilasa de T. thermosaccharolyticum. Se muestra en color rojo el resto glucosilo o acil-glucósido introducido en las moléculas.*

ge a las enzimas de la inactivación a pH extremos, altas temperaturas o presencia de disolventes. En nuestro grupo hemos optimizado diferentes métodos de inmovilización para obtener oligosacáridos bioactivos, tanto por técnicas de unión covalente a soportes como de atrapamiento. Así, hemos diseñado biorreactores en lecho fijo que han mostrado una productividad y estabilidad operacional excelentes (Fernández-Arrojo *et al.,* 2013, Santos-Moriano *et al.,* 2016).

2. Producción enzimática de polifenoles modificados

Los polifenoles son compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal; dentro de esta familia, cobran especial interés los flavonoides, que abarcan varias subclases como flavonas, flavonoles, flavanonas, isoflavonas y antocianinas. Los polifenoles protegen las células de los efectos dañinos de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y otros radicales libres (Andrés-Juan *et al.,* 2021), lo cual explica su interés para prevenir enfermedades relacionadas con procesos oxidativos y daño celular, como el cáncer, procesos neurodegenerativos, inflamación, diabetes o artritis. No obstante, numerosos polifenoles se absorben mal en el organismo, lo que resulta en una concentración muy baja en el torrente circulatorio. La modificación química de los polifenoles, mediante reacciones de glicosilación o acilación, altera sus propiedades fisicoquímicas (p. ej. solubilidad y coeficiente de partición), su estabilidad y por ende en su biodisponibilidad.

La regioespecificidad de las enzimas es fundamental para sintetizar derivados de polifenoles en condiciones suaves. En nuestros primeros trabajos utilizamos la ciclodextrina glucanotransferasa (CGTasa) de *Thermoanaerobacter* sp., con la que conseguimos glucosilar resveratrol, pteroestilbeno, galato de epigalocatequina, hesperetina o rutina (González-Alfonso et al. 2018, 2021) (**Figura 2**).

Gracias a la colaboración con el Dr. Tom Desmet de la Universidad de Gante, hemos tenido acceso a un mutante (R134A) de la sacarosa fosforilasa de *Thermoanaerobacterium thermosaccharolyticum* diseñado para aceptar polifenoles. En particular, hemos centrado nuestro trabajo en la floretina, un flavonoide presente en las manzanas con propiedades antidiabéticas y anticancerígenas (González-Alfonso et al. 2021).

La lipofilicidad de un polifenol es también un factor crucial en su capacidad para atravesar barreras biológicas como las membranas celulares, la barrera hematoencefálica o la piel, compuestas principalmente de lípidos. Recientemente hemos patentado una estrategia para

obtener derivados acilados de la floretina (Plou *et al.,* 2022) basada en la incorporación de una glucosa (usando el mutante de la sacarosa fosforilasa) seguida de la acilación en el 6-OH del azúcar con la lipasa de *Thermomyces lanuginosus*.

En definitiva, disponemos de una batería de compuestos cuya actividad biológica está siendo evaluada en colaboración con distintos laboratorios especializados, aunque siempre estamos dispuestos a abrir nuevas colaboraciones.

Publicaciones seleccionadas (de los últimos 10 años)

Fernandez-Arrojo L, Rodriguez-Colinas B, Gutierrez-Alonso P, Fernandez-Lobato M, Alcalde A, Ballesteros AO and Plou FJ. (2013). Dried alginate-entrapped enzymes (DALGEEs) and their application to the production of fructooligosaccharides. *Proc. Biochem.* 48: 677-82.

Gimeno-Pérez M., Linde, Fernandez-Arrojo L, Plou FJ and M. Fernandez-Lobato. (2015). Heterologous overproduction of beta-fructofuranosidase from yeast *Xanthophyllomyces dendrorhous*, an enzyme producing prebiotic sugars. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99: 3459-67.

González-Alfonso JL, Leemans L, Poveda A, Jiménez-Barbero J, A. Ballesteros AO and Plou FJ. (2018). Efficient α-glucosylation of epigallocatechin gallate catalyzed by cyclodextrin glucanotransferase from *Thermoanaerobacter* sp. *J. Agric. Food Chem.* 66: 7402–8

González-Alfonso JL, Poveda A, Arribas M, Hirose Y, Fernández-Lobato M, Ballesteros AO, Jiménez-Barbero J and Plou FJ. (2021). Polyglucosylation of rutin catalyzed by cyclodextrin glucanotransferase from *Geobacillus* sp.: optimization and chemical characterization of products. *Ind. Eng. Chem. Res.* 60: 18651–59

Gonzalez-Alfonso JL, Ubiparip Z, Jimenez-Ortega E, Poveda A, Alonso C, Coderch L, Jiménez-Barbero J, Sanz-Aparicio J, Ballesteros AO, Desmet T and Plou FJ. (2021). Enzymatic synthesis of phloretin α-glucosides using a sucrose phosphorylase mutant and its effect on solubility, antioxidant properties and skin absorption. *Adv. Synth. Catal* 363: 3079-3089.

Andrés-Juan C, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ and Pérez-Lebeña E. (2021). The chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 4642.

Míguez N, Fernández-Polo D, Santos-Moriano P, Rodríguez-Colinas B, Poveda A, Jiménez-Barbero J, Ballesteros AO and Plou FJ. (2022). Enzymatic bioconversion of beechwood xylan into the antioxidant 2'-O-α-(4-O-methyl-D-glucuronosyl)-xylobiose. *Biomass Conv. Bioref.*, https://doi.org/10.1007/s13399-022-03240-3

Míguez N, Kidibule P, Santos-Moriano P, Ballesteros AO, Fernandez-Lobato M and Plou FJ. (2021). Enzymatic synthesis and characterization of different families of chitooligosaccharides and their bioactive properties. *Appl. Sci.* 11: 3212.

Plou FJ, González-Alfonso JL, Ballesteros AO, Alonso C, Coderch L, Poveda A, Jiménez-Barbero J, Desmet T and Ubiparip Z. (2022). A novel acylated derivate of phloretin and its use as antioxidant. Patente EP22382582.9.

Plou FJ, Polaina J, Sanz-Aparicio J and Fernández-Lobato M. (2016). β-Galactosidases for lactose hydrolysis and galactooligosaccharide synthesis. In: *Microbial Enzyme Technology in Food Applications* (Ray RC and Rosell CM, Eds.). CRC Press, pp. 123-146.

Santos-Moriano P, Woodley JM and Plou FJ. (2016). Continuous production of chitooligosaccharides by an immobilized enzyme in a dual-reactor system. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 133: 211-7.

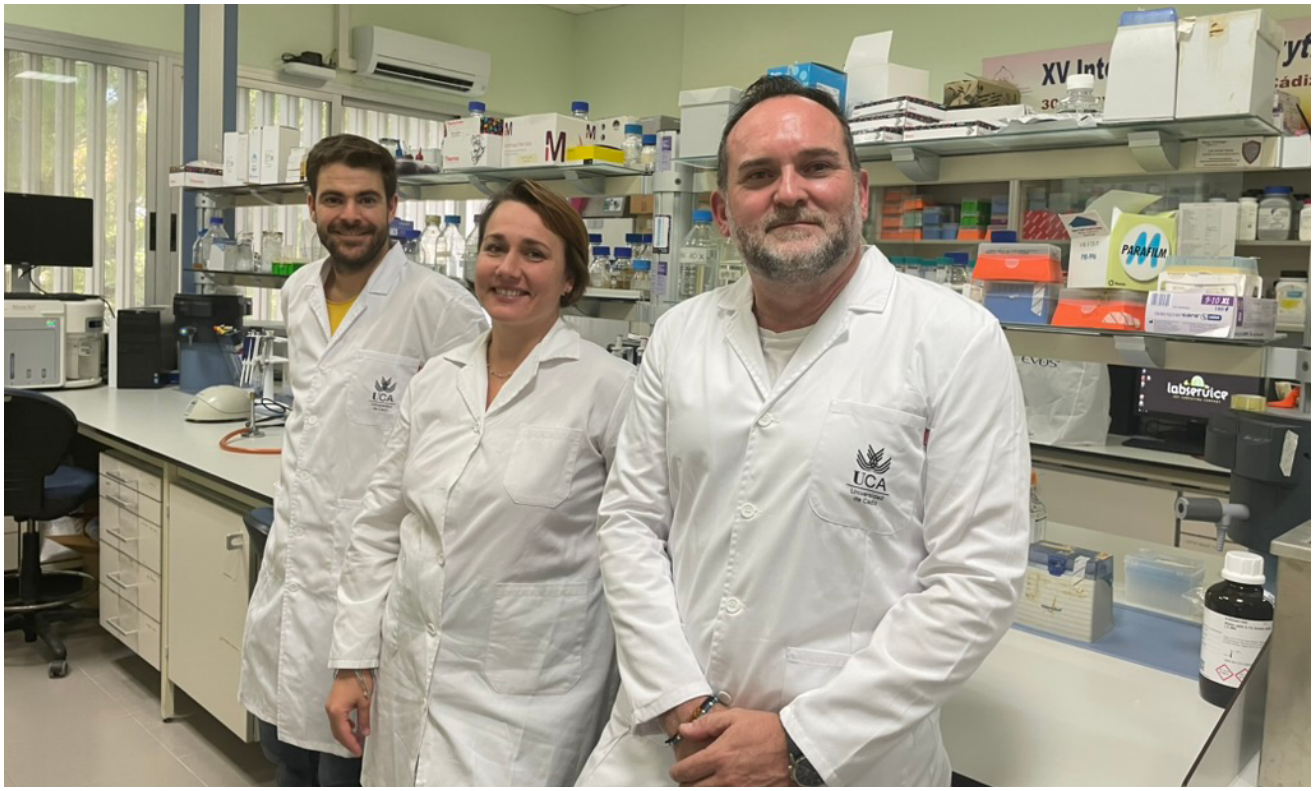
Urrutia P, Rodríguez-Colinas B, Fernández-Arrojo L, Ballesteros AO, Wilson L, Illanes A and Plou FJ. (2013). Detailed analysis of galactooligosaccharides synthesis with beta-galactosidase from *Aspergillus oryzae*. *J. Agric. Food Chem.* 61: 1081-1087.

Laboratorio de Microbiología y Proteómica. Instituto de Investigaciones Vitivinícolas y Agroalimentarias IVAGRO. Universidad de Cádiz

ALMUDENA ESCOBAR, RAFAEL CARRASCO Y FRANCISCO J. FERNÁNDEZ-ACERO

Laboratorio de Microbiología y Proteómica. Instituto de Investigaciones Vitivinícolas y Agroalimentarias IVAGRO.
Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales. Universidad de Cádiz.

franciscojavier.fernandez@uca.es



Profesores del Grupo del Laboratorio de Microbiología y Proteómica del Instituto de Investigaciones Vitivinícolas y Agroalimentarias (IVAGRO), Universidad de Cádiz. De izquierda a derecha, Prof. Rafael Carrasco, Profa. Almudena Escobar, y Prof. Francisco J. Fernandez- Acero.

El laboratorio de microbiología del IVAGRO, surge con entidad propia a partir del 2014 en el ámbito de la universidad de Cádiz, como una especialización dentro del área de microbiología de la misma universidad bajo la dirección del Profesor Francisco Javier Fernández Acero. En años posteriores fueron sumándose distintos miembros, la Dra. Almudena Escobar Niño 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, orientado a la resolución de problemas biológicos complejos y a la revalorización de la biomasa, desarrollando el concepto de "proteómica aplicada". En este contexto se articulan varias líneas de trabajo.

Biología Molecular y Proteómica aplicada de Microalgas

Uno de los pilares fundamentales de esta investigación es la aplicación de técnicas de biología molecular y de proteómica en microalgas, un grupo diverso de microorganismos fotosintéticos unicelulares, que

ofrecen una amplia gama de aplicaciones en biotecnología, microbiología industrial y conservación ambiental. Se han dedicado esfuerzos considerables para desentrañar la biología de las microalgas y aprovechar su potencial en la producción de compuestos de alto valor añadido.

Un aspecto clave en estas investigaciones del grupo se centra en la revalorización de la biomasa de microalgas. El grupo ha venido trabajando sobre métodos de extracción y procesamiento de microalgas para obtener azúcares y polialcoholes de alto valor. Estos compuestos tienen un gran potencial en la industria de alimentos, bebidas y productos farmacéuticos. Un ejemplo destacado es la obtención de sacarosa y manitol a partir de la biomasa de diferentes "microalgas". Estos resultados demuestran el valor comercial de las microalgas como materia prima renovable en la producción de productos químicos y productos de consumo (1).

La proteómica ha sido una herramienta fundamental en las investigaciones del grupo. Esta técnica ha permitido un análisis detallado de las proteínas presentes en diversas microalgas, y permitiendo el descubrimiento de proteínas con potenciales aplicaciones industriales, principalmente en los campos de la biomedicina y la agroalimentación (2). Un logro significativo del grupo ha sido la identificación de la proteína UCA01, que presenta actividad antitumoral contra líneas celulares de cáncer (3). Esta proteína ha demostrado ser una potencial herramienta prometedora en la lucha contra el cáncer. La capacidad de transformar datos proteómicos en información biotecnológica relevante destaca la importancia de la investigación en proteómica aplicada de microalgas. Esto ha sido esencial en un momento en que la búsqueda de fuentes de energía sostenible y renovable es una prioridad global. A medida que la demanda de biocombustibles y otras moléculas de alto valor sigue creciendo, la investigación en proteómica de microalgas se ha convertido en una parte esencial de la respuesta a los desafíos medioambientales del siglo XXI.

Por tanto, esta línea de investigación ha permitido avanzar en el conocimiento de la potencial contribución de las microalgas a la sostenibilidad global. Dado que el cambio climático y la degradación ambiental son preocupaciones crecientes, la búsqueda de soluciones sostenibles se ha convertido en una prioridad. En este contexto, las microalgas han surgido como una respuesta potencial a muchos de estos desafíos. La capacidad de estos microorganismos para capturar carbono y otros productos valiosos los convierte en aliados cruciales en la lucha contra el cambio climático, además de permitirnos encontrar nuevas aplicaciones para problemas actuales en medicina y en la agricultura.

Patogenicidad de Hongos Fitopatógenos

El estudio de la patogenicidad de hongos fitopatógenos, y en particular de *Botrytis cinerea*, es un área de investigación esencial dentro del Grupo de Investigación. *B. cinerea* es el hongo fitopatógeno causante de la podredumbre gris. Esta enfermedad afecta a un amplio rango de hospederos, entre ellos,numerosos cultivos esenciales en la industria agroalimentaria, como tomates, uvas y fresas. Es por esto que el ataque de este hongo fitopatógeno genera pérdidas económicas muy elevadas en toda Europa. 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 de elección para comprender los procesos de infección y las interacciones entre patógenos y hospederos (4). Una mejor comprensión de la base molecular de las interacciones entre plantas y patógenos debería ser la base para rediseñar el sistema. Considerando que la mayoría de los fungicidas actuales utilizan como dianas a proteínas del hongo, el Grupo de Investigación han recurrido a técnicas de proteómica para abordar los aspectos fundamentales de la patogenicidad de *B. cinerea*. Las aproximaciones proteómicas nos permiten conocer proteínas clave en el proceso de patogenicidad (denominadas factores de virulencia o patogenicidad) que deberían convertirse en dianas óptimas para el diseño de fármacos. La hipótesis principal del grupo se basa en que, debido a que la presencia de estos factores es esencial para el desarrollo del ciclo de infección, mediante la inhibición de sus actividades somos 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 (5) (6). 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 vías de comunicación e infección de *B. cinérea* y sus hospedadores, como son las vesículas extracelulares (7). 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 patogenicidad 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, disminuyendo el uso de los productos químicos bioacumulables para el control de hongos en los cultivos, los cuales son perjudiciales para la salud humana.

Conclusiones y perspectivas de futuro

A medida que los desafíos medioambientales y energéticos continúan aumentando en todo el mundo, el trabajo de este grupo de investigación adquiere una importancia creciente. El Grupo de Investigación ha desempeñado un papel fundamental en la expansión del conocimiento sobre las microalgas y su aplicación en biotecnología. Sus investigaciones han abarcado desde la biología molecular y la proteómica hasta la valorización de biomasa de microalgas mediante la proteómica aplicada. Estos esfuerzos han contribuido significativamente a la comprensión y explotación de las microalgas como recursos valiosos y sostenibles. Igualmente, sus investigaciones ofrecen perspectivas valiosas y soluciones prácticas para la mejora de la agricultura en la búsqueda de herramientas sostenibles para luchar contra hongos

fitopatógenos (*B. cinérea*). El enfoque multidisciplinario y la dedicación a la investigación aplicada destacan la relevancia y el impacto del Grupo de Investigación en Biología Molecular en unión con las aproximaciones proteómicas y la búsqueda de nuevas aplicaciones en la industria modernas. Sus contribuciones representan un paso importante hacia un futuro más sostenible y saludable para nuestro planeta.

Bibliografía

Valorization of microalgae biomass as a potential source of high-value sugars and polyalcohols. **Rafael Carrasco-Reinado, Almudena Escobar, Ceferino Carrera, Palmira Guarnizo, Roberto A. Vallejo, Francisco J. Fernández-Acero.** 2019, LWT, pág. DOI: *https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108385*

Valorisation of the microalgae Nannochloropsis gaditana biomass by proteomic approach in the context of circular economy. **Francisco Javier Fernández-Acero, Francisco Amil-Ruiz, María Jesús Durán-Peña, Rafael Carrasco, Carlos Fajardo, Palmira Guarnizo, Carlos Fuentes-Almagro, Roberto A. Vallejo.** 2019, Journal of Proteomics, pág. DOI: *https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.10.015*

Development of new antiproliferative compound against human tumor cells from the marine microalgae nannochloropsis gaditana by applied proteomics. **Carrasco-Reinado, R., y otros.** 2021, International Journal of Molecular Sciences, pág. DOI: *https://doi.org/10.3390/IJMS22010096*

Liñeiro, E., Cantoral, J.M. y Fernández-Acero, F.J. Contribution of proteomics research to understanding Botrytis biology and pathogenicity. [aut. libro] Sabine Fillinger y Yigal Elad. *Botrytis - The Fungus, the Pathogen and its Management in Agricultural Systems.* s.l.: Springer, 2015.

Deciphering the dynamics of signaling cascades and virulence factors of b. Cinerea during tomato cell wall degradation. **Escobar-Niño, A., y otros.** 2021, Microorganisms, pág. DOI: *https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9091837*

Unravelling the initial triggers of Botrytis cinerea infection: First description of its surfactome. **Escobar-Niño, A., y otros.** 2021, Journal of Fungi, pág. DOI: *https://doi.org/10.3390/JOF7121021*

The Adaptation of Botrytis cinerea Extracellular Vesicles Proteome to Surrounding Conditions: Revealing New Tools for Its Infection Process. **Escobar-Niño, A., y otros.** 2023, Journal of Fungi, pág. DOI: *https://doi.org/10.3390/JOF9090872*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Microbiología de vinos y vinagres tradicionales de Andalucía. Una historia de sinergia: Grupos VITENOL (AGR 146) y BioPrEn (RNM-940)

JUAN C MAURICIO*, TERESA GARCÍA MARTÍNEZ, JAIME MORENO GARCÍA, JUAN J ROMÁN CAMACHO, JUAN R CARBONERO PACHECO, M TRINIDAD ALCALÁ JIMÉNEZ, JUAN C GARCÍA GARCÍA, RAQUEL MUÑOZ CASTELLS, JOSÉ M FUENTES ESPINOSA, IRENE SÁNCHEZ LEÓN, RAFAEL MARTÍNEZ GARCÍA, FRANCISCO J MARTÍN GARCÍA, ROGER CONSUEGRA, INÉS SANTOS DUEÑAS, ISIDORO GARCÍA GARCÍA, RAFAEL PEINADO Y JUAN MORENO

Campus Universitario de Rabanales, Universidad de Córdoba, Ctra. N-IV-A km 396, 14014-Cordoba.

mi1gamaj@uco.es

Figura 1. *Miembros del grupo de investigación VITENOL en la Noche Europea de l@s Investigador@s.*

El Grupo de Investigación en Viticultura y Enología (VITENOL, **Figura 1**) es un grupo interdisciplinar formado por investigadores en Biología, Química, Bioquímica y Enología, que está especializado en la investigación de la Microbiología y la Química del vino. Forma parte del Plan Andaluz de Investigación, Desarrollo e Innovación (PAIDI) de la Junta de Andalucía desde su creación en 1995 con el código AGR146 (*http://www.uco.es/investiga/grupos/vitenol/*; *https://www.youtube.com/watch?v=0899Mj7sGZk&t=1s*). El personal y la infraestructura del grupo se ubica en el Departamento de Química Agrícola, Edafología y Microbiología, Campus Universitario de Rabanales de la Universidad de Córdoba (UCO) y está integrado en el Campus de Excelencia Internacional Agro Alimentario de Andalucía (ceiA3). Como líneas de investigación se pueden destacar las siguientes: proteómica y metabolómica de levaduras, inmovilización de células de levaduras y aplicaciones, caracterización y control de la crianza de vinos, elaboración de vinos dulces, caracterización y aprovechamiento de

subproductos de la industria vitivinícola, y recientemente, el grupo ha avanzado en la elaboración de nuevos vinos espumosos a partir de variedades de uva y levaduras de la DOP Montilla-Moriles. Actualmente, el uso de levaduras no *Saccharomyces* en Enología está siendo muy extendido debido a las características positivas que pueden aportar a los vinos. En este sentido, conviene resaltar que el grupo de investigación fue pionero en la detección, caracterización y uso de levaduras autóctonas en la fermentación de mostos Pedro Ximénez (Mauricio *et al.,* 1991; Moreno *et al.,* 1991). Otro hito importante alcanzado por el grupo es el desarrollo de un nuevo método de inmovilización basado en una autoinmovilización entre las hifas de un hongo y células de levaduras (García-Martínez *et al.,* 2012). Este sistema se ha aplicado en distintos procesos, como en la fermentación de vinos dulces Pedro Ximénez, crianza biológica y segunda fermentación en botella para la elaboración de cava. En este último, el grupo colaboró con la investigadora Anna Puig Pujol del IRTA-INCAVI de Cataluña gracias a la consecución de varios proyectos de investigación nacionales (Puig-Pujol *et al.,* 2013). Otro tema importante de estudio ha sido el análisis proteómico de levaduras de flor (Moreno-García *et al.,* 2017) y de levaduras durante la segunda fermentación en botella (Porras-Agüera *et al.,* 2020). Las últimas investigaciones que se están llevando a cabo son las siguientes: selección de levaduras de flor para afrontar los efectos adversos del cambio climático sobre la crianza biológica y mejora de ésta. Estas investigaciones están ligadas a proyectos CDTI con la empresa Pérez Barquero. También se está llevando a cabo el aislamiento, identificación y caracterización de levaduras de distintos ambientes enológicos como, viñedo, fermentación alcohólica y crianza biológica. Los descubrimientos recientes han puesto en evidencia la relación de la calidad de la uva, su microbiota y la calidad del vino, con el pago vitícola. En crianza biológica se ha detectado una gran diversidad microbiana, más de 30 especies, y se ha propuesto a los ácaros (*Carpoglyphus lactis* y *Tyrophagus putrescentiae*) y a las moscas *Drosophila* como vectores de estos microorganismos entre los diferentes nichos (**Figura 2**, Carbonero-Pacheco *et al.,* 2023). Debido a las tendencias de mercado, otro tema muy interesante que está teniendo una gran expectación es el estudio de la crianza biológica para la obtención de vinos Finos con una menor graduación alcohólica, alrededor de 14 % (V/V). Este estudio se está realizando en colaboración con profesores de la Universidad de Cádiz (Cristina Lasanta y Jesús Cantoral).

El grupo VITENOL de la UCO ha recibido distintos premios de investigación José Luis Mesías Iglesias en distintas ediciones 2002, 2014 y 2018. En 2019, la Sociedad Americana para la Enología y la Viticultura (ASEV) otorgó al grupo de investigación el premio a la mejor publicación de 2018 en Enología (Moreno-García *et al.,* 2018; *https://www.asev.org/press-release/asev-selects-2019-best-enology-and-viticulture-papers*). También ha obtenido el Primer premio de la XII Edición del Concurso de Ideas de Negocio de la Universidad de Córdoba (*http://hdl.handle.net/10396/19448*) y recientemente la Medalla de oro del Consejo Social al grupo de empresas Pérez Barquero y al grupo de investigación AGR146 – Vitenol por la colaboración en materia de transferencia e innovación (*https://www.uco.es/servicios/actualidad/acuerdos/item/150336-medalla-de-oro-del-consejo-social-al-grupo-de-empresas-perez-barquero-y-al-grupo-de-investigacion-agr146-vitenol*).

En el año 2018 y gracias al XXIII Programa Propio de Fomento de la Investigación (Ayudas para potenciar el establecimiento de SINERGIAS en el desarrollo de proyectos de I+D precompetitivos) de la UCO el grupo VITENOL y miembros del grupo BioPrEn (*https://biopren.es/*; *https://www.youtube.com/watch?v=6hZO83hPGfc&t=4s*), ingenieros químicos y expertos en la producción de vinagres, trabajan en estrecha colaboración en la caracterización de la microbiota de vinos y vinagres de la DOP Montilla-Moriles. El grupo VITENOL se destaca por el uso de herramientas ómicas como metabolómica, proteómica y genómica y el grupo BioPrEn por el análisis y diseño de biorreactores, especialmente los acetator Frings para la producción de vinagres, modelización y optimización de procesos bioquímicos. Desde entonces investigan en el análisis de microbiotas complejas del vinagre, mediante herramientas -ómicas, y en el estudio de los aspectos moleculares de los bioprocesos y en el desarrollo de nuevos vinagres de calidad en los que además de la formación de ácido acético se aumente el contenido de ácido glucónico. La presencia de ácido glucónico puede aportar una mayor estabilidad al producto y mejorar sus propiedades sensoriales dado que incrementa la acidez fija, pero sin aumentar la sensación punzante que tiene el ácido acético, al mismo tiempo aportaría un sabor ácido con un dulzor suave. La microbiota que se encuentra durante la producción de vinagre es difícil de aislar y cultivar debido a que se encuentra en unas condiciones de crecimiento muy específicas y extremas, como elevada concentración de etanol y de ácido acético, pH muy bajo, y un requerimiento de oxígeno saturante durante todo el proceso. Utilizando técnicas innovadoras de metaproteómica (LC-MS/MS) y metagenómica (secuenciación de amplicones de ARNr 16S) hemos abordado el difícil problema de identificar y caracterizar estas complejas comunidades microbianas. Se ha encontrado que la especie más representativa es *Komagataeibacter europaeus* y estas investigaciones explican la capacidad de AAB para adaptarse a diferentes medios de cultivo mediante versatilidad metabólica (Román-Camacho *et al.,* 2023). Proyecto MICINN, Ref. PID2021-127766OB-I00).

Fruto de todos estos estudios se dispone de una gran colección de levaduras y bacterias acéticas caracterizadas y con un interés potencial biotecnológico para el sector. En este sentido, los dos grupos están muy comprometidos con la transferencia de conocimiento y tecnología, no sólo a la comunidad especializada, con la participación en congresos y publicación en revistas internacionales de alto impacto, sino también mediante la "transferencia de proximidad" a empresas y a la ciudadanía, mediante una amplia gama de actividades como son: asesoramiento, charlas, cursos de formación, transferencia de conocimiento y personal especializado, divulgación de resultados y elaboración de nuevos productos, participación en la "Noche Europea de los Investigadores" (**Figura 1**), Cuéntame tu Tesis (primer premio edición 2022 para Francisco José Martín), Patios de Ciencia, Paseo por la Ciencia, entre otras. Resaltar que gracias a un proyecto CDTI con la empresa Pérez Barquero se ha comercializado el primer vino espumoso con una levadura de flor autóctona y vino Pedro Ximénez de la zona con un gran éxito (*https://www.pressreader.com/spain/cordoba-2326/20221222/281913072175702*). La levadura usada para la segunda fermentación es la cepa de *Saccharomyces cerevisiae* G1 aislada por el grupo VITENOL y disponible en su colección (Martínez-García *et al.,* 2020). Los dos grupos de investigación colaboran con diversos grupos nacionales e internacionales

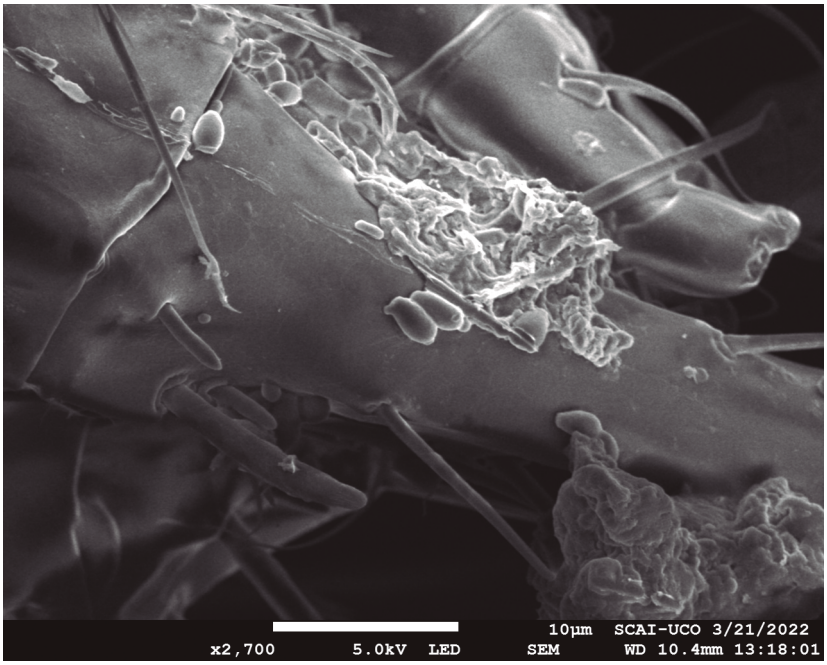


Figura 2. *Imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM). Diferentes morfologías de microorganismos detectados en el exoesqueleto de ácaros.*

y las empresas con las que colaboran actualmente son: Pérez Barquero, Alvear, Paudire Innova, González-Byass, Williams-Humbert, ÚNICO Vinagres y salsas, Mahou-San Miguel. Como perspectivas futuras se está comenzando una nueva línea de investigación "Obtención de bioetanol de primera y segunda generación", continuar generando y transfiriendo conocimiento mediante la "transferencia de proximidad" que es un recurso importante para la mejora empresarial y para el desarrollo socioeconómico de la zona, que como decía Pasteur en 1876 "La Ciencia es el alma de la prosperidad de los pueblos y la fuente viva de todo progreso" (Especial Microbiología de los alimentos SEM@foro N º 75, Junio 2023).

Bibliografía

Carbonero-Pacheco J, Rey MD, Moreno-García J, Moreno J, García-Martínez T y Mauricio JC. (2023). Microbial diversity in sherry wine biofilms and surrounding mites. Food Microbiol 116: 104366. Doi: *https://doi.org/10.1016/j.fm.2023.104366*

García-Martínez T, Puig-Pujol A, Peinado RA, Moreno J y Mauricio JC. (2012). Potential use of wine yeasts immobilized on *Penicillium chrysogenum* for ethanol production. J Chem Technol Biotechnol 87: 351–359. doi: *https://doi.org/10.1002/jctb.2725*

Martínez-García R, Roldán-Romero Y, Moreno J, Puig-Pujol A, Mauricio JC y García-Martínez T. (2020). Use of a flor yeast strain for the second fermentation of sparkling wines: Effect of endogenous CO_2 over-pressure on the volatilome. Food Chem 308: 125555. doi: *https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125555*

Mauricio JC, Guijo S y Ortega JM. (1991). Relationship between phospholipid and sterol contents in *Saccharomyces cerevisiae* and *Toruluspora delbrueckii* and their fermentation activity in grape muts. Am J Enol Vitic 42: 301-308.

Moreno J, Millán C, Ortega JM y Medina M. (1991). Analytical differentiation of wine fermentations using pure and mixed yeast cultures. J Ind Microbiol 7: 181-190.

Moreno-García J, García-Martinez T, Moreno J, Mauricio JC, Ogawa M, Luong P y Bisson LF. (2018). Impact of yeast flocculation and biofilm formation on yeast-fungus coadhesion in a novel immobilization system. Am J Enol Vitic 69:278-288. doi: *https://doi.org/10.5344/ajev.2018.17067*

Moreno-García J, Mauricio JC, Moreno J y García-Martínez T. (2017). Differential proteome analysis of a flor yeast strain under biofilm formation. Int J Mol Sci 18, 720. doi: *https://doi.org/10.3390/ijms18040720*

Porras-Agüera JA, Román-Camacho JJ, Moreno-García J, Mauricio JC, Moreno J y García-Martínez T. (2020). Effect of endogenous CO_2 overpressure on the yeast "stressome" during the"prise de mousse" of sparkling wine. Food Microbiol 89: 103431. doi: *https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103431*

Puig-Pujol A, Bertran E, García-Martínez T, Capdevila F, Mínguez S y Mauricio JC. (2013). Application of a new organic yeast immobilization method for sparkling wine production. Am J Enol Vitic 64: 386-94. doi: *https://doi.org/10.5344/ajev.2013.13031*

Román-Camacho JJ, García-García I, Santos-Dueñas IM, García-Martínez T y Mauricio JC. (2023). Latest Trends in Industrial Vinegar Production and the Role of Acetic Acid Bacteria: Classification, Metabolism, and Applications—A Comprehensive Review. Foods 12(19): 3705. Doi: *https://doi.org/10.3390/foods12193705*

Aplicaciones microbianas para la economía circular y el valor añadido

MANUEL HERNÁNDEZ CUTULI, JUANA RODRÍGUEZ BULLIDO, FRANCISCO GUILLÉN CARRETERO, JOSÉ MANUEL MOLINA GUIJARRO, CARMEN FAJARDO ADÁN, GABRIELA DOMÍNGUEZ RUÍZ Y MARÍA ENRIQUETA ARIAS FERNÁNDEZ.

Departamento de Biomedicina y Biotecnología. Universidad de Alcalá. 28805 Alcalá de Henares (Madrid).

manuel.hernandez@uah.es

Grupo MICRO4+VALUE de la Universidad de Alcalá. *De izquierda a derecha: Carmen Fajardo Adán, Juana Rodríguez Bullido, Manuel Hernández Cutuli, José Manuel Molina Guijarro y Gabriela Domínguez Ruíz.*

El grupo de investigación del Departamento de Biomedicina y Biotecnología de la Universidad de Alcalá ha centrado su investigación, desde sus inicios hace más de 20 años, en la selección de microorganismos lignocelulolíticos y de sistemas enzimáticos capaces de aumentar el valor biotecnológico de residuos agroforestales y de mejorar procesos industriales, todo ello acompañado de una disminución del impacto ambiental. Durante todo este tiempo, ha sido dirigido por la Prof. María Enriqueta Arias Fernández bajo el nombre de "Degradación Microbiana de Lignocelulosa: Aplicaciones Tecnológicas y Medioambientales" (grupo MICRODEG). Recientemente ha cambiado su nombre a "Aplicaciones Microbianas para la Economía Circular y el Valor Añadido" (MICRO4+VALUE), que refleja mejor las líneas de investigación que aborda en la actualidad. A lo largo de estos años se han establecido los mecanismos básicos implicados en la degradación de lignocelulosa por actinobacterias del género *Streptomyces*, habiéndose aislado y caracterizado los sistemas enzimáticos degradadores de dos de sus polímeros mayoritarios (lignina y hemicelulosas). Entre estas enzimas se han caracterizado bioquímica y genéticamente xilanasas y lacasas, cuyo potencial biotecnológico y medioambiental se ha puesto de manifiesto en distintas áreas de importancia industrial. Así, se ha demostrado su utilidad para la producción de pastas de celulosa y papel (biopasteo y bioblanqueo) así como para resolver problemas de contaminación ambiental derivados de las industria textil y petroquímica y derivados de actividades antropogénicas (presencia de contaminantes emergentes en aguas).

Figura 1. *Esquema de trabajo del Grupo MICRO4+VALUE.*

En la actualidad, el grupo continúa desarrollando investigación básica, centrada principalmente en la elucidación de la acción de las lacasas de *Streptomyces* sobre la lignina, e investigación aplicada, considerando la posibilidad de reutilizar residuos agrícolas y ligninas funcionalizadas para obtener productos de alto valor añadido.

En relación con los aspectos básicos de nuestra investigación, los últimos estudios que hemos llevado a cabo con la lacasa SilA de *Streptomyces ipomoeae* CECT 3341 nos han permitido elucidar su función biológica, además de demostrar por primera vez, la implicación de las lacasas en la degradación de la lignina por actinobacterias (Arias *et al*., 2016; Blánquez *et al.,* 2017).

Recientemente en colaboración con la Dra. Eugenio y el Dr. Ibarra del CIFOR-INIA, estudios comparativos de la acción de las lacasas de *Myceliophthora* y de *Streptomyces* sobre lignina kraft utilizando Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (NMR), nos han permitido comprobar que ambos tipos de enzimas oxidan la lignina fenólica, lo que lleva a la escisión de los enlaces entre las unidades de la lignina y, en consecuencia, a la despolimerización de este polímero. Simultáneamente, los radicales fenoxilo formados por la acción de las lacasas sobre las unidades fenólicas, experimentan un acoplamiento radical-radical a través de fenil éter-carbono y enlaces carbono-carbono, lo que resulta en nuevas estructuras condensadas y en polimerización (García-Fuentevilla *et al.,* 2023; Ibarra *et al.,* 2023).

En el aspecto aplicado, nuestro interés por proporcionar valor añadido a las enzimas bacterianas, nos ha llevado a estudiar la utilidad de la lacasa SilA de *S. ipomoeae* para degradar diversos contaminantes emergentes, tales como antibacterianos de tipo fluoroquinolona, como modelo representativo de PPCPs (Pharmaceuticals and Personal Care Products) y por su abundancia en aguas continentales. Los resultados del análisis cromatográfico (UHPLC-DAD) y de la evaluación de la toxicidad de los productos de degradación obtenidos tras la aplicación del sistema lacasa mediador (LMS) constituido por SilA y acetosiringona, pusieron de manifiesto la eficacia de esta enzima como herramienta de descontaminación de este tipo de fármacos (Blánquez *et al.,* 2016). Además, se evaluó el potencial del LMS constituido por la lacasa SilA y distintos mediadores (acetosiringona, siringaldehído y siringato de metilo), para la degradación de tintes textiles de gran diversidad estructural. Los resultados pusieron de manifiesto que tras el empleo del sistema SilA-siringato LMS se lograron niveles de degradación superiores al 90 % para los grupos de colorantes con estructuras azo, diazo e índigo (Blánquez *et al.*, 2018).

Recientemente, hemos abordado la utilidad de la lacasa SilA para la mejora del rendimiento de sacarificación de sustratos lignocelulósicos para la producción de bioetanol. Se ensayó la eficacia para la deslignificación y la sacarificación de paja de trigo pretratada mediante "steam explosión" de la lacasa bacteriana SilA frente a la lacasa fúngica de *Trametes villosa*. Los resultados obtenidos mostraron la mayor eficacia de SilA en la etapa de pre-sacarificación del sustrato, produciendo una mayor liberación de glucosa y xilosa (de la Torre *et al.,* 2023). Por último, también se ha comprobado la idoneidad de una mananasa de *S. ipomoeae* para mejorar la hidrólisis enzimática de madera blanda pretratada durante el proceso de producción de bioetanol. La adición de mananasa durante la hidrólisis enzimática del extracto dio lugar a un notable incremento de hexosas fermentables como glucosa y manosa (Eugenio *et al.,* 2023).

Como se ha comentado anteriormente, una de las principales líneas de investigación de nuestro grupo es dar valor añadido a ligninas de origen agroforestal y/o industrial, para la obtención biotecnológica de aditivos para piensos, plásticos biodegradables, adhesivos, oleogeles, bioespesantes, bioabsorbentes etc.

En un Proyecto MINECO coordinado con la Dra. Valencia de la Universidad de Huelva se desarrollaron nuevos agentes espesantes amigables con el medio ambiente obtenidos a partir de fracciones lignocelulósicas derivadas de residuos agrícolas fer-

mentados mediante SSF con *Streptomyces* y lignina kraft funcionalizada con SilA. A través de modelos multivariantes se establecieron las condiciones óptimas para cultivo en SSF y para funcionalización de lignina kraft mediante la SilA, lo que nos ha permitido seleccionar las mejores condiciones operativas para procesos biotecnológicos y poder así discriminar entre las variantes implicadas en el proceso (condiciones de cultivo y/o reacción, características físico-químicas y mecánicas del producto final, etc). Sobre la base de las condiciones óptimas estimadas por el modelo estadístico, se comprobó la viabilidad del paja de trigo y de cebada transformadas como espesante de oleogeles para la fabricación de grasas lubricantes. Además, se formularon oleogeles a partir de ligninas lignina kraft funcionalizada con la lacasa SilA, abriendo una nueva vía para la obtención de otros materiales de interés industrial y que cumplen a su vez, las demandas actuales de sostenibilidad y reducción del impacto ambiental. En ambos casos, los oleogeles estudiados mostraron una evolución de las características reologicas similar y, en algún caso, mejoradas respecto a las grasas lubricantes estándar con base de litio. El efecto positivo observado en estos oleogeles, les otorga características competitivas con los lubricantes comerciales, constituyendo una alternativa ventajosa a tener en cuenta para su aplicación industrial (Borrero-López *et al.,* 2018, Domínguez *et al.,* 2021; Blánquez *et al.,* 2022).

Por último, se comprobó la ecotoxicidad y la biodegradabilidad de estas grasas lubricantes formuladas con lignocelulosa en comparación con la grasa industrial comercial. El proceso de biodegradación de la grasa de base lignocelulósica fue significativamente superior al de la grasa comercial con espesante de litio. Además, los ensayos de ecotoxicidad mostraron que grasas con base lignocelulósica no suponen ningún riesgo para la biota del suelo, ya que no se observaron perturbaciones marcadas en el perfil filogenético bacteriano. Se demostó también un impacto fitotóxico nulo y solo ligeramente sobre *C. elegans*. Por lo tanto, estos resultados avalan el gran potencial del uso de lignocelulosa en la elaboración de oleogeles para reemplazar las grasas comerciales proporcionando un enfoque innovador para obtener biopolímeros mediante la mejora de residuos agrícolas y/o industriales sin impacto negativo en la ambiente. Ambos logros se ajustan bien a la creciente demanda social de protección ambiental tecnologías amigables y requisitos de economía circular (Fajardo *et al.,* 2022).

Actualmente, el grupo de investigación está desarrollando un nuevo proyecto cuyo objetivo es el desarrollo de películas nanocompuestas de materiales poliméricos (PLA, PLA+lignina) con propiedades funcionales y antibacterianas que garanticen la conservación y seguridad de los alimentos, y que sean medioambientalmente sostenibles.

Bibliografía

Arias ME, Blánquez A, Hernández M, Rodríguez J, Ball AS, González-Pérez JA, Jiménez-Morillo NT, y González-Vila, F.J. (2016). Role of a thermostable laccase produced by *Streptomyces ipomoeae* in the degradation of wheat straw lignin in solid state fermentation. *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 122: 202-208.

Blánquez A, Ball AS, González Pérez JA, Jiménez-Morillo NT, González-Vila F, Arias ME, y Hernández M. (2017). Laccase SilA from *Streptomyces ipomoeae* CECT 3341, a key enzyme for the solubilization of lignin from agricultural residues? *PLOS ONE*. Vol 12 no 10. *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187649*

García-Fuentevilla L, Domínguez G, Martín-Sampedro R, Hernández M, Arias ME, Santos JI, Ibarra D, y Eugenio ME. (2023). Enzyme-Catalyzed Polymerization of Kraft Lignin from *Eucalyptus globulus*: Comparison of Bacterial and Fungal Laccases Efficacy. *Polymers*, 15, 513. *https://doi.org/10.3390/polym15030513*

Ibarra D, García-Fuentevilla L, Domínguez G, Martín-Sampedro R, Hernández M., Arias. ME, Santos JI, y Eugenio ME. (2023). NMR Study on Laccase Polymerization of Kraft Lignin Using Different Enzymes Source. *Int. J. Mol. Sci.* 24: 2359. *https://doi.org/10.3390/ijms24032359*

Blánquez A, Guillén F, Rodríguez J, Arias ME y Hernández M. (2016). The degradation of two fluoroquinolone based antimicrobials by SilA, an alkaline laccase from *Streptomyces ipomoeae. World J. of Microbiol. Biotechnol.* 32: 52-59. *https://doi.org/10.1007/s11274-016-2032-5*

Blánquez A, Rodríguez J, Brissos V, Mendes S, Martins LO, Ball AS, Arias ME, y Hernández M. (2018). Decolorization and detoxification of textile dyes using a versatile *Streptomyces* laccase-natural mediator system *Saudi J. Biol. Sci.* 26(5): 913-920. *https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.05.020*

de la Torre M, Martín-Sampedro R, Fillat Ú, Eugenio ME, Blánquez A, Hernández M,. Arias M E y Ibarra D. (2017). Comparison of the efficiency of bacterial and fungal laccases in delignification and detoxification of steam-pretreated lignocellulosic biomass for bioethanol production. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol*. 44: 1561-1573.

Eugenio ME, Domínguez G, Molina-Guijarro JM, Hernández M, Arias, ME, y Ibarra D. (2023). Boosting enzymatic hydrolysis of steam-pretreated softwood by laccase and endo-β-mannanase enzymes from *Streptomyces ipomoeae* CECT 3341. *Wood Sci. Technol*. *https://doi.org/10.1007/s00226-023-01481-7*

Borrero-López AM, Blánquez A, Valencia C, Hernández M, Arias, ME, E.ugenio ME, Fillat Ú, y Franco, JM. (2018). Valorization of Soda Lignin from Wheat Straw Solid-State Fermentation: Production of Oleogels. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 6(4): 5198-5205. *https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b04846*

Blánquez A, Borrero-López AM, Domínguez G, Valencia C, Molina-Guijarro JM, Eugenio, ME, Ibarra D, y Hernández M. (2022). Solid-State Fermentation with *Streptomyces* as an Eco-friendly Route to Tune Lignin Properties and Its Use as a Binder in Adhesive Formulation *ACS Sustain. Chem. Eng.* 10: 10403-10416. *https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c03523*

Domínguez G, Blánquez A, Borrero-López AM, Valencia C, Eugenio ME, Arias ME, Rodríguez J, y Hernández M. 2021. Eco-friendly oleogels from functionalized kraft lignin with laccase SilA from *Streptomyces ipomoeae*: an opportunity to replace commercial lubricants. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 9: 4611−461. *https://dx.doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c00113*

Fajardo C, Blánquez A, Domínguez, G, Borrero-López AM, Valencia C, Hernández M, Arias ME y Rodríguez J. (2021). Assessment of Sustainability of Bio Treated Lignocellulose-Based Oleogels. *Polymers,* 13, 267. *https://doi.org/10.3390/polym13020267*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Grupo Ecología y Biotecnología Microbianas

PERE PICART FAIGET, MERCEDES BERLANGA HERRANZ

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona. Departamento de Sanidad, Salud y Medio Ambiente, Sección Microbiología.

perepicart@ub.edu | mberlanga@ub.edu

El grupo de ecología y biotecnología microbianas de la unidad de microbiología de la facultad de farmacia está formado actualmente por dos investigadores principales, el Dr. Pere Picart y la Dra. Mercedes Berlanga, que se formaron y continúan desarrollando las líneas de investigación de grupos previamente consolidados. El Dr. Picart proviene del grupo de biotecnología microbiana fundado en los años 90 por los doctores Javier Pastor y Pilar Díaz en la Facultad de Biología (recientemente jubilados). Por su parte, la Dra. Berlanga se ha formado y en la actualidad continúa colaborando con el Dr. Ricard Guerrero, cuyo grupo se inició en la década de los 70 en la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Barcelona y luego se trasladó en 1988 a la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Los otros integrantes actuales del grupo son Arnau Blasco, técnico contratado a través de un proyecto del Ministerio de Ciencia y Tecnología, el estudiante de doctorado industrial Jordi Ferrando y la estudiante de máster Pilar Marcos.

En la naturaleza, las bacterias rara vez crecen como cultivos axénicos y de forma planctónica (libres en un medio líquido). Más bien, predominan como comunidades sésiles que se desarrollan formando biofilms sobre superficies inertes o mucosas como las del tracto gastrointestinal humano y de otros animales. Los consorcios microbianos en ambientes naturales suelen ser estables básicamente porque la co-evolución de los miembros constituyentes afecta a sus interacciones, que son la base de la funcionalidad de las comunidades microbianas en un determinado hábitat. Nuestros principales retos serían identificar las poblaciones bacterianas clave que influyen en la coexistencia estable de microorganismos que comparten un mismo hábitat, como los tapetes microbianos del delta del Ebro, los biofilms complejos de las lagunas endorreicas salinas del desierto de los Monegros y/o lagunas alcalinas de Coca, Segovia. Además, pretendemos diseñar microcosmos con poblaciones microbianas definidas para estudiar en detalle las interacciones entre ellas, cómo responden a perturbaciones y su capacidad de recuperación o resiliencia. Estos ambientes naturales son también una importante fuente de microorganismos con actividades enzimáticas o que producen compuestos bioactivos de potencial interés industrial y biotecnológico. Por ello, otro de nuestros retos es mejorar los métodos de cultivo axénico de las poblaciones bacterianas de estos hábitats para facilitar su estudio. Para alcanzar estos objetivos, combinaremos aproximaciones moleculares de metagenómica con técnicas clásicas de microbiología para obtener una comprensión integral de la estructura y funciones de estos consorcios microbianos complejos. El uso de diferentes enfoques experimentales nos permitirá elucidar tanto los mecanismos ecológicos que determinan la composición de las comunidades bacterianas, como explotar su potencial biotecnológico mediante el aislamiento dirigido de cepas de interés. Recientemente, los estudios realizados en los tapetes microbianos de la Camarga (delta del Ródano) han revelado una gran diversidad y complejidad de las comunidades microbianas en los tapetes, con más de 30 phyla bacterianos, en los que se ha comprobado que la comunidad muestra una función homeostática para adaptarse a fluctuaciones ambientales estacionales, manteniendo su estratificación característica. Análisis bioinformáticos han permitido la identificación de rutas metabólicas como la fijación de carbono (vía Wood-Ljungdahl), nitrificación en capas superiores y desnitrificación en las capas profundas, así como la detección de señales de estrés oxidativo, osmótico y por nutrientes, especialmente en la capa superficial. En conjunto, estos estudios aportan un conocimiento integral sobre la estructura, composición, interacciones y funciones ecológicas de las comunidades microbianas en los tapetes de la Camarga (1, 2).

En el campo de la biotecnología, nuestro reto científico consiste en la modificación de microorganismos (bacterias y levaduras) para producir de forma recombinante todo tipo de enzimas degradadores de lignocelulosa (celulasas, amilasas, xilanasas, etc), biocompuestos activos y otros biopolímeros (nanocelulosa, polihidroxibutirato, etc), de una forma sostenible, mediante el uso de sustratos baratos y residuos agrícolas, y en condiciones respetuosas para el medio ambiente. Con este objetivo, nuestro grupo de investigación ha adoptado una estrategia basada en el sistema CRISPR-Cas9, mediante el cual, se puede realizar cualquier modificación en el genoma de la cepa recombinante a mejorar, evitando el uso de antibióticos, cuya restricción es imperativa debido a la aparición de las bacterias multirresistentes, y utilizando promotores autoinducibles, así abaratando los costes derivados del uso de inductores como el IPTG o la xilosa.

En uno de los proyectos más recientes, se ha querido optimizar y maximizar la producción de un pigmento amarillo (carotenoide), puesto que se ha observado un papel relevante de éste en estimular el sistema inmune y una potente acción antioxidante. La producción de carotenoides en la actualidad está dominada por síntesis química (bajo condiciones muy agresivas) y su extracción a partir de plantas (no sostenible y perjudicial para el medio ambiente). Nuestra alternativa se centra en la producción biotecnológica de este pigmento utilizando como huésped una cepa de *Bacillus subtilis*. Mediante el uso del sistema CRISPR-Cas9, se integraron varias copias de la ruta metabólica responsable de la producción de este pigmento en el genoma de la cepa bacteriana, bajo control de un promotor fuerte y constitutivo. A continuación, se realizó ingeniería metabólica para aumentar el flu-

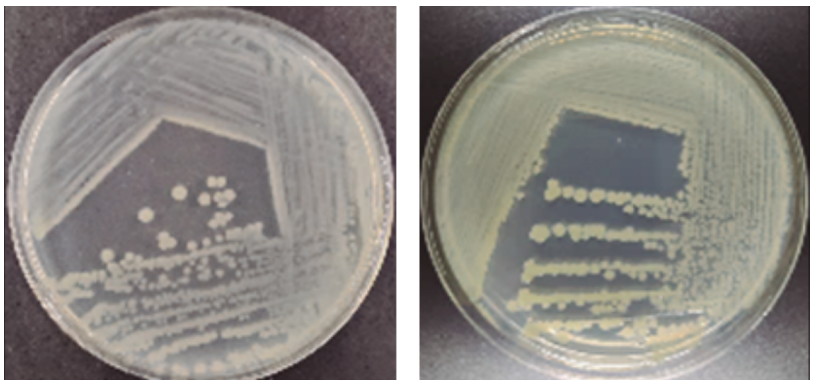


Figura 1. *Cepa parental y cepa recombinante expresando el carotenoide amarillo.*

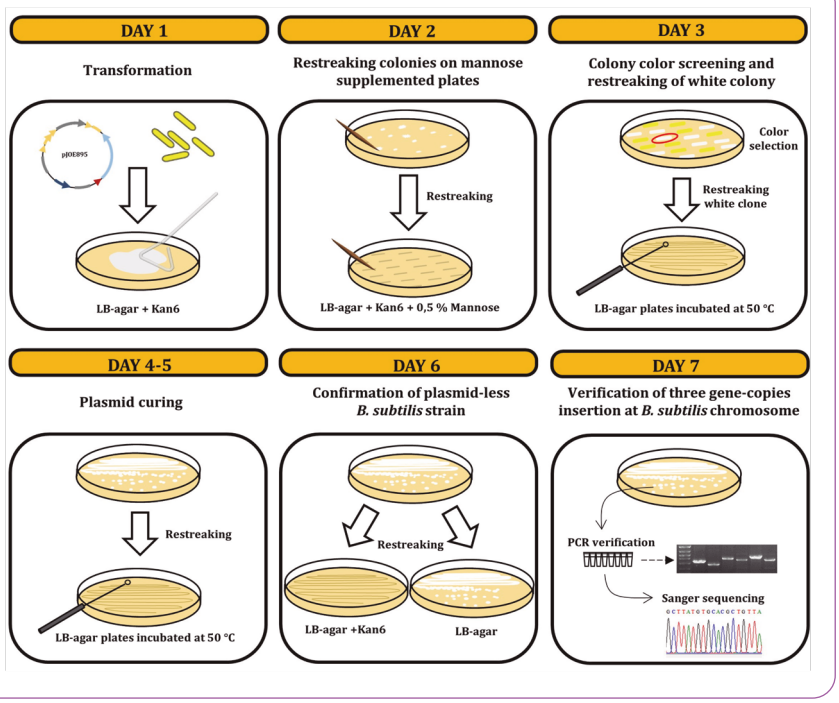


Figura 2. *Representación esquemática del sistema colorimétrico de* screening *para insertar múltiples copias de un gen de interés en el genoma de* B. subtilis *en un único paso.*

jo metabólico dirigido hacia la síntesis de los precursores responsables de la síntesis de dicho pigmento, y se suprimieron las vías complementarias que consumían dichos precursores. La combinación de todas estas modificaciones genéticas no sólo incrementó significativamente la producción del pigmento deseado, sino que nos permitió obtener una cepa bacteriana capaz de sintetizar el pigmento de forma endógena, sin antibióticos ni inductores, al cultivarla en el laboratorio (Filluelo *et al.,* 2023). En la **Figura 1** se observa la cepa parental de *B. subtilis* y la cepa final resultante de color amarillo. Actualmente, estrategias de optimización del medio de cultivo y de las condiciones fermentativas a nivel de biorreactor están siendo abordados para desarrollar un proceso viable económicamente.

En otro proyecto muy reciente, se utilizó la cepa productora de pigmento (color amarillo) para desarrollar por primera vez un método de screening (amarillo/blanco) que nos permitiera, en un solo paso, la inserción de hasta 3 copias de un gen de interés en el genoma de *B. subtilis* mediante la tecnología CRISPR-Cas9. De este modo, se pretende maximizar la expresión de cualquier enzima de interés de una forma sencilla y visual. La cepa parental amarilla presenta 3 copias de los genes *crtMN* que posibilitan la formación del pigmento amarillo. Tras su transformación con el vector CRISPR-Cas9, se posibilita la sustitución de las 3 copias del gen *crtMN* por nuestro gen de interés, tal que, las cepas en las que la edición genómica no ha funcionado o mantienen alguna copia del gen *crtMN* permanecen amarillas, mientras que los triples mutantes (con tres copias de nuestro gen de interés bajo un promotor constitutivo) pasan a color blanco, facilitando la identificación de los clones recombinantes positivos (**Figura 2**). Este sistema se testó para la producción recombinante de una amilasa, obteniéndose elevados muy valores de producción al aumentar el número de copias del gen deseado. De este modo, la nueva metodología desarrollada permite la obtención de cepas de *B. subtilis* libres de plásmidos y de marcadores de selección, estables y sobreproductoras del enzima de interés en tan solo siete días, demostrando el gran potencial que la implementación de esta tecnología puede traer en el ámbito de la biotecnología (Ferrando *et al.,* 2023). Dicha tecnología está siendo testada actualmente para la producción de celulasas, y para la obtención de bioplásticos (PHB).

Bibliografía

Berlanga M, Palau M, Guerrero R (2022) Community homeostasis of coastal microbial mats from the Camargue during winter (cold) and summer (hot) seasons. Ecosphere 13:e3922.

Berlanga M, Picart P, Blasco A, Benaiges-Fernandez R, Guerrero R, Butturini A, Urmeneta J. Elucidating biodiversity and potential functionality of biofilm-sediments biotope in La Muerte lagoon, Monegros desert, Spain: An integrative study comparison with water column biotope (submitted)

Ferrando J, Filluelo O, Zeigler DR, Picart P. Barriers to simultaneous multilocus integration in *Bacillus subtilis* tumble down: development of a straightforward screening method for the colorimetric detection of one-step multiple gene insertion using the CRISPR-Cas9 system. Microb Cell Fact. 2023 Jan 31;22(1):21.

Filluelo O, Ferrando J, Picart P. Metabolic engineering of *Bacillus subtilis* toward the efficient and stable production of C_{30}-carotenoids. AMB Express. 2023 Apr 29;13(1):38.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

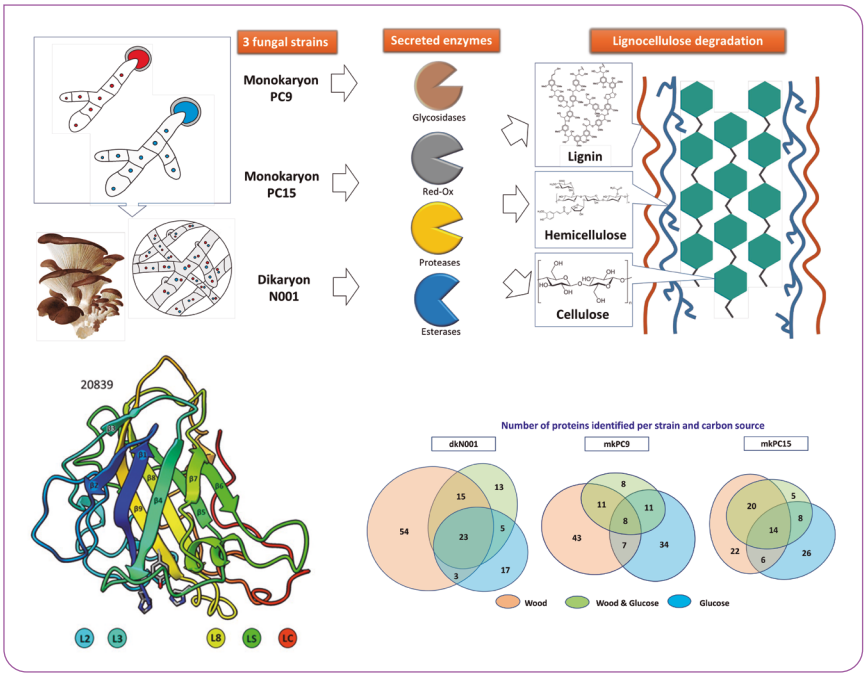
Historia del Grupo de Genética, Genómica y Microbiología de la Universidad Pública de Navarra

LUCÍA RAMÍREZ NASTO, ANTONIO G. PISABARRO, JOSÉ OGUIZA TOMÉ, GÚMER PÉREZ GARRIDO Y MIRIAM OSÉS-RUIZ

Instituto de Investigación Multidisciplinar en Biología Aplicada (IMAB), Universidad Pública de Navarra (UPNA).

gpisabarro@unavarra.es

El Grupo de Investigación Genética, Genómica y Microbiología (GENMIC) de la Universidad Pública de Navarra (UPNA) se formó en la década de los 90 poco después de la fundación de la universidad. Su origen viene de combinación de las trayectorias de sus dos fundadores: Lucia Ramírez Nasto (actualmente catedrática de Mejora Vegetal) procedente del mundo de la genética y la biología molecular de plantas y Gerardo Pisabarro procedente del campo de la bacteriología. En el momento actual, el personal de plantilla del grupo incluye, además de los citados, un Profesor Titular de Universidad (José Oguiza Tomé), una Profesora Contratada Doctor (Gúmer Pérez) y tres estudiantes de doctorado. Además, el grupo mantiene desde hace años una colaboración estrecha con un grupo del Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Universidad de Navarra liderado por María Isabel Calvo Martínez.



Nuestro grupo trabaja en la identificación y caracterización de proteínas fúngicas con interés aplicado. Un modelo de trabajo es el de las enzimas producidas por Pleurotus ostreatus *para degradar lignocelulosa. La producción de estas enzimas depende de la condición monocarióticа o dicarióticas del hongo y de las características del medio de cultivo. Por otra parte, la gran riqueza en transposones de esta especie aporta variabilidad enzimática que estudiamos utilizando aproximaciones de predicción de estructura y de análisis funcional.*

En aquel momento, la UPNA estaba impartiendo sus primeros cursos de la titulación de Ingeniero Agrónomo, de Ingeniería Técnica Agrícola y la diplomatura en Enfermería y, en ese contexto, fue necesario poner en marcha una línea de investigación que pudiera consolidarse en un entorno en el que debía echar a andar no solo el grupo de investigación en sí, sino toda la universidad. Eran tiempos de crear una línea y crear una universidad.

Físicamente, el grupo se localizó en el Departamento de Producción Agraria de la Escuela Técnica superior de Ingenieros Agrónomos (ahora todas estas unidades administrativas y docentes han sido modificadas) lo que contribuyó a orientar la línea de investigación en sus inicios. Un día se puso en contacto con nosotros una empresa que necesitaba un sistema de identificación y protección de sus variedades de champiñón (*Agaricus bisporus*) y de seta ostra (*Pleurotus ostreatus*) frente a competidores. A partir de ese encargo, que pudo ser resuelto con facilidad usando los sistemas de marcadores moleculares que había en la época, se inició nuestra trayectoria en biología molecular, genética y genómica de hongos basidiomicetos cultivados industrialmente.

Para diseñar procesos de mejora de cepas cultivadas de hongos comestibles fue necesario, en primer momento, disponer de un modelo de trabajo que fuera accesible a las técnicas genéticas clásicas. La elección fue la seta ostra porque su sistema reproductivo permite hacer fácilmente cruzamientos dirigido, su ciclo biológico es corto y simple y puede completarse en el laboratorio en menos de un mes.

Las primeras etapas del trabajo de la línea se dirigieron a la determinación de los factores genéticos que controlan el sistema de apareamiento en este hongo: un sistema bifactorial tetrapolar. Esto significa que el apareamiento de dos micelios haploides (monocarióticos porque en cada una de las células hay un único núcleo) está controlado por dos loci no ligados en los que se debe conseguir la heterocigosis para que se pueda producir el apareamiento como resultado del cual se genera un micelio dicariótico (los dos núcleos de los micelios monocarióticos compatibles apareados no se fusionan, sino que se mantienen separados en las células durante el crecimiento vegetativo).

El ciclo de vida dicariótico ofrece una gran oportunidad para la investigación de varios problemas básicos de la organización genética de este sistema biológico. En primer lugar, la construcción de mapas genéticos de ligamiento es posible porque se puede conocer el genotipo de los monocariontes parentales y el de los descendientes, todos ellos haploides, con rapidez usando marcadores moleculares. Eso nos permitió construir mapas de ligamiento de caracteres cualitativos (marcadores moleculares y genes) y cuantitativos, estos últimos de vital importancia para realizar procesos de selección y mejora genética de variedades de setas comestibles comercializables. Fueron años de una gran actividad en los que pasaron por el grupo GENMIC un gran número de estudiantes de trabajos y proyectos Fin de Carrera, algunos de los cuales han seguido después una labor de investigación en universidades y centros de investigación españoles y extranjeros.

A principio de la década de los 2000 el proyecto de construcción del primer borrador del genoma humano estaba completándose. La disponibilidad de grandes equipos de secuenciación permitió abordar otros proyectos de secuenciación y el grupo GENMIC entró en contacto con uno de los grandes centros de secuenciación: el *Joint Genome Institute* (JGI) del Departamento de Energía en la Universidad de California. Nuestro grupo propuso y lideró el proyecto de secuenciación de *P. ostreatus* en un consorcio que incluyó varios grupos españoles y de otros países.

El JGI dedicaba su esfuerzo principal al estudio de microorganismos que jugaran un papel importante en el ciclo global del carbono o que pudieran ser utilizados en procesos de transformación de material vegetal para la producción de biocombustibles. Las polémicas sobre el uso de cereales y tubérculos comestibles para la producción de bioalcohol impulsaron la búsqueda de fuentes alternativas, siendo la madera y los residuos vegetales la elección. La lignocelulosa vegetal es, de forma global, el mayor depósito de carbono biológico en la tierra. Sin embargo, la deconstrucción de la lignina y el ataque de la celulosa de la madera es una tarea que muy pocos organismos pueden hacer. *P. ostreatus* es uno de ellos: pertenece al grupo de hongos que se denomina *de podredumbre blanca* porque degradan la lignina sin consumir masivamene la celulosa que puede ser utilizada, posteriormente, como substrato para la fermentación.

En este contexto se inició una colaboración de nuestro grupo con el JGI que dura hasta la actualidad y que nos ha llevado a participar en la coordinación de varios proyectos de secuenciación de especies fúngicas y de entornos naturales forestales contribuyendo a la construcción de la gran base de datos accesible *on line* en el portal Mycocosm del JGI.

Al disponer de la secuencia genómica de *P. ostreatus* y de los estudios transcriptómicos que pudieron ir haciéndose de manera más masiva durante la década de 2010-2020 se plantearon nuevas cuestiones de trabajo entre las que destacaron el estudio de las variaciones epigenéticas y su efecto sobre la producción y, especialmente, el estudio de la estabilidad del genoma de estos hongos identificando y mapeando los elementos transponibles de diversas familias presentes en su genoma. Especialmente relevante en este campo, fue la identificación de una nueva familia de transposones diferente de la de los elementos clásicos de tipo I y II: familias de helitrones capaces de modificar el genoma alterando patrones de expresión génica y modificando la posición genómica de otros genes que capturan en su transposición.

Una cuestión constante en el trabajo del grupo GENMIC ha sido el de determinar las bases genéticas y moleculares causantes de diferencias en la velocidad de colonización del substrato de cultivo: de la velocidad de crecimiento del hongo, lo que es de gran importancia a la hora de establecer cultivos industriales. El estudio de los elementos que influyen en este parámetro nos ha llevado a investigar el papel de la oxidasa alternativa (*AOX*), una enzima de la cadena respiratoria que desacopla parcialmente el transporte de electrones de la producción de ATP, cuya expresión varía de forma muy significativa en cepas de crecimiento rápido y lento. Los hongos basidiomicetos crecen en sus ambientes naturales en condiciones de microareobiosis lo que causa la necesidad de tener sistemas de respuesta y protección frente a compuestos oxidantes generados en la respiración y en los procesos de ataque oxidativos de los substratos (la lignocelulosa, por ejemplo).

De forma paralela, nuestro grupo ha estado trabajando en la detección, identificación y producción de enzimas y proteínas producidas (hidrofobinas, LPMOs y lipoxigenasas) y de compuestos naturales (antioxidantes) producidos por basidiomicetos, tanto cultivados como silvestres.

En resumen, nuestro grupo acumula treinta años de trabajo en la genética y genómica de basidiomicetos destinados a la producción industrial de alimentos, primero, y a la detección y producción de proteínas y de compuestos naturales bioactivos procedentes de hongos del bosque.

Recientemente, se ha incorporado al grupo una nueva línea de trabajo asociada de hongos filamentosos fitopatogenos que lidera la investigadora del Programa Ramón y Cajal Miriam Osés-Ruiz y centrada en el estudio de los mecanismos moleculares usados por el hongo *Magnaporthe oryzae* para causar la infección denominada quemado del arroz (Rice Blast disease) y poder diseñar estrategias de control contra la enfermedad que causa. Anualmente este hongo es capaz de destruir más del 30% de la producción de arroz mundial, lo que equivale a cantidades de arroz para alimentar a más de 60 millones de personas en el mundo. Además, *M. oryzae* infecta cultivos de cereales como trigo (*Tritticum aestivum*), cebada (*Hordeum vulgare*), raigrás (*Lolium multiflorum*), centeno (*Secale cereale*), triticale (x Triticosecale Wittmack) y avena (*Avena sativa*).

Para infectar, *M. oryzae* desarrolla una célula especializada llamada apresorio capaz de romper la cutícula de la planta y penetrar en las células causando las lesiones. La formación del apresorio es fundamental para la infección y la interrupción de su formación ya sea química o genéticamente, hace imposible la infección.

En esta línea el laboratorio trabaja en tres áreas para identificar nuevos genes diana y mecanismos de infección que permitan el diseño fungicidas y soluciones alternativas que sean respetuosas con el medio ambiente: i) Regulación transcripcional jerárquica, para determinar cascadas transcripcionales de regulación relacionadas con la infección; ii) Regulación del ciclo celular mitótico y daño al DNA celular, donde queremos elucidar los mecanismos celulares asociados a la mitosis y el daño al DNA para entender la conexión entre la morfogénesis e infección; iii) heterogeneidad celular, donde queremos entender los mecanismos que llevan a que se genere heterogeneidad transcripcional en las células del hongo. De esta forma contribuimos a garantizar la seguridad alimentaria a nivel mundial.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

r*Citrus*BBC: una fuente de posibles probióticos para el cultivo de cítricos

SOLAZ-RODENAS L. Y PEÑALVER R.

Centro de Protección Vegetal y Biotecnología del Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias (IVIA), Moncada, Valencia.

penalver_ram@gva.es

Miembros del grupo de Biotecnología de Bacterias de la Rizosfera del IVIA, Valencia.

El equipo de Biotecnología de Bacterias de la Rizosfera del IVIA tiene como objetivo principal la selección de bacterias beneficiosas que sirvan de base para el desarrollo de nuevos bioproductos para la industria agroalimentaria y citrícola. Para ello, desarrolla dos líneas de investigación; (i) Una línea de investigación básica encaminada a determinar las bases genéticas y genómicas de la interacción beneficiosa *Rhizobium rhizogenes* (antes *Agrobacterium radiobacter*) K84-planta, como modelo de bacteria altamente adaptada a la vida en la rizosfera; (ii) y otra línea de investigación dirigida al aprovechamiento biotecnológico de los microbiomas de plantas. Más concretamente, esta línea pretende desvelar, analizar y explotar la microbiota de cítricos; y para ello, previamente hemos generado una colección de potenciales bacterias beneficiosas para los cítricos (r*Citrus*BBC) como recurso para la búsqueda de posibles nuevos bioproductos para este cultivo.

Los microorganismos mutualistas presentes en las comunidades asociadas a las raíces proporcionan una fuente potencial de beneficios para las plantas, incluyendo promoción del crecimiento, nutrición y protección frente a estreses bióticos y abióticos (Berendsen *et al*., 2012). La industria citrícola necesita nuevos bioproductos para superar los retos de impacto ambiental y sostenibilidad del siglo XXI, y el análisis y aprovechamiento de los microbiomas de plantas puede ayudar a seleccionar bacterias potencialmente beneficiosos para el huésped que puedan servir de base para el desarrollo de nuevos probióticos para la agricultura (Lebeis 2014; Fox 2015; Sessitsch y Mitter, 2015).

Con este objetivo, se estudiaron los microbiomas rizosféricos de cítricos para seleccionar bacterias potencialmente beneficiosss para el huésped. Brevemente, se seleccionó un "microbioma bacteriano nuclear" seleccionando 544 unidades taxonómicas operativas (OTUs) compartidas entre todas las plantas de dos genotipos de portainjertos de cítricos cultivados en el mismo suelo durante más de 20 años (Penyalver *et al.,* 2022). Paralelamente, se aislaron 1188 bacterias de las mismas rizosferas mediante un enfoque de culturómica aplicando siete condiciones de cultivo diferenciales. Posteriormente, se secuenciaron las dos hebras de ADN del gen 16S rRNA de 482 aislados representativos. Para la inclusión de un aislado en esta colección, se comparó la secuencia de ARNr 16S de cada aislado con la secuencia de ARNr 16S de referencia de las OTUs centrales seleccionadas asignadas al mismo género. Un total de 147 aislados se asociaron estrechamente (>98% de similitud) con 25 de los OTUs seleccionados, generando así una colección de bacterias rizosféricas potencialmente beneficiosas para el cultivo de los cítricos (Lebeis 2014; Penyalver *et al*., 2022).

Las 147 bacterias presentes en la colección r*Citrus*BBC pertenecen a 51 especies de 17 géneros (*https://hdl.handle.net/20.500.11939/8723*). La búsqueda bibliográfica en Web of Science indica que otros aislados de la mayoría de las especies presentes en r*Citrus*BBC muestran actividad promotora del crecimiento de las plantas (PGPR) en otros cultivos. Además, la búsqueda sistemática de genes implicados en estas actividades PGPR indica que están también presentes en la mayoría de los genomas disponibles de las mismas especies presentes en nuestra colección de cítricos, mostrando así el potencial de r*Citrus*BBC como una fuente para obtener nuevos probióticos agrícolas para el cultivo de los cítricos (Solaz-Rodenas y Penyalver, 2023). A pesar del número limitado de bioproductos bacterianos comercializados que se utilizan en la agricultura, nuestra colección de bacterias está dominada por géneros que ya están disponibles comercialmente como probióticos vegetales o que han sido probados experimentalmente en otros cultivos, como *Arthrobacter*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Rhizobium/Agrobacterium*, *Erwinia/Pantoea* y *Flavobacterium* (*https://hdl.handle.net/20.500.11939/8723*).

Para el desarrollo de un nuevo bioproducto para la agricultura, después de esta primera fase de bioprospección, vendría la fase de exploración en futuros proyectos del posible beneficio de estas bacterias mediante su inoculación en plantas.

Referencias relacionadas

Berendsen RL, Pieterse CMJ y Bakker PAHM. (2012). The rhizosphere microbiome and plant health. Trends Plant Sci 17:478-86. DOI: *https://doi.org/10.1016/j.tplants.2012.04.001*

Fox J. (2015). Agricultural probiotics enter spotlight. Nat Biotech 33:122. DOI: *https://doi.org/10.1038/nbt0215-122*

Lebeis SL. (2014) The potential for give and take in plant-microbiome relationships. Front Plant Sci 5:article 287. *https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00287*

Penyalver R, Roesch LFW, Piquer-Salcedo JE, Forner-Giner MA y Alguacil MM. (2022) From the bacterial citrus microbiome to the selection of potentially host-beneficial microbes. New Biotech 70:116-128. *https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.06.002*

Sessitsch A y Mitter B. (2015). 21st century agriculture: integration of plant microbiomes for improved crop production and food security. Microb Biotech 8:32-3. DOI: *https://doi.org/10.1111/1751-7915.12180*

Solaz-Rodenas L. y Penyalver, R. (2023). r*Citrus*BBC: a bacterial resource to mine for new agricultural probiotics for citrus. Microbiology Resource Announcements 12:1-7. *https://doi.org/10.1128/MRA.00408-23*

IX Congreso Nacional de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana

Queridos compañeros y amigos:

En nombre del Comité Organizador es para mí un placer invitaros al IX Congreso Nacional de Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana (CMIBM'24). Tras el éxito de la pasada edición celebrada en Valencia, nos complace acoger este evento en Madrid los días 10 a 12 de junio de 2024. El congreso tendrá lugar en la Facultad de Ciencias Físicas de la Universidad Complutense de Madrid.

Texto: Francisco Javier Ruiz
Presidente del Comité Organizador

fjruiz@cib.csic.es

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Producción de metabolitos secundarios en *Streptomyces:* regulación, estudio y mejora de cepas productoras

RAMÓN I SANTAMARÍA* SÁNCHEZ, CAROLINA RIASCOS CUERO, JAVIER GARCÍA MARTÍN, MARÍA LORENZO SÁNCHEZ, RAMIRO MORÁN CACHO, EVA LÓPEZ DELGADO, MARGARITA DÍAZ MARTÍNEZ*

Instituto de Biología Funcional y Genómica. CSIC/USAL. Salamanca.

santa@usal.es | mardi@usal

Componentes del grupo. *De izquierda a derecha: Javier García Martín, Ramiro Morán Cacho, María Lorenzo Sánchez, Eva López Delgado, Ramón I Santamaría Sánchez, Margarita Díaz Martínez, Carolina Riascos Cuero.*

El grupo de investigación "Regulación génica en *Streptomyces*" del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG) de Salamanca está liderado por Ramón I. Santamaría (Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas - CSIC) y Margarita Díaz (Profesora Titular de la Universidad de Salamanca - USAL). A lo largo de los últimos años, se ha centrado en contribuir a desentrañar parte de la compleja red de regulación de la producción de antibióticos en bacterias del género *Streptomyces*. Además, el grupo ha aislado gran número de *Streptomyces* a partir de hábitats muy diversos los cuales tienen elevado potencial frente a hongos fitopatógenos.

El concepto de "Una salud" ("One Health") integra la salud conjunta de personas, plantas, animales y ecosistemas, considerándolo todo como una unidad. Por lo tanto, se necesita la colaboración de diferentes estrategias para abordar este problema. Una de estas áreas es el aislamiento de nuevas moléculas con actividad antibiótica y/o antifúngica para luchar contra las multirresistencias de diferentes microorganismos patógenos que están en alza y que están suponiendo un grave problema en la actualidad. En este contexto, las bacterias del género *Streptomyces* juegan un papel muy importante debido a su alta capacidad para producir moléculas bioactivas. Además, la secuenciación de los genomas de múltiples especies ha demostrado que existen gran cantidad de agrupaciones génicas (BCGs) que no se expresan actualmente cuando se realizan cultivos puros en condiciones de laboratorio o industriales. Se denominan BCGs crípticos.

Una estrategia para activar la expresión de estas agrupaciones crípticas produc-

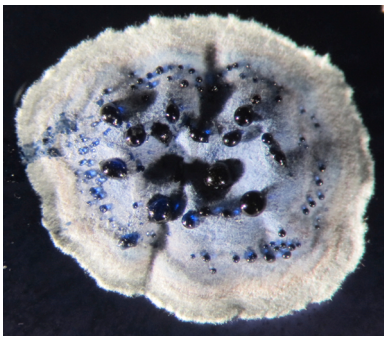


Figura 1. *Producción del antibiótico actinorrodina (gotas azules en la foto) por una colonia de S. coelicolor.*

Figura 2. *Efecto de inhibición de tres cepas de* Streptomyces *(tacos en la foto) sobre un hongo fitopatógeno sembrado en el centro de la placa.*

toras de antibióticos o antifúngicos, así como de mejorar la producción de compuestos que sí se conocen y producen, pero con poca eficiencia, es modular su red de regulación. Por lo tanto, es crucial comprender la fisiología de esta bacteria y descifrar sus mecanismos de regulación a nivel molecular lo que permitirá su manipulación y aplicación en diversos campos.

Teniendo en cuenta este objetivo y empleando *Streptomyces coelicolor* como modelo, el grupo de investigación ha demostrado el papel de diferentes reguladores globales en la producción de antibióticos; como son los Sistemas de Dos Componentes (*T*wo *C*omponent *S*ystems - TCSs) (Rodríguez *et al.*, 2013; Sánchez de la Nieta *et al.*, 2022) y los sistemas XRE/DUF397 (Riascos *et al.*, 2023). De este modo ha establecido la red de regulación de algunos reguladores positivos (que activan la producción), como AbrC (Rico *et al.*, 2014a; Rodríguez *et al.*, 2015), Aor1 (Antoraz *et al.*, 2017) y Scr1/Scr2 (Santamaría *et al.*, 2018); así como reguladores negativos que disminuyen la producción de antibióticos, como AbrA (Rico *et al.*, 2014b) y AbrB (Antoraz, 2018; Sánchez de la Nieta *et al.*, 2020) mediante estudios transcriptómicos. Además, busca la aplicación biotecnológica orientada a la producción de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana sobreexpresando genes reguladores positivos en diferentes especies de *Streptomyces* (Rico *et al.*, 2014a; Becerril *et al.*, 2018), y generando nuevos hospedadores de producción heteróloga eliminando los reguladores negativos (Antoraz, 2018).

En la actualidad, uno de los objetivos de nuestra investigación es ampliar el conocimiento en relación con la red de señalización de los TCSs. Los sistemas de dos componentes (TCSs) compuestos por una histidina quinasa sensora (HK) y un regulador de respuesta (RR) constituyen el sistema de transducción de señales predominante en los organismos procariotas. Dentro de la cascada de señalización, la etapa más problemática de cara a su análisis es precisamente la inicial, la activación de la histidina quinasa. La identificación de los estímulos que activan los TCSs y modulan sus cascadas de señalización es uno de los mayores obstáculos en el estudio de estos sistemas de regulación. De los casi 100 TCS presentes en el genoma de *Streptomyces coelicolor*, tan solo se ha conseguido determinar de forma precisa la señal de activación en dos de ellos: VanR/S (Koteva *et al.*, 2010) y GluK/R (Li *et al.*, 2017).

En el grupo se ha diseñado y construido una plataforma denominada HKASP (*His*tidine *K*inase *A*ctivating *S*ignal *P*latform) para determinar *in vivo* las señales y estímulos que activan a las histidina quinasas en *Streptomyces* (Sánchez de la Nieta, 2022). Esta plataforma se basa en la construcción de HK quiméricas (qHK) que permitirá identificar las señales activadoras de los sistemas TCSs implicados en la producción de antibióticos y modular la expresión de los reguladores y activarlos o reprimirlos atendiendo a si son reguladores positivos o negativos.

Otro de sus objetivos es seguir estudiando la red de regulación de los TCSs. En este sentido, estamos trabajando en identificar las quinasas implicadas en la activación de un Regulador de Respuesta huérfano muy importante en la producción de antibióticos, Aor1 (Antoraz *et al.*, 2017); y también se trabaja en analizar cuál es el papel directo o indirecto de algunas de las dianas que se han encontrado a través de los estudios transcriptómicos. Entre estas dianas se encuentra una bacterioferritina codificada por el gen *SCO2113,* por lo que se está analizando la relación de este gen con la disponibilidad de hierro, la producción de antibióticos y el metabolismo general.

De modo complementario, el grupo explora la capacidad de varias nuevas cepas de *Streptomyces* seleccionadas por producir compuestos activos tanto frente a las bacterias "ESKAPE-like" (similares a las responsables de muchas de las resistencias a antibióticos), así como contra hongos fitopatógenos que afectan a nuestra agricultura. Ya se han aislado varias cepas interesantes y se está obteniendo la secuencia de sus genomas, analizando

las moléculas bioactivas producidas, y su potencial para producir nuevos metabolitos secundarios.

El objetivo final es identificar nuevas moléculas bioactivas y contribuir al conocimiento en el campo de la regulación de la producción de antibióticos, mediante una aproximación dual que combina la investigación en el campo de la regulación de la producción de antibióticos (descifrando las señales y elementos implicados) con el aislamiento y estudio de nuevas cepas productoras de Productos Naturales (NPs) novedosos. A medio plazo, los resultados esperados se podrían aplicar con fines biotecnológicos, tanto en salud humana como agrícola teniendo un papel importante en la lucha contra uno de los problemas emergentes a nivel mundial como son las resistencias a antibióticos y antifúngicos.

Adicionalmente, el grupo está muy implicado en divulgación. Así, desde el año 2017, participamos en el programa MicroMundo-SWI en Salamanca y en otras múltiples actividades como la noche de los investigadores, la semana de la ciencia, las visitas guiadas a nuestro Instituto, exposiciones de fotografías, etc. Todas estas actividades permiten llegar al público general y dar a conocer la labor de los científicos en esta área de la microbiología.

Bibliografía

Antoraz, S. (2018) Mejora genética de cepas de *Streptomyces coelicolor* para la producción de metabolitos secundarios mediante el estudio de su regulación por sistemas de dos componentes. In: University of Salamanca. Spain, p. Doctoral Thesis. *https://digital.csic.es/handle/10261/183634*

Antoraz, S., Rico, S., Rodríguez, H., Sevillano, L., Alzate, J.F., Santamaría, R.I. *et al.* (2017) The Orphan Response Regulator Aor1 Is a New Relevant Piece in the Complex Puzzle of *Streptomyces coelicolor* Antibiotic Regulatory Network. *Front Microbiol* 8: 2444. doi: *https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02444*

Becerril, A., Álvarez, S., Braña, A.F., Rico, S., Díaz, M., Santamaría, R.I. *et al.* (2018) Uncovering production of specialized metabolites by *Streptomyces argillaceus*: Activation of cryptic biosynthesis gene clusters using nutritional and genetic approaches. *PLoS One* 13: e0198145. *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198145*

Koteva, K., Hong, H.J., Wang, X.D., Nazi, I., Hughes, D., Naldrett, M.J. *et al.* (2010) A vancomycin photoprobe identifies the histidine kinase VanSsc as a vancomycin receptor. *Nat Chem Biol* 6: 327-329. *https://doi.org/10.1038/nchembio.350*

Li, L., Jiang, W., and Lu, Y. (2017) A Novel Two-Component System, GluR-GluK, Involved in Glutamate Sensing and Uptake in *Streptomyces coelicolor*. *J Bacteriol* 199. *https://doi.org/10.1128/JB.00097-17*

Riascos, C., Martínez-Carrasco, A., Díaz, M., and Santamaría, R.I. (2023) Role of fourteen XRE-DUF397 pairs from *Streptomyces coelicolor* as regulators of antibiotic production and differentiation. New players in a complex regulatory network. *Front Microbiol* 14: 1217350. *https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1217350*

Rico, S., Santamaría, R.I., Yepes, A., Rodríguez, H., Laing, E., Bucca, G. *et al.* (2014a) Deciphering the Regulon of *Streptomyces coelicolor* AbrC3, a Positive Response Regulator of Antibiotic Production. *Applied and Environmental Microbiology* 80: 2417-2428. doi: *https://doi.org/10.1128/AEM.03378-13*

Rico, S., Yepes, A., Rodríguez, H., Santamaría, J., Antoraz, S., Krause, E.M. *et al.* (2014b) Regulation of the AbrA1/A2 two-component system in *Streptomyces coelicolor* and the potential of its deletion strain as a heterologous host for antibiotic production. *PloS one* 9: e109844. *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109844*

Rodríguez, H., Rico, S., Díaz, M., and Santamaría, R.I. (2013) Two-component systems in *Streptomyces*: key regulators of antibiotic complex pathways. *Microbial cell factories* 12: 127. doi: *https://doi.org/10.1186/1475-2859-12-127*

Rodríguez, H., Rico, S., Yepes, A., Franco-Echevarría, E., Antoraz, S., Santamaría, R.I. *et al.* (2015) The two kinases, AbrC1 and AbrC2, of the atypical two-component system AbrC are needed to regulate antibiotic production and differentiation in *Streptomyces coelicolor*. *Frontiers in microbiology* 6: 450. doi: *https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00450*

Sánchez de la Nieta, R. (2022) Sistemas de dos componentes de *Streptomyces coelicolor*, pilares en la producción de antibióticos. In: University of Salamanca. Spain, Doctoral Thesis. *https://digital.csic.es/handle/10261/306195*

Sánchez de la Nieta, R., Santamaría, R.I., and Díaz, M. (2022) Two-Component Systems of *Streptomyces coelicolor*: An Intricate Network to Be Unraveled. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 15085. *https://doi.org/10.3390/ijms232315085*

Sánchez de la Nieta, R., Antoraz, S., Alzate, J.F., Santamaría, R.I., and Díaz, M. (2020) Antibiotic Production and Antibiotic Resistance: The Two Sides of AbrB1/B2, a Two-Component System of *Streptomyces coelicolor*. *Front Microbiol* 11: 587750. *https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.587750*

Santamaría, R.I., Sevillano, L., Martín, J., Genilloud, O., González, I., and Díaz, M. (2018) The XRE-DUF397 Protein Pair, Scr1 and Scr2, Acts as a Strong Positive Regulator of Antibiotic Production in *Streptomyces*. *Frontiers in Microbiology* 9. *https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02791*

Microbiología Marina Industrial y Química de Productos Naturales

RUBÉN ÁLVAREZ ÁLVAREZ[1], MIGUEL FERNÁNDEZ MEDARDE[2]

[1]Responsable de Producción. Biomar Microbial Technologies.
[2]Responsable de Desarrollo de Negocio. Biomar Microbial Technologies.

R.alvarez@biomarmt.com | m.fernandez@biomarmt.com

https://biomarmt.com/produccion/

Equipo de Biomar Microbial Technologies.

Biomar Microbial Technologies es una compañía biotecnológica, fundada en 1996, especializada en Microbiología Marina y Química de Productos Naturales. Desde nuestras instalaciones en el Parque Tecnológico de León descubrimos, desarrollamos y producimos nuevos compuestos y productos de interés industrial que aporten soluciones eficaces, sostenibles e innovadores para la industria y la salud.

Nuestra actividad se basa en la diversidad única de nuestras colecciones, tecnología puntera y un equipo humano experto y comprometido de 43 personas, de las cuales un 23% son doctores, que hacen crecer cada día el *know-how* de Biomar MT.

Colaboramos con algunas de las empresas líderes de diferentes sectores y hemos desarrollado más de 40 patentes.

Nuestras colecciones

Convencidos de la riqueza inexplorada de mares y océanos, hemos realizado **más de 200 bioprospecciones alrededor del mundo** recolectando microorganismos de los ecosistemas más diversos para garantizar la diversidad genética y química de nuestras colecciones. Todas nuestras expediciones cumplen el Convenio de Diversidad Biológica y el Protocolo de Nagoya.

La colección contiene **más de 75.000 cepas**, incluyendo microorganismos como actinomicetos, hongos, cianobacterias y microalgas. A partir de estas cepas hemos generado nuestras colecciones de extractos y nuestra librería de **más de 1.280 compuestos puros**.

Principales localizaciones de las bioprospecciones marinas de Biomar MT.

Debido al origen de nuestras colecciones tenemos **un nivel de novedad** muy estable, superior al **20%,** considerando tanto los compuestos que nadie ha descubierto antes como las variaciones de compuestos ya descritos.

El proceso

En **la fase de fermentación** los medios y parámetros que utilizamos están diseñados por nuestros especialistas a partir de la experiencia adquirida a través de los años y las decenas de miles de microorganismos con los que hemos trabajado. En una fase inicial los medios se diseñan para fomentar la presencia de la mayor variedad posible de metabolitos, en fases posteriores, sin embargo, el objetivo suele ser optimizar la obtención de un metabolito concreto, para lo cual nuestros expertos diseñarán y ajustarán nuevos medios y condiciones de fermentación específicas.

El siguiente paso será generar **extractos** de los caldos de fermentación y **separar e identificar los compuestos presentes** en el mismo apoyándonos en técnicas como HPLC, cromatografía líquida, espectrometría de masas de alta resolución, ToF o la Resonancia Magnética Nuclear.

Actividad

Nuestro objetivo es identificar los extractos y compuestos eficaces para una determinada aplicación industrial, diseñando los ensayos que sean necesarios para verificar su actividad y su seguridad.

Nuestra actividad combina, por una parte, un **servicio de I+D, de descubrimiento**, **servicios técnicos y analíticos**, y por otra parte la **producción**, en la que una vez localizado el compuesto activo optimizamos su producción a una escala preindustrial, asegurándonos de que el equipo de investigación o empresa a la que prestamos servicio recibe un producto de alta calidad y un proceso robusto, directamente escalable a niveles de distribución masiva.

El hecho de poder desarrollar **internamente desde las bioprospecciones hasta el producto final** nos permite acompañar al equipo de investigación o empresa durante todo el proceso de desarrollo de un producto.

Nuestros proyectos actualmente se centran en los sectores ***agrotech***, con candidatos avanzados biocidas y bioestimulantes y en el ámbito **salud** con resultados muy prometedores *in vivo* en modelo de ictus.

Además, algunos de los compuestos que aislamos pasan a formar parte de una selección de **compuestos disponibles para venta**, que distribuimos directamente y también a través de distribuidores especializados de carácter internacional. También suministramos bajo demanda con tiempos de respuesta breves y gran flexibilidad gracias a nuestra capacidad de producción interna.

Producción

Coincidiendo con nuestro 25 aniversario inauguramos una **nueva planta de producción multiproducto** con capacidad de

Sala 1 de fermentación. Planta Piloto de Biomar MT.

fermentación de **hasta 3 m³**, y ampliable a dos líneas, para producción con **calidad de grado farmacéutico**.

Nuestras **instalaciones** de Producción incluyen área de fermentación, sala ATEX, sala blanca, sala de dispensación, almacenes específicos y laboratorios de control de calidad microbiológica y fisicoquímica.

La planta ofrece extensas posibilidades, desde prueba de concepto y desarrollo de procesos, a escalado o producción adaptada a las necesidades del proyecto, desde la fermentación a la extracción y purificación de producto en nuestras salas de *downstream*.

En Biomar MT nos ocupamos de escalar cada proyecto con seguridad y cuidando su **rentabilidad de manera realista**, identificando posibles factores limitantes y cuellos de botella. para que des el salto a la producción de mercado con solidez. El resultado es un proceso optimizado, y consistente.

Durante 27 años trabajando con un amplio rango de microorganismos y más de 15 años de experiencia en producción industrial por fermentación hemos podido completar cientos de procesos para diferentes aplicaciones y con niveles de partida muy diversos. Estamos especializados en ese **salto desde la producción de laboratorio a procesos industriales** con un **amplio rango de tipos de microorganismos** desde bacterias, actinomicetos u hongos hasta levaduras, **y de productos** que abarcan desde biomasa a proteínas y moléculas pequeñas.

Hemos implementado una extensa cantidad de técnicas para lograr una alta flexibilidad, como preparaciones sólidas, micro y ultrafiltración, homogeneización, cristalización, extracción con solventes y cromatografía, entre otras.

Si algo hemos aprendido a lo largo de nuestra experiencia es que por impecable que sea el desarrollo siempre serán necesarios varios pasos de optimización antes de llevar un proyecto a volumen industrial. Con nuestra Planta Piloto ayudamos a las empresas e instituciones a reducir los costes de la transición a gran escala. Como dijo el químico belga Baekeland: “Cometa los errores en una escala pequeña y obtenga las ganancias en una escala grande”.

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Libros

MANUEL SÁNCHEZ ANGULO
Dpto. Producción Vegetal y Microbiología. Universidad Miguel Hernández.
m.sanchez@umh.es

Título: ¿Estamos solos?

Autor: Carlos Briones

Editorial: Crítica

Fecha Publicación: 2020

ISBN: 978-84-9199-221-9

555 pp.

En la historia de la ciencia hay muchos ejemplos de disciplinas científicas que nacen gracias a un determinado avance tecnológico que permite la observación de un fenómeno natural no descrito anteriormente. Por ejemplo, la microbiología no nació hasta que Leeuwenhoek fabricó una lente de aumento que le permitió observar a los microbios. No es que no hubiera microbios antes, es que simplemente no podían ser observados. Pero con la astrobiología pasa una cosa realmente curiosa. Es una disciplina que existe a pesar de que uno de sus sujetos principales de estudio, la vida extraterrestre, aún no ha sido observado. Y todos los avances y desarrollos tecnológicos que se han generado en dicho campo han sido fruto de los intentos por contestar a la pregunta que sirve de título al último libro de Carlos Briones.

Es el propio Carlos quien nos explica cómo está estructurado su libro en el primer capítulo, titulado muy acertadamente "Preparativos del viaje". Y lo cierto es que los siguientes cinco capítulos nos prepara a conciencia, porque realiza un recorrido detallado por el marco conceptual de la astrobiología, la biología molecular básica, la respuesta actual a la pregunta ¿qué es la vida?, la evolución biológica, los extremófilos, el concepto de habitabilidad no sólo aplicado a la Tierra, sino también en el resto del universo, y la tecnología aeroespacial actual que nos permite estudiar esos mundos lejanos y evitar que podamos contaminarlos con la vida terrestre.

Todo ese bagaje es necesario porque a partir del séptimo capítulo es cuando comenzamos a viajar por el Cosmos y por supuesto la primera parada es Marte. El mismo Carlos nos dice que es el capítulo más largo ya que es donde más esfuerzos hemos dedicado a explorar la posibilidad de que allí haya vida (o la haya habido en el pasado). La descripción de las capacidades de las diferentes sondas y vehículos que han viajado hasta el Planeta Rojo o que recorren su superficie es sobresaliente. Desde allí saltamos a las lunas de Júpiter y los satélites de Saturno, los siguientes candidatos en la lista de posibles lugares donde pueda haber vida ya que algunos de ellos tienen agua líquida. Luego visitamos Mercurio, Venus, y los asteroides, como sitios en los que seguramente no hay condiciones adecuadas para la habitabilidad, pero cuyo estudio nos da claves para entender cómo puede evolucionar un sistema planetario y permitir la aparición de la vida (quien sabe, a lo mejor el asteroide (462078)Carlosbriones contiene alguna de esas claves). Algo similar ocurre con Urano y los confines del sistema solar, los lugares más alejados que han sido alcanzados por sondas fabricadas por los seres humanos.

Es en el penúltimo capítulo cuando dejamos el sistema solar y miramos a las estrellas y a los planetas extrasolares que acompañan a muchas de ellas. Aún no tenemos la capacidad tecnológica ni siquiera para enviar una sonda a la estrella más cercana, así que casi todo lo que conocemos de esos lugares lejanos debe de ser inferido a partir de diversas observaciones astronómicas realizadas con los telescopios más avanzados, sobre todo los telescopios espaciales. Pero al menos la exoplanetología sí que puede observar a su objeto de estudio. Me pareció uno

de los capítulos más interesantes, quizás porque es realmente sorprendente que podamos conocer tanto de algo tan lejano, y que incluso podamos especular con la habitabilidad de los miles de exoplanetas que ya han sido descubiertos.

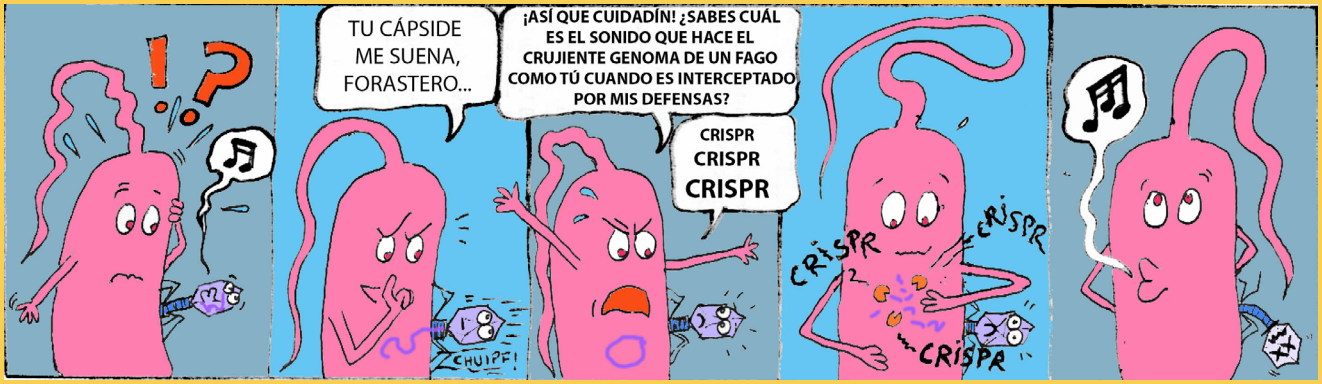
Y llegamos al último capítulo. Aunque no sabemos aún si puede haber vida en alguna parte de nuestro sistema solar, sí que podemos afirmar tajantemente que sólo en el planeta Tierra hay vida inteligente (aunque a veces uno puede dudarlo). Porque aunque aún no hayamos observado vida extraterrestre, todo parece indicar que seguramente exista en algún lugar del Cosmos, ya que la vida cumple con las leyes de la física y la química. El llamado "principio de mediocridad" nos explica que no hay unas "reglas especiales" para la biología. Ahora, que esa vida sea inteligente ya es otro cantar. Porque el problema es que, si existe esa vida inteligente, quizás esté demasiado lejos para que podamos interactuar con ella. O quizás es que la vida inteligente sí sea una rareza en el universo. En todo caso, la paradoja de Fermi parece que aún no ha sido resuelta.

Para mí, lo que hace destacar al libro ¿Estamos solos? sobre otras obras de divulgación dedicadas a la misma temática es que hay una correcta mezcla entre ciencia y arte. No solo es que cada capítulo se inicie con una cita literaria adecuada al tema a tratar. Como un moderno hombre renacentista, Carlos ha salpimentado su texto de diversas referencias pictóricas, literarias o cinematográficas. Por ejemplo, en el capítulo dedicado a Júpiter se nos cuenta que el pintor Ludovico Cardi decidió pintar a la Inmaculada Concepción sobre una luna con cráteres, tal y como la había descrito Galileo. Otra de las cosas que más me ha gustado es que cada capítulo del libro acaba con una pequeña "charla de café" con algún científico que ha estado involucrado en la investigación o en los avances descritos en ese capítulo. Muy acertadamente, la última charla correspondiente a la del capítulo sobre la existencia de vida inteligente, se realiza con un filósofo.

Esta obra requiere una lectura sosegada ya que Carlos nos lleva de excursión por las fronteras del conocimiento en toda su literalidad, desde los átomos a las estrellas más lejanas. Un camino largo, rico en experiencias y en conocimiento.

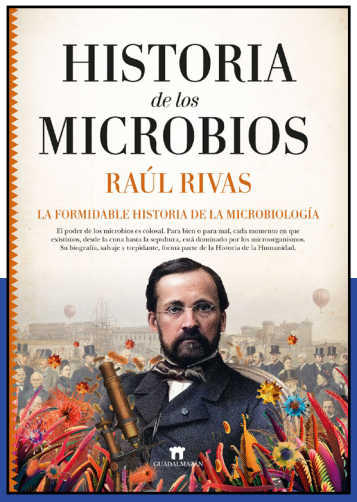
Coliloquio

—Víctor J. Cid—



Libros

MANUEL SÁNCHEZ ANGULO
Dpto. Producción Vegetal y Microbiología. Universidad Miguel Hernández.
m.sanchez@umh.es



Título: Historia de los microbios

Autor: Raúl Rivas

Editorial: Guadalmazán

Fecha Publicación: 2023

ISBN: 978-84-17547-99-8

511 pp.

Raúl Rivas nos vuelve a traer un libro lleno de curiosos relatos microbianos, aunque esta vez los ha ordenado siguiendo un criterio cronológico. Comenzando con la llamada "gran oxidación" de la era Paleoproterozoica y terminando con el brote de la viruela del simio del año 2022, a través de 39 capítulos viajamos por diferentes escenarios en los que los microorganismos han tenido un papel decisivo en el desarrollo de la Historia con mayúsculas.

Creo que el estilo literario de Raúl es muy dinámico y eso hace que la lectura del libro sea muy ágil y entretenida. Eso le permite que el relato de cada capítulo sea un entramado que puede llevarte del pasado a la actualidad, o en sentido contrario. Por ejemplo, el capítulo 7 está dedicado a la peste antonina que acaeció en el año 165 y comienza con la historia del poeta italiano Giacomo Leopardi que padeció de espondilitis anquilosante, falleciendo en 1837. De allí nos lleva al descubrimiento de los virus bacteriofagos Rómulo y Remo que pueden ser usados como herramientas terapéuticas frente a la bacteria *Staphylococcus aureus*. Y con ello llegamos a la Roma de Marco Aurelio y la aparición de una epidemia que conocemos como peste antonina y que actualmente se cree que pudo ser un brote de viruela, una enfermedad actualmente erradicada gracias a la vacunación. Dicha epidemia debilitó enormemente al Imperio Romano y abrió las puertas a las invasiones por parte de los pueblos germánicos.

Al tratarse de un libro dedicado a la influencia de los microbios en los eventos más importantes de la historia muchos de los capítulos están dedicados a las enfermedades infecciosas. En ocasiones las enfermedades generan grandes cambios sociales y económicos como es el caso de la peste antonina, pero en otras lo que ocurre es que los seres humanos consiguen vencer a la enfermedad gracias al avance científico y eso permite otro tipo de cambio social. Uno de los ejemplos más evidentes de esto último es el caso de la construcción del canal de Panamá (capítulo 26), una gesta de la ingeniería que fue posible gracias a que primero se pudo derrotar al paludismo. Aunque pocos, también hay algunos capítulos dedicados a los hitos históricos causados por los microbios no patógenos, como por ejemplo la levadura que nos permite tener pan, cerveza y vino; o los extremófilos gracias a los cuales se desarrolló la PCR y las herramientas de diagnóstico molecular.

Como en sus anteriores obras el libro contiene numerosas imágenes que nos ayudan a situarnos en el momento histórico. Y todos los capítulos vienen acompañados de una breve lista bibliográfica para ampliar los conocimientos de los más curiosos. Me habría gustado que esta vez la editorial hubiera incluido un índice de términos y nombres al final del libro, porque creo que puede ser muy útil para usarlo como material docente (a mí me encanta contar estas historias en clase) y un índice te facilita enormemente la tarea. Por ejemplo, la tuberculosis aparece en el capítulo 22 que está dedicado a Robert Koch, en el capítulo 28 dedicado a la Primera Guerra Mundial en referencia al escritor Juan Ramón Jiménez y en el capítulo 30 sobre la gripe española y referenciada al pintor Edvard Munch. Ahora mismo tengo la lectura reciente y me acuerdo de dónde encontrar esas historias, pero seguramente con el pasar del tiempo recordaré que dicha enfermedad aparece en el capítulo de Koch y quizás me olvide de dónde están las otras dos historias.

Ameno y explicativo, no se puede pedir más.

Emergence of an auxin sensing domain in plant-associated bacteria

JOSÉ A. GAVIRA[a], MIRIAM RICO-JIMÉNEZ[b], ÁLVARO ORTEGA[c], NATALIA V. PETUKHOVA[d], DMITRII S. BUG[c], ALBERT CASTELLVÍ[e], YURI B. POROZOV[f], IGOR B. ZHULIN[g], TINO KRELL[b], MIGUEL A. MATILLA[b]

[a]Laboratory of Crystallographic Studies, IACT (CSIC-UGR), Armilla, Spain.
[b]Department of Biotechnology and Environmental Protection, Estación Experimental del Zaidín, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Granada, Spain.
[c]Department of Biochemistry and Molecular Biology 'B' and Immunology, Faculty of Chemistry, University of Murcia, Regional Campus of International Excellence "Campus Mare Nostrum", Murcia, Spain.
[d]Bioinformatics Research Center, Pavlov First Saint Petersburg Medical State University, St. Petersburg, Russia.
[e]Molecular Biology Institute of Barcelona, CSIC, Barcelona, Spain.
[f]The Center of bio- and chemoinformatics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.
[g]Department of Microbiology, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA.

miguel.matilla@eez.csic.es

Las bacterias han desarrollado una amplia diversidad de sistemas de transducción de señales para adaptar su metabolismo y fisiología de manera eficiente a a los continuos cambios que existen en sus correspondientes nichos ecológicos y hospedadores. En general, las proteínas receptoras de estos sistemas presentan dominios de unión a ligandos (DUL) que les permiten la detección específica de moléculas señal; tanto internas como externas a la bacteria. Este reconocimiento representa el estímulo molecular que genera la consecuente respuesta celular. Por ejemplo, a través de cambios en la expresión génica o en los niveles intracelulares de segundos mensajeros.

Nuestros estudios previos permitieron determinar que la biosíntesis de "andrimid", un antibiótico activo frente a fitopatógenos bacterianos de relevancia agrícola como *Xanthomonas campestris*, *Agrobacterium tumefaciens* y *Dickeya solani*, está controlada en el agente de biocontrol rizosférico *Serratia plymuthica* por el regulador transcripcional AdmX (Fig. 1A). AdmX presenta un dominio N-terminal de unión a ADN y un DUL en su extremo C-terminal. La realización de escrutinios de alto rendimiento permitió identificar que el DUL de AdmX (AdmX-DUL) reconoce a las auxinas ácido indolacético (AIA) y ácido indolpirúvico (AIP) – fitohormonas claves para el desarrollo y crecimiento vegetal. Sin embargo, únicamente el AIA reguló la producción de "andrimid" (Fig. 1B); sugiriendo que la actividad de AdmX podría estar modulada por la acción de agonistas (como el AIA) y antagonistas (como el AIP). Investigaciones previas, incluyendo las de nuestro grupo de investigación en la Estación Experimental del Zaidín (EEZ-CSIC; Granada) han identificado varios sistemas de transducción de señales que están controlados por agonistas y antagonistas. Sin embargo, las características estructurales que determinan si un compuesto se comporta como agonista o antagonista se desconocen en gran medida. Para avanzar en este conocimiento, hemos resuelto la estructura tridimensional de AdmX-DUL en presencia de AIA y AIP (Fig. 1C). Además, se han analizado, desde una perspectiva multidisciplinar, los cambios conformacionales derivados del reconocimiento de ambas auxinas.

En primer lugar, se determinó que el AIA y el AIP compiten por su unión a AdmX-DUL. Además, se demostró que la unión de estas auxinas no altera el estado oligomérico de AdmX como tetrámero. Sin embargo, se estableció que los cambios conformacionales resultantes de la unión de AIA a AdmX-DUL se transmiten de manera diferencial al dominio de unión a ADN en comparación a cuando se reconoce AIP. La resolución de la estructura de AdmX-DUL en presencia de AIA y AIP permitió identificar el bolsillo de unión de auxinas (Fig. 1C), así como definir los aminoácidos que establecen las correspondientes interacciones con AIA y AIP. Aproximaciones basadas en dinámica molecular revelaron diferencias significativas en el modo de unión de AdmX-DUL a estas auxinas. Asimismo, la inspección de las correspondientes estructuras tridimensionales mostró evidentes cambios conformacionales en AdmX-DUL dependiendo de la auxina que presente unida. Por ejemplo, se encontró que la unión del AIP provoca un mayor grado de compactación de la estructura de AdmX-DUL.

Un análisis computacional permitió identificar ~1500 proteínas homólogas a AdmX. Sin embargo, únicamente el ~1% de estas proteínas, y codificadas en los genomas de fitobacterias pertenecientes a los géneros *Serratia*, *Pantoea* y *Erwinia*, presentaron los residuos aminoacídicos implicados en el reconocimiento de AIA y AIP. Asimismo, se demostró que proteínas homólogas carentes de estos residuos están privadas de la capacidad de reconocer auxinas. La realización de análisis filogenéticos, junto con el reducido número de homólogos de AdmX que presentan los residuos asociados al reconocimiento de auxinas (Fig. 1D), sugieren una historia evolutiva reciente de estos DULs; concretamente en enterobacterias asociadas a plantas.

En conclusión, los resultados derivados de este estudio apoyan que el reconocimiento de agonistas y antagonistas se dirime por pequeños cambios conformacionales en los correspondientes DULs; cambios que pueden transmitirse eficientemente al dominio de respuesta (ej. dominio de unión a ADN) para modular la respuesta final. Los DULs están sometidos a fuertes presiones selectivas y son dominios que evolucionan rápidamente. Nuestros datos concuerdan con un proceso evolutivo mediado por plantas que ha generado la aparición de proteínas receptoras que detectan específicamente auxinas. Se desconoce la función biológica del reconocimiento de antagonistas en bacterias, pero se ha sugerido que podrían funcionar como moléculas señal en la regulación de diversos procesos fisiológicos y metabólicos.

Este estudio, liderado por el Dr. Miguel A. Matilla, ha sido el fruto de una colaboración internacional entre investigadores de la Estación Experimental del Zaidín (CSIC, Granada), Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra (CSIC-UGR, Granada), la Universidad de Murcia, la Universidad Estatal de Ohio (Estados Unidos) y la Universidad Médica Estatal Pavlov de San Petersburgo (Rusia).

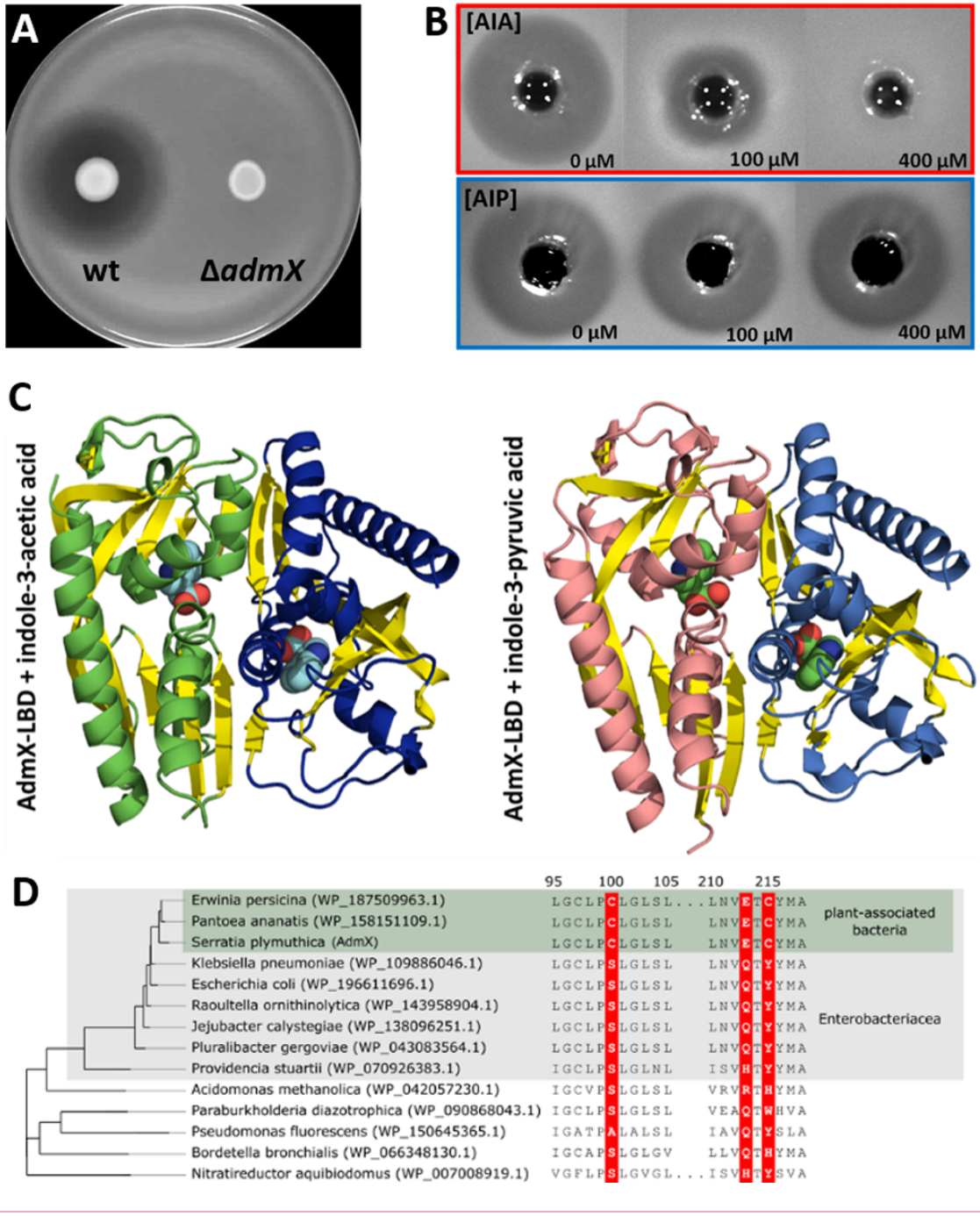


Figura 1. Papel del reconocimiento de auxinas por el regulador transcripcional AdmX en la modulación de la producción del antibiótico "andrimid" en el agente de biocontrol rizosférico *Serratia plymuthica*. A, *AdmX es un regulador positivo de la producción de "andrimid". Se muestran las actividades antibacterianas frente a* Bacillus subtilis *de la cepa silvestre* S. plymuthica *A153 y de un mutante deficiente en* admX. **B**, *Papel de las auxinas ácido indolacético (AIA) y ácido indolpirúvico (AIP) en la producción de "andrimid" en A153. Se representan las actividades antibacterianas frente a* B. subtilis *de sobrenadantes de la cepa parental* S. plymuthica *A153 crecida en ausencia y en presencia de distintas concentraciones de AIA y AIP.* **C**, *Estructura tridimensional del DUL de AdmX con AIA (imagen izquierda) y AIP (imagen derecha) unidos.* **D**, *Alineamiento de secuencia de distintas proteínas homólogas de AdmX. También se representa un árbol filogenético construido con el método "maximum likelihood". Los residuos C100 y C215, presentes en bacterias asociadas plantas, son clave para el reconocimiento de auxinas por AdmX.*

José A. Gavira*, Miriam Rico-Jiménez, Álvaro Ortega, Natalia V. Petukhova, Dmitrii S. Bug, Albert Castellví, Yuri B. Porozov, Igor B. Zhulin, Tino Krell, Miguel A. Matilla*. (2023) Emergence of an auxin sensing domain in plant-associated bacteria. *mBio*. 14: e0336322. *Corresponding authors.

Impact of mutagenesis and lateral gene transfer processes in bacterial susceptibility to phage in food biocontrol and phage therapy

JÚLIA LÓPEZ-PÉREZ[1], JENNIFER OTERO[1,2], MIQUEL SÁCHEZ-OSUNA[1], IVAN ERILL[3,4], PILAR CORTÉS[1]*, Y MONTSERRAT LLAGOSTERA[1]*

[1]Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain.
[2]SK8 Biotech, Parc Científic de Barcelona, Barcelona, Spain.
[3]Department of Biological Sciences, University of Maryland, Baltimore, MD, United States.
[4]Departament Enginyeria de la Informació i de les Comunicacions, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain.

mariapilar.cortes@uab.cat | montserrat.llagostera@uab.cat

La resistencia bacteriana a los antibióticos supone el mayor problema sanitario del siglo XXI y urge desarrollar nuevas estrategias para abordarlo de forma global desde una perspectiva One Health. La terapia fágica ha ido ganado especial relevancia ante esta preocupante realidad. No obstante, el uso de fagos en el control de patógenos puede generar la emergencia de variantes bacterianas resistentes a ellos al igual a lo que ha ocurrido con la emergencia de resistencia a antibióticos.

En el presente trabajo se ha estudiado la emergencia de resistencias y de mecanismos de defensa frente a un cóctel de tres bacteriófagos del patógeno *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Para ello, se han aislado y estudiado, mediante métodos de microbiología convencional, molecular y de bioinformática, variantes de *Salmonella* con susceptibilidad reducida a los fagos en cultivos de laboratorio de *Salmonella* infectados con fagos (LAB), en lonchas de jamón cocido contaminadas con *Salmonella* y tratadas con fagos, como modelo de seguridad alimentaria (FOOD), y en terapia fágica oral en pollos de engorde contaminados con *Salmonella* (TF). Los resultados obtenidos evidencian que la frecuencia de aislamiento de dichas variantes en LAB es mucho mayor que la encontrada en FOOD y en TF. Así, en LAB, el 92% de las variantes de *Salmonella* perdieron la susceptibilidad a los tres fagos 24 h después de la infección por fagos. En FOOD, un 4,3% de variantes fueron no susceptibles a al menos dos de los tres fagos después de 7 días a 4°C tras el tratamiento con fagos. En PT, el 9,7% y 3,3% de las variantes obtenidas del ciego de pollos de engorde no tratados y tratados, respectivamente, mostraron algún mecanismo de interferencia con el ciclo multiplicativo de alguno de los fagos.

Se ha demostrado que las causas de la emergencia de estas variantes son distintas en función del escenario. Así, en LAB y FOOD estas variantes son resistentes a fagos por mutaciones en los genes *rfc* y *rfaJ* implicados en la síntesis de los receptores fágicos. Sin embargo, no se han detectado variantes resistentes a fagos en TF, pero sí variantes que deben contener algún mecanismo de interferencia con el ciclo multiplicativo de los fagos. Dichos mecanismos deben estar codificados en plásmidos conjugativos presentes en la microbiota intestinal de los pollos. Así, se ha demostrado por primera vez que la adquisición de plásmidos por transferencia lateral puede tener mayor relevancia que la mutagénesis en la terapia fágica oral y también se ha constatado que la probabilidad de que ocurran estos eventos no afecta significativamente el éxito del biocontrol de alimentos y de la terapia fágica oral.

López-Pérez J, Otero J, Sánchez-Osuna M, Erill I, Cortés P, Llagostera M. Impact of mutagenesis and lateral gene transfer processes in bacterial susceptibility to phage in food biocontrol and phage therapy. Frontiers in Cellular and Infectious Microbiology. 2023. 13:1266685. doi: *https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1266685*

“Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y lo aprendo”

JOSÉ A. CARRASCO LÓPEZ, E. PAJUELO DOMÍNGUEZ E ID RODRÍGUEZ LLORENTE
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.
*jcarrascol@us.es

N.º 76 DICIEMBRE 2023

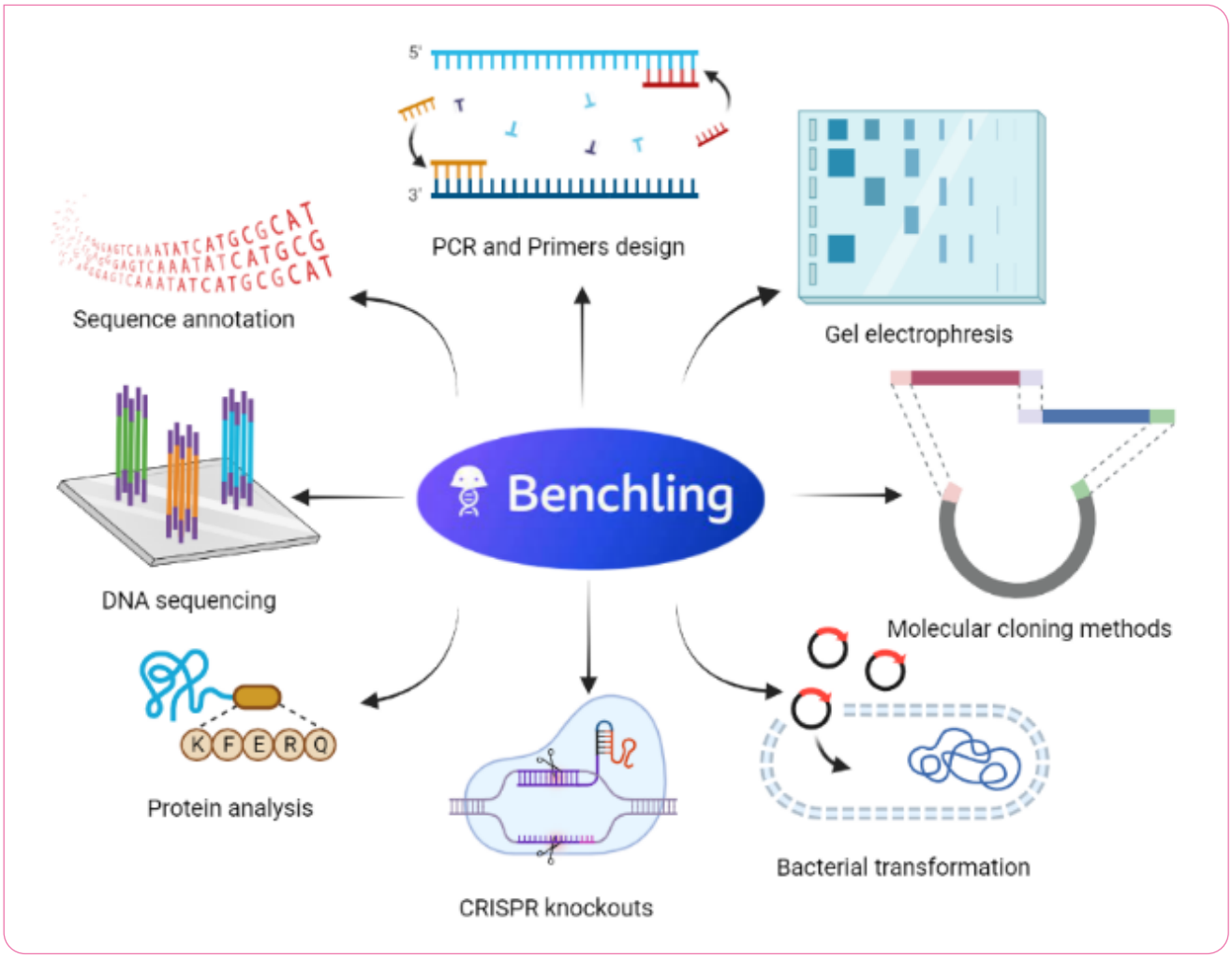


Figura 1. ***Actividades que pueden ser simuladas e implementadas como recursos educativos en la plataforma basada en la nube*** *Benchling. El proceso, que incluye desde la identificación de secuencias de ADN, diseño de cebadores, digestión in silico, CRISPR-Cas, clonación, hasta el análisis de proteínas codificadas por la secuencia clonada, puede ser simulado y registrado en esta plataforma, permitiendo la evaluación del progreso del trabajo realizado por parte de cada participante.* Figura creada en BioRender.com

Tras una época de cambios sin precedentes en la educación mundial, se han adoptado métodos de enseñanza a distancia y virtual, haciendo que las herramientas docentes evolucionen. Las crisis globales presentes y futuras requieren soluciones avanzadas, por lo que preparar a los estudiantes para carreras científicas y técnicas nunca ha sido más importante. Herramientas con pocos requerimientos y que ofrezcan soluciones sencillas son esenciales para que los profesores transmitan sus conocimientos y experiencia de forma efectiva. Nuestro trabajo docente implementa una plataforma virtual de Biología Molecular y Biotecnología (Benchling 2017) como una herramienta didáctica, centrando el aprendizaje del alumno en la resolución de problemas y la colaboración. La plataforma ayuda a emular el proceso científico sin estar en el laboratorio, permitiendo al alumno familiarizarse con cada paso de un experimento, desde el diseño hasta el análisis de los datos y la documentación del proceso en libros de protocolos electrónicos, proporcionando amplias oportunidades para el aprendizaje práctico y exploratorio (**Figura 1**).

Si bien las soluciones virtuales no sustituyen la experiencia práctica en el laboratorio, la familiaridad con el proceso experimental que aportan estas plataformas tiene beneficios clave que se extienden mucho más allá del aula. Los alumnos trabajan nuevas estrategias de aprendizaje para adquirir conocimientos y transversalmente trabajan otras habilidades como el pensamiento analítico e innovación, habilidad de resolver problemas complejos, uso de nuevas tecnologías e idiomas. Este tipo de enseñanza es muy relevante en el campo de la microbiología molecular, pero puede ser rápidamente adaptada a otras disciplinas como bioquímica, bioingeniera, bioinformática, o genética, por lo que el impacto educativo en la comunidad universitaria puede extenderse ampliamente.

La innovación docente en las asignaturas contribuye a incrementar el interés de los alumnos y fomenta su participación y seguimiento a lo largo del curso, minimizando el absentismo y el abandono a medida que avanza el mismo(de Vries and May 2019). El hecho de que estas actividades tengan un formato virtual colaborativo ejerce como reclamo para incrementar la participación en las mismas (Gouvea J 2022). De hecho, la simulación y diseño experimental en plataformas digitales se está consolidando definitivamente como una herramienta didáctica de gran impacto y amplias posibilidades (Buckholt MA. and Rulfs J, 2022). Esta aproximación docente permite que converjan un aumento del interés, la participación de los alumnos y la adquisición de competencias de modo más efectivo y colaborativo, alcanzando niveles de aprendizaje superiores en la escala de Bloom.

Referencias

Benchling Inc. Benchling [Biology Software]. Retrieved from *https://benchling.com* 2017.

Buckholt MA and Rulfs J (2022) Electronic Laboratory Notebook Use Supports Good Experimental Practice and Facilitates Data Sharing, Archiving and Analysis. In: Pelaez Nancy J and Gardner SO (ed). Trends in Teaching Experimentation in the Life Sciences: Putting Research into Practice to Drive Institutional Change [Internet]. Springer International Publishing, Cham, pp 415–40. Available from: *https://doi.org/10.1007/978-3-030-98592-9_19*

Gouvea J, Wagh A, Hayes R and Simon M (2022) Hybrid Labs: How Students Use Computer Models to Motivate and Make Meaning from Experiments. In: Pelaez Nancy J and Gardner SO (ed). Trends in Teaching Experimentation in the Life Sciences: Putting Research into Practice to Drive Institutional Change [Internet]. Springer International Publishing, Cham, pp 395–413. Available from: *https://doi.org/10.1007/978-3-030-98592-9_18*

de Vries LE, May M (2009) Virtual laboratory simulation in the education of laboratory technicians–motivation and study intensity. Biochem Mol Biol Education Edu 47(3):257-262. *https://doi.org/10.1002/bmb.21221*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Prediciendo la funcionalidad de ecosistemas vínicos a partir de la composición de su comunidad de levaduras

MIGUEL DE CELIS[1,2], JAVIER RUIZ[1]

[1]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología; Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
[2]Departamento de Suelo, Planta y Calidad Ambiental; Instituto de Ciencias Agrarias (ICA-CSIC), Madrid.

migueldc@ucm.es; javiru02@ucm.es

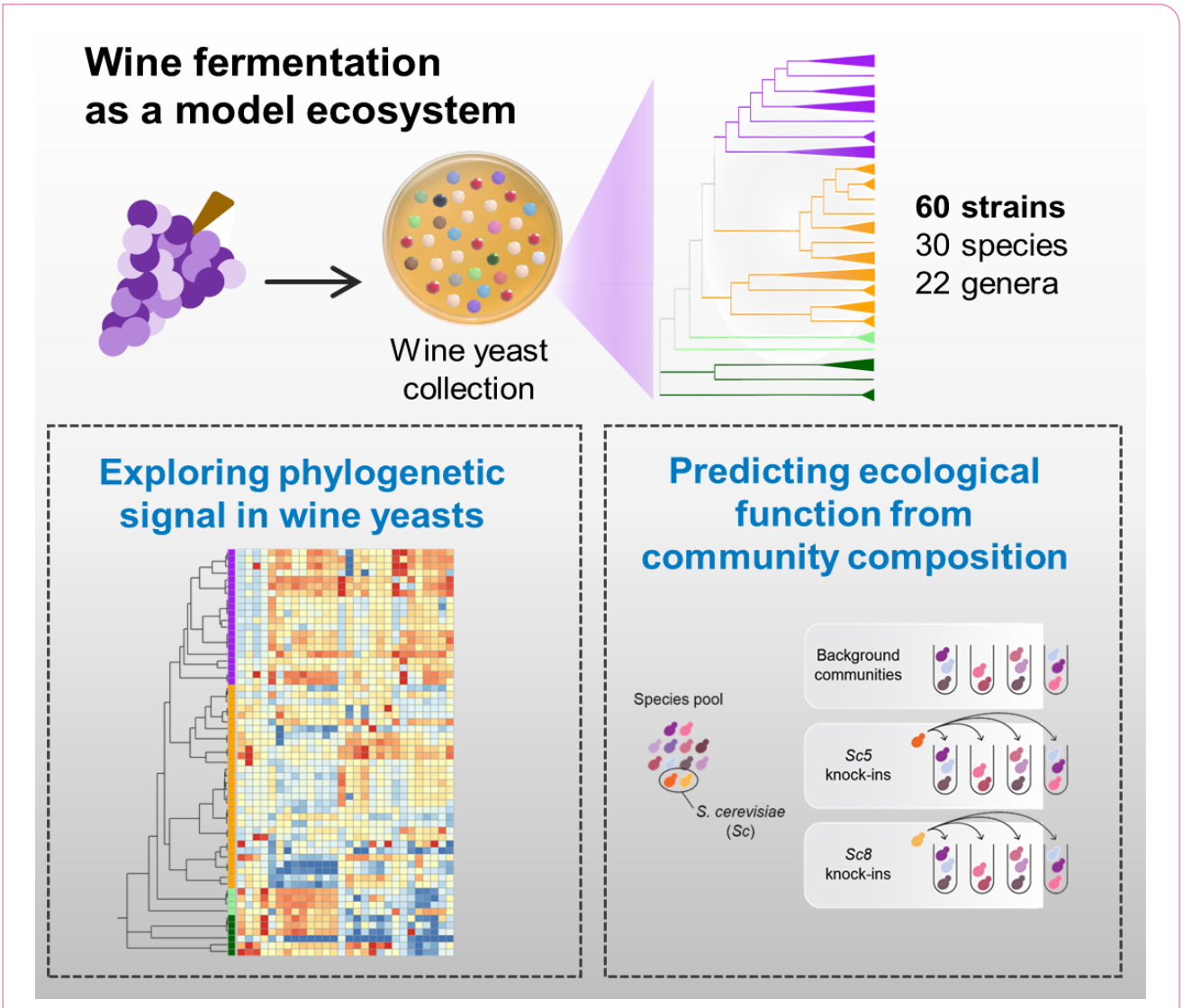


Figura 1. *Explorar la conexión entre composición taxonómica y funcionalidad de un ecosistema es uno de los objetivos principales de la ecología microbiana. Para poder lograrlo es necesaria la existencia de una señal filogenética que permita predecir la funcionalidad del ecosistema en base a su composición taxonómica.*

Los microorganismos se han explotado durante milenios con fines biotecnológicos, desde una producción de alimentos tradicional hasta las actuales biofactorías. Muchos de estos procesos no los llevan a cabo una sola especie, sino comunidades complejas de microorganismos, donde es difícil identificar la relación entre su composición taxonómica y las funciones que desempeña. Las funciones de estos ecosistemas emergen de las contribuciones individuales de cada miembro y de sus

interacciones ecológicas. En este contexto se desarrolló nuestro trabajo, que tiene como objetivo modelizar el ecosistema de un proceso biotecnológico de alta relevancia industrial, la fermentación del vino, desde un punto de vista de ecología microbiana. En concreto, utilizamos marcos conceptuales para predecir la función del ecosistema del vino (fermentación alcohólica) a partir de su composición de especies de levaduras. Para ello, primero es necesario identificar la contribución funcional de cada especie integrante y si es predecible a partir de su filogenia. Después es necesario comprender cómo la presencia de otros miembros de la comunidad afecta a estas funciones individuales. Aquí es donde ganan importancia las interacciones ecológicas entre los miembros de la comunidad.

En este trabajo investigamos la relación filo-funcional individual de 60 cepas de 30 especies de levaduras vínicas, analizando un total de 43 fenotipos de interés ecológico e industrial. Observamos que la mayoría de los fenotipos presentaban señal filogenética, pudiendo decir que las cepas más cercanas filogenéticamente presentaban comportamientos fenotípicos más similares. De hecho, utilizando modelos predictivos a partir de la filogenia fuimos capaces de predecir la función de una nueva colección de levaduras para 42 de los 43 fenotipos estudiados.

Para evaluar el efecto de las interacciones ecológicas a la hora de predecir la función de ecosistema en un contexto complejo, seleccionamos 10 de las cepas estudiadas y las ensamblamos en comunidades sintéticas de entre 2 y 6 integrantes. Calculamos el efecto funcional de cada levadura, es decir, cómo cambia la función de una comunidad cuando se inocula esta, en comparación con la misma comunidad cuando no está inoculada dicha cepa. Integrando el efecto funcional de cada miembro de la comunidad pudimos predecir la función de nuevas combinaciones de cepas estudiadas en comunidades complejas. Así, al entender cómo se comportan las cepas en diferentes contextos pudimos anticipar la función de cualquier comunidad aleatoriamente ensamblada.

En conclusión, entender las capacidades funcionales y las interacciones ecológicas entre las diferentes levaduras vínicas permitiría el diseño de consorcios de levaduras para elaborar vinos con unas características predecibles y deseadas. Con este trabajo, queremos fomentar el uso de alimentos fermentados como ecosistemas modelo para abordar preguntas fundamentales en ecología y evolución, pero también para adoptar los marcos conceptuales de estas disciplinas con el fin de obtener una comprensión más integrada de los procesos industriales basados en microorganismos.

Este estudio, recientemente publicado en *Molecular Systems Biology* (*https://doi.org/10.15252/msb.202311613*) ha sido desarrollado durante la etapa postdoctoral de Miguel de Celis y Javier Ruiz, integrados en el grupo *Microbial Interactions Network and Ecology* (*http://minelab.bioucm.es/*) dentro del proyecto *Wineteractions* (10.13039/501100011033) liderado por Ignacio Belda. El grupo está interesado en comprender la ecología de comunidades microbianas que llevan a cabo procesos industriales, estudiando el papel individual de las especies microbianas clave en los ecosistemas antropogénicos y sus interacciones con el resto de la comunidad y con el ambiente. El grupo está compuesto por microbiólogos, ecólogos y bioinformáticos, que trabajan juntos para lograr una comprensión más integrada del funcionamiento y evolución de estos ecosistemas microbianos.

Bacterias marinas abundantes del océano profundo son aisladas en cultivo

ISABEL SANZ-SÁEZ[1], OLGA SÁNCHEZ[2], SILVIA G. ACINAS[1]

[1]Departament de Biologia Marina i Oceanografia, Institut de Ciències del Mar, ICM-CSIC, 08003, Barcelona, Spain.
[2]Departament de Genètica i Microbiologia, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193, Bellaterra, Spain.

isscgg@cid.csic.es

Tradicionalmente se ha dicho que solo una pequeña fracción de las comunidades bacterianas naturales puede ser cultivada, un fenómeno que se ha llamado "la gran anomalía del recuento en placa" [1]. Esta anomalía sugería que solo una pequeña fracción de las comunidades bacterianas podía ser cultivada, estimándose entre el 0,001% y el 1% de la comunidad [1,2,3,4]. Este fenómeno condujo al paradigma que explica que "menos del 1% de las células microbianas pueden ser cultivadas" [1,5,6,7]. Sin embargo, este paradigma no ha sido completamente probado a gran escala, y en especial en el océano profundo. En nuestro estudio examinamos la fracción de la comunidad bacteriana heterotrófica tanto de la zona superficial del océano como de las profundidades (hasta ~4000 m) que podría ser recuperada mediante técnicas dependientes de cultivo a gran escala. De este modo, comparando el número de colonias crecidas en placa (cfu/ml) con el número total de células contadas mediante citometría de flujo, observamos que muestras del océano profundo presentan un mayor porcentaje de recuperación, hasta un 3%, indicando que la teoía de la gran anomalía debería ser revisada. Por otro lado, con el objetivo de ver que porcentaje de la comunidad bacteriana a nivel de diversidad y abundancia puede ser cultivado hemos comparado secuencias del gen del 16S rRNA de una colección de 2003 bacterias marinas heterotróficas aisladas con datos globales de secuenciación masiva del gen 16S rRNA (16S TAGs) que abarcaban muestras oceánicas superficiales, mesopelágicas y batipelágicas. Este conjunto de datos globales representa 60.322 variantes únicas de secuencias de amplicones 16S (ASVs). Nuestros resultados revelan una proporción significativamente mayor de aislados idénticos a ASVs en las capas oceánicas más profundas, llegando hasta el 28% de los 16S TAGs de las comunidades microbianas batipelágicas, unos porcentajes claramente superiores a lo que se había observado hasta el momento. Dentro de ese porcentaje se incluye el aislamiento de 3 de los 10 ASVs más abundantes en el océano batipelágico global, relacionados con los géneros *Sulfitobacter*, *Halomonas* y *Erythrobacter*. Estos aislados también contribuyen de manera diferente a las comunidades microbianas de vida libre o a las adheridas a partículas, representando una mayor fracción en las partículas grandes. Nuestros hallazgos respaldan la hipótesis de que las partículas que se hunden en el batipelágico actúan como hábitats ricos adecuados para el crecimiento de bacterias heterotróficas con un estilo de vida copiotrófico que se pueden cultivar, y que estas bacterias cultivables también pueden prosperar como bacterias de vida libre.

Referencias

Staley JT, Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. Annu Rev Microbiol. 1985;39:321–46.

Razumov AS. The direct method of calculation of bacteria in water: comparison with the Koch method. Mikrobiologija. 1932;1:131–46.

Kogure K, Simidu U, Taga N. A tentative direct microscopic method for counting living marine bacteria. Can J Microbiol. 1979;25:415–20.

Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. Microbiol Rev. 1995;59:143–69.

Jannasch HW. Studies on planktonic bacteria by means of a direct membrane filter method. J Gen Microbiol. 1958;18:609–20.

Kuznetsov SI. The microflora of lakes and its geochemical activity. Austin and London: University of Texas Press; 1976.

Eguchi M, Ishida Y. Oligotrophic properties of heterotrophic bacteria and in situ heterotrophic activity in pelagic seawaters. FEMS Microbiol Ecol. 1990;73:23–30.

Sanz-Sáez, I., Sánchez, P., Salazar, G. *et al.* Top abundant deep ocean heterotrophic bacteria can be retrieved by cultivation. *ISME COMMUN.* **3**, 92 (2023). *https://doi.org/10.1038/s43705-023-00290-0*

El aislamiento de bacterias marinas en placa mejora mediante la manipulación de factores ambientales

AUTORES: XAVIER REY VELASCO[1], ONA DEULOFEU CAPO[1], ISABEL SANZ SÁEZ[1,2], CLARA CARDELÚS[1], ISABEL FERRERA[1,3], JOSEP M GASOL[1], OLGA SÁNCHEZ[4]

[1] Institut de Ciències del Mar (ICM-CSIC), 08003 Barcelona, Catalonia, Spain.
[2] Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA-CSIC), 08034 Barcelona, Catalonia, Spain.
[3] Centro Oceanográfico de Málaga, Instituto Español de Oceanografía, (IEO-CSIC), 29640, Fuengirola, Málaga, Spain.
[4] Departament de Genètica i Microbiologia, Facultat de Biociències, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain.

xavier.rey@icm.csic.es | olga.sanchez@uab.cat

Aislar microorganismos es una técnica esencial para conocer sus propiedades genómicas y poner a prueba hipótesis fisiológicas y ecológicas mediante experimentos, así como para obtener y caracterizar nuevos taxones. Sin embargo, el cultivo de las bacterias más abundantes en ambientes marinos es conocidamente difícil debido a que no están adaptadas para crecer en medios ricos. Se sabe que la acción de los depredadores y virus y la disponibilidad de nutrientes son factores que moldean las dinámicas y composición de las comunidades bacterianas marinas, y esto también tiene efectos en su cultivabilidad.

Se obtuvo una amplia colección de cepas bacterianas aisladas a partir de muestras de experimentos de manipulación de agua marina en los que se había reducido la mortalidad por depredadores y virus y la limitación de nutrientes. Estos experimentos se llevaron a cabo con agua de la Bahía de Blanes recogida en las cuatro estaciones del año. Se obtuvieron un total de 1643 aislados a partir de cultivos en placas de Agar Marino y R2A marino. De todos estos aislados se secuenció su gen del ARNr 16S casi completamente.

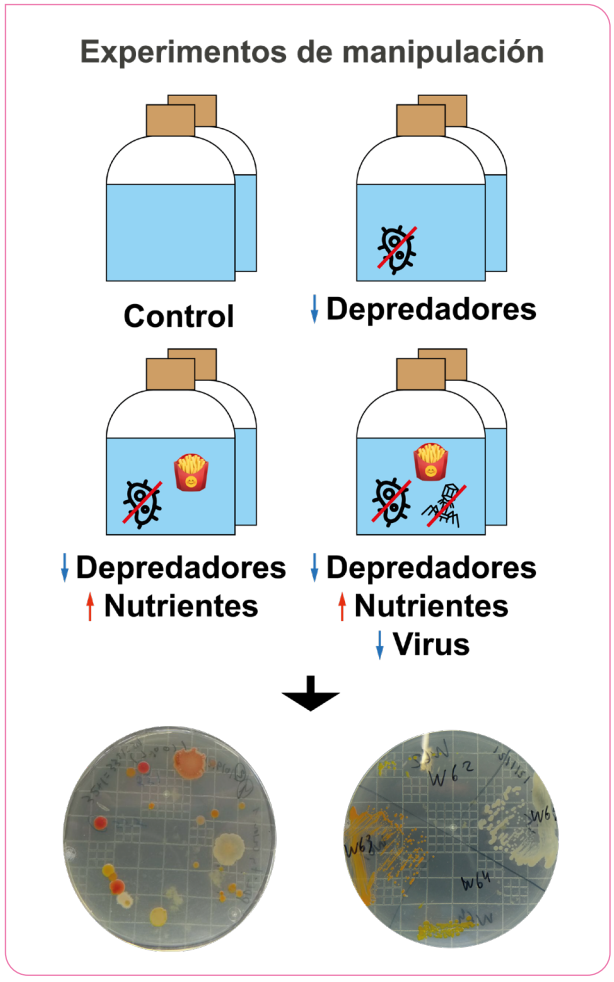


Diagrama explicativo de los experimentos de manipulación y el aislamiento.

Los taxones aislados pertenecen mayoritariamente a la clase *Gammaproteobacteria*, seguidos de *Alphaproteobacteria* y *Bacteroidia*. También se aislaron, en menor cantidad, las clases *Bacilli*, *Actinobacteria*, *Rhodothermia* y *Verrucomicrobiae*. El aumento de *Gammaproteobacteria* en todas las manipulaciones fue notable, mientras que *Bacteroidia* aumentó preferencialmente en los tratamientos con menor depredación. Sesenta y una cepas obtenidas en este estudio presentan una similitud menor a 97% con el conjunto de cepas cultivadas hasta la fecha y, por tanto, constituyen potencialmente nuevos taxones.

Para comparar la comunidad total con nuestros aislados, sus secuencias del gen del ARNr 16S se compararon con datos de amplicones de la región V4-V5 del mismo gen obtenido en los distintos experimentos mediante técnicas moleculares de secuenciación masiva y se observó que nuestros aislados llegan a representar el 71% y el 47% de las secuencias de los amplicones en el experimento reducido en virus y el experimento con mayor disponibilidad de nutrientes de verano, respectivamente. Además de eso, se aislaron los taxones más abundantes de la comunidad, frecuentemente pertenecientes a géneros copiótrofos como *Alteromonas* o *Limimaricola*.

Estos datos indican que cultivar bacterias marinas usando placas de agar puede tener éxito en ciertas situaciones ecológicas y revelan factores que influyen en su cultivabilidad. Además, se evidencia el valor de los cultivos para descubrir taxones que podrían representar nuevas especies o géneros bacterianos.

Rey-Velasco X, Deulofeu-Capo O, Sanz-Sáez I, Cardelús C, Ferrera I, Gasol JM, Sánchez O. 2023. Expanding success in the isolation of abundant marine bacteria after reduction in grazing and viral pressure and increase in nutrient availability. Microbiol Spectr *https://doi.org/10.1128/spectrum.00890-23*

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Transmisión alimentaria de *Escherichia coli* potencialmente uropatógena (UPEC): análisis genómico, formación de biofilm, e infección celular

VANESA GARCÍA[a], JAVIER FERNÁNDEZ[b], ANA OTERO[c], JOHN E. OLSEN[d], ANA HERRERO-FRESNO[d], AZUCENA MORA[a]

[a]Laboratorio de Referencia de *Escherichia coli* (LREC), Dpto. de Microbioloxía e Parasitoloxía, Universidade de Santiago de Compostela (USC), Lugo 27002, Spain.
[b]Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo 33011, Spain.
[c]Departamento de Microbioloxía e Parasitoloxía, Facultade de Bioloxía, Edificio CIBUS, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 15782, Spain.
[d]Department of Veterinary and Animal Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Frederiksberg 1870, Denmark.

vanesag.menendez@usc.es | azucena.mora@usc.es

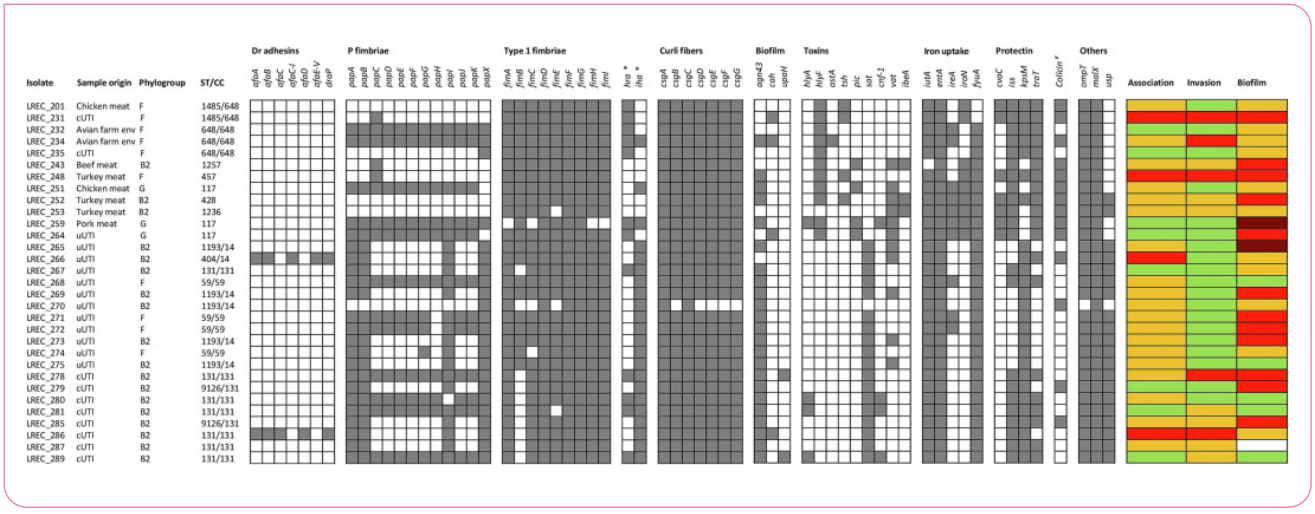


Figura 1. *De izq. a dcha. Código de cepa, origen, filogrupo, ST/CC. Genes de virulencia asociados con UPEC y correlación con la infección celular y ensayos de formación biofilm: en gris (presencia) y blanco (ausencia). *Genes categorizados como adhesinas. #En gris cuando se detectó al menos un gen que codifica colicina. Categorías de asociación, invasión y formación de biofilm: bajo (verde), moderado (naranja), fuerte (rojo claro), no productor de biofilm (blanco) e hiperproductor de biofilm (burdeos).*

En trabajos anteriores demostramos que la carne, especialmente la de pollo y pavo, es portadora de aislamientos de *Escherichia coli* potencialmente uropatógena (UPEC). La similitud genética entre clones específicos de *E. coli* recuperados de animales de producción (o de su carne), y de infecciones extraintestinales en humanos, apoyaría la hipótesis de la transmisión alimentaria de UPEC. Sin embargo, era fundamental demostrar la capacidad patógena de los aislamientos alimentarios en comparación con los de origen clínico. En este estudio combinamos análisis genómico, ensayos de formación de biofilm, e infección en células de vejiga, para comparar 31 cepas de *E. coli* de carne (ave, ternera, cerdo) (n:7), granjas avícolas (n:2), e infecciones del tracto urinario (ITU) humanas, no complicada (uITU) (n:12) y complicada (cITU) (n:10).

El análisis *in silico* reveló perfiles de virulencia similares entre las cepas de origen clínico y animal, con mayor prevalencia (>65% de las cepas) de los genes codificadores de: flagelos, fimbrias tipo 1 y curli, proteínas de la membrana externa (*agn43*, *ompT*, *iha*) y de captación de hierro (*iutA*, *entA* y *fyuA*) (**Figura 1**).

En los ensayos de infección en células de vejiga, las cepas uITU, cITU y de origen animal mostraron, con la siguiente prevalencia, de moderada a fuerte: i) asociación (83%, 60%, 77,8%); ii) invasión (0%, 70%, 55,5%), respectivamente. La capacidad de invasión de las cepas uITU fue significativamente menor que la de las cITU ($p < 0,05$). Es notorio que toda la colección, salvo una cepa, formaron biofilm. Además, una cepa ST117 de carne de cerdo y una ST1193 de

uITU destacaron como hiperproductoras. De relevancia también la cepa de carne de pavo O11:H6-F-ST457 y dos cITU de los clones pandémicos O83:H42-F-ST1485-CC648 y O25b:H4-B2-ST131 por mostrar una fuerte asociación e invasión en los ensayos celulares, producir biofilm, y presentar un perfil común de genes de virulencia: operón de fimbria tipo 1 y *csg*, toxinas (*hlyF*, *tsh*), sistemas de captación de hierro (*iutA*, *entA*, *iroN*), colicinas, protectinas (*cvaC*, *iss*, *kpsM*, *traT*), *ompT* y *malX* (**Figura 1**).

En resumen, el comportamiento similar *in vitro* detectado para ciertos clones de *E. coli* de origen animal confirmaría el papel de los animales de producción como reservorio potencial de UPEC, así como el riesgo de transmisión alimentaria. Para evaluar la uropatogenicidad, sugerimos los ensayos de infección de células de vejiga combinados con la genómica, como cribado para reducir el uso de virulencia *in vivo*.

Este estudio ha sido financiado por el PID2019-104439RB-C21/AEI/10.13039/501100011033 de la Agencia Estatal de Investigación (AEI, Spain).

García V, Lestón L, Parga A, García-Meniño I, Fernández J, Otero A, Olsen JE, Herrero-Fresno A, Mora A. Genomics, biofilm formation and infection of bladder epithelial cells in potentially uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) from animal sources and human urinary tract infections (UTIs) further support food-borne transmission. One Health. 2023;16:100558. doi: *https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100558*

Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas
Desde 05/05/2023 al 19/10/2023

- Areal Hermida, Lara
- Arrizabalaga Luzuriaga, Uxue
- Ayllon Santiago, Tania
- Borrajo López, Ana
- Cañellas Cifre, Maria
- Cuesta Gil, Inés
- Escribano Gómez, Isabel
- García Rodríguez, Pablo
- Gil Molino, María de los Milagros
- González Morales, Eduardo
- González Seisdedos, Jessica
- Guridi, Pablo
- López Corbalán, Richard
- Luque Romero, Ignacio
- Martínez Mancebo, Juan Antonio
- Martorell Borras, Sergi
- Ortega Sanz, Irene
- Pacheco Domínguez, Pablo
- Pichardo Gallardo, María de los Ángeles
- Rodríguez Castro, Elisa
- Rodriguez Ereñaga, Oier
- Salvador Clavell, Rubén
- Serrano Azpeitia, Miriam
- Vieira Monclaro, Antonielle
- Villar Moreno, Rafael

Reconsidering the co-occurrence of *Aspergillus flavus* in Spanish vineyards and aflatoxins in grapes

CLARA MELGUIZO[1], BELÉN PATIÑO[1], ANTONIO J. RAMOS[2] , COVADONGA VÁZQUEZ[1] Y JÉSSICA GIL-SERNA[1]

[1]Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid.
[2]Unidad de Micología Aplicada, Departamento de Tecnología, Ingeniería y Ciencia de los Alimentos, Universidad de Lleida, Centro Agrotecnio-CERCA.

jgilsern@ucm.es

N.º 76 DICIEMBRE 2023

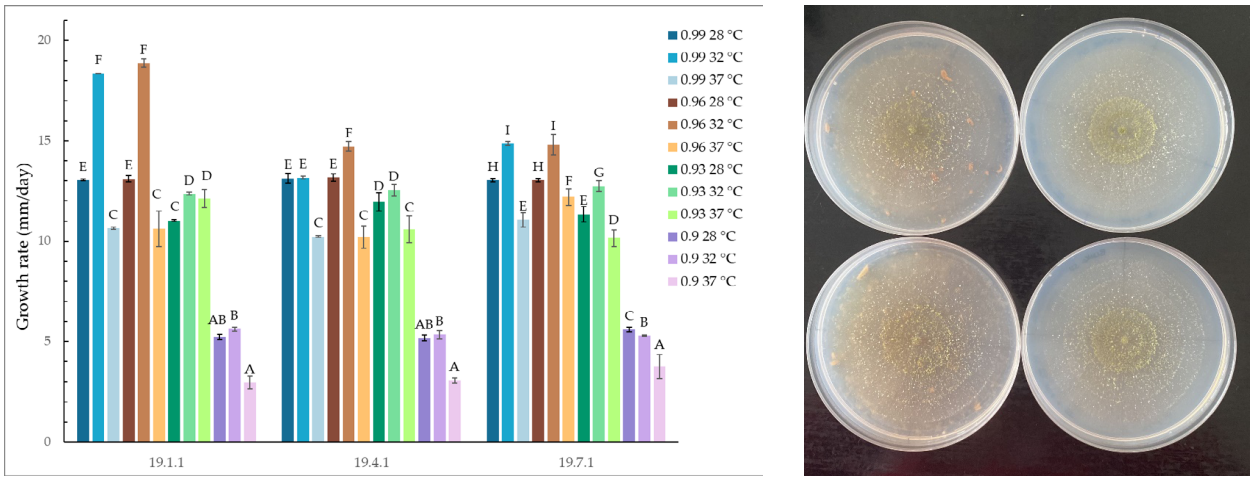


Figura 1. *A) Tasa de crecimiento (mm/día) de los 3 aislados de* A. flavus *(19.1.1, 19.4.1 y 19.7.1) en medio base uva bajo las distintas condiciones probadas. B) Crecimiento macroscópico de* A. flavus *en los 4 medios de uvas probados, de izquierda a derecha y de abajo a arriba: tinta con hollejo, tinta sin hollejo, blanca con hollejo y blanca sin hollejo.*

El aumento de la temperatura y los cambios en las precipitaciones debidos al cambio climático están suponiendo una alteración en la distribución geográfica tradicional de los microorganismos. Una de las especies más afectadas es el hongo filamentoso *Aspergillus flavus*, uno de los principales productores de aflatoxina B_1, el agente carcinógeno natural más potente descrito. Este hongo contamina frecuentemente alimentos como los cereales o los frutos secos, pero en los últimos años se ha detectado en matrices poco convencionales. En este trabajo, hemos analizamos por protocolos de PCR específica la presencia de este hongo en 61 muestras de viñedos españoles, observando contaminación en el 70% de las mismas. Hasta este momento, *A. flavus* no había sido considerado un hongo frecuente en viñedos y por ello, los niveles máximos de aflatoxinas en uvas o derivados no están regulados. Sin embargo, teniendo en cuenta la elevada incidencia, nos planteamos comprobar el riesgo que podría suponer para la seguridad alimentaria la presencia de este hongo en los viñedos. Es ampliamente conocido que la presencia de un hongo toxígeno en un sustrato no tiene por qué verse acompañado de contaminación por micotoxinas.

Para ello, se estudió el crecimiento y la producción de aflatoxina B_1 de *A. flavus* aislado de uva en medios base uva de una variedad blanca (Airén) y otra tinta (Tempranillo). Además, se valoró el efecto de la presencia del hollejo. Los resultados mostraron que, a pesar de observarse una elevada tasa de crecimiento, no se detectaban aflatoxinas en ninguna de las placas de medio uva, aunque los aislados sí eran capaces de producir estas toxinas en el medio control (CYA).

Para descartar que fueran las condiciones ambientales las que estuvieran inhibiendo la producción de aflatoxinas, se probaron distintas temperaturas y actividades de agua similares a las que pudieran darse en el contexto del cambio climático. Los resultados indicaron que, aunque el crecimiento sí se veía favorecido en ciertas condiciones (a_w 0,99 o 0,96, 32 °C) y reducido en otras (a_w 0,90 y 37 °C), en ninguna de las condiciones probadas se detectó producción de aflatoxinas.

En resumen, este trabajo demuestra que a pesar de la alta presencia de *A. flavus* en los viñedos españoles, el hongo no parece ser capaz de producir aflatoxinas en esta matriz y, por tanto, la regulación de estas toxinas en las uvas o sus productos derivados podría no ser necesaria.

Melguizo, C.; Patiño, B.; Ramos, A.J.; Vázquez, C.; Gil-Serna, J. Reconsidering the Co-Occurrence of *Aspergillus flavus* in Spanish Vineyards and Aflatoxins in Grapes. *Agriculture* **2023**, *13*, 1998.

Tesis

Impact of *Trichoderma* on the microbiome of wheat crop plants and its biostimulant potential under water stress conditions

Autor:

María Illescas Morente

millesmor@usal.es

Directores:

M. Rosa Hermosa Prieto

Enrique Monte Vázquez

Centro de realización:

Instituto de Investigación en Agrobiotecnología - CIALE, Universidad de Salamanca.

Resumen:

Se analizó cómo la fertilización nitrogenada y *Trichoderma* afectan a la composición de las comunidades bacterianas y fúngicas de raíz de trigo. Para ello, se utilizó Illumina y muestras de suelo no rizosférico, rizosfera y endosfera, procedentes de un ensayo de campo. Hubo diferencias significativas en riqueza y diversidad de bacterias y hongos entre compartimentos, con una disminución gradual de géneros desde suelo no rizosférico hasta endosfera. Proteobacteria y Actinobacteria, y Ascomycota y Basidiomycota fueron los filos dominantes. Hubo enriquecimiento en géneros asociados con abuso de fertilizantes químicos. Dentro de cada compartimento, se observaron asociaciones entre los tratamientos ensayados y algunos taxones de bacterias y hongos. Destacar que géneros de bacterias beneficiosas afectados negativamente por la fertilización química, aumentaron con la aplicación de *T. harzianum* T34. Por otro lado, se evaluó el potencial de ocho cepas de *Trichoderma* para incrementar la tolerancia de plántulas de trigo a un estrés hídrico severo, siendo la mejor *T. asperellum* T140, que afectó a la maquinaria antioxidante de la planta, incrementando los valores de actividad superóxido dismutasa en condiciones de estrés, así como los niveles de expresión de genes marcadores de sequía y de genes relacionados con el metabolismo y la captación de nitrógeno.

Oxidasas multicobre de hongos que degradan la lignocelulosa: expresión heteróloga, caracterización e ingeniería

Autor:

Pablo Aza Toca

pabloaza@cib.csic.es

Directora:

Susana Camarero Fernández

Centro de realización:

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas del CSIC

Centro de presentación:

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Resumen:

Las lacasas fúngicas son oxidasas multicobre (MCO) con gran potencial biotecnológico debido a que oxidan lignina y gran variedad de compuestos aromáticos. Su escasa homología de secuencia y gran versatilidad de sustrato (solapantes con otras familias de MCOs) dificulta su clasificación. Aunque un número masivo de secuencias de MCOs procedentes del análisis de nuevos genomas fúngicos son anotadas automáticamente como lacasas, se hace necesaria una verificación experimental.

Los objetivos de esta tesis fueron: i) mejorar la expresión heteróloga de MCOs fúngicas en *Saccharomyces cerevisiae* mediante distintas aproximaciones de ingeniería de proteínas, incluyendo la optimización del preprolíder del factor α, y sobreexpresar variantes seleccionadas en *Aspergillus oryzae*, con el fin de ii) caracterizar bioquímica, cinética y estructuralmente tres MCOs de basidiomicetos con potencial actividad lacasa pertenecientes a distintas familias: una lacasa *sensu stricto* de *Agrocybe pediades* (ApL), una lacasa-ferroxidasa de *Heterobasidion annosum* (HaLF), y una nueva lacasa de *Pleurotus eryngii* (PeNL); y iii) mejorar sus propiedades como biocatalizadores mediante evolución dirigida y diseño racional.

Demostramos que las tres enzimas comparten actividad lacasa. Se obtuvo una variante evolucionada de ApL capaz de oxidar una gran variedad de compuestos, incluyendo colorantes orgánicos con alto potencial redox. Se observó que HaLF oxida sustratos típicos de lacasa (con menor eficiencia que las lacasas canónicas) pero no Fe(II); le conferimos actividad ferroxidasa al completar tres residuos ácidos en el sitio activo equivalentes a los de Fet3p de *S. cerevisiae*. Por último, demostramos que PeNL forma un heterodímero con una proteína pequeña de función desconocida que le confiere mayor estabilidad y actividad catalítica de tipo lacasa.

The effect of the genetic background on phage infectivity in an encapsulated host

Doctoranda:

Beatriz Beamud Aranguren

beatriz.beamud@uv.es

Directores:

Rafael Sanjuán Verdeguer

Fernando González Candelas

Pilar Domingo Calap

Centro de realización:

Universidad de Valencia, I2SysBio, y FISABIO-Genómica y Salud

Resumen:

Los bacteriófagos son esenciales en la ecología y evolución bacterianas y potenciales agentes antimicrobianos.Sin embargo, los determinantes de la especificidad fago-huésped siguen siendo elusivos. Hemos cuantificado su predictibilidad a partir del tipo de locus capsular (CLT) del huésped y los dominios depolimersa (Dpos) fágicos.Usamos 138 cepas clínicas representativas de la diversidad genómica de *K. pneumoniae* desafiadas con 46 fagos ambientales de 13 grupos filogenéticos.La mayoría (42/46) presentaban especificidad capsular, pudiendo predecirse su patrón de infección con precisión (92%) a partir del CLT del huésped.Luego, las Dpos codificadas por los fagos son determinantes clave del tropismo del huésped.La tolerancia a la identidad de las Dpos fágicas era elevada, como demuestra el tropismo capsular predicho de los profagos de RefSeq para 13 CLTs importantes.Aunque las cápsulas y Dpos predicen las primeras etapas del reconocimiento del virión y la adsorción, su precisión disminuyó para las infecciones productivas (53%).Además de fagos especialistas de cápsula, encontramos fagos con un rango de huésped más amplio, resultante de un tropismo tanto dependiente como independiente de la cápsula.El tropismo capsular de estos fagos no está mediado por depolimerasas, sino que codifican proteínas con múltiples dominios de unión a carbohidratos.Más del 90% de las cepas bacterianas presentan heterogeneidad fenotípica capsular, coexistiendo clones capsulares y acapsulares.Esto afecta al tropismo de los fagos, con los de amplio rango infectando preferentemente bacterias con mayor proporción de clones acapsulares, al contrario que los fagos especialistas de cápsula. Observamos que los mutantes acapsulares ganaban resistencia en el 70% de 406 combinaciones ensayadas.Ni la especificidad de cápsula de fagos ni la infección de bacterias acapsulares se correlacionaban con la clasificación filogenética de los fagos, con una fracción considerable (43%) con comportamiento de unión a cápsula obligatorio o facultativo dependiendo de la cepa bacteriana y su mecanismo de inactivación capsular.Estos hallazgos amplían nuestro conocimiento sobre las complejas interacciones entre las bacterias y sus virus y apuntan a la factibilidad de predecir los primeros pasos de la infección de fagos empleando las secuencias genómicas de fagos y bacterias.

Genomic analysis of evolutionary processes and epidemiology of *Treponema pallidum*

Doctoranda:

Marta Pla-Díaz

marta.pla-diaz@uv.es

Director:

Fernando González Candelas

Centro de realización:

Universidad de Valencia, I2SysBio, y FISABIO-Genómica y Salud

Resumen:

Los avances en tecnologías de secuenciación masiva han aumentado los genomas completos disponibles de *T. pallidum* (*TP*), facilitando un mejor conocimiento de esta bacteria causante de treponematosis, incluida la conocida sífilis.Esta tesis doctoral incluye cuatro estudios de la evolución y epidemiología de TP usando genomas antiguos y contemporáneos.Hemos desarrollado un nuevo método, denominado PIM, para detectar recombinación que, aplicado a 75 genomas contemporáneos de *TP* reveló 19 eventos de recombinación en 12 loci que han contribuido significativamente a la divergencia y variabilidad actual del linaje TPA de *TP*, causante de sífilis.La mayoría de estos loci han evolucionado bajo selección positiva, en congruencia con su implicación en la defensa y virulencia de *TP*.Hemos obtenido dos genomas antiguos con alta cobertura: W86 (TPA, Polonia, siglo XVII) y ZH1540 (TEN, Brasil, hace unos 2000 años).Este último representa el primer genoma precolombino de *TP* procedente de América.Con ellos, hemos identificado una potencial recombinación entre TPE/TEN y TPA en el Viejo Mundo, indicativa de la coexistencia y circulación de estas subespecies en esta región.Más aún, las fechas inferidas de divergencia entre los linajes al incluir los genomas antiguos son anteriores a las basadas sólo en genomas modernos.Por último, hemos diseñado un nuevo esquema de MLST a partir de 121 genomas de las tres subespecies de *TP* que incluye 7 genes variables y el 23S rRNA.Este esquema permite la discriminación eficiente entre las tres subespecies, revelando su diversidad genética y la prevalencia de la resistencia a macrólidos, especialmente en el sublinaje SS14 de TPA.El análisis de la diversidad genética y la estructura poblacional revela patrones de transmisión localizadas y resalta la influencia de factores regionales en la dispersión de *TP*.Esta tesis representa un avance significativo en nuestra comprensión de la evolución, genómica y epidemiología de *TP*.La inclusión de genomas antiguos, el innovador método de identificación de recombinación y el nuevo esquema de MLST contribuyen colectivamente al progreso en este campo.

Genomic epidemiology and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* in the Comunitat Valenciana

Doctoranda:

Neris García González

neris.garcia@uv.es

Director:

Fernando González Candelas

Centro de realización:

Universidad de Valencia, I2SysBio, y FISABIO-Genómica y Salud

Resumen:

La resistencia a antimicrobianos (RAM) es una de las principales amenazas a la salud pública mundial. *Klebsiella pneumoniae* es uno de los patógenos más preocupantes asociados a RAM, siendo la segunda causante de muertes atribuidas a RAM en 2019.Entre las RAM de *K. pneumoniae*, especialmente por las resistencias a cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes.En esta tesis, hemos investigado la epidemiología genómica de *K. pneumoniae* resistente a C3G y carbapenemes con la información obtenida en el proyecto de Vigilancia de *Klebsiella pneumoniae* en la Comunitat Valenciana.Hemos secuenciado el genoma completo de 2200 aislados de *K. pneumoniae* productores de BLEE y/o carbapenemasas durante 3 años (2017-2019) a los que hemos añadido 13,000 genomas de RefSeq, GenBank y ENA, para analizar su contexto.La composición de linajes era muy diversa pero también semejante a los genomas españoles depositados en las bases de datos.Nuestro análisis revela que un linaje, ST307, era responsable de la mayoría de infecciones resistentes a C3G y carbapenemes y de las transmisiones interhospitalarias.También encontramos que los determinantes de RAM a C3G y carbapenemasas y sus linajes portadores tenían diferentes distribuciones entre hospitales y que, aparte del ST307 portador de blaCTX-M-15, la mayoría de combinaciones linaje-determinante de RAM estaban restringidas a un hospital. De hecho, las poblaciones de los distintos hospitales diferían entre sí.Hemos analizado con detalle la aparición y diseminación de la resistencia a carbapenemes en el HGUV, incluido un nuevo gen blaNDM-23 transportado en un plásmido multirresistente con 18 genes RAM adicionales.El gen y el plásmido se encontraban en una cepa ST437 que se ha diseminado clonalmente. Nuestros resultados indican que el lastre de RAM y *K. pneumoniae* en esta región es el resultado de varios factores, incluyendo linajes únicos originarios de la, y de complejas interacciones entre transmisiones interhospitales y la proliferación de clones problemáticos en cada hospital.

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

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

Envía tus reseñas a la secretaría de la SEM (*secretaria.sem@semicrobiologia.org*) 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 realización, Centro de presentación (si es distinto) y Resumen (máximo, 250 palabras).

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

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

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

N.º 76 DICIEMBRE 2023

Interacción de micobacterias no tuberculosas con microorganismos patógenos. Características fisiológicas y modulación de la respuesta inmune en modelos *in vitro* e *in vivo*

Autor:

Víctor Campo Pérez

vcampo@ibecbarcelona.eu

Directores:

Esther Julián Gómez

Eduard Torrents Serra

Centros de realización:

Mycobacteria Research Laboratory. Departamento de Genética y de Microbiología. Facultad de Biociencias. Carrer de la Vall Moronta. 08193 Bellaterra. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Bacterial Infections and Antimicrobial Therapies Group. Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). Baldiri Reixac, 15-21. 08028 Barcelona. Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona (BIST).

Department of Genetics, Microbiology and Statistics. Facultad de Biología. Diagonal 643. 08028 Barcelona. Universidad de Barcelona (UB)

Centro de presentación:

Facultad de Biociencias. Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen:

El objetivo de esta tesis es el estudio de diferentes aspectos de micobacterias no tuberculosas tanto a nivel fisiológico como su capacidad de modular la respuesta inmune del huésped.

Determinadas micobacterias no tuberculosas pueden producir infecciones oportunistas principalmente en las vías respiratorias acompañadas de otros patógenos desarrollando *biofilms* polimicrobianos. En esta tesis se describe una novedosa metodología para estudiar *biofilms* polimicrobianos en placas de microtitulación que permite la cuantificación individual de cada una de las especies presentes de forma rápida, mejorando los métodos que hay actualmente disponibles. Para el desarrollo de este método se describe, además, un procedimiento que permite mejorar significativamente la dificultosa transformación génica de micobacterias no tuberculosas mediante electroporación, facilitando los estudios a nivel molecular.

Utilizando las herramientas descritas anteriormente, se describe la interacción de *Mycobacterium abscessus* y *Pseudomonas aeruginosa*, importantes patógenos crónicos en las vías respiratorias, en el contexto de coinfección mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. Para ello se estudian *biofilms* conjuntos, infecciones sobre células epiteliales bronquiales, e infecciones en el modelo de larva *Galleria mellonella*.

Por otro lado, se caracterizan las inclusiones lipídicas intracelulares, orgánulos de reserva energética escasamente descritas en especies de micobacterias no tuberculosas como *Mycobacterium brumae*, una especie ambiental no patógena, empleando diferentes técnicas de microscopía electrónica. Finalmente, se estudia la capacidad de *M. brumae* de actuar como elemento activador de la inmunidad innata en el modelo de *G. mellonella*.

Efecto de los tratamientos con antimicrobianos naturales en las poblaciones bacterianas de los alimentos

Autor:

Laura Mena Ordóñez

lmena@ujaen.es

Directora:

María José Grande Burgos

Centro de realización:

Área de Microbiología, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén

Resumen:

La bioconservación de alimentos empleando ingredientes naturales, es una tendencia para garantizar la calidad e inocuidad de los alimentos. El uso de bioconservantes naturales a base de péptidos antimicrobianos producidos por *Paenibacillus* podría ser una alternativa a los conservantes químicos. En este trabajo estudiamos el potencial de la cepa de *Paenibacillus dendritiformis* UJA2219 como productora de AMPs con actividad antimicrobiana frente a miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y otros patógenos alimentarios con el objetivo de utilizarla en la bioconservación de alimentos. También se realizó un estudio de la biodiversidad de UJA2219 y sus extractos en la carga microbiana de un cultivo celular y en la diversidad bacteriana de un puré de verduras casero. Además, se ha realizado un borrador del genoma de UJA2219 que predijo la resistencia a la vancomicina y a la teicoplaninina y que incluye genes que codifican la producción de un producto peptídico modificado postraduccionalmente (RiPP), tres péptidos no ribosómicos (NRPS) y un péptido diferente. Los resultados brindan información sobre el potencial de esta cepa como productora de metabolitos secundarios de interés para el biocontrol además de sugerir que las sustancias antimicrobianas producidas por la cepa UJA2219 tienen un potencial de aplicación en la bioconservación de alimentos.

Diseño de consorcios bacterianos potenciadores de la nodulación para la recuperación de estuarios degradados por estreses abióticos utilizando *Medicago sativa*

Autor:

Noris Jarleny Flores Duarte

nflores@us.es

Directores:

Salvadora Navarro de La Torre

Ignacio David Rodríguez Llorente

Centro de realización:

Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Microbiología y Parasitología. Grupo BIO-181.

Centro de presentación:

Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Microbiología y Parasitología. Grupo BIO-181.

Resumen:

Se han buscado soluciones sostenibles basadas en la interacción planta-microorganismo para estabilizar los metales y mejorar la calidad del suelo. En esta tesis doctoral se utilizaron bacterias autóctonas con propiedades promotoras del crecimiento vegetal (PGP) y resistentes a metales, aisladas tanto de la rizosfera como del interior de nódulos (rizobios y endófitas no rizobios) de leguminosas que crecen en estuarios andaluces de los ríos Tinto y Odiel, estudiados por su alta contaminación por metales pesados, y el estuario del río Piedras, con zonas deficientes en nutrientes.

Se utilizaron plantas de *Medicago sativa* inoculadas con bacterias de forma individual o formando consorcios para evaluar el efecto de las bacterias en parámetros como el crecimiento, la nodulación y la capacidad estabilizadora de metales en suelos degradados o contaminados.

Las inoculaciones bacterianas mejoraron notablemente varios aspectos, incluyendo la germinación, la formación de nódulos, el desarrollo y estado fisiológico de las plantas, así como parámetros fotosintéticos y de contenido en nitrógeno. Además, se observó una respuesta más eficiente al estrés y una disminución en la acumulación de metales en las raíces de *M. sativa* en suelos degradados con niveles moderados a altos de contaminación.

En conclusión, las inoculaciones de *M. sativa* con consorcios bacterianos compuestos por rizobios y endófitos resistentes a metales o rizobacterias con propiedades PGP son herramientas eficaces para la fitoestabilización de metales y el crecimiento de leguminosas en suelos afectados por diversos tipos de estrés abiótico. Estas intervenciones contribuyen significativamente a la recuperación de ecosistemas degradados al reducir la translocación de metales en la parte aérea de las plantas, haciéndolas útiles en estrategias de fitoestabilización y como plantas forrajeras.

La interacción de *Micromonospora* con su planta huésped y el microbioma circundante

Autora:

Maite Ortúzar

maiteortuzar@usal.es

Directora:

Martha E. Trujillo

Centro de realización y presentación:

Universidad de Salamanca, Dpto. Microbiología y Genética, Facultad de Ciencias Agrarias y Ambientales.

Resumen:

La Unión Europea depende en gran medida de las importaciones de soja (> 70%) como fuente de proteínas. *Lupinus angustifolius* es una buena opción dado su alto valor proteico. Las comunidades microbianas asociadas a las plantas se ven influenciadas por diversos factores como son el genotipo/especie del huésped, el tipo de suelo, compartimento de la planta y/o estación climática. Separar estos factores para saber cuáles son los que más influyen en la asociación de microorganismos a las plantas es una tarea muy complicada puesto que ninguno se da de forma independiente. En este trabajo, se abordó esta temática estudiando las variaciones estacionales y geográficas de la microbiota del suelo, y caracterizando el microbioma asociado a la planta *L. angustifolius* en diferentes condiciones de cultivo mediante técnicas dependientes e independientes de cultivo. Se generó una colección de cepas bacterianas asociada a *L. angustifolius*. Finalmente, se trataron de descifrar las interacciones de *Micromonospora* con su planta huésped y el microbioma asociado. Se diseñaron siete comunidades sintéticas (SynComs) gracias a los datos obtenidos en la caracterización del microbioma en la primera parte de este trabajo. Las SynComs se inocularon en experimentos *in planta* en condiciones de invernadero en un suelo con su comunidad natural, y en un sistema gnotobiótico con un sustrato estéril. Posteriormente se evaluó mediante técnicas independientes de cultivo cómo se ensamblaban los microorganismos a la raíz y cuál era el efecto de las distintas SynComs en la expresión génica de la planta huésped y el microbioma circundante.

Role of Type Six Secretion Systems of Rhizobia in Symbiosis and Interbacterial Competition

Autor:

Bruna Fernanda Silva de Sousa

bruna.sdesousa@upm.es

Director:

Luis Rey Navarro

Centro de realización y presentación:

UniversidadPolitécnica de Madrid – Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (CBGP-UPM-INIA/CSIC)

Resumen:

Los rizobios fijan nitrógeno en simbiosis con leguminosas. Se ha demostrado que los sistemas de secreción de proteínas (efectores) rizobianos tienen importancia en la simbiosis, aunque el Sistema de Secreción de Tipo VI (T6SS) está poco estudiado. En esta Tesis se muestra que el T6SS de *Rhizobium etli* Mim1, bacteria capaz de nodular judías, está activo en vida libre y en nódulos, y su expresión aumenta con la densidad óptica. También se encontró que la formación de biopelículas depende del T6SS.

Se conocía que los genes estructurales del T6SS de Mim1 eran necesarios para la simbiosis. En este trabajo se han estudiado 11 genes no estructurales de la agrupación que codifica para el T6SS identificados en tres módulos. Se observó que mutaciones en cada módulo no afectaron la simbiosis. Esto sugiere que los elementos estructurales del T6SS pueden ser reconocidos por la planta. Muchas agrupaciones génicas de T6SS codifican una toxina antibacteriana y su correspondiente proteína de inmunidad. Mediante análisis bioinformático se vió que el módulo 3 codifica cuatro proteínas de inmunidad; el módulo 2 una DNasa, su adaptador y su proteína de inmunidad y el módulo 1 un nuevo par toxina periplásmica/proteína de inmunidad que proporciona una ventaja en la competitividad bacteriana y en la ocupación de nódulos de judías.

También se estudió el T6SS de rizobios en comunidades sintéticas desde un enfoque reduccionista (SynComs) y se observó que desempeña un papel en la competitividad de la rizosfera, en la simbiosis y en la interacción con la planta hospedadora.

Microbiota intestinal y efectos fisiológicos de dietas altas en grasa. Papel del aceite de oliva

Autor:

Natalia Andújar Tenorio

nandujar@ujaen.es

Directores:

Magdalena Martínez Cañamero

Isabel Prieto Gómez

Antonio Gálvez del Postigo Ruiz

Centro de realización:

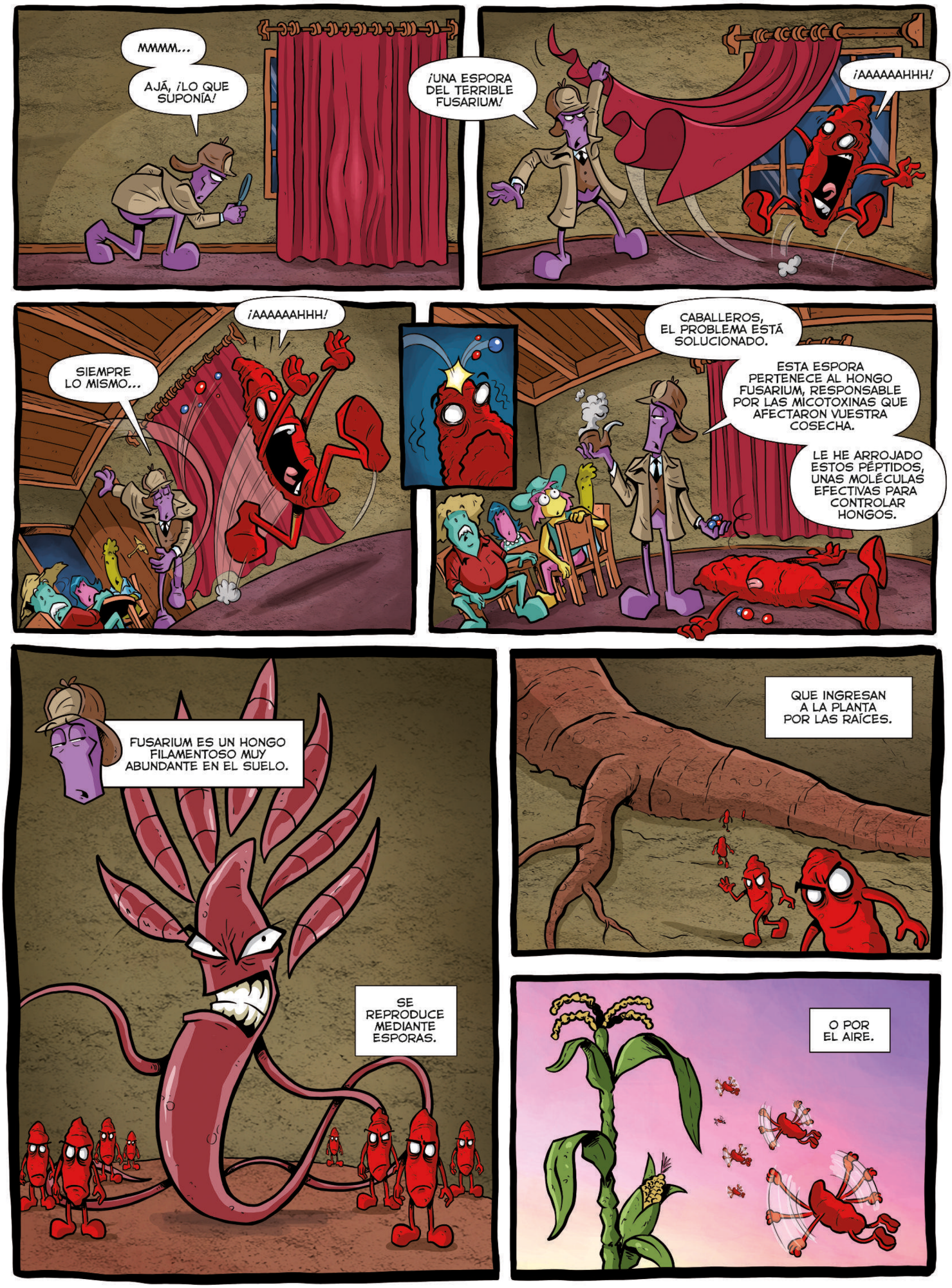
Área de Microbiología, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén (Jaén)

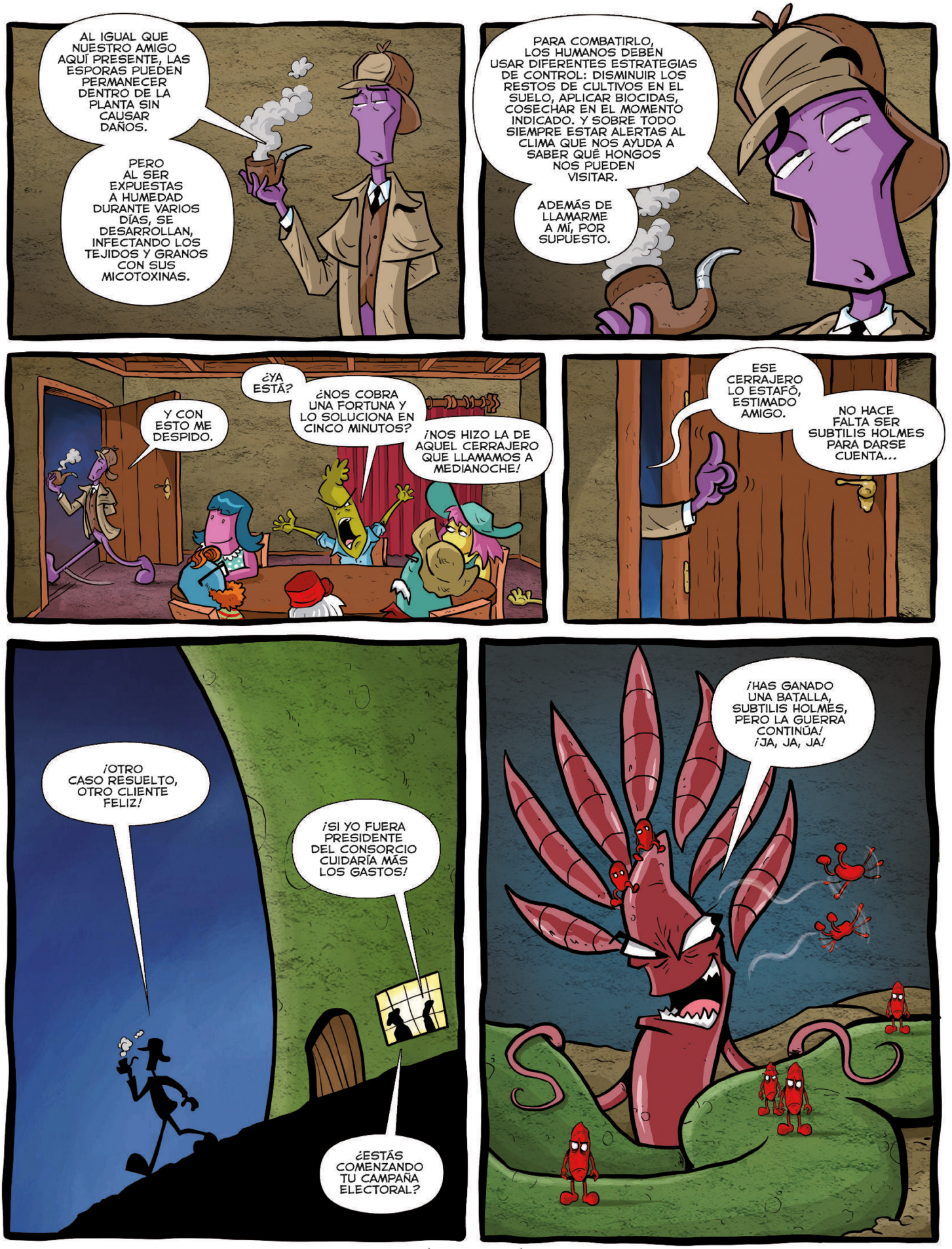
Resumen:

La mantequilla y el aceite de oliva virgen extra (AOVE) son grasas que difieren en su grado de saturación y fracción insaponificable. El AOVE, enriquecido en polifenoles y otros componentes minoritarios, ejerce un marcado efecto sobre la salud. Mediante secuenciación masiva, hemos estudiado los efectos tempranos y a largo plazo de ambas grasas en la microbiota intestinal de ratones, encontrando diferencias significativas entre las dos dietas así como correlaciones con parámetros fisiológicos y metabólicos en el huésped, incluyendo algunas entre porcentajes microbianos a las seis semanas y valores fisiológicos a las doce semanas. Para estudiar el efecto de la dieta sobre la microbiota intestinal a nivel de cepa, hemos caracterizado genética y fenotípicamente 75 cepas de enterococos aislados de heces de ratones alimentados con dieta estándar o dietas ricas en grasas enriquecidas con mantequilla, aceite de oliva refinado o AOVE después de cero, seis y doce semanas de intervención dietética, con objeto de estudiar la presencia de factores de virulencia, producción de aminas biógenas, resistencia a antibióticos y susceptibilidad *in vitro* a dos polifenoles del AOVE. Se han detectado diferencias significativas entre las cepas del grupo de AOVE y el resto de dietas, apoyando el papel prebiótico de los polifenoles.

BACTERIAS

PRESENTA: *SUBTILIS HOLMES, MICRODETECTIVE*


MMMM...
AJÁ, ¡LO QUE SUPONÍA!
¡UNA ESPORA DEL TERRIBLE FUSARIUM!
¡AAAAAAHHH!
SIEMPRE LO MISMO...
¡AAAAAAHHH!
CABALLEROS, EL PROBLEMA ESTÁ SOLUCIONADO.
ESTA ESPORA PERTENECE AL HONGO FUSARIUM, RESPONSABLE POR LAS MICOTOXINAS QUE AFECTARON VUESTRA COSECHA.
LE HE ARROJADO ESTOS PÉPTIDOS, UNAS MOLÉCULAS EFECTIVAS PARA CONTROLAR HONGOS.
FUSARIUM ES UN HONGO FILAMENTOSO MUY ABUNDANTE EN EL SUELO.
SE REPRODUCE MEDIANTE ESPORAS.
QUE INGRESAN A LA PLANTA POR LAS RAÍCES.
O POR EL AIRE.



PROYECTO FINANCIADO POR LA AGENCIA NACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN (ANII- URUGUAY) FSA-I-2017-1-139531.
"Hongos toxicogénicos y micotoxinas en cultivos de soja, sorgo y maíz en uruguay: estrategias para la producción de agroalimentos inocuos"
MATERIAL CIENTÍFICO/TÉCNICO: Silvina Stewart, Jacqueline Cea, Macarena Simoens, Alicia Sánchez, Inés Martinez, Blanca Gómez, Inés de Aurrecoechea, Fernando Villamarzo, Ana Ureta, Belén Corallo, Agustina del Palacio, María Oliver, Susana Tiscornia y Dinorah Pan.
ADAPTACIÓN: Paola Scavone, María José González, Valentina Carrasco, Daniela Arredondo.
GUIÓN E ILUSTRACIÓN: Alejandro Rodríguez Juele y Nicolás Peruzzo.
www.comicbacterias.com

España acogerá por primera vez el congreso internacional FoodMicro y será en Burgos

El congreso internacional **FoodMicro2024** que cada dos años organiza el Comité Internacional de Microbiología e Higiene de los Alimentos (ICFMH) **se celebrará por primera vez en España** desde que en 1954 se realizará el primero en Lille (Francia). La organización correrá a cargo del área de Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Burgos.

ICFMH fue fundada en el Congreso Mundial de Microbiología de la IAMS (Asociación Internacional de Microbiología, más tarde, Unión Internacional de Sociedades Microbiológicas o IUMS) en Roma, en 1953. El ICFMH representa oficialmente a la IUMS en todos los temas relacionados con alimentos y bebidas, y tiene estatus de observador y/o asesor en actividades de la FAO y la OMS (por ejemplo, Codex Alimentarius), grupos de trabajo de ISO relacionados con la detección y enumeración de microorganismos en alimentos y bebidas.

El enfoque de esta edición, se centrará en los últimos avances en nuevas tecnologías en la producción y conservación de alimentos, así como el empleo nuevas técnicas en la detección y mejor conocimiento de microorganismos asociados a los alimentos, ya sean estos beneficiosos, alterantes o patógenos. Reunirá a expertos, investigadores, responsables de la reglamentación sobre alimentos y profesionales de la industria alimentaria de todo el mundo para compartir conocimientos e intercambiar ideas.

Los avances revolucionarios en tecnología están transformando el campo de la microbiología y la higiene de los alimentos, generando oportunidades sin precedentes para la evolución científica. El congreso **ofrecerá una oportunidad para profundizar en la investigación de vanguardia y los avances tecnológicos,** explorando como la innovación está impulsando mejoras en distintos aspectos relacionados con la microbiología de los alimentos.

Su programa científico cubrirá una gran variedad de temas: incluidas nuevas tendencias en el procesado de alimentos, enfoques innovadores para la seguridad y calidad de los alimentos y métodos novedosos para el análisis microbiano. También se abordarán por primera vez algunos campos emergentes como los microplásticos y las interacciones del microbioma.

El congreso se celebrará del **8 al 11 de julio de 2024,** en **Burgos, ciudad europea de la Evolución Humana.** La Sede del Congreso será el Forum Evolución, Palacio de Congresos y Auditorio, situado junto al Museo de la Evolución Humana, ubicado en el corazón de la ciudad.

Podríamos decir, por tanto, que Burgos es el lugar indicado para hablar y discutir sobre esta evolución tecnológica y revolución en la Microbiología de los Alimentos, a través de innovaciones en métodos y técnicas, incluidas las ómicas, intervenciones tecnológicas para ampliar la vida útil y la seguridad de los alimentos, estudio del microbioma, la ecología microbiana y sus interacciones, etc.

Aparte de por ICFMH, el congreso está avalado y cuenta con el apoyo de la Sociedad Española de Microbiología (SEM) y la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA), la cual participará en el congreso con una mesa redonda.

¡Os esperamos en Burgos!

Más información:

https://foodmicro2024.com/home.php https://icfmh.org/en

VI Reunión del Grupo de Docencia y Difusión de la Sociedad Española de Microbiología

Burjassot, 11 y 12 de julio de 2024

El **comité organizador** de la **VI Reunión del Grupo Especializado en Docencia y Difusión de la Microbiología** os invita a asistir a las sesiones que celebraremos los días **11 y 12 de julio de 2024** en la **Facultad de Farmacia de la Universitat de València (Campus de Burjassot).**

Dentro de unas semanas tendréis toda la información disponible en la web *http://congresoddm2024.org/*

Saludos cordiales

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MICROBIOLOGÍA

XIV REUNIÓN MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

SANTANDER

17-19 junio 2024

https://micromol2024.unican.es