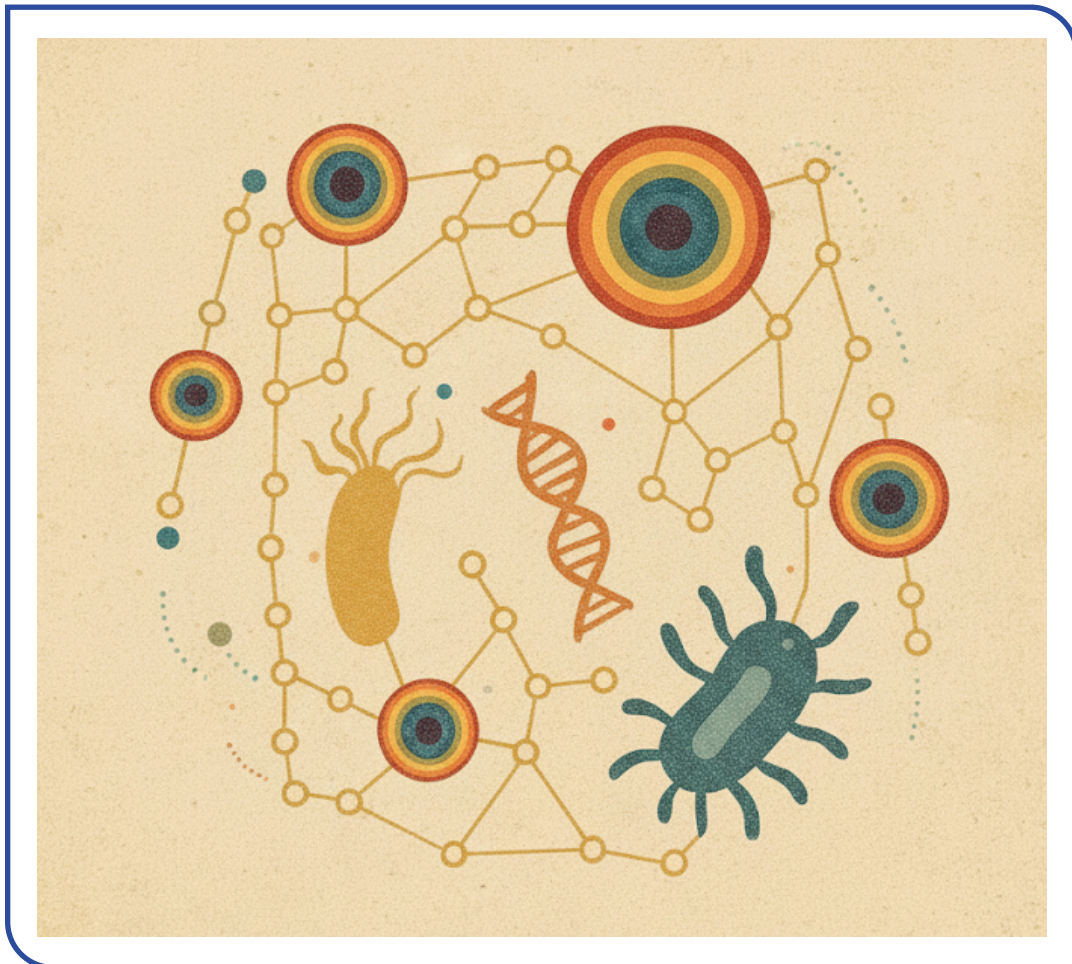


SEM@foro

Revista de la Sociedad Española de Microbiología



ESPECIAL MICROBIOLOGÍA MOLECULAR



María del Pilar Aznar Ortiz: Microbióloga y primera científica del CSIC

Junta Directiva de la Sociedad Española de Microbiología

Presidente

RAFAEL GIRALDO SUÁREZ

Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC. C/Darwin, 3. 28049 Madrid.
rgiraldoc@cnb.csic.es

Presidenta Electa

ASUNCIÓN DE LOS RÍOS

Museo Nacional Ciencias Naturales
Serrano 115 dpdo. 28006 Madrid
arios@mnncn.csic.es

Vicepresidenta

INMACULADA LLAMAS COMPANY

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

Secretaria

ALICIA PRIETO ORZANCO

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

Tesorero

MARTA MARTÍN BASANTA

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

Editores de publicaciones

International Microbiology

JUAN MIGUEL GONZÁLEZ GRAU

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

SEM@foro

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO

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

NoticiaSEM

JÉSSICA GIL SERNA

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

Directora de la Colección Española de Cultivos Tipo

ROSA AZNAR NOVELLA

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

Responsable Cursos de Formación Continua online

DIEGO A. MORENO

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

Webmaster de la SEM

MANUEL SÁNCHEZ ANGULO

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

Vocales

SUSANA CAMPOY SÁNCHEZ

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

MARGARITA GOMILA RIBAS

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

CRISTINA SÁNCHEZ-PORRO ÁLVAREZ

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

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO

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

Presidentes de Grupos Biodeterioro, Biodegradación y Biorremediación

ANA M. GARCÍA RUIZ

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

Hongos Filamentosos y Levaduras (Micología)

Mª ÁNGELES DE LA TORRE RUIZ

Departamento Ciencias Médicas Básicas.
Facultad de Medicina.
Institut de Recerca Biomèdica (IRBLLeida).
Biomedicina 1. Universidad de Lleida.
Alcalde Rovira Roure nº 80. 25198 Lleida.
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@isci.es

Microbiología Industrial y Biotecnología Microbiana

ANTONIO GERARDO PISABARRO DE LUCAS

Universidad Pública de Navarra.
Campus de Arrosadía - 31006 Pamplona.
gpisabarro@unavarra.es

Microbiología de los Alimentos

PABLO SALVADOR FERNÁNDEZ ESCÁMEZ

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

Microbiología Molecular

ALICIA MURO PASTOR

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

Microbiología del Medio Acuático

ALICIA ESTÉVEZ TORANZO

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

Microbiología de Plantas

EMILIA LÓPEZ SOLANILLA

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

Taxonomía, Filogenia y Diversidad

DAVID RUIZ ARAHAL

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

Docencia y Difusión de la Microbiología

VÍCTOR JIMÉNEZ CID

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

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

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

Co-editores de la sección Microbiología
Molecular: Alicia M. Muro Pastor y
Francisco Ramos Morales

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

ISSN: 2254-4399
Depósito Legal: M-36180-1986

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

E-mail: info.dcg@design2aa.com
www.design-2aa.com

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

Sumario



Imagen generada por IA (Copilot 365 y Chat GPT) con la contribución de varios miembros de la JD del grupo especializado.

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 3

ARTÍCULOS

María del Pilar Aznar Ortiz (1914-2005): Microbióloga y primera científica del CSIC 4

CONGRESOS Y REUNIONES

XXX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología en Jaén 10

XXVIII Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología "Prof. J. R. Villanueva" 13

Celebrada la XIX Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos en Huelva 16

ESPECIAL MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Presentación: Treinta años del Grupo Especializado de Microbiología Molecular 18

RNAs reguladores de cianobacterias 21

Macrogrupo de Genética Bacteriana 23

Comunicación planta-bacteria y actividades antimicrobianas en fitobacterias 25

Bioseguridad, Zoonosis y Seguridad Alimentaria 27

Grupo Mikrolker: Genómica y caracterización microbiana 29

Grupo de Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT Group) 31

Listeria: Biología e infección (*LisBio*) 33

Sistemas de Secreción Tipo IV bacterianos. Biología y Aplicaciones 35

A la caza de las señales reconocidas por receptores bacterianos 37

Papel de los mensajeros moleculares en la adaptación bacteriana a la planta hospedadora 39

Amiloides de la microbiota intestinal como puntos de inflexión en la salud y enfermedad 41

Desarrollo de terapias multidiana frente a infecciones intracelulares de *Staphylococcus aureus* 43

Variación de fase y el arte de la plasticidad fenotípica como secreto del éxito en la adaptación bacteriana 45

Red de regulación mediada por el sistema de quorum sensing en *Stenotrophomonas maltophilia*: retos y aplicaciones potenciales 47

Molecular Basis of Adaptation Lab. Integrones: evolución y resistencia a antibióticos y a bacteriófagos 49

Grupo de Estrés y Evolución Bacteriana 51

Ecosistemas extremos, vida extraordinaria: cuatro décadas de investigación en microorganismos halófilos 53

Grupo de Genética de Micobacterias 55

Unidad de Resistencia a los Antimicrobianos (ARU) 57

MicrobiomicsEHU Research Group 59

Plasmidómica Funcional 61

Evasión de defensas en la interacción planta-bacteria 63

Grupo MICROMOL-UAB: Mecanismos moleculares y terapias innovadoras para el control de patógenos resistentes a antibióticos 65

Elementos ocultos en los genomas bacterianos: reguladores post-transcripcionales y mini-proteínas 67

Plasmid Biology and Evolution lab 69

Infecciones bacterianas: nuevas dianas y estrategias de prevención y tratamiento 70

Entendiendo la evolución para luchar contra la resistencia a los antibióticos 72

Biología y genética de las paredes bacterianas 74

Información de otros equipos de investigación de Microbiología Molecular en versión reducida 76

NUESTRA CIENCIA

A novel peptidoglycan deacetylase modulates daughter cell separation in *E. coli* 78

Quimiotaxis a la acetilcolina en fitopatógenos bacterianos de relevancia global 79

Respuesta global al cobre en la bacteria depredadora *Myxococcus xanthus* y su vínculo con la resistencia a antibióticos 81

Hongos patógenos heredan resistencia al tratamiento sin cambiar su ADN 82

Estatutos del ICSP (revisión de julio 2025) 84

Microbiología positiva en el cine y la televisión 85

TESIS

Resúmenes de tesis doctorales 86



Nota del Presidente

RAFAEL GIRALDO

Presidente de la Sociedad Española de Microbiología

Querido socio/a de la SEM:

En el anterior número del SEM@foro os citaba para encontrarnos en el XXX Congreso de la SEM, en Jaén. Pasado ya ese evento, en el ejemplar que tenéis ante vuestros ojos su directora, **Magdalena Martínez Cañamero**, repasa los hitos fundamentales de una reunión científica que fue excepcional por la calidad de sus contenidos, la activa participación y por el marco de la ciudad que nos acogió. Gracias una vez más a Magdalena y a todo el excelente equipo humano de la Universidad de Jaén que lo hicieron posible. Asimismo, encontraréis en estas páginas una memoria del XXVIII Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología (CINIM) "Profesor Julio R. Villanueva", que tuvo su sede principal en Baeza durante los días que precedieron al congreso. Ambos eventos constituyen las dos columnas que sustentan el edificio de la SEM, entendido como un lugar para el encuentro, la creación de redes científicas y para el cultivo de las vocaciones investigadoras. Agradecemos también al equipo de la UJA y a JISEM la organización de esta edición del CINIM.

Este número 80 del SEM@foro incluye además la presentación de las actividades de sólo una fracción (32) de los muchos equipos que integran del Grupo Especializado de Microbiología Molecular de la SEM. Como recoge en el prefacio su presidenta, **Alicia Muro Pastor**, se trata del Grupo más numeroso y transversal de cuantos componen nuestra Sociedad, lo que justifica la extensión de dicha sección, que nos permite tomar el pulso a la extraordinaria vitalidad y calidad científica de los microbiólogos moleculares de la SEM.

En el artículo que en esta ocasión nos presenta **Alfonso V. Carrascosa** se nos da

a conocer la biografía científica y humana de **María del Pilar Aznar Ortiz**, una verdadera pionera de nuestra Ciencia en el CSIC, a la par de ser cofundadora de la SEM. Hacemos justicia a su figura al evocar su vida y su obra. La Dra. Aznar, en un entorno no favorable, abrió camino a tantas excelentes investigadoras que hacen realidad la pujanza de la Microbiología española y de la propia SEM hasta nuestros días.

La XIX Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos, celebrada en Huelva, es glosada por **Cristina Sánchez Porro**, en una aportación que refleja la amplitud y calidad de la biología de los microorganismos en ambientes extremos que se hace en España y que goza de merecido reconocimiento internacional. Esta reseña sirve de pórtico a las que, a lo largo de 2026, reflejarán en las páginas del SEM@foro las reuniones que celebrarán nuestros Grupos Especializados.

La sección Nuestra Ciencia recoge el resumen de cuatro destacadas aportaciones recientes a la investigación en Microbiología realizadas por nuestros socios, así como una presentación de los fines y nuevos estatutos del Comité Internacional para la Sistemática de Procariotas (ICSP) a cargo de **David Ruiz Arahall**, y unas reflexiones sobre la contribución de la cinematografía al conocimiento y apreciación social de los microorganismos no patógenos, por **Manuel Sánchez Angulo**. Damos también nuestra enhorabuena a las cuatro jóvenes socias que han aportado las fichas-resumen de sus respectivas Tesis Doctorales, defendidas recientemente.

Concluyo aquí esta introducción, más breve de lo habitual en esta ocasión por la necesidad de no extender más este núme-

ro, no sin antes pedirlos que marquéis en vuestras agendas el próximo **congreso de la IUMS** (<https://iums2026.com/>), que se celebrará en la ciudad de **Lisboa** entre el **4 y el 6 de noviembre de 2026**, en cuya organización toma parte la SEM en apoyo de nuestra sociedad hermana portuguesa (SPM). El plazo para el envío de resúmenes permanecerá abierto hasta finales del próximo mes de abril. ¡Esperamos una numerosa participación de microbiólogos españoles!

Con mis deseos de salud y buenos experimentos en 2026, 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

Taxonomía, Filogenia y Diversidad



DAVID RUIZ ARAHAL

Presidente del Grupo

Quiero comenzar este breve informe recordando la grata experiencia que supuso el XXX Congreso de la SEM en Jaén. Fue magnífico en su conjunto y por la parte que toca directamente a nuestro grupo destaco la calidad de las 25 comunicaciones que se presentaron por esta temática. Nueve de ellas lo hicieron en la modalidad de presentaciones orales, con un excelente nivel y ajustándose perfectamente al trepidante ritmo de los cinco minutos por ponente. Las demás estuvieron presente como paneles y fui testigo de que recibieron muchas visitas. Cada grupo especializado concedió un premio a la mejor comunicación de cada modalidad y los nuestros recayeron en Ignacio Carrasco Roperro (oral) y Beatriz Aranda

Cano (póster), que estuvieron presentes en la entrega durante la clausura del congreso, y a quienes felicito de nuevo desde aquí. También en Jaén, durante el congreso, celebramos nuestra XL asamblea y aquí quiero agradecer a todos los que estuvieron presentes por su asistencia y su participación.

Y de un evento científico y una asamblea que han pasado salto a los siguientes.

Como ya se ha venido anunciando, la próxima Reunión Científica del Grupo Especializado en Taxonomía, Filogenia y Diversidad (Taxon XXI) se celebrará en Valencia en 2026, concretamente los días 24 a 26 de septiembre. Las sesiones científicas serán en el Auditorio Joan Plaça, dentro del Jardín Botánico de la Universitat de València. En nombre del comité organizador os quiero transmitir nuestra ilusión y que esperamos contar con muchos de vosotros.

Coliloquio

—Victor J. Cid—



María del Pilar Aznar Ortiz (1914-2005): Microbióloga y primera científica del CSIC

ALFONSO V. CARRASCOSA

Departamento de Biodiversidad y Biología Evolutiva. Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN-CSIC)
Miembro Colaborador del Instituto de Estudios Madrileños.

✉ av.carrascosa@csic.es

Durante el siglo XX español fue que apareció la figura del científico profesional, dedicado en exclusiva a la generación de conocimiento original a nivel mundial. Con anterioridad quienes desarrollaban dicha tarea eran fundamentalmente los profesores universitarios, que la compartían con la docencia. Es decir, no es que no hubiera en España científicos antes del siglo XX, si no que no existía la figura de científico tal y como surgió el CSIC el año 1945: una persona dedicada en exclusiva a la generación de conocimiento sin dedicación docente alguna y pagada con fondos públicos.

La aparición de la profesión de científico en el CSIC

La plantilla del CSIC, institución que echó a andar en 1939, se componía fundamentalmente de profesores universitarios que recibían una modesta gratificación por su vinculación al nuevo organismo, salvo el personal de administración, los becarios y los Auxiliares de Investigación, figura esta surgida en 1944. Sería un decreto de 5 de julio de 1945 —hace ahora 80 años— el que crearía la figura del científico profesional, ofertando 60 plazas para incorporarse a los ámbitos de las ciencias físicas, químicas y biológicas. La denominación del oficio fue la de ‘Colaborador Científico’, y el plan ir sacando más plazas una vez cubierta la oferta en años sucesivos. Con el tiempo, irían apareciendo otras dos categorías superiores de científico profesional sin docencia: la de Investigador Científico (1947) y la de Profesor de Investigación (1970). Nació en este periodo de 1945-1970 lo que hoy se denomina Carrera



Figura 1. Pilar Aznar y su hermano Rafael (izqda.) en el Parque del Retiro de Madrid.

Científica del CSIC, que hoy sigue vigente, aunque el primer peldaño de la misma se denomine ‘Científico Titular’. Se trata de la creación de la carrera científica en España, algo inicialmente implementado desde Madrid.

Así se expresaba en el Decreto de 1945 la necesidad de crear las plazas de ‘Colaborador Científico’ para iniciar en el CSIC una plantilla propia:

La realización de los trabajos investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas se lleva a cabo en casi su totalidad mediante un régimen de sobrias gratificaciones otorgadas a un personal investigador que, en su mayoría —salvo los becarios—, tiene su cargo en la docencia y forman parte de un escalafón oficial... Procede, por tanto, la organización en el Consejo Superior de Investigaciones



Figura 2. Pilar Aznar durante su infancia.

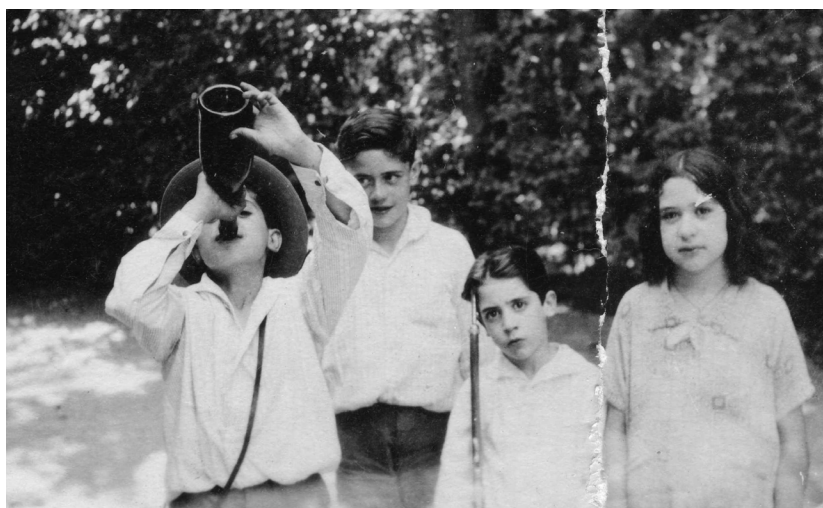


Figura 3. Pilar Aznar con sus hermanos en La Marañosá.



Figura 4. Pilar Aznar a la edad de bachiller.



Figura 5. Título de Bachiller en Ciencias de Pilar Aznar.

Antecedentes familiares de Pilar Aznar

Maria del Pilar Aznar Ortiz¹ procedía de una familia de pintores y arquitectos. Su abuelo paterno, **Francisco Gregorio Aznar García** (Zaragoza 16-11-1831/ Madrid 17-10-1911), fue un pintor pensionado por la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando para una estancia en Roma, profesor de la Escuela Central de Artes y Oficios de Madrid, que se consagró como ilustrador en la obra "*Monumentos Arquitectónicos de España*". Su hija **Julia Aznar Sanjurjo**, discípula de su padre, fue una pintora de género y de retratos y también profesora en Escuela Central de Artes y Oficios (El Correo Militar, 26 junio 1890). Su hijo **Francisco Aznar Sanjurjo** (1878-1952), arquitecto, pensionado en el extranjero, consiguió plaza de Arquitecto Oficial Segundo en el Ministerio de Hacienda de Barcelona en 1914, donde poco después ganó plaza de profesor de la Escuela de Arquitectura de Barcelona. El padre de Pilar, nuestra científica, **Rafael Aznar Sanjurjo** (1880-1945) fue arquitecto, construyendo la Plaza de Toros de Albacete, y

Científicas de un cuadro de Colaboradores científicos reducidos a los diversos Institutos en los que se hace más acuciante dicha necesidad y que actualmente son los de investigaciones físicas, químicas y biológicas... El Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en los Patronatos «Alfonso el Sabio», «Juan de la Cierva», «Santiago Ramón y Cajal» y «Alfonso de Herrera», organizará sesenta plazas de colaboradores científicos, veinte para el año próximo y diez para cada uno de los años siguientes, destinadas a las investiga-

ciones físicas, químicas y biológicas cultivadas en Institutos de dichos Patronatos.

Esas primeras plazas de Colaborador Científico serían cubiertas por oposición entre doctores de las facultades de Ciencias, Farmacia, Medicina y Veterinaria e incompatibles con otro nombramiento de profesor universitario o enseñanzas medias, así como con otro cargo en institutos o laboratorios oficiales, debiendo desempeñar un mínimo de seis horas de trabajo diarias en su centro científico de adscripción.

¹ La información referida en este artículo ha sido amablemente facilitada por la Familia Aznar a través de Joaquín Aznar Mendiola, Arquitecto Técnico, Sobrino de Pilar Aznar, y proviene del archivo familiar.



Figura 6. Pilar Aznar de jovencita, a la edad universitaria, en el Palacio de Cristal del Retiro.

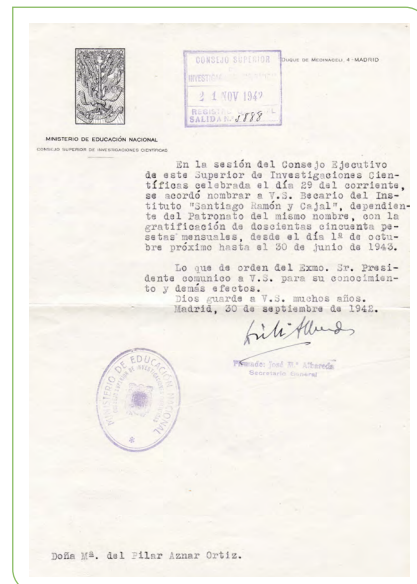


Figura 7. Nombramiento de becario del CSIC de Pilar Aznar firmado por Jose Mª Albareda.

los pabellones de la Fábrica Militar de la Marañosa. En junio de 1926 fue nombrado profesor numerario de la Escuela de Artes y Oficios artísticos de Madrid, siguiendo hasta 1940. En 1927 fue nombrado Vocal Arquitecto en la Junta Directiva del Círculo de Bellas Artes de Madrid.

Infancia y estudios de Pilar Aznar

La madrileña María del Pilar Aznar Ortiz (1914-2005), cursó el Bachillerato en el Instituto Escuela, hizo el Examen de Reválida del Bachillerato Superior Sección de Ciencias en 1931, y obtuvo la Licenciatura en Farmacia en la Universidad Central de Madrid, en 1941.

La primera mujer que ganó una plaza de 'Colaborador Científico' fue la madrileña María del Pilar Aznar Ortiz. El hecho de que se dedicase a la investigación científica en microbiología es doblemente interesante, ya que apenas se le había prestado atención al desarrollo de dicha disciplina durante la Edad de Plata, como hasta el mismísimo Cajal reconocería:

"...en nuestra prometedoras ascensión cultural no todas las disciplinas y sus aplicaciones marchan isocrónicamente. En ciertas actividades (matemáticas, estudios históricos, histología, ciencias naturales,



Figura 8. Pilar Aznar al inicio del CSIC.

etc.) comenzamos a hombrearnos con los extraños, aunque sin igualarlos todavía; pero en otros, verbi gratia, la ingeniería, la zootecnia, la bacteriología ... vamos a la zaga..."

Etapas predoctoral

Una vez obtenida la Licenciatura de Farmacia en 1941, Pilar Aznar no abandonó el ámbito universitario, como parece que algunos quieren hacernos creer que



Figura 9. Nombramiento de Colaborador Científico del CSIC de Pilar Aznar, la primera mujer que lo consiguió.

le ocurría tarde o temprano a todas las mujeres de la época. Sus padres la siguieron animando a que continuase los estudios, y lo hizo vinculándose en la Facultad de Farmacia a los cursos de doctorado, y comenzando la investigación científica en el CSIC, de la mano eso sí de un científico de prestigio internacional especializado en Microbiología Enológica, formado durante la Edad de Plata, heredero del espíritu regeneracionista que alentó la misma, el ingeniero agrónomo y catedrático de universidad también madrileño, Juan Marcilla



Figura 10. Edificio donde estuvo ubicado el Instituto Santiago Ramón y Cajal de Investigaciones Biológicas del CSIC, hoy Escuela de Ingenieros Técnicos de Obras Públicas, en el Cerro San Blas del Retiro.

Arrazola, pionero de la Escuela de Madrid de Microbiología enológica (EMME) y fundador del Museo Cajal del CSIC que cumple ahora 80 años. Con fecha de 14 de mayo de 1940 Marcilla fue designado por el CSIC miembro de la Junta Coordinadora de Enseñanzas Agrícolas de España para la representación de este organismo en dicha junta. También se constituyó en el Instituto Santiago Ramón y Cajal de Investigaciones Biológicas (ISRCIB) la Sección de Fermentaciones, de la cual Marcilla fue nombrado jefe el 16 de mayo de 1940, y a la que se incorporaron como becarios sus ayudantes del Centro de Investigaciones Vinícolas que fundara como director durante la Edad de Plata, Genaro Alas, Enrique Feduchi, y Jose M^a Xandri, así como Juan Santamaría Ledochowsky, también ingenieros agrónomos y microbiólogos. El 31 de octubre de 1941 Marcilla sería nombrado director del ISRCIB. Considerada en su conjunto, la incorporación de Marcilla al CSIC contribuyó al desarrollo de la microbiología en el mismo, disciplina científica que Marcilla era consciente que se consideraba circunscrita a médicos y veterinarios, profesionales que tuvieron una contribución no muy destacada en los primeros pasos del CSIC.

Existe constancia documental de que antes incluso de que terminase la licenciatu-
ra, ya se vinculó Pilar al ISRCIB del CSIC,

en calidad de becaria honorífica o lo que es lo mismo, de voluntaria sin cobrar dinero alguno, dedicándose al estudio del que sería el tema de su tesis doctoral, la bioquímica y microbiología de las heces del vino, que son los sedimentos que se retiran del vino para clarificarlo de cara a su embotellado, en las que hay desde restos de células vegetales de la uva hasta compuestos químicos que se forman durante la vinificación, pasando por las levaduras que han llevado a cabo la fermentación. A ello se dedicó Pilar bajo la dirección de Marcilla desde febrero de 1941. En la Secc. Fermentaciones del ISRCIB, tema sobre el que pronto comenzó a publicar en la revista científica especializada 'Trabajos del laboratorio de biología Ramón y Cajal'. También colaboró en el estudio de la fermentación cítrica, línea de investigación de Marcilla. En 1942 Albareda la nombró becaria del CSIC, lo que la permitió disponer de una gratificación económica que se fue prorrogando anualmente hasta 1944. Un año después tomó posesión del nombramiento de Ayudante de la Sección de Fermentaciones del ISRCIB, cargo durante cuyo desempeño defendería en 1945 su tesis doctoral titulada 'Contribución al estudio de las levaduras alimentos a partir de subproductos españoles: estudio de las levaduras contenidas en las heces de vino', que recibiría la máxima calificación, habiendo sido Marcilla su director.

Primera mujer 'colaborador científico' del CSIC

Pilar fue la primera mujer que sacó, una plaza de 'Colaborador Científico', es decir, científico profesional sin carga docente, al año siguiente de ser convocadas, tomando posesión el 21 de junio de 1946, siendo el presidente del CSIC Ibáñez Martín y el Secretario General Albareda. Además de superar las pruebas en la oposición, se requería una labor investigadora previa, garantizada por el título de Doctor en Ciencias, Farmacia, Medicina o Veterinaria, y por la permanencia en un instituto del CSIC durante un tiempo mínimo de tres años, de los que por lo menos durante dos debería haberse obtenido el nombramiento de becario o ayudante, siendo además el nombramiento de 'Colaborador Científico' incompatible con otro nombramiento de profesor universitario o enseñanzas medias, así como con otro cargo en institutos o laboratorios oficiales, y estando obligado a dedicar un mínimo de seis horas de trabajo diarias en el instituto de adscripción. En definitiva, se trataba de establecer una figura que estuviera dedicada exclusivamente a una carrera investigadora en el Consejo, incompatible con actividades fuera del mismo. La escala fue completada en junio de 1947 con la creación de la figura de Investigador Científico, y en 1971 con la de Profesor de Investigación.

Pilar, socia fundadora de la Sociedad Española de Microbiología

Entre tanto, a mediados de julio de 1945, Marcilla decidió convocar una reunión para tratar la conveniencia de crear una sociedad científica en la que los microbiólogos pudieran coordinar sus estudios y necesidades profesionales, al igual que ya ocurría en países del entorno. Como una buena parte de los microbiólogos españoles estaban directa o indirectamente vinculados con el CSIC, fue en su Sede Central donde tuvo lugar el 13, 14 y 15 de julio una reunión a la que acudieron 47 microbiólogos españoles, decidiendo poner en marcha una 'Asociación de Microbiología pura y aplicada', en cuya junta provisional Juan Marcilla era el presidente, y Lorenzo Vilas —entonces Catedrático de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid— el secretario. No

sería hasta el 30 de marzo de 1946 que el Ministerio de la Gobernación autorizaría su puesta en marcha. El 19 de junio del mismo año se reunió nuevamente en la madrileña Sede Central del CSIC la junta provisional para constituir la Sociedad de Microbiólogos Españoles, que terminaría siendo la actual Sociedad Española de Microbiología (SEM), con Marcilla como presidente fundador, por aquel entonces director del Instituto de ISRCIB. El 18 de julio se reunieron 102 microbiólogos que aprobaron los Estatutos y el Reglamento. Entre los presentes estaban miembros del grupo de Marcilla como Genaro Alas, Enrique Feduchy o Juan Santamaría Ledochowsky, así como Pilar Aznar, a la que acompañaron otras socias fundadoras como Dulce María Barrios, Manuela López Díaz, Carmen Pérez Escudero o M^a Concepción Stichaner Lacasta, siguiendo la línea integradora de la mujer a la microbiología que Marcilla ya había comenzado a poner en práctica en su grupo de trabajo. Se daba así bajo los auspicios del CSIC un nuevo impulso al desarrollo de la microbiología, impulso que está a punto de cumplir los 80 años.

Pilar Aznar y la institucionalización de la microbiología en el CSIC de Madrid

Precisamente el 28 de noviembre de 1946 fue creado en el CSIC el Instituto de Microbiología General y Aplicada (IMGA), en Madrid, a partir de la Sección de Fermentaciones del ISRCIB, que fue adscrito al Patronato Alonso de Herrera de Biología Vegetal. Se institucionalizaba así de manera contundente un centro de investigación científica sobre microbiología, incluida la bacteriología, más allá de los análisis rutinarios, algo que decíamos Cajal había señalado como defecto de la Edad de Plata en relación a esta disciplina científica. Se autorizó la creación de una Sección de Fermentaciones Industriales dependiente del Patronato Juan de la Cierva, dedicado a las aplicaciones de la ciencia y dotaba de una excelente financiación para la época. Además contó con las secciones de Enzimología, Micología, Bacteriología, Protistología y Virus de Vegetales. El IMGA fue ubicado en el último piso del ISRCIB, en el Cerro de San Blas, cerca de la Estación de Atocha y al lado del Observatorio Astronómico, y allí comenzó su carrera como 'Colaborador Científico' la madrileña Pilar Aznar, siendo



Figura 11. Pilar Aznar (izqda..) en una comida de trabajo. Sentado en el centro Lorenzo Vilas, importante impulsor de la SEM.

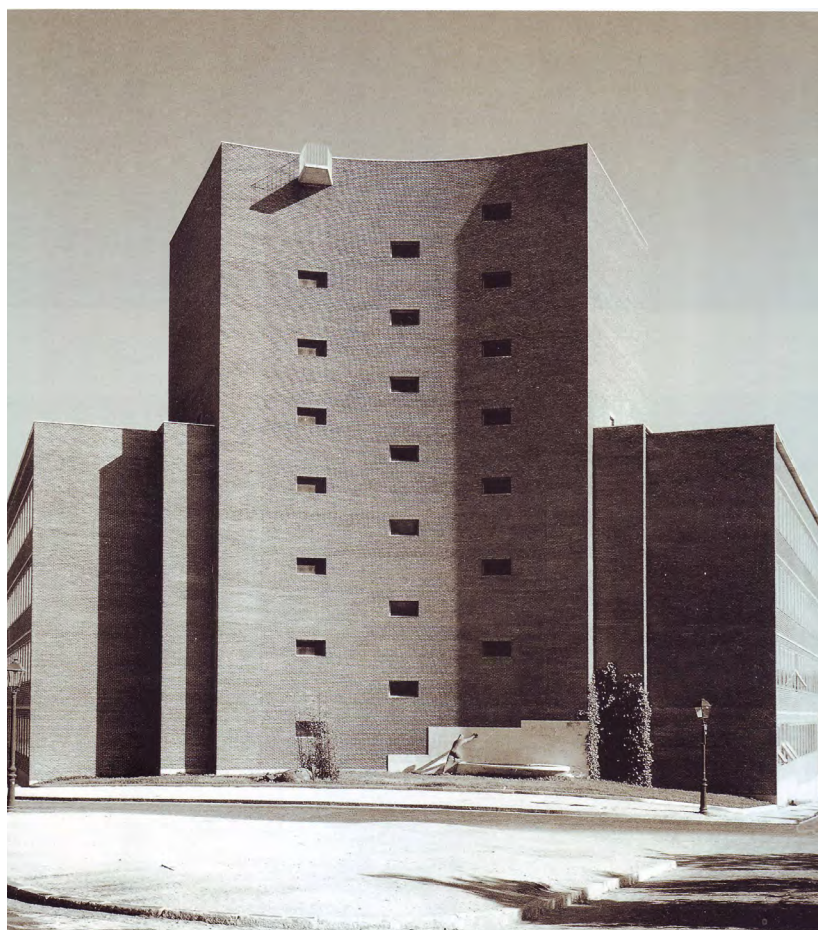


Figura 12. Edificio del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC donde Pilar Aznar se jubilaría (Fundación Fisac).

el director del nuevo centro Juan Marcilla y el secretario Jose M^a Xandri Tagüeña, ambos ingenieros agrónomos expertos en microbiología y madrileños. En 1949 el IMGA pasó a denominarse Instituto Jaime Ferrán de Microbiología, nombre que mantuvo hasta su desaparición en 1985, momento en el que se integró con otros institutos en el Centro de Investigaciones Biológicas, creado en 1958 y cuya existencia llega hasta nuestros días con una alta dedicación a la investigación científica en microbiología.

Actividad científica de Pilar Aznar

Como ya se ha comentado, Pilar comenzó su actividad científica bajo la dirección del madrileño Juan Marcilla. Su primera línea de trabajo fue la de llevar a cabo 'Ensayos de separación de las levaduras contenidas en las heces de los vinos'. Este estudio correspondió a su etapa predoctoral, desarrollada como meritosa a partir de 1941. Marcilla, el enólogo más importante del siglo XX español, dirigiría este estudio con el objetivo último de abordar la producción de levadura para su empleo como alimento o pienso en ganadería: una vez elaborado el vino, la levadura responsable de la fermentación es retirada mediante sofisticadas técnicas de clarificación para evitar turbidez en el producto final, y tras ser retirada es eliminada. Después, nuestra protagonista se adentró en el estudio de la composición de esas levaduras provenientes de las heces del vino, constituyendo el conjunto su tesis doctoral ya mencionada. Se interesó por el contenido de las vitaminas B1, B2 y B3 en las levaduras de los géneros *Torulopsis* y *Candida* con idea de conocer sus cualidades alimenticias. Utilizó sustratos ya empleados en p.ej., la producción de ácido cítrico, como los gamones espontáneos (*Asphodelus*) de España, abundantes y baratos, buscando alternativas a las lejías de sulfito o azúcares de madera que obligaban a utilizar ácido sulfúrico e instalaciones de acero inoxidable que los hacían prohibitivos en España.

También profundizó en la composición de las levaduras obtenidas a partir de las heces del vino, donde analizó ácidos nucleicos, complejos ternarios, fosfátidos y otros componentes de alto interés biológico, y estudió métodos para la obtención de extractos concentrados de alto poder

alimenticio a partir de ellas. En 1950 se produjo la inesperada muerte de Marcilla. Con posterioridad a ella, Pilar se dedicó a modificar los métodos puestos a punto para la determinación de la concentración de vitaminas B en levaduras, consiguiendo adecuarlos al estudio de dichos compuestos en la vinificación de vinos de Jerez, que pasan un tiempo en contacto con las levaduras formadoras de velo en las barricas, durante la fase denominada crianza. Presentó estos métodos a la Oficina Internacional de la Viña y el Vino, organismo existente en la actualidad y conocido por su acrónimo en francés OIV. Los métodos se presentaron en las 7^a, 9^a y 10^a reuniones de la Subcomisión para Métodos de Análisis y Apreciación de vinos, celebradas en París los años 1970, 1973 y 1974 por la OIV.

Buena parte de su producción científica fue publicada en la revista 'Microbiología Española', precisamente editada por la SEM. Otros estudios verían la luz en la revista "Trabajos del Laboratorio de Biología, Santiago Ramón y Cajal", publicada como la anterior en Madrid bajo los auspicios del CSIC. Normalmente se presentaban también al Congreso Nacional de Microbiología.

Además de estas líneas de estudio microbiológico y bioquímico de levaduras para alimentación o levaduras enológicas, llevó a cabo durante los años 60 colaboraciones en las que estudió el efecto de la luz ultravioleta sobre las bacterias patógenas *Mycobacterium phlei*, *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*.

Como era frecuente, dedicó también en Madrid tiempo a la docencia en cursos para introducción a la investigación a alumnos de escuelas superiores, becarios y auxiliares del CSIC. Participó así mismo en actividades docentes para el fomento profesional femenino hacia la ciencia que ya entonces se realizaban, en colaboración con Mari Fernanda Sánchez-Guisan de Caamaño, que sería esposa de Gonzalo Torrente Ballester. El 21 de noviembre de 1983, pidió la Jubilación Voluntaria.

Hace ahora 80 años apareció la profesión de científico en la que sigue siendo la institución científica más importante de la historia de España, el CSIC. Pilar Aznar, primera científica española 'con todas las letras', se formó durante la Edad de Plata en el Instituto Escuela, y continuó su actividad con no poco éxito posteriormente, como muchas y muchos científicos del CSIC.

Bibliografía

- Anónimo. 50 años de Biología. Centro de Investigaciones Biológicas. (https://www.cib.csic.es/sites/default/files/2016-07/L_Aniversario_CIB.pdf)
- Anónimo (1946). Memoria de la Secretaría General del CSIC 1945 (Ed. CSIC, Madrid).
- Anónimo (1947). Memoria de la Secretaría General del CSIC 1946-47. (Ed. CSIC, Madrid).
- Anónimo (1951). Memoria de la Secretaría General del CSIC 1950. (Ed. CSIC, Madrid).
- Archivo Familiar Aznar.
- Aznar, J. y Carrascosa, A.V. (2025): Pilar Aznar, la primera científica profesional española (I): Familia y estudios. Madrid Histórico 118 (En prensa).
- Carrascosa, A.V. y Aznar, J. (2025): Pilar Aznar, la primera científica profesional española (II): Investigación desarrollada. Madrid Histórico 119 (En prensa).
- Carrascosa, A. V. y Martín, C. (2019). La Junta de Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas y la institucionalización de la microbiología. En 'El desarrollo de la microbiología en España. Vol. I' Alfonso V. Carrascosa y María José Báguena (coordinadores), pp. 163-216. (Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A., Madrid).
- Carrascosa, A. V. (2021). Juan Marcilla Arrazola y la microbiología española. En 'El desarrollo de la Microbiología en España. Vol. II'. Alfonso V. Carrascosa y María José Báguena (coordinadores), pp. 307-382. (Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A., Madrid).
- Ramón y Cajal, S. (1934). El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arterioesclerótico (Librería Beltrán Príncipe Madrid).

XXX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología en Jaén

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO

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

✉ canamero@ujaen.es



Universidad
de Jaén



Inauguración del congreso.

Cuando escribimos estas líneas para SEM@foro, hace ya más de cuatro meses que se celebró el XXX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología (SEM) en el campus de las Lagunillas de la Universidad de Jaén (UJA), del 16 al 19 de junio. Y aunque todavía hay muchos capítulos que

cerrar y asuntos que solventar, la vuelta a la dinámica del trabajo hace que ya, desde esta distancia, podamos empezar a tener una visión de conjunto y a apreciar, como los buenos vinos, un retrogusto, que se siente de enorme agradecimiento y satisfacción.

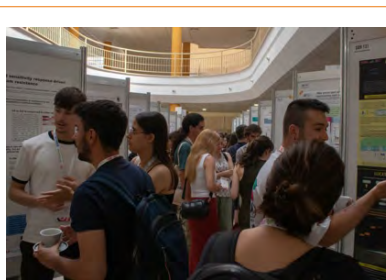
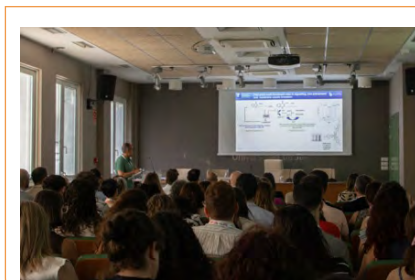
La SEM logró reunir en Jaén a casi 400 personas durante esos días, llenando la ciudad de Microbiología. Este año, además, se ha celebrado el 1200 aniversario de la capitalidad de Jaén, que conmemora el hecho de que en torno al año 825 el emir Abderramán II convirtió la ciudad en



Arturo Casadevall durante la charla inaugural.



Foto grupal tras la entrega de premios.



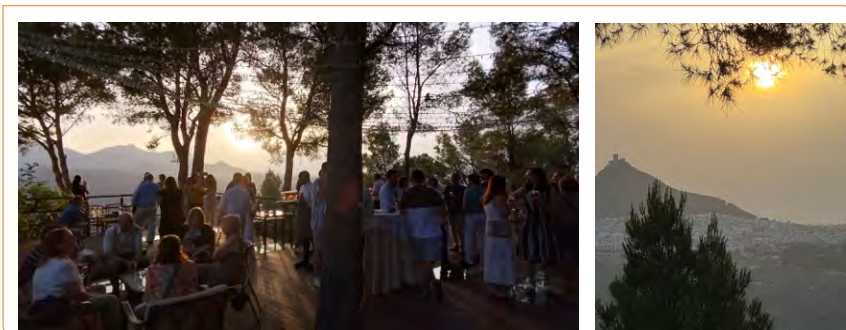
Sesiones durante los simposios y exposición de póster.



MicroFusión: Arte y Microbiología.



Microbios para todos los Públicos en el Palacio del Condestable Iranzo.



Cóctel de bienvenida con puesta de sol en la Cena del Congreso.

centro administrativo de la cora (o provincia islámica) de Yayyan. Este hecho ha encajado perfectamente con el hilo conductor del congreso, los consorcios microbianos, y esto lo quisimos reflejar en nuestro lema: "Crisol de Culturas; Crisol de Cultivos" ("Melting Pot of Cultures" en inglés, aprovechando el juego de pala-



Foto de familia en la Sesión de Clausura.

bras), así como en el logo, que representa secuencialmente distintas culturas que se han sucedido o superpuesto en nuestra ciudad, como son los círculos concéntricos calcolíticos del sitio arqueológico de Marroquies Bajos, los arcos de medio punto de la catedral, los ojivales de la cultura musulmana y las formas cuadradas del actual Museo Internacional de Arte Íbero, todas ellas conformadas por siluetas de diferentes microorganismos.

El congreso empezó el día 16, bien entrada la tarde para evitar en lo posible el calor. La lección inaugural estuvo a cargo del Prof. Arturo Casadevall (John Hopkins Bloomberg School of Public Health), quien disertó sobre las consecuencias del calentamiento global en la prevalencia de enfermedades infecciosas. Al finalizar, los congresistas recibieron un cóctel de bienvenida amenizado con música jazz en la Plaza de los Pueblos del campus, disfrutando ya del fresco del anochecer.

El congreso contó con 56 ponencias invitadas distribuidas en 12 simposios y dos mesas redondas. De las 335 comunicaciones presentadas, 99 fueron seleccionadas para presentación oral, y el resto se expuso en formato póster durante todo el evento. Además, se celebraron las asambleas de los diez Grupos Especializados de la SEM, así como la Asamblea General de la Sociedad. La sesión plenaria del último día, "MicroFusión: Arte y Microbiología",

ofreció un enfoque relajado sobre nuevas formas de enseñar y divulgar la ciencia. El programa científico en detalle puede ser descargado íntegramente de la página web del congreso (<https://www.congresosem.es/SEM2025/programa/>).

Las actividades culturales incluyeron visitas a la Catedral de Jaén, los Baños Árabes, y las excavaciones del conjunto arqueológico de Cástulo. También se llevó a cabo una exitosa velada de divulgación de la Microbiología para la ciudadanía de Jaén en el patio del Palacio del Condestable Iranzo ("Velada Micro-Jahenciana: Microbios para todos los Públicos"), gracias a la ayuda del Patronato de Cultura del Ayuntamiento de Jaén, que nos cedió las instalaciones. Jahenciano es un adjetivo utilizado por Enrique IV en 1466 a modo de certificado de origen, cuando dejó mandado "que todas la monedas e paños e qualesquier cosas que la dicha cibdad de Jahén se ficiesen e labrasen e criasen oviesen nonbre e fuesen llamadas jahencianas". La cena de clausura se celebró en una colina a las afueras de la ciudad, con vistas al Castillo de Santa Catalina y sus barrios colindantes, desde donde pudimos admirar una hermosa puesta de sol sobre la capital.

Finalmente, el acto de clausura del día 19, presidido por el Decano de la Facultad de Ciencias Experimentales, Diego Franco Jaime, incluyó la conferencia del Premio Jaime Ferrán al mejor investigador joven,

otorgado este año a Ignacio Belda Aguilar. También se entregaron premios a la mejor ponencia y mejor póster de cada Grupo Especializado y a los de todo el congreso, junto con el premio Federico Uruburu a la mejor fotografía científica.

Al Comité Organizador nos gustaría expresar nuestra gran satisfacción por el alto nivel científico de las participaciones y porque todo transcurriera de forma fluida y sin incidentes. Por ello queremos manifestar nuestro más profundo agradecimiento a la Junta Directiva de nuestra Sociedad, que fue de tantísima ayuda y tan eficaz, a la UJA y a su personal, que estuvieron siempre pendientes, a todos nuestros patrocinadores y colaboradores, a los voluntarios, que se involucraron con una ilusión desbordante... Pero, sobre todo, queremos tener un pensamiento especial para los congresistas, casi cuatrocientos científicos entusiastas que llenaron de Microbiología nuestro campus durante cuatro magníficos días, forjando un recuerdo que nos acompañará para siempre. Ojalá que el sentimiento haya sido recíproco, y que todos los participantes se hayan llevado consigo mucho de *micro-jahenciano* en sus mochilas.

XXVIII Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología “Prof. J. R. Villanueva”

MAGDALENA MARTÍNEZ CAÑAMERO¹, SAMUEL GARCÍA HUETE², CLARA MELGUIZO ÁVILA³, VIOLETA GALLEGO RODRÍGUEZ⁴, RUBÉN PÉREZ PULIDO¹

¹Universidad de Jaén.

²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid.

³Universidad Complutense de Madrid.

⁴Universidad de Uppsala.

✉ canamero@ujaen.es

Del 12 al 16 de junio de 2025, el Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología “Profesor J. R. Villanueva” ha alcanzado este año su edición XXVIII, con la colaboración de la Universidad de Jaén y la Universidad Internacional de Andalucía, sede “Antonio Machado” en Baeza, gracias a la inestimable ayuda económica de la Fundación Ramón Areces. La coordinación local la llevaron a cabo Magdalena Martínez Cañamero y Rubén Pérez Pulido (profesorado del Área de Microbiología de la Universidad de Jaén). El grupo de trabajo de Jóvenes Investigadores de la SEM (JISEM), como cada año, se ha encargado de la gestión de solicitudes, actuando como punto de contacto y contribuyendo a la difusión de este en sus redes sociales, así como en la sede con la presencia de Samuel García Huete (Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria).

La gran mayoría de las clases tuvieron lugar en el Palacio de Jabalquinto de Baeza, joya de la arquitectura civil de estilo gótico flamígero-renacentista y sede principal de la UNIA. Los alumnos y el profesorado se hospedaron en régimen de alojamiento completo en la propia residencia de la UNIA, ubicada en otro edificio de la época, anexo al Palacio y al que se accede a través de un patio interior común. Los alumnos sólo tenían que cruzar el jardín romántico que une la cafetería con el Palacio y subir por las famosas escaleras monumentales del edificio hasta su aula. Los domingos el Palacio permanece cerrado por lo que hubo que buscar una sede alternativa. Esto dio pie a realizar las clases en la casa forestal “Torre del Vinagre” del Parque Nacional de Cazorla, Segura y las Villas, una de cuyas salas fue cedida por la Universidad de Jaén para este evento, mientras que el transporte en autobús



Alumnos y profesores en la escalera monumental del Palacio de Jabalquinto.

hasta allí fue subvencionado por Facultad de Ciencias Experimentales de la UJA. Aunque no dio tiempo a una visita amplia y en profundidad del Parque, sí que pudimos hacer un recorrido por el Jardín Botánico

del Centro de Recepción de Visitantes del Parque Nacional. El lunes volvimos a disponer de la sede de la UNIA para celebrar la clausura en la antigua capilla del Palacio de Jabalquinto. Para los organizadores



En la Casa Forestal "Torre del Vinagre" del P.N. de Cazorla, Segura y las Villas.



Mirador Puerto de las Palomas en el P.N. de Cazorla, Segura y las Villas.

era importante hacer coincidir la clausura del curso por la mañana con la inauguración del XXX Congreso de la SEM por la tarde en Jaén, con objeto de facilitar y animar a los alumnos a asistir al mismo. La aceptación como participante en el curso supone un importante aliciente adicional para el alumnado: ser miembro de la SEM durante un año de forma gratuita y asistir al próximo congreso nacional de la Sociedad Española de Microbiología. Este año el número de alumnos que solicitaron la inscripción gratuita en el congreso fue muy alto, doce, lo que supone un 60% del total del alumnado.

Aunque la totalidad de los alumnos y algunos profesores llegaron la tarde del 12 de junio de 2025, siendo recibidos por los organizadores locales y de JISEM, el curso se inauguró a la mañana siguiente con la presencia de Antonio Ventosa Uce-ro, Presidente de la Federación de Sociedades Europeas de Microbiología (FEMS) y José Manuel Castro Jiménez, Director de la Sede Antonio Machado de la UNIA en Baeza. Después, se llevaron a cabo las dos primeras sesiones, separadas por una pausa-café, dedicadas a la importancia de los microorganismos en la producción agrícola ("*Más allá de los químicos: Bioinoculantes microbianos para mejorar y proteger la producción agrícola*", Raúl Rivas, Universidad de Salamanca), en la astrobiología ("*El bio-reactor subterráneo responsable del origen del Río Tinto y sus implicaciones astrobiológicas*", Ricardo Amils, Centro de Astrobiología - INTA-CSIC), en el deterioro de la piedra ornamental ("*Carbonatogénesis bacteriana en la conservación del patrimonio: Consolidación de materiales pétreos y ornamentales*", M^a Teresa González Muñoz, Universidad de Granada), o en nuestro propio

organismo ("*Microbiota y salud humana*", Rosa del Campo Moreno, Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Tras almorzar en la cafetería de la UNIA y descansar hasta que bajó la temperatura exterior, se realizó una visita a la ciudad monumental de Baeza. Tras la cena, se utilizó un tiempo también para completar el recorrido, esta vez bañados por la luz de una luna casi llena.

El sábado 14 de junio se aprovechó la temperatura más suave de la mañana para conocer Úbeda, situada a 15 kilómetros. Como además estábamos en fecha cercana al solsticio de verano, se incluyó en la visita la ceremonia del solsticio en la famosa Sinagoga del Agua, donde la luz solar entra por una tronera hasta alcanzar el mikvé, o baño ceremonial, durante unos minutos. Se trata de una experiencia difícil de vivir de manera individual, que creemos que tanto alumnado como profesorado recordarán siempre y que fomentó el intercambio entre alumnos y profesores. Tras finalizar el recorrido por la ciudad, volvimos a la sede donde almorzamos y comenzamos las sesiones de la tarde, dedicadas a la biología de microorganismos patógenos ("*Adaptarse o morir: Leptospira o el reto de ser diferente frente a la toxicidad del oxígeno*", Samuel García Huet, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), a la de los alimentos ("*De la granja a la mesa... ¡y al ordenador! Conociendo el microbioma mediante la bioinformática*", Narciso Martín Quijada, Instituto de Biología Funcional y Genómica - IBFG) y a la docencia/difusión ("*Virus, bacterias y palomitas. Divulgar la microbiología con el cine*", Manuel Sánchez Angulo, Universidad Miguel Hernández) para finalizar tratando la carrera profesional en el marco de la Microbiología, mediante una mesa redonda con todos los asistentes.

Como ya se ha comentado anteriormente, el domingo no teníamos disponible el aula en el Palacio ya que se encuentra cerrado al público, pero hicimos de la necesidad virtud y la actividad de la tercera jornada se trasladó a las instalaciones de la UJA en el Parque Nacional de Cazorla, Segura y las Villas. La Torre del Vinagre era una antigua casa forestal que ahora está aneja al complejo del Centro de Recepción de Visitantes y que la UJA ha remodelado para convertirla en un centro de reuniones, con instalaciones modernas pero que sigue manteniendo una chimenea en cada sala de conferencias que aún tiene el olor a madera quemada. Antes de comenzar las charlas realizamos una visita por el jardín botánico donde se pueden apreciar las diferentes especies del parque, y la pausa para comida se llevó a cabo mediante picnic en el llamado Paseo de las Secuoyas, que hace honor a estos árboles gigantes que rodean el edificio. La docencia en este día trató los microorganismos en el ambiente mediterráneo ("*Papel del microbioma radicular en el decaimiento de pinares mediterráneos*", Manuel Fernández López, Estación Experimental Zaidín y "*¿Cómo estudiamos el papel funcional de los microorganismos en la naturaleza?*", Antonio Camacho González, Instituto Cavanillas de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Valencia Granada) finalizando con la importancia de las levaduras en biotecnología ("*Humanizando al mejor amigo del hombre: la levadura como modelo en investigación biomédica*", Víctor Jiménez-Cid, Universidad Complutense de Madrid). Volvimos a la residencia para cenar tras superar una lluvia casi torrencial que nos acompañó gran parte de la carretera de montaña y que nos hizo admirar el Parque Nacional de una manera totalmente distinta y nada frecuente.



Ceremonia de clausura y entrega de diplomas en la antigua capilla del Palacio de Jabalquinto.

Finalmente, el 16 de junio concluyó el curso, con la entrega de diplomas de participación al alumnado asistente por parte del presidente de la SEM, Rafael Giraldo Suárez, en la antigua capilla del Palacio de Jabalquinto. Poco imaginaria el promotor del edificio, el Señor de Benavides Manrique, allá por el siglo XV, que jóvenes tan brillantes e ilusionados iban a graduarse orgullosos en su capilla más de cinco siglos después.

Como se ha comentado, esa tarde se inauguraba el XXX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología en Jaén, a 47 km de allí, por lo que se llevó a cabo el traslado de los doce alumnos interesados en participar en el mismo, donde además se les invitó a presentarse como voluntarios para ayudar en la organización. Esto hizo que los días de congreso fueran una extensión del curso para la mayoría de los estudiantes, fortaleciendo los lazos ya establecidos entre ellos y permitiéndoles asistir a muchas conferencias del más alto nivel científico en el congreso nacional.

Para evaluar la satisfacción y aprovechamiento de la actividad, JISEM realizó encuestas anónimas y cuantitativas al alumnado al finalizar el curso. Los resultados de la encuesta reflejaron con claridad una alta satisfacción del alumnado, con la mayoría de ellos respondiendo con la máxima calificación o su inmediata inferior (5 ó 4) en todos los apartados, ninguna respuesta inferior a 3 y una valoración media global de 4,8. El apartado peor valorado fue el referente a la idoneidad del horario que, aunque con margen de mejora en futuras ediciones, obtuvo una valoración media de 4,4 con más del 80% de las respuestas (87,5%, N=14/16) iguales o superiores a 4. Los apartados mejor valorados fueron los referentes a la contribución que el curso ha tenido en su carrera científica y al interés en participar de futuros cursos similares



Foto de grupo tras la clausura, delante de la fachada del Palacio de Jabalquinto.

(5/5 en todas las respuestas). Al ser preguntados por opciones de mejora, los alumnos destacaron principalmente por solicitar conocer más el entorno natural cercano (la sierra de Cazorla), o espaciar ligeramente las sesiones para facilitar la asimilación de resultados. En general, los alumnos coincidieron en la gran calidad de los ponentes y mostraron una alta satisfacción con el curso que, además, les proporcionó una visión positiva sobre el futuro como profesionales de la Microbiología y las diferentes oportunidades para continuar formándose.

Como conclusión, el Curso de Iniciación a la Investigación en Microbiología "Profesor J.R. Villanueva" se reafirma como un clá-

sico imprescindible de la SEM que se ha convertido en una herramienta esencial para seguir despertando vocaciones. En su XXVIII edición, tal y como se ha expuesto en estas páginas, una vez más se ha desarrollado como una experiencia vital que muy probablemente ha cimentado la consolidación de relaciones profesionales duraderas. Esperamos y deseamos también que los estudiantes de la promoción de 2025 siempre recuerden con cariño Baeza, Úbeda y el Parque Nacional de Cazorla, Segura y las Villas y que vuelvan muchas veces a estas tierras para rememorar y seguir conociendo todo aquello que por falta de tiempo no han podido disfrutar.

Celebrada la XIX Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos en Huelva

CRISTINA SÁNCHEZ-PORRO ÁLVAREZ

Departamento Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

✉ sanpor@us.es



Asistentes a la XIX Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos (RedEX), 2025, Huelva.

El pasado mes de octubre, entre los días 14 y 16, tuvo lugar en Huelva la XIX Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos (**RedEX**) (Foto 1). El evento reunió a 108 investigadores procedentes de universidades, centros de investigación y empresas colaboradoras, tanto de España como del ámbito internacional.

RedEX, que tiene como propósito principal promover y consolidar la cooperación entre personas e instituciones dedicadas al estudio de los microorganismos extremófilos, reúne a grupos de investigación que estudian la vida microscópica en los ambientes más hostiles del planeta. Analizan cómo ciertos microorganismos son capaces de prosperar donde la mayoría de los seres vivos no podrían sobrevivir:

en lugares con temperaturas extremas (psicrófilos y termófilos), altísimas concentraciones de sal (halófilos), presiones enormes (piezófilos) o niveles de pH extremos (acidófilos o alcalófilos). A estos seres se les conoce como **extremófilos**; algunos incluso combinan varias de estas capacidades, por lo que se suele utilizar el término poliextremófilo.

Contamos con una página web, elaborada por los miembros de la Universidad de Alicante (<https://web.ua.es/es/rnme/>) en la que se pueden consultar todos los detalles de la misma.

Más allá de la curiosidad científica, los extremófilos tienen un enorme valor práctico. De ellos se obtienen compuestos muy

útiles en procesos industriales, farmacéuticos y de biotecnología. Un ejemplo famoso es la enzima *Taq polimerasa*, procedente del *Thermus aquaticus*, fundamental para la técnica de PCR, que revolucionó la biología molecular. También se obtienen solutos compatibles que se usan como estabilizantes o, más recientemente, el sistema *CRISPR-Cas*, que fue descubierto por primera vez en la arquea halófila *Haloferax mediterranei*.

Desde la I Reunión de la Red Nacional de Microorganismos Extremófilos, celebrada en Alicante en 1994, ya son 18 ediciones más de reuniones de RedEX que se han ido celebrando en diversos puntos de la geografía española (incluso hemos repetido algunas sedes). Concretamente se han



Visita a Río Tinto.

realizado Reuniones en Granada, Sevilla, Segovia, Nerva (Huelva), Castalla (Alicante), Grazalema (Cádiz), Alcúdia (Mallorca), Santa Susanna y Blanes (Gerona), Busquístar (Granada), Miraflores de la Sierra (Madrid), Alicante, Ourense (Vigo), Matalascañas (Huelva), en modalidad *online*, y por último, la más reciente, en Huelva.

En la actualidad, RedEX cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto RED2022-134759-T), coordinada por la Universidad de Alicante bajo la dirección de la profesora Rosa María Martínez Espinosa. La organización local de esta edición estuvo a cargo del grupo de la Universidad de Huelva, liderado por el profesor Carlos Vílchez Lobato, a quien, junto con su equipo, se agradece profundamente el esfuerzo y la dedicación invertidos en la preparación del evento.

La reunión resultó un rotundo éxito, con la presentación de 72 comunicaciones, la mayoría a cargo de jóvenes investigadores entusiastas por mostrar sus resultados y recibir sugerencias que impulsen sus proyectos. Como suele suceder en el ámbito científico, el progreso no siempre es sencillo, pero el intercambio de ideas y experiencias entre colegas constituye una pieza clave para avanzar.

En esta ocasión se contó con la participación de investigadores, tanto nacionales como internacionales, representantes de las siguientes universidades, centros de

investigación y empresas biotecnológicas: Centro de Astrobiología (CSIC-INTA); Centro de Biología Molecular Severo Ochoa; Centro de Estudios Avanzados de Blanes (CEAB-CSIC); Centro Nacional de Biotecnología; Institut Mediterrani d'Estudis Avançats de la Universitat de les Illes Balears (IMEDEA); Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Sevilla (IRNAS-CSIC); Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN-CSIC); Universidad de Alicante; Universidad Autónoma de Madrid; Universidad de Huelva; Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea; Universidad de Sevilla; Atacama BioNatural Products S.A. (Chile); Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE, México); IE Universidad (Segovia); New Biosecurity Technologies, NBTech/Universidad de Huelva; NORCE Norwegian Research Centre AS (Noruega); Universidad Autónoma del Estado de México; Universidad Autónoma del Estado de Morelos (México); Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC, Brasil); Universidad de Jaén; Universidad Loyola Andalucía; Universidad de Tübingen (Alemania) y Universidad de Valladolid.

Como cierre del encuentro, el profesor Ricardo Amils Pibernat organizó una visita a las Minas de Río Tinto, un entorno emblemático para el estudio de los extremófilos. Escuchar de primera mano los hallazgos fruto de su extensa trayectoria investigadora en este singular lugar fue un auténtico privilegio.

Quisiera terminar estas líneas expresando mi más sincero agradecimiento por la confianza depositada en mí para solicitar la próxima reunión de RedEX. Para mí, RedEX es mucho más que un encuentro científico: es una comunidad que me ha acompañado desde los inicios de mi carrera investigadora. Asistí a la primera reunión cuando comenzaba mi tesis doctoral, y desde entonces he faltado a muy pocas —siempre por causas mayores o, “menores” como mis bajas maternas...

Esta red, fundada por los “siete magníficos” (y magníficas),- Ricardo Amils, José Berenguer, M^a José Bonete, Jose Manuel Guisán, Emilia Quesada, Francisco Rodríguez-Valera, y Antonio Ventosa -, ha crecido y se ha consolidado con los años. Hoy, las nuevas generaciones tomamos el relevo con ilusión y el compromiso de mantener vivo el espíritu de colaboración y entusiasmo que caracteriza a RedEX.

Esperamos tener éxito en la convocatoria y seguir celebrando encuentros tan enriquecedores como el que acabamos de disfrutar en Huelva.



Presentación: Treinta años del Grupo Especializado de Microbiología Molecular

ALICIA M. MURO PASTOR

Presidenta del Grupo

✉ alicia@ibvf.csic.es

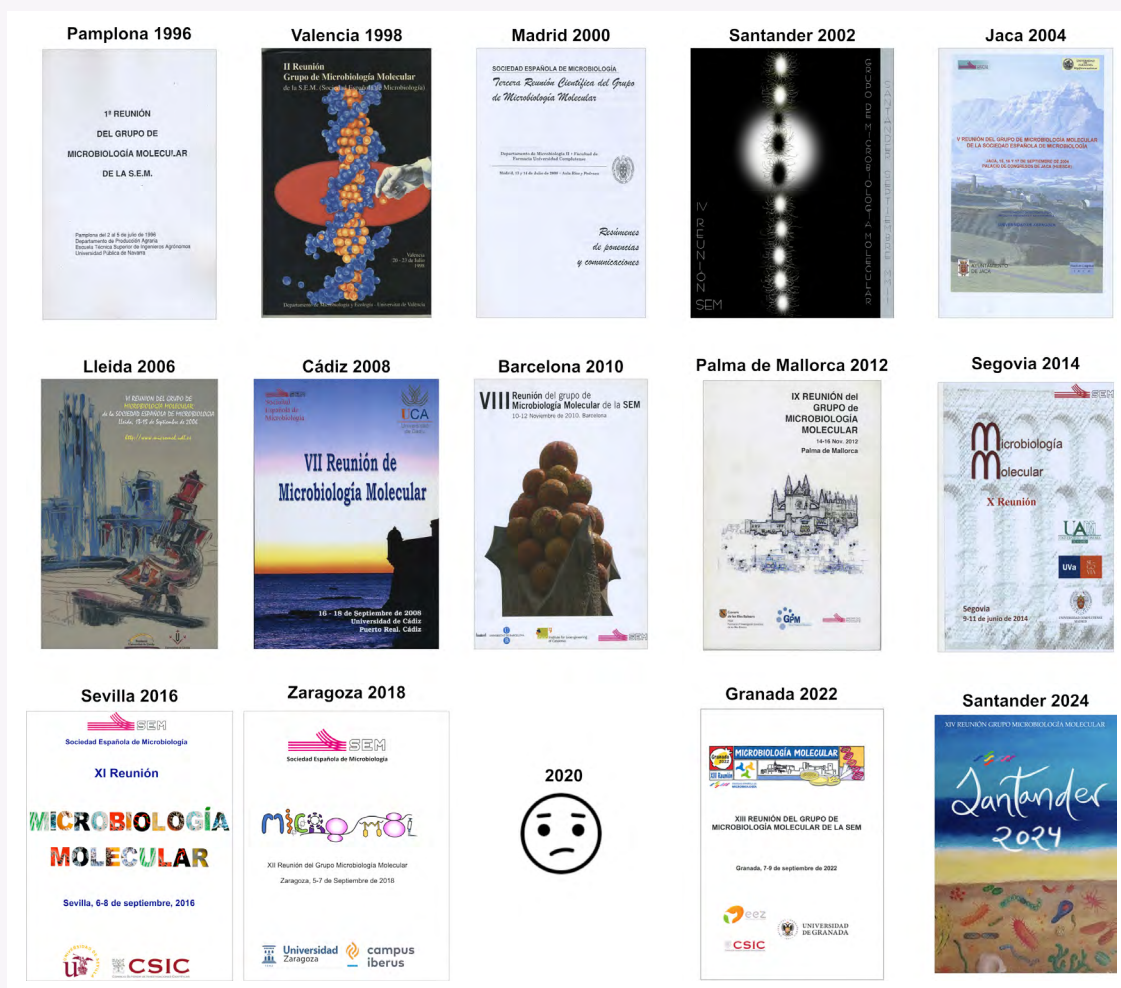
El grupo especializado de microbiología molecular inició su andadura hace ya treinta años con el objetivo de aglutinar la actividad de los microbiólogos españoles que utilizaban las herramientas moleculares emergentes en aquel momento. Si bien es cierto que actualmente este tipo de herramientas son de uso habitual en prácticamente todos los laboratorios de microbiología, también lo es que los constantes avances en el ámbito de las metodologías moleculares suponen un enorme reto a la hora de mantenernos al día de los conocimientos generados a partir de la implementación de acercamientos cada vez más complejos y globales. En este contexto las actividades del grupo especializado de Microbiología Molecular proporcionan un entorno óptimo no sólo para conocer en profundidad los mecanismos moleculares que rigen la fisiología de los microorganismos sino también para descubrir nuevas metodologías y acercamientos aplicables en principio a cualquier organismo objeto de estudio. Es en esta transversalidad donde radica la excelente salud de un grupo abierto a todas las temáticas de la Microbiología y con un constante crecimiento del número de

socios, que en el momento de escribir estas líneas asciende a 524.

Nuestro grupo especializado comenzó su actividad en abril de 1995 y tuvo como primer presidente a Josep Casadesús Pursals. Posteriormente el grupo ha sido presidido por Antonio Juárez Giménez (2000-2004), Juan María García Lobo (2005-2008), María Molina Martín (2009-2013), Bruno González Zorn (2014-2018) y Adela González de la Campa (2018-2022). Desde noviembre de 2022 prestan servicio como miembros de la Junta Directiva que tengo el honor de presidir José Antonio Escudero García-Calderón (vicepresidente), María Trinidad Gallegos Fernández (tesorera), Francisco Ramos Morales (secretario y *webmaster*), y Carmen Beuzón López, Bruno González Zorn, Jesús Gonzalo Asensio, Álvaro San Millán Cruz, Alejandro Toledo Arana y Eduard Torrents Serra como vocales. Aprovecho esta ocasión para agradecer muy sinceramente a todos los que en algún momento han formado parte de la Junta Directiva su contribución a la buena marcha del grupo a lo largo de estos años.

Nuestro grupo promueve la interacción entre microbiólogos de distintos ámbitos

con un interés común por los aspectos moleculares que subyacen a la fisiología de todo tipo de microorganismos, desde los que modelan el mundo en el que vivimos hasta los que nos acompañan físicamente, para bien o para mal, a lo largo de nuestra vida. Con este objetivo celebramos reuniones bianuales que han estado repartidas por toda la geografía española (ver Figura) y que se alternan con los congresos nacionales organizados por la SEM. Desde estas líneas quiero agradecer expresamente a todos los socios que se han prestado a organizar alguna de estas reuniones (pasadas o futuras) su excelente disposición y esfuerzo para que estos eventos constituyan siempre un éxito. La filosofía de las reuniones bianuales es facilitar la participación de nuestros socios más jóvenes, estableciendo cuotas muy reducidas para ellos y fomentando su participación en las sesiones en formato oral. La posibilidad de poder exponer en público sus investigaciones e intercambiar experiencias en una atmósfera cordial y distendida constituye ya para varias generaciones de microbiólogos españoles un recuerdo imborrable asociado a su participación como estudiante en alguna reu-



nión de *Micro Molecular*. Nuestro objetivo es que siga siendo así en el futuro, aunque el creciente número de socios plantea un reto organizativo cada vez mayor. Está previsto que nuestra próxima Reunión se celebre en Valencia en 2026, organizada por varios de nuestros socios que desarrollan allí su actividad, Nuria Quiles Puchalt, Juan José Quereda Torres, María Ángeles Tormo Más, Ainhoa Revilla Guarinos y Laura Miguel Romero. ¡Gracias a todos ellos!

El grupo viene convocando desde hace quince años un premio para distinguir un trabajo de investigación realizado por uno de sus socios en un laboratorio español y es costumbre que los premiados impartan la conferencia de clausura de la reunión bianual. Tras el fallecimiento en 2022 del primer presidente del grupo, Josep Casadesús, estos premios pasaron a llevar su nombre como un pequeño homenaje a la contribución de Pepe a la Microbiología española.

Este monográfico es continuación de las secciones monográficas aparecidas en la revista SEM@foro en diciembre de 2014 (número 58) y diciembre de 2019 (número 68) y recoge las contribuciones de un buen número de grupos que trabajan en distintos ámbitos de la Microbiología. Como no podía ser de otra manera y dada la transversalidad del grupo de Microbiología Molecular, estas contribuciones están en la intersección con las temáticas de diversos grupos especializados de la SEM, desde el grupo de Microbiología de Plantas hasta el grupo de Hongos Filamentosos y Levaduras, pasando por el grupo de Biología de Microorganismos Patógenos.

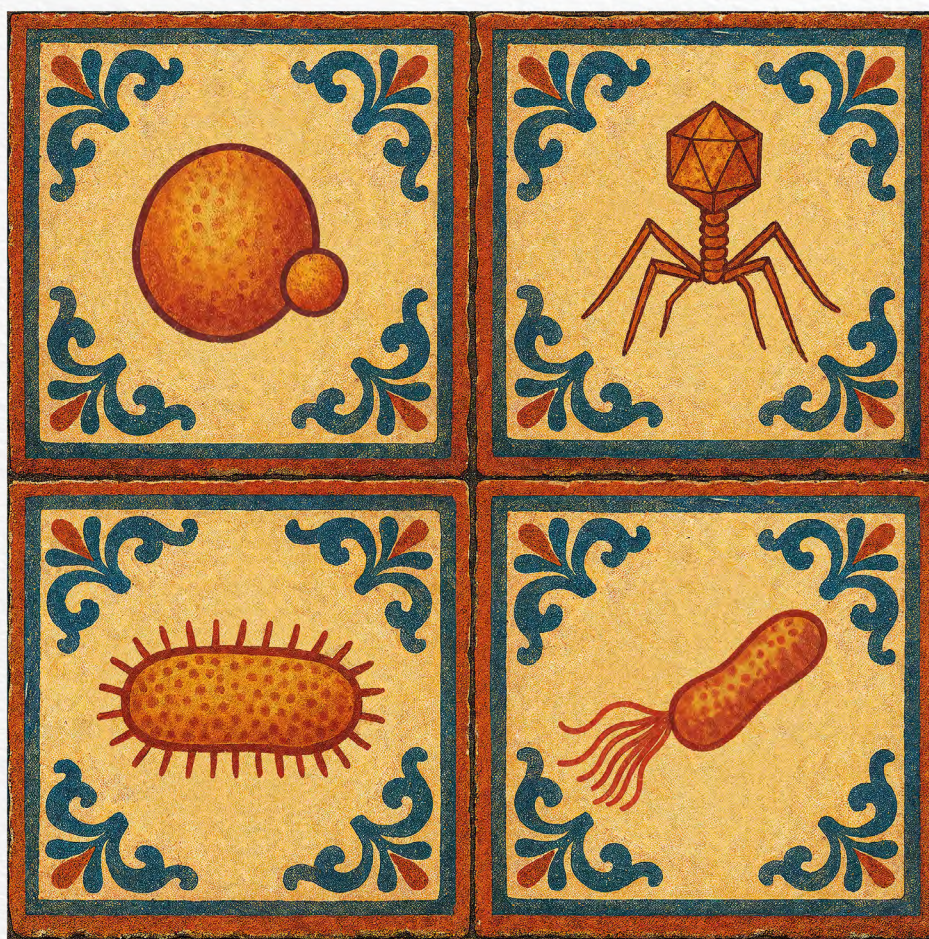
Además de las reseñas recogidas en esta sección especial, mantenemos una sección en la web del grupo en la página oficial de la SEM (<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-molecular>) donde se recogen reseñas de la actividad de muchos laboratorios, que se

van actualizando constantemente a petición de los investigadores y gracias a la eficientísima gestión del secretario del grupo y *webmaster*, Paco Ramos (framos@us.es). La labor de Paco está, además, detrás de todas las comunicaciones que reciben los socios del grupo a través de la lista de distribución Tablón MicroMol, que continúa siendo la mejor herramienta para la difusión de informaciones, ofertas, etc. a los miembros del grupo. Como podréis ver al final de la sección monográfica, algunos de los laboratorios que forman parte del grupo especializado no han tenido cabida en este número por limitaciones de espacio, pero os invitamos a consultar su información a través de los enlaces a las páginas personales o institucionales de los investigadores que así nos lo han solicitado y a través de los enlaces a la información disponible en la página web del Grupo.

XV REUNIÓN MICROBIOLOGÍA MOLECULAR



17-19 JUNIO 2026



www.micromolvalencia2026.es

RNAs reguladores de cianobacterias

ALICIA M. MURO PASTOR

Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (CSIC-Universidad de Sevilla) (España)

✉ alicia@ibvf.csic.es

 <https://www.ibvf.us-csic.es/grupos-investigacion/rnas-reguladores-de-cianobacterias/>

Los acercamientos globales al análisis del transcriptoma bacteriano revelan un paisaje transcripcional complejo que incluye numerosos RNAs no codificantes, cuya expresión podría tener consecuencias reguladoras. En los últimos años se han identificado RNAs no codificantes implicados en la regulación de prácticamente cualquier aspecto de la fisiología bacteriana. Uno de los grupos más estudiados es el de los RNA pequeños (*small RNAs*, sRNAs), que se han revelado como elementos clave en la regulación de la patogénesis, la asimilación de distintos nutrientes o el *quorum sensing*. La otra gran categoría de RNAs no codificantes esta constituida por los llamados RNAs antisentido (*antisense RNAs*, asRNAs), codificados en la hebra contraria de una región transcrita. Mientras los pequeños RNAs exhiben complementariedad imperfecta con sus RNAs diana, que pueden ser varios, los RNAs antisentido son perfectamente complementarios de su RNA diana, que suele ser único. De esta manera, mientras los primeros pueden ejercer efectos reguladores sobre varios RNAs, constituyendo nodos de regulación similares a los factores de transcripción, los RNAs antisentido suelen afectar específicamente a un RNA concreto.

En nuestro laboratorio estamos analizando los mecanismos de regulación mediada por RNAs no codificantes en cianobacterias, y en concreto en *Nostoc* sp. PCC 7120, una cianobacteria filamentosa modelo que nos interesa por varios motivos. Por un lado, las cianobacterias son organismos fotosintéticos expuestos habitualmente a entornos cambiantes, no sólo en lo que se refiere a la fluctuante disponibilidad de nutrientes en medios acuáticos sino también en cuanto a la disponibilidad de luz, su “nutriente” fundamental. En este contexto, tanto la luz intensa como la



De izquierda a derecha: Sara Belén Hernández Piñero, Agustín Vioque Peña, Alicia M. Muro Pastor, Isidro Álvarez Escribano y Belén Suárez Murillo.

oscuridad provocan cambios dramáticos en el transcriptoma cianobacteriano. En segundo lugar, este organismo modelo es capaz de diferenciar un tipo celular especializado (los heterocistos), dedicado a una misión metabólica concreta, la fijación de nitrógeno atmosférico en ausencia de otra fuente de nitrógeno disponible. En condiciones de fijación de nitrógeno el filamento funciona como un organismo multicelular con división de tareas metabólicas (fijación fotosintética de CO₂ en las células vegetativas y fijación de N₂ en los heterocistos) y con intercambio de nutrientes entre ambos tipos celulares. La diferenciación de heterocistos y el subsiguiente crecimiento a expensas de nitrógeno atmosférico requieren de la operación simultánea de programas transcripcionales diferentes en los dos tipos celulares.

Nuestro trabajo reciente se centra en el estudio de la participación de RNAs reguladores, tanto pequeños RNAs (sRNAs) como RNAs antisentido, en los procesos de adaptación al estrés de carencia de nitrógeno y diferenciación de heterocistos. Hemos definido el “paisaje transcripcional” de nuestro organismo modelo en distintas condiciones nutricionales mediante una metodología que combina un acercamiento de RNA-Seq específica de extremos 5’ (Mitschke et al, 2011), RNA-Seq convencional y predicción de terminadores transcripcionales (Brenes-Álvarez et al., 2023). Además, la inclusión en nuestros estudios de un mutante *hetR*, que no diferencia heterocistos, nos ha permitido definir grupos de transcritos específicamente vinculados con la diferenciación de heterocistos mediante análisis de co-expresión

(Brenes-Álvarez et al, 2019). Entre los transcritos que se expresan específicamente en heterocistos aparecen tanto pequeños RNAs como RNAs antisentido potencialmente reguladores. De entre todos ellos hemos verificado la regulación mediada por varios *nitrogen stress induced RNAs* (NsiR), alguno de los cuales está vinculado al proceso de diferenciación de heterocistos, bien en lo que se refiere al establecimiento del patrón de heterocistos en los filamentos, como es el caso de NsiR1 (Muro-Pastor 2014; Brenes-Álvarez et al., 2020, 2022) o en los aspectos que tienen que ver con la remodelación metabólica que acompaña a la diferenciación de este tipo celular especializado, como en los casos de NsiR3 (Álvarez-Escribano et al., 2021) o NsiR4 (Brenes-Álvarez et al., 2021). Por otro lado, hemos descrito varios asRNAs cuya expresión está regulada por nitrógeno y que afectan a la acumulación de distintas enzimas implicadas en la asimilación de nitrógeno, como la glutamina sintetasa (Álvarez-Escribano et al, 2024), o en la asimilación fotosintética de CO₂ (Olmedo-Verd et al, 2019).

En resumen, en los últimos años hemos contribuido a definir circuitos reguladores mixtos que implican a los reguladores transcripcionales NtcA (regulador global de la asimilación de nitrógeno) y HetR (regulador específico de diferenciación) y a moléculas de RNA no codificantes cuya expresión está bajo control de los mismos, y que en algunos casos, como NsiR1, NsiR3 o NsiR4, se expresan más fuertemente en las células que se están diferenciando como heterocistos (Figura 1). La expresión diferencial de RNAs no codificantes que actúan como reguladores a nivel post-transcripcional contribuye al establecimiento de patrones de expresión génica diferentes, aunque simultáneos, en los dos tipos celulares que coexisten en los filamentos cianobacterianos (heterocistos y células vegetativas).

Nuestro trabajo se lleva a cabo en colaboración con el laboratorio dirigido por Wolfgang R. Hess (Genetics and Experimental Bioinformatics, Universidad de Freiburg, Alemania) y está financiado actualmente por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (PID2022-138128NB-I00).

Referencias

Álvarez-Escribano I, Brenes-Álvarez M, Olmedo-Verd E, Georg J, Hess WR, Vio-

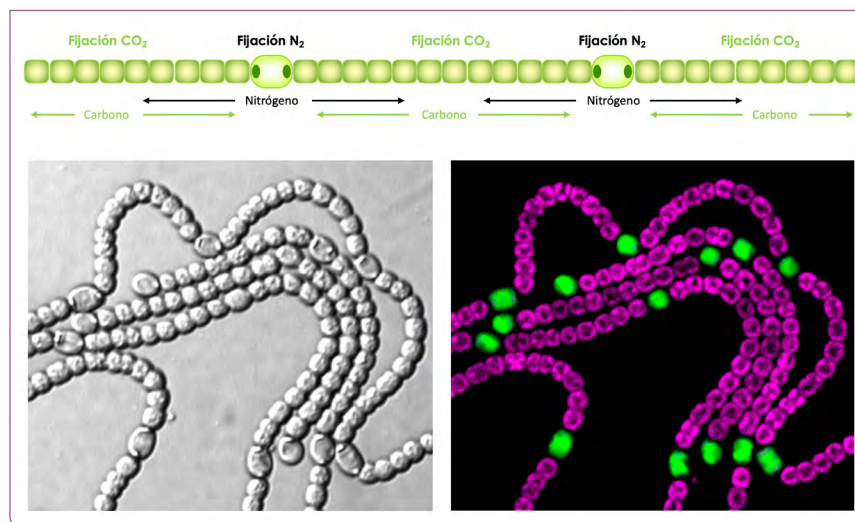


Figura 1. Las cianobacterias formadoras de heterocistos son organismos multicelulares con división de tareas metabólicas entre los heterocistos, células especializadas en la fijación de nitrógeno atmosférico, y las células vegetativas, que llevan a cabo la fijación fotosintética del CO₂. Las imágenes muestran la expresión de la proteína testigo GFP (green fluorescent protein) desde el promotor de un sRNA (NsiR4, nitrogen stress induced RNA 4), ilustrando la existencia de mecanismos de regulación post-transcripcional exclusivos de heterocistos. La fluorescencia magenta corresponde a los pigmentos fotosintéticos de las células vegetativas, ausentes en los heterocistos.

que A, Muro-Pastor AM. (2021). NsiR3, a nitrogen stress-inducible small sRNA, regulates proline oxidase expression in the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120. FEBS J. 288: 1614-1629.

Álvarez-Escribano I, Suárez-Murillo B, Brenes-Álvarez M, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2024). Antisense RNA regulates glutamine synthetase in a heterocyst-forming cyanobacterium. *Plant Physiol* 195: 2911-2920.

Brenes-Álvarez M, Minguet M, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2020) NsiR1, a small RNA with multiple copies, modulates heterocyst differentiation in the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120. *Environ Microbiol* 22: 3325-3338.

Brenes-Álvarez M, Mitschke J, Olmedo-Verd E, Georg J, Hess WR, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2019). Elements of the heterocyst-specific transcriptome unravelled by co-expression analysis in *Nostoc* sp. PCC7120. *Environ Microbiol* 21: 2544-2558.

Brenes-Álvarez M, Olmedo-Verd E, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2021). A nitrogen stress-inducible small RNA regulates CO₂ fixation in *Nostoc*. *Plant Physiol* 187: 787-798.

Brenes-Álvarez M, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2022) The heterocyst-specific

small RNA NsiR1 regulates the commitment to differentiation in *Nostoc*. *Microbiol Spectrum* 10: e02274-21.

Brenes-Álvarez M, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2023) Nitrogen-regulated antisense transcription in the adaptation to nitrogen deficiency in *Nostoc* sp. PCC 7120. *PNAS Nexus* 2: pgad187.

Mitschke J, Vioque A, Haas F, Hess WR, Muro-Pastor AM. (2011). Dynamics of transcriptional start site selection during nitrogen stress-induced cell differentiation in *Anabaena* sp. PCC7120. *Proc Nat Acad Sci USA* 108: 20130-20135.

Muro-Pastor AM. (2014). The heterocyst-specific NsiR1 small RNA is an early marker of cell differentiation in cyanobacterial filaments. *mBio* 5: e01079-14.

Olmedo-Verd E, Brenes-Álvarez M, Vioque A, Muro-Pastor AM. (2019). A heterocyst-specific antisense RNA contributes to metabolic reprogramming in *Nostoc* sp. PCC 7120. *Plant Cell Physiol* 60: 1646-1655.

Macrogrupo de Genética Bacteriana

JOAQUÍN BERNAL BAYARD, ROBERTO BALBONTÍN Y FRANCISCO RAMOS MORALES

Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla. Avda Reina Mercedes, 6. 41012 Sevilla (España)

✉ jbbayard@us.es | rbbalbontin@us.es | framos@us.es

El macrogrupo de Genética Bacteriana engloba tres grupos de investigación, liderados por los investigadores principales Joaquín Bernal Bayard, Roberto Balbontín y Francisco Ramos Morales, e incluye a los investigadores postdoctorales Javier Ramos Guelfo, Isela Serrano Fujarte, Cristina Velázquez Suárez, Andrea Simone Bullones Bolaños y Francine Amaral Piubeli y al investigador predoctoral Diego Antonio Pedraza Delgado.

➤ Grupo de sistemas de secreción tipo III en *Salmonella* (Francisco Ramos Morales y Andrea Simone Bullones Bolaños)

Muchas bacterias patógenas Gram negativas poseen sistemas de secreción tipo III (T3SS) relacionados con la virulencia que funcionan como minúsculas jeringuillas capaces de inyectar proteínas efectoras en células eucariotas. Los efectores interfieren con vías de transducción de señales del hospedador para facilitar la entrada o supervivencia del patógeno. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium es un patógeno intracelular que utiliza diversas vías para infectar numerosas especies animales. Mientras produce enfermedad sistémica potencialmente mortal en ratones, causa gastroenteritis en humanos. Su virulencia depende principalmente de dos T3SS codificados en las islas de patogenicidad SPI1 y SPI2, que secretan más de 40 efectores (Ramos-Morales, 2012).

Iniciado en 2004, nuestro grupo estudia efectores de los T3SS de *S. enterica* para entender su contribución específica a la virulencia. Actualmente nos centramos en tres efectores de la familia NEL de ligasas de ubiquitina: SlrP, SspH1 y SspH2. Estos efectores poseen un dominio con motivos de repeticiones ricas en



Macrogrupo de genética bacteriana. De izquierda a derecha: Isela Serrano, Joaquín Bernal, Francisco Ramos, Javier Ramos, Roberto Balbontín, Francine Piubeli, Andrea Bullones, Cristina Velázquez y Diego Pedraza.

leucina (LRR) implicados en interacciones proteína-proteína y un dominio NEL carboxilo terminal con actividad ligasa de ubiquitina. Nuestro grupo demostró que SlrP posee esta actividad y que es capaz de interactuar con la tiorredoxina humana (Trx), ubicuítarla y provocar una caída de su actividad (Bernal-Bayard and Ramos-Morales, 2009). La estructura tridimensional del complejo formado por SlrP y Trx la resolvimos en colaboración con el grupo de la doctora S. Nessler (Orsay, Francia) (Zouhir *et al.*, 2014). SlrP interactúa también con la proteína SNRPD2, un componente del complejo de corte y empalme de intrones en el ARNm eucariótico. Por otro lado, estudiamos también las condiciones de expresión y secreción de SlrP y realizamos un estudio comparativo de los tres efectores NEL analizando sus patrones de expresión, regulación, translocación, función en invasión y proliferación intracelular, y

capacidad para interactuar y ubicuítar proteínas específicas del hospedador (Bullones-Bolaños *et al.*, 2024).

Actualmente estamos aplicando técnicas novedosas para la identificación de nuevos sustratos para los tres efectores de la familia y tratando de implementar el pez cebra como modelo de hospedador para algunos de estos estudios.

➤ Grupo de secreción tipo VI en *Salmonella* (Joaquín Bernal Bayard, Isela Serrano Fujarte y Cristina Velázquez Suárez)

S. enterica codifica también un T6SS, una compleja máquina molecular que inyecta efectores en hospedadores eucarióticos u otras bacterias competidoras. El agrupamiento génico del T6SS, localizado en

la SPI6, incluye genes que codifican componentes necesarios para ensamblar una maquinaria funcional y proteínas reguladoras cuya función está por determinar.

Nuestro trabajo aborda varios vacíos críticos en el conocimiento actual del T6SS. Investigamos su función biológica dual: por un lado, su papel en la competencia bacteriana (Sana *et al.*, 2016) y, por otro lado, su participación en el proceso de infección (Mulder *et al.*, 2012). Un aspecto central de nuestra investigación es entender las condiciones que desencadenan la expresión del sistema, así como los mecanismos de regulación que operan a varios niveles. Esto nos permite comprender cuándo y cómo *Salmonella* decide activar esta nanomáquina.

Utilizamos enfoques multidisciplinarios que combinan técnicas de biología molecular, bioquímica y microscopía para caracterizar elementos accesorios del sistema previamente no identificados investigando su papel en la regulación postraduccional del T6SS. Paralelamente, aplicamos aproximaciones de biología sintética para generar cepas con sistemas inducibles. Estas herramientas nos permiten activar el T6SS de manera controlada, proporcionando un sistema experimental para realizar estudios funcionales. Este enfoque integral nos permite no solo avanzar en el conocimiento fundamental del T6SS, sino también identificar potenciales dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas.

➤ Grupo de Genética y Evolución Bacterianas (Roberto Balbontín, Javier Ramos Guelfo y Diego Antonio Pedraza Delgado)

En el Laboratorio de Genética y Evolución Bacterianas estudiamos la fisiología, interacciones, evolución y virulencia bacterianas aplicando diversos enfoques, principalmente Genética Directa, Inversa y Molecular. Nuestra investigación se centra en los efectos fenotípicos y genotípicos del desequilibrio en la homeostasis

de híbridos ARN-ADN formados durante la transcripción, conocidos como *R-loops*, en *Salmonella enterica* y *Escherichia coli*. También nos interesan las interacciones intraespecíficas mediadas por cooperación, y las dinámicas de abuso de la misma (Özkaya *et al.*, 2017, 2018).

Hemos observado que la depleción genética o química de la principal ribonucleasa encargada de eliminar los *R-loops*, llamada RNasa HI, dispara el coste en eficacia biológica causado a *E. coli* por mutaciones de resistencia a rifampicina y/o estreptomycin, ocasionando su extinción en competiciones *ex vivo* y en el intestino de ratón, incluso a alta frecuencia inicial de mutantes resistentes (Balbontín *et al.*, 2021). Esto abre la puerta a la utilización de la RNasa HI como diana en estrategias antirresistencia. Además, hemos descubierto que la motilidad, la formación de biopelículas, la expresión de genes asociados a la patogénesis, y la virulencia de *S. enterica* se ven severamente limitadas en ausencia de la RNasa HI (Jiménez-Espadafor *et al.*, 2025), lo que genera la posibilidad de utilizar esta proteína como diana en estrategias antivirulencia.

Referencias

- Balbontín, R., Frazão, N., and Gordo, I. (2021). DNA Breaks-Mediated Fitness Cost Reveals RNase HI as a New Target for Selectively Eliminating Antibiotic-Resistant Bacteria. *Mol Biol Evol* 38, 3220–3234. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab093>
- Bernal-Bayard, J., and Ramos-Morales, F. (2009). *Salmonella* type III secretion effector SlrP is an E3 ubiquitin ligase for mammalian thioredoxin. *J Biol Chem* 284, 27587–95. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010363>
- Bullones-Bolaños, A., Martín-Muñoz, P., Vallejo-Grijalba, C., Bernal-Bayard, J., and Ramos-Morales, F. (2024). Specificities and redundancies in the NEL family of bacterial E3 ubiquitin ligases of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Front Immunol* 15, 1328707. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1328707>
- Jiménez-Espadafor, J., Ortiz-Padilla, M., Pedraza-Delgado, D. A., Bernal-Bayard, J., Ramos-Morales, F., and Balbontín, R. (2025). Lack of RNase HI affects virulence in *Salmonella enterica*. 2025.01.19.633779. <https://doi.org/10.1101/2025.01.19.633779>
- Mulder, D. T., Cooper, C. A., and Coombes, B. K. (2012). Type VI secretion system-associated gene clusters contribute to pathogenesis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect Immun* 80, 1996–2007. <https://doi.org/10.1128/IAI.06205-11>
- Özkaya, Ö., Balbontín, R., Gordo, I., and Xavier, K. B. (2018). Cheating on Cheaters Stabilizes Cooperation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Biol* 28, 2070–2080.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.093>
- Özkaya, Ö., Xavier, K. B., Dionisio, F., and Balbontín, R. (2017). Maintenance of Microbial Cooperation Mediated by Public Goods in Single- and Multiple-Trait Scenarios. *J Bacteriol* 199, e00297–17, JB.00297–17. <https://doi.org/10.1128/JB.00297-17>
- Ramos-Morales, F. (2012). Impact of *Salmonella enterica* type III secretion system effectors on the eukaryotic host cell. *ISRN Cell Biol* 2012, 1–36. <https://doi.org/10.5402/2012/787934>
- Sana, T. G., Flaughnatti, N., Lugo, K. A., Lam, L. H., Jacobson, A., Baylot, V., et al. (2016). *Salmonella* Typhimurium utilizes a T6SS-mediated antibacterial weapon to establish in the host gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, E5044–5051. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608858113>
- Zouhir, S., Bernal-Bayard, J., Cordero-Alba, M., Cardenal-Muñoz, E., Guimaraes, B., Lazar, N., et al. (2014). The structure of the SlrP-Trx1 complex sheds light on the autoinhibition mechanism of the type III secretion system effectors of the NEL family. *Biochem J* 464, 135–44. <https://doi.org/10.1042/BJ20140587>

.....

Comunicación planta-bacteria y actividades antimicrobianas en fitobacterias

MANUEL J. GILABERT, RAQUEL VÁZQUEZ-SANTIAGO, ANA NOGUEIRA, JUAN J. CABRERA, MIGUEL A. MATILLA

Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental. Estación Experimental del Zaidín, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 18008, Granada (España)

✉ miguel.matilla@eez.csic.es

El laboratorio “Señalización celular y producción de antimicrobianos en fitobacterias”, liderado por el Dr. Miguel A. Matilla, está integrado en el Grupo de “Señalización Bacteriana y Compuestos Bioactivos”, adscrito al Departamento de “Biotecnología y Protección Ambiental” de la Estación Experimental del Zaidín (EEZ-CSIC, Granada). El laboratorio se ha consolidado, tanto a nivel nacional como internacional, como un referente en el estudio de los mecanismos moleculares de señalización implicados en la interacción planta-bacteria. Nuestras investigaciones abarcan tanto a bacterias promotoras del crecimiento vegetal y agentes de biocontrol, pertenecientes a géneros como *Pseudomonas*, *Serratia* o *Paraburkholderia*, como fitopatógenos de relevancia agrícola, incluyendo especies de los géneros *Dickeya*, *Pectobacterium* y *Agrobacterium*. En particular, nuestras líneas de investigación se centran principalmente en: (i) dilucidar los mecanismos mediante los cuales las fitobacterias, tanto beneficiosas como patógenas, promueven la virulencia, estimulan el crecimiento vegetal y confieren protección frente a fitopatógenos; e (ii) investigar los mecanismos por los que las fitobacterias detectan señales procedentes de las plantas, así como el papel de esta señalización en la regulación de procesos clave durante la interacción con el hospedador vegetal. El objetivo final de nuestros estudios es contribuir al desarrollo de aplicaciones biotecnológicas orientadas a modular el microbioma vegetal, con el fin de favorecer el crecimiento de las plantas y su defensa frente a fitopatógenos. Este enfoque adquiere una relevancia especial en el contexto actual de reducción del uso de fertilizantes y pesticidas químicos, los cuales tienen un impacto negativo sobre la salud de los suelos y las interacciones planta-microorganismo.



Figura 1. De izquierda a derecha - Miguel A. Matilla, Ana Nogueira, Raquel Vázquez-Santiago, Manuel J. Gilabert, Juan J. Cabrera.

➤ Biosíntesis y regulación de compuestos antimicrobianos

El laboratorio investiga la biosíntesis y regulación de nuevos metabolitos secundarios producidos tanto por agentes de biocontrol como por bacterias fitopatógenas. Entre estos compuestos se incluyen policétidos y péptidos de síntesis no ribosomal, como las “oocidinas”, “zeaminas”, “andrimid”, “prodigiosinas” y “herbicolina”. Estos metabolitos presentan una amplia actividad antimicrobiana frente a un amplio espectro de microorganismos fitopatógenos, incluyendo hongos (ej. *Verticillium dahliae*, *Fusarium oxysporum*, *Gaeumannomyces graminis*), oomicetos (ej. *Pythium ultimum*, *Phytophthora parasitica*) y bacterias (ej. *Agrobacterium fabrum*, *Dickeya solani*, *Xanthomonas campestris*). Recientemente, el laboratorio ha identificado y caracterizado un nuevo compuesto antifúngico híbrido de tipo policétido-péptido de síntesis no ribosomal, denominado “solanimicina”, que muestra actividad frente a una diversidad de hongos fitopatógenos. Dado que

la producción de los metabolitos secundarios supone un alto coste energético para las bacterias productoras, su biosíntesis está estrictamente regulada. En este sentido, los intereses del laboratorio también se centran en el estudio de la regulación transcripcional y post-transcripcional de la síntesis de estos compuestos bioactivos, así como en el papel que desempeñan diversas moléculas señal y estímulos ambientales en dicho proceso.

➤ Mecanismos de la comunicación planta-bacteria

Otro aspecto central de las investigaciones del laboratorio es el análisis de los mecanismos moleculares que intervienen en la interacción planta-bacteria, con especial atención a aquellos implicados en la colonización, supervivencia y virulencia en sus hospedadores vegetales. En particular, investigamos las respuestas quimiotácticas en diversos modelos bacterianos. Las contribuciones del laboratorio han permitido

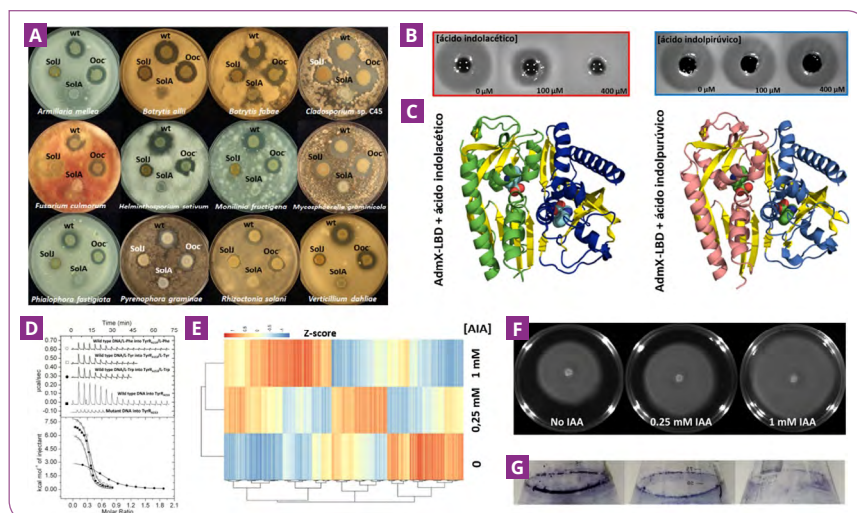


Figura 2. Representación de distintas actividades experimentales recientes del laboratorio dirigido por Miguel A. Matilla. **A.** Propiedades biológicas de "solanimicina". Se muestran las actividades antifúngicas de la cepa silvestre de *Dickeya solani* MK10 (wt) y de mutantes deficientes en la producción de "oocidina A" (ooc) y "oocidina A/solanimicina" (SolA y SolJ). **B.** Producción del antibacteriano "andrimid" por el agente de biocontrol rizosférico *Serratia plymuthica* A153 crecido en ausencia y en presencia de distintas concentraciones de ácido indolacético (AIA; agonista) y ácido indolpirúvico (antagonista). Se representan las actividades antibacterianas frente a *Bacillus subtilis* de sobrenadantes de la cepa A153. **C.** Estructura tridimensional del dominio sensor del regulador transcripcional AdmX con distintas auxinas unidas. **D.** Titulación microcalorimétrica del regulador transcripcional TyrP_{A153} con el promotor del gen *ipdc* implicado en la síntesis del AIA. **E.** El transcriptoma de *S. plymuthica* en respuesta a distintas concentraciones de AIA. **F, G.** Motilidad tipo "swimming" (F) y formación de biopelículas (G) en ausencia y presencia de distintas concentraciones de AIA.

identificar numerosos quimiorreceptores y caracterizar sus mecanismos de reconocimiento de ligandos presentes en exudados vegetales, incluyendo aminoácidos, ácidos orgánicos, poliaminas, compuestos aromáticos, purinas, aminas cuaternarias, compuestos inorgánicos y fitohormonas. Además, se ha participado en la determinación de la estructura tridimensional de los dominios sensores de numerosos de estos quimiorreceptores, lo que ha permitido profundizar en el estudio y la evolución de los determinantes moleculares responsables de dicho reconocimiento. Siguiendo esta línea, en los últimos años, el laboratorio ha enfocado su actividad en el análisis de las auxinas, especialmente del ácido indolacético (AIA), como moléculas señal en la interacción planta-bacteria. En esta línea de investigación, el laboratorio ha realizado contribuciones pioneras mediante: (i) la identificación del primer quimiorreceptor que media respuestas quimiotácticas al AIA; (ii) la caracterización de diversos reguladores transcripcionales que reconocen auxinas; (iii) el análisis de los mecanismos que determinan las actividades de diferentes auxinas como agonistas y antagonistas; (iv) el estudio de la emergencia evolutiva de dominios sensores de auxinas específicamente en fitobacterias; (v) la

investigación de la biosíntesis y regulación de la producción de AIA en fitobacterias; y (vi) la demostración del papel del AIA como molécula señal que regula la expresión génica y procesos clave en la interacción con plantas, tales como la motilidad, la formación de biopelículas, el metabolismo, los niveles del segundo mensajero c-di-GMP, la producción de antibióticos, la resistencia a antimicrobianos o la susceptibilidad a la infección por fagos, entre otros procesos.

Para alcanzar los objetivos descritos anteriormente, el laboratorio utiliza enfoques multi- e inter-disciplinares que integran microbiología, biología molecular, genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, técnicas biofísicas, biología estructural, bioinformática e interacción planta-bacteria. El laboratorio publica regularmente en revistas internacionales de impacto y ha sido invitado a redactar artículos de revisión y opinión en revistas como *Nature Reviews Microbiology* (en preparación), *Trends in Microbiology*, *FEMS Microbiology Reviews*, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *Current Opinion in Microbiology* y *Microbial Biotechnology*, entre otras. Además, mantiene amplias colaboraciones nacionales e internacionales y forma parte de redes como la acción COST "Benefi-

cial Root-Associated Microorganisms for Sustainable Agriculture" y la Conexión CSIC de "Resistencia a Antimicrobianos".

Referencias

- Gavira JA, Rico-Jiménez M, Ortega Á, Petukhova NV, Bug DS, Castellví A, Porozov YB, Zhulin IB, Krell T y Matilla MA. (2023) Emergence of an Auxin Sensing Domain in Plant-Associated Bacteria. *mBio* 14: e0336322.
- Gavira JA, Gilabert MJ, Santamaría-Hernando S, Molina-Ollero A, Rico-Jiménez M, Cabrera JJ, López-Solanilla E y Matilla MA. (2025) Acetylcholine chemotaxis in global bacterial plant pathogens. *Microbiol Res* 300:128294.
- Matilla MA, Daddaoua A, Chini A, Morel B y Krell T. (2018) An auxin controls bacterial antibiotics production. *Nucleic Acids Res* 46: 11229-11238.
- Matilla MA, Evans TJ, Martín J, Udaondo Z, Lomas-Martínez C, Rico-Jiménez M, Reyes F y Salmond GPC. (2023) Herbicolin A production and its modulation by quorum sensing in a *Pantoea agglomerans* rhizobacterium bioactive against a broad spectrum of plant-pathogenic fungi. *Microb Biotechnol* 16: 1690-1700.
- Matilla MA, Monson RE, Murphy A, Schicketz M, Rawlinson A, Duncan C, Mata J, Leeper F y Salmond GPC. (2022) Solanimycin: Biosynthesis and Distribution of a New Antifungal Antibiotic Regulated by Two Quorum-Sensing Systems. *mBio* 13: e0247222.
- Matilla MA, Monson RE y Salmond GPC. (2023) Microbe of the month: *Dickeya solani*. *Trends Microbiol* 31: 1085-1086.
- Rico-Jiménez M, Muñoz-Mira S, Lomas-Martínez C, Krell T y Matilla MA. (2023) Regulation of indole-3-acetic acid biosynthesis and consequences of auxin production deficiency in *Serratia plymuthica*. *Microb Biotechnol* 16: 1671-1689.
- Rico-Jiménez M, Roca A, Krell T y Matilla MA. (2022) A bacterial chemoreceptor that mediates chemotaxis to two different plant hormones. *Environ Microbiol* 24: 3580-3597.
- Rico-Jiménez M, Udaondo Z, Krell T y Matilla MA. (2024) Auxin-mediated regulation of susceptibility to toxic metabolites, c-di-GMP levels, and phage infection in the rhizobacterium *Serratia plymuthica*. *mSystems* 9: e0016524.
- Roca A, Monge-Olivares L y Matilla MA. (2024) Antibiotic-producing plant-associated bacteria, anti-virulence therapy and microbiome engineering: Integrated approaches in sustainable agriculture. *Microb Biotechnol* 17: e70025.

Bioseguridad, Zoonosis y Seguridad Alimentaria

SASKIA CAMILLE FLAMENT SIMON, PATRICIA CAZÓN DÍAZ, NATALIA FARTO PASTORIZA, YAGO SOMOZA GARCÍA-LOSA, SUSANA PASCUAL DE LA CRUZ, ESTELA PENA HERMIDA, ANA FRESNO HERRERO

Universidad de Santiago de Compostela, Campus Terra, Lugo (España)

✉ ana.fresno@usc.es

Nuestro equipo de investigación, con un enfoque multidisciplinar, se centra en áreas clave dentro del marco del concepto *One Health*. Trabajamos de forma integrada en tres temáticas principales:

1. Bioseguridad y resistencia antimicrobiana.
2. Enfermedades infecciosas zoonóticas.
3. Seguridad alimentaria.

Las líneas de investigación desarrolladas son las siguientes:

1. Caracterización *in silico* y molecular de bacterias zoonóticas patógenas. Estudiamos bacterias de relevancia clínica y alimentaria como *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Campylobacter*, con especial énfasis en clones multirresistentes y/o de alta virulencia, algunos de ellos catalogados como prioridad crítica por la OMS frente a los cuales es urgente encontrar nuevas estrategias terapéuticas. Mediante herramientas *in silico* y ensayos funcionales, caracterizamos cepas implicadas en brotes o de interés clínico, presentes desde la granja hasta la mesa, y analizamos sus mecanismos de resistencia, patogenicidad y supervivencia en condiciones específicas asociadas a la cadena alimentaria.
2. Estudio de la biogénesis de biopelículas y la diseminación de multirresistencia en *E. coli* patógena. Estudiamos los mecanismos moleculares implicados en la formación temprana de biopelículas en cepas de *E. coli* causantes de infecciones extraintestinales, con un enfoque particular en su papel en la persistencia bacteriana, la resistencia a tratamientos antimicrobianos y la cronicidad de las infecciones. Este estudio se complementa con el análisis de los mecanismos de transferencia horizontal de genes



Miembros del grupo.

de resistencia y virulencia, mediante enfoques *in silico* y estudios funcionales del plasmidoma, con el objetivo de identificar los determinantes genéticos que favorecen la aparición de cepas multirresistentes y altamente patógenas. En conjunto, esta línea de investigación busca desarrollar nuevas estrategias antibiofilm y anti-transferencia con potencial de aplicación como medidas preventivas o terapéuticas en contextos clínicos, veterinarios y ambientales.

3. Identificación de nuevas dianas terapéuticas mediante técnicas "ómicas" como genómica y *Transposon Directed Insertion-Site Sequencing (TraDIS)*. Aplicamos técnicas de genómica avanzada, como TraDIS, para identificar genes esenciales para la supervivencia y crecimiento bacteriano bajo condiciones específicas. Las proteínas codificadas por dichos genes podrían representar dianas para nuevas terapias. Nuestro equi-

po es pionero a nivel internacional en la aplicación de TraDIS. Mediante esta metodología, seguida de validación experimental, hemos revelado genes requeridos en *E. coli* uropatógena (UPEC) para el desarrollo de infecciones urinarias.

4. Análisis funcional de genes clave en la patogenicidad y/o *fitness* bacteriana. Investigamos el papel de genes relevantes en la virulencia y/o *fitness* de bacterias zoonóticas, muchos de ellos identificados mediante TraDIS. Empleamos técnicas innovadoras de mutagénesis para posteriormente validar su función en distintos contextos mediante ensayos funcionales específicos.
5. Estudios basados en el resistoma secundario (RS) frente a antibióticos de uso humano y veterinario. Analizamos genes del RS que podrían contribuir a la resistencia antimicrobiana. La validación funcional incluye

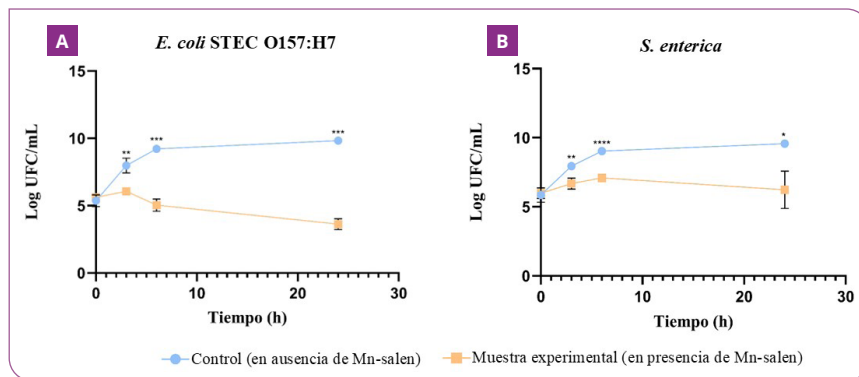


Figura 1. Efecto del manganosalen sobre el crecimiento de *E. coli* (A) y *S. enterica* (B), evaluado mediante un time-kill assay. Se muestran las medias de tres réplicas biológicas. Las barras verticales indican la desviación estándar (DE). Los asteriscos señalan diferencias estadísticamente significativas: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ y **** $P < 0,0001$.

ensayos de mutagénesis, determinación de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) y estudios de cinética de muerte bacteriana (*time-kill assays*). Los productos de los genes analizados podrían constituir dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos adyuvantes que potencien la eficacia de antibióticos de interés clínico, incluidos aquellos considerados de último recurso por la OMS.

- Desarrollo de estrategias bactericidas y antivirales frente a patógenos zoonóticos. Pretendemos evaluar estrategias bactericidas contra patógenos como *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC), UPEC y *Campylobacter* aplicables a lo largo de la cadena alimentaria. Actualmente investigamos compuestos antivirales y desinfectantes eficaces contra norovirus en diversas condiciones y estrategias bactericidas frente a *Campylobacter*.
- Nuevos antimicrobianos y alternativas: vacunas y probióticos. Exploramos estrategias profilácticas y terapéuticas frente a patógenos multirresistentes mediante el desarrollo de nuevos antibióticos, vacunas y el uso de probióticos. Estos enfoques buscan reducir la dependencia de antibióticos y mejorar la salud humana y animal.
- Evaluación de la actividad antimicrobiana de nuevos compuestos. Estudiamos compuestos con potencial antimicrobiano, como derivados de manganosalen (Figura 1), frente a bacterias contaminantes de productos lácteos. Estos compuestos presentan un prometedor perfil de aplicación en

matrices alimentarias como agentes de control microbiológico.

- Desarrollo de envases activos biodegradables con propiedades antimicrobianas. Investigamos materiales de envasado formulados principalmente a partir de polisacáridos con capacidad para incorporar o liberar compuestos antimicrobianos de origen natural, como extractos vegetales o aceites esenciales, o sintéticos como derivados de manganosalen. Estos envases están destinados a prolongar la vida útil de los alimentos y mejorar su seguridad microbiológica. La caracterización incluye estudios de propiedades fisicoquímicas, actividad antimicrobiana frente a patógenos alimentarios y ensayos de migración en condiciones simuladas de almacenamiento. Esta línea apuesta por soluciones sostenibles para el envasado alimentario, alineadas con las estrategias de economía circular y reducción de residuos plásticos.

Publicaciones representativas

Alobaidallah MSA, García V, De Mets R, et al. Uncovering the Important genetic factors for growth during cefotaxime-gentamicin combination treatment in *bla*_{CTX-M-1} encoding *Escherichia coli*. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):993. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060993>

Aves KL, Fresno AH, Nisar S, et al. Outer membrane proteins as vaccine targets against *Lawsonia intracellularis* in

piglets. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(2):207. <https://doi.org/10.3390/vaccines13020207>

Flórez M, Lopez-Sanchez P, Vázquez M, Cazón P. Sugar kelp *Saccharina latissima* extract as an innovative ingredient for chitosan films: Case study as cheese slice separators. *Food Hydrocolloids*. 2024;149:109571. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.109571>

Flórez M, Vázquez M, Cazón P. Enhancing the quality of Havarti cheese: Chitosan films with nettle *Urtica dioica* L. extract as slice separators to retard lipid oxidation. *LWT*. 2023;189:115504. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.115504>

Fresno AH, Alencar ALF, Liu G, et al. Effect of feeding dairy calves with milk fermented with selected probiotic strains on occurrence of diarrhoea, carriage of pathogenic and zoonotic microorganisms and growth performance. *Vet Microbiol*. 2023;286:109885. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109885>

García V, Grønne-mose RB, Torres-Puig S, et al. Genome-wide analysis of fitness-factors in uropathogenic *Escherichia coli* during growth in laboratory media and during urinary tract infections. *Microb Genom*. 2021;7(12):000719. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000719>

García V, Stærk K, Alobaidallah MSA, et al. Genome-wide analysis of fitness factors in uropathogenic *Escherichia coli* in a pig urinary tract infection model. *Microbiol Res*. 2022;265:127202. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127202>

García V, Lestón L, Parga A, et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100558>

Torres-Puig S, García V, Stærk K, et al. "Omics" technologies - what have they told us about uropathogenic *Escherichia coli* fitness and virulence during urinary tract infection?. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:824039. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.824039>

Wellner SM, Fei X, Herrero-Fresno A, Olsen JE. Deletion of *pcnB* affects antibiotic susceptibility in resistant *Escherichia coli* by reducing copy number of ColE1-family plasmids. *Sci Rep*. 2025;15(1):8432. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92308-x>

Grupo Mikrolker: Genómica y caracterización microbiana

ADRIÁN SALAZAR SÁNCHEZ, MAIA AZPIAZU MUNIOZGUREN, ELENA VALGAÑÓN, OHIANA RODRIGUEZ, JOSEBA BIKANDI, RODRIGO ALONSO, LORENA LAORDEN, IRATI MARTINEZ MALAX-ETXEBARRIA E ILARGI MARTÍNEZ BALLESTEROS

Grupo de Investigación Mikrolker – Dpto. de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU. Paseo de la Universidad 7, 01006, Vitoria-Gasteiz (País Vasco) (España)

✉ adrian.salazar@ehu.eus

Historia del grupo

El grupo de investigación Mikrolker fue fundado en 2019 en la Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU (Álava). Desde su creación, el grupo está dirigido por las doctoras Irati Martínez Malax-Etxebarria e Ilargi Martínez Ballesteros, junto con la Dra. Lorena Laorden Muñoz.

Mikrolker centra su actividad en el estudio de microorganismos de relevancia sanitaria, alimentaria y medioambiental, empleando tanto técnicas clásicas de cultivo como metodologías moleculares avanzadas, incluyendo tecnologías de secuenciación masiva. La investigación se aborda desde una perspectiva multidisciplinar. Actualmente, el grupo está conformado por un equipo de profesionales en ciencias experimentales y de la salud, entre los que se encuentran biólogas, farmacéuticas, biotecnólogas y químicas. El objetivo común es la caracterización de microorganismos en sus diversos hábitats, prestando especial atención a su distribución, diversidad y dinámica epidemiológica.

Principales líneas de investigación

➤ Estudio y caracterización de patógenos de origen alimentario y de relevancia clínica

Una de las líneas principales del grupo se centra en la identificación y caracterización de patógenos alimentarios y clínicamente



Integrantes actuales del grupo Mikrolker. De izquierda a derecha: Arriba (Joseba Bikandi, Lorena Laorden e Irati Martínez), En medio (Ilargi Martínez y Maia Azpiazu) y Abajo (Elena Valgañón y Adrián Salazar). Ausentes: Ohiana Rodríguez y Rodrigo Alonso.

relevantes. En particular, se trabaja con especies como *Arcobacter* spp., *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las herramientas de biología molecular nos permiten, como objetivo general del grupo, identificar marcadores epidemiológicos clave, así como genes de resistencia a antimicrobianos y factores de virulencia, contribuyendo así a un mejor entendimiento de la patogénesis, la adaptación al entorno y la evolución de las cepas analizadas.

En esta línea, se lleva trabajando en diferentes proyectos específicos en los cuales destacan: (i) el estudio y la caracterización de factores de virulencia de *Arcobacter* spp. haciendo uso, entre otras, de técnicas de mutagénesis y secuenciación, centrándonos específicamente en el estudio de la formación de biopelículas en *A. butzleri*; (ii) la investigación sobre la formación de biopelículas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con fibrosis quística y posibles terapias antimicrobianas y coadyuvantes para su eliminación; (iii) el análisis de cepas de *S. aureus* procedentes de leche

cruda, evaluando su capacidad toxigénica y el riesgo asociado a la producción de quesos con dicha leche cruda, centrándonos principalmente en la identificación de posibles marcadores de toxicidad, y posibles terapias para la disminución de estos riesgos como puede ser el uso de fagos; y (iv) el estudio de la capacidad de las amebas en el favorecimiento de la supervivencia y transmisión de enterobacterias en entornos ambientales, principalmente ganaderos.

➤ Estudio de la diversidad de microorganismos ambientales

Otra línea estratégica del grupo es el estudio de la diversidad microbiana en entornos naturales, con especial atención al ecosistema salino del Valle Salado de Añana (Álava), una salina continental con actividad económica y un alto valor ecológico.

Para la identificación de la microbiota presente, se emplean tanto técnicas de cultivo tradicionales como enfoques metagenómicos basados en secuenciación masiva. Este enfoque permite determinar la riqueza y diversidad microbiana del ecosistema, así como explorar sus posibles aplicaciones biotecnológicas.

En el marco de esta línea, el grupo ha contribuido a la descripción de nuevas especies bacterianas como *Anianabacter salinae* y *Altererythrobacter muriae*. Además, se investiga el potencial biotecnológico de los microorganismos aislados, con especial interés en la producción de biosurfactantes y compuestos antimicrobianos, abriendo nuevas posibilidades para aplicaciones en la industria farmacéutica, alimentaria y medioambiental.

Actividades y publicaciones relevantes de los últimos años

Desde su fundación, el grupo Mikrolker ha mostrado una intensa actividad investi-

gadora y formativa. En estos seis años, se han defendido tres tesis doctorales, otras tres se encuentran en fase de redacción, y una más está actualmente en desarrollo. Asimismo, se han llevado a cabo numerosos trabajos de fin de grado y fin de máster con un enfoque experimental. Entre los logros recientes se incluyen varias publicaciones científicas en revistas internacionales indexadas, reflejo del trabajo colaborativo y de calidad que caracteriza al grupo. A continuación, se listan algunas de las publicaciones más relevantes de los últimos tres años:

Arrieta-Gisasola, A., Martínez-Ballesteros, I., Martínez-Malaxetxebarria, I., Bikandi, J., & Laorden, L. 2025. Detection of mobile genetic elements conferring resistance to heavy metals in *Salmonella* 4,[5],12:i:- and *Salmonella* Typhimurium serovars and their association with antibiotic resistance. *International Journal of Food Microbiology*, 426.

Arrieta-Gisasola, A., Martínez-Ballesteros, I., Martínez-Malaxetxebarria, I., Garrido, V., Grilló, M.J., Bikandi, J., & Laorden, L. 2024. Pan-Genome-Wide Association Study reveals a key role of the salmochelin receptor IroN in the biofilm formation of *Salmonella* Typhimurium and its monophasic variant 4,[5],12:i:-. *International Journal of Food Microbiology*, 419.

Atxaerandio-Landa, A., Tafat, A., Medina, O. R., Presto, M., Etayo, N., Garaizar, J., Laorden, L., Martínez-Malaxetxebarria, I., & Martínez-Ballesteros, I. 2025. Genomic profiling and novel vSaβ genomic islands description of enterotoxigenic strains of *Staphylococcus aureus*. *LWT*, 215.

Azpiazu-Muniozguren, M., García-Martínez, M., Zabaleta, A., Antigüedad, I., Garaizar, J., Laorden, L., Martínez-Malaxetxebarria, I., & Martínez-Ballesteros, I. 2025. Prokaryotic Diversity and Community Distribution in the Complex Hydrogeological System of the Añana Continental Saltern. *Microbial ecology*, 87(1), 171.

Baztarrika, I., Martínez-Malaxetxebarria, I., Martínez-Ballesteros, I., &

Wösten, M. MSM. 2025. Human Toll-like receptor activation by pathogenic *Arcobacter* species. *Microbial Pathogenesis*, 198.

Baztarrika, I., Salazar-Sánchez, A., Laorden, L., Martínez-Ballesteros, I., Alonso, R., & Martínez-Malaxetxebarria, I. 2024. Foodborne and waterborne *Arcobacter* species exhibit a high virulent activity in Caco-2. *Food Microbiology*, 118.

Baztarrika, I., Salazar-Sánchez, A., Hernaez Crespo, S., López Mirones, J. I., Canut, A., Alonso, R., Martínez-Ballesteros, I., & Martínez-Malaxetxebarria, I. 2023. Virulence genotype and phenotype of two clinical isolates of *Arcobacter butzleri* obtained from patients with different pathologies. *Archives of Microbiology*, 205(12).

Baztarrika, I., Wösten, M. M. S. M., Alonso, R., Martínez-Ballesteros, I., & Martínez-Malaxetxebarria, I. 2024. Genes involved in the adhesion and invasion of *Arcobacter butzleri*. *Microbial Pathogenesis*, 193.

Garrido, V., Arrieta-Gisasola, A., Miguera-García, L., Laorden, L., & Grilló, M.J. 2024. Multidrug resistance in *Salmonella* isolates of swine origin: mobile genetic elements and plasmids associated with cephalosporin resistance with potential transmission to humans. *Applied and Environmental Microbiology*, 90(5).

.....

Grupo de Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (BIAT Group)

EDUARD TORRENTS, NÚRIA BLANCO-CABRA, JOANA ADMELLA, JÚLIA ALCÁCER-ALMANSA, ÁNGELA MARTÍNEZ-MATEOS, JOEL ÀLVAREZ, ALBERT RIPOLL, RAPHAËLLE PALAU, ALBA CALONGE-SANZ, YASMIN EL JERARI, BELLE CLAYTON, MARIA ESCOLÀ-CABRERA

Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), Barcelona (España)
Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Universidad de Barcelona (España)
ICREA ACADÈMIA

✉ etorrents@ibecbarcelona.eu | eduard.torrents@ub.edu

Las enfermedades infecciosas siguen representando un importante desafío para la salud pública. La creciente aparición de cepas bacterianas multirresistentes (AMR) exige el desarrollo urgente de nuevas estrategias terapéuticas. Asimismo, es fundamental mejorar la detección rápida y fiable de infecciones bacterianas, así como comprender los mecanismos de resistencia a antibióticos, infección y formación de biopelículas, especialmente en el contexto de infecciones crónicas.

Nuestro grupo de investigación, Infecciones Bacterianas y Terapias Antimicrobianas (Bacterial Infections and Antimicrobial Therapies, BIAT Group) (<http://www.ibecbarcelona.eu/bactinf> | www.torrentslab.eu / Bluesky @etorrentslab.bsky.social), liderado por el Dr. Eduard Torrents está compuesto por un investigador sénior, un investigador post-doctoral, seis estudiantes pre-doctorales, un técnico de laboratorio y diferentes estudiantes de máster y de grado. Fundado en 2008 en la Universidad de Estocolmo (Suecia), el grupo se trasladó posteriormente al Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), centro reconocido con su tercera acreditación Centro de Excelencia Severo Ochoa por parte del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Actualmente el Dr. Torrents también es Profesor Agregado en el Departamento de Genética, Microbiología y Estadística de la Universidad de Barcelona (UB).

Nuestra actividad científica se centra en el desarrollo de nuevas metodologías para tratar infecciones bacterianas, específicamente aquellas en las que las bacterias están creciendo en forma de biopelícula, tanto en sistemas mono-microbianos como polimicrobianos. Nuestro grupo se enfoca en:

1. Comprender los mecanismos moleculares de las infecciones bacterianas crónicas y la formación de biopelículas



Foto de grupo de izquierda a derecha. Eduard Torrents, Ángela Martínez-Mateos, Joel Àlvarez, Joana Admella, Albert Ripoll, Júlia Alcàcer-Almansa, Núria Blanco-Cabra, Alba Calonge, Raphaëlle Palau, Yasmin El Jerari. Belle Clayton y Maria Escolà no estan en la foto.

2. Diseñar nuevos modelos bacterianos *in vitro* en contextos de salud e infección.
3. Aplicar la bioingeniería y la nanomedicina a la microbiología, desarrollando terapias antimicrobianas innovadoras basadas en nanopartículas y sistemas de diagnóstico tipo *lab-on-a-chip*.

Nuestras líneas de investigación se resumen a continuación (Resumen en la Figura 1)

➤ **Descifrar los mecanismos de regulación transcripcional y su fisiología durante la formación de biopelículas y la virulencia bacteriana**

Este objetivo busca comprender el papel de diferentes genes y redes multigénicas durante la formación de biopelículas y el

proceso de infección, con el fin de identificar nuevas dianas antibacterianas.

Nos centramos en el estudio de genes implicados en la síntesis del ADN bacteriano. Las **RiboNucleotidil Reductasas (RNR)** son enzimas esenciales que catalizan la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, fundamentales para la síntesis y reparación del ADN. Se han descrito tres clases de RNR: clase I (subdividida en Ia, Ib, Ic y Id), II y III. La distribución de estas enzimas en los microorganismos es compleja, pudiendo coexistir varias clases de RNR en un mismo genoma. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* presenta RNR de clase I, II y III, lo que le confiere una gran ventaja adaptativa. Nuestro grupo ha identificado factores transcripcionales clave (AlgR, NrdR, FNR, ANR, DNR, NarL, FleQ) que regulan la expresión de las distintas clases de RNR en diversas especies microbianas, tanto en cepas de laboratorio como en aislados clínicos. Exploramos especialmente cómo los perfiles transcripcionales dependen de gradientes de oxígeno, relevantes tanto en la estructura 3D de la biopelícula como en infecciones bacteriana crónicas.

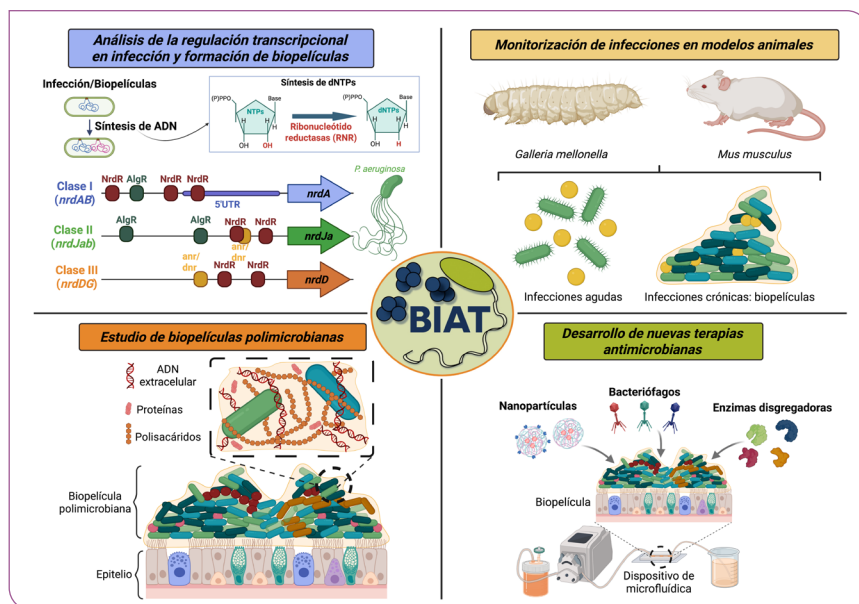


Figura 1. Áreas de investigación del grupo BIAT.

► Descubrir nuevas terapias antimicrobianas mediante técnicas de nanomedicina y diseño de nanopartículas para el tratamiento de infecciones crónicas

Muchos antibacterianos disponibles actualmente no son eficaces frente a infecciones crónicas, ya que no logran penetrar las biopelículas. Nuestro objetivo es mejorar la liberación de antibióticos mediante nanopartículas (NP) diseñadas para degradar biopelículas y facilitar la acción de los fármacos. Desarrollamos NP con composición variada para combatir infecciones por *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Burkholderia*, *Candida*, *Streptococcus* y *Mycobacterium*, así como sus biopelículas. También trabajamos en terapias específicas para las biopelículas formadas en heridas (wound healing) y en una plataforma microfluídica para analizar y tratar biopelículas bacterianas, lo que facilitará el tratamiento de infecciones crónicas.

► Desarrollar nuevos modelos bacterianos *in vitro* en contextos de salud e infección

Estamos desarrollando sistemas de co-cultivo de bacterias y levaduras que imitan biopelículas polimicrobianas presentes en infecciones pulmonares, procesos de cicatrización de heridas o infecciones en dispositivos médicos. Estos sistemas se combinan con células epiteliales pul-

monares, modelos *in vivo* y tecnología de *organ-on-a-chip* para el cribado de fármacos antimicrobianos.

► Desarrollar terapias inmunológicas para tratar infecciones

Estamos desarrollando y valorizando un nuevo inmunomodulador capaz de inducir una respuesta inmune protectora eficaz. Esta estrategia se basa en la modulación dirigida del sistema inmunitario, con el objetivo de potenciar sus mecanismos naturales de defensa frente a las infecciones.

► Identificar y detectar nuevos fármacos y terapias antibacterianas. Desarrollo de nuevas tecnologías para evaluar la eficacia y toxicidad de compuestos antimicrobianos

Para hacer frente a las bacterias multi-resistentes y las infecciones crónicas no tratables, es esencial descubrir y desarrollar nuevas moléculas antimicrobianas y anti-biopelículas dirigidas a distintos componentes y enzimas bacterianas. Sin embargo, evaluar su eficacia presenta dificultades adicionales en el contexto de las biopelículas, cuya resistencia a los antimicrobianos difiere significativamente de la de las bacterias en crecimiento plantónico. En este sentido, hemos desarrollado y patentado un dispo-

sitivo innovador que permite cuantificar de forma sencilla y precisa la resistencia antibiótica en biopelículas. Paralelamente, estamos identificando, caracterizando y secuenciado una librería de más de 200 fagos con potencial antimicrobiano. Además, estamos optimizando el uso del modelo *in vivo* de *Galleria mellonella* para estudios de infección bacteriana y evaluación preclínica de nuevas moléculas antimicrobianas.

Referencias

- Admella, J. and Torrents, E. (2023). Investigating Bacterial Infections in *Galleria mellonella* Larvae: Insights into Pathogen Dissemination and Behavior. *Journal of Invertebrate Pathology*. 200:107975.
- Alcàcer-Almansa, J., Blanco-Cabra, N., Torrents, E. (2025). *Burkholderia cenocepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* in dual-species models: Insights into population distribution, antibiotic susceptibility and virulence. *Virulence*. 16(1): 2494039.
- Arévalo-Jaimes, VB., Admella, J. and Torrents, E. (2025). Who arrived first? Priority effects on *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* in dual-species models: Insights into population distribution, antibiotic susceptibility and virulence. *Virulence*. 16(1): 2494039.
- Arévalo-Jaimes, BV, Salinas-Pena, M., Ponte, I., Jordan, A., Roque, A, Torrents, E. (2024). Antimicrobial and antibiofilm activity of human recombinant H1 histones against bacterial infections. *mSystems*. 9:e00704-24.
- Blanco-Cabra, N., Alcàcer-Almansa, J., Admella, J., Arévalo-Jaimes, BV. and Torrents, E. (2024). Nanomedicine against biofilm infections: a roadmap of challenges and limitations. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 16:e1944.
- Blanco-Cabra, N., Movellan, J., Marradi, M., Gracia, R., Salvador, C., Dupin, D., Loinaz, I., Torrents, E. (2022). Neutralization of ionic interactions by dextran-based single-chain nanoparticles improves tobramycin diffusion into a mature biofilm. *npj Biofilms and Microbiomes*. 8:52.
- Campo-Pérez, V., Julián, E. and Torrents, E. (2025). Interplay of *Mycobacterium abscessus* and *Pseudomonas aeruginosa* in coinfection: Biofilm dynamics and host immune response. *Virulence*. 16(1): 2493221.
- Roncero-Carol, J., Olaizola J., Arán, B., Mularoni, LS., Miret Cuesta, M., Blanco-Cabra, N., Casals, M., Rumbo, M., Solé, M., Ojosegros, S., Alsina, B., Torrents, E., Veiga, A., Irimia, M. Hoijman, E. (2025). Epithelial cells provide immunocompetence to the early embryo for bacterial clearance. *Cell Host & Microbe* 33: 1-15.

Todas las publicaciones:

<https://orcid.org/0000-0002-3010-1609>

www.torrentslab.eu

Listeria: Biología e infección (LisBio)

CARLA PALACIOS GORBA, YUVAL MARKOVICH, ALBA ESPÍ MALILLOS, JULIETTE POUJOL DE MOLLIIENS, MIREIA PALANCA GISBERT, GUILLERMO CASTEJÓN LÓPEZ Y JUAN JOSÉ QUEREDA TORRES

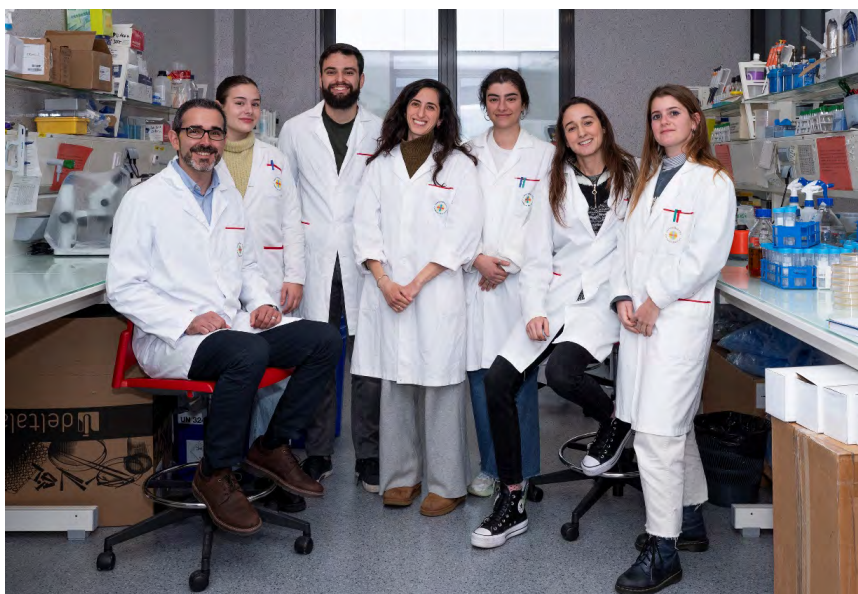
Departamento Producción y Sanidad Animal, Salud Pública Veterinaria y Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Veterinaria, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities (España)

✉ juan.quereda@uchceu.es

La listeriosis es la zoonosis alimentaria con mayor tasa de hospitalización y letalidad. La listeriosis es causada por *Listeria monocytogenes*, un patógeno bacteriano distribuido globalmente en una amplia variedad de especies de mamíferos y no mamíferos domésticos y silvestres. *L. monocytogenes* es una bacteria Gram-positiva intracelular facultativa, osmo y halotolerante que crece en un amplio rango de temperaturas (1-45 °C) y pH (5-9) (Quereda *et al.*, 2021).

Tanto en humanos como en animales, la infección por *L. monocytogenes* se atribuye principalmente al consumo de alimentos contaminados. Hoy en día, las autoridades reguladoras consideran que todas las cepas de *L. monocytogenes* son igual de virulentas. Sin embargo, la población de *L. monocytogenes* es diversa. El linaje I se aísla con mayor frecuencia en casos clínicos, mientras que el linaje II se asocia fundamentalmente a los alimentos (Markovich *et al.* 2025). Tradicionalmente, la mayoría de los estudios de patogénesis de *L. monocytogenes* se han realizado con cepas de referencia del linaje II. El uso continuado de estas cepas de referencia ha llevado a una subestimación de la biodiversidad de *L. monocytogenes* y, por tanto, de la heterogeneidad que puede existir en los mecanismos de virulencia utilizados por las cepas del linaje I y II.

La EFSA ha notificado un incremento en los casos confirmados de listeriosis a lo largo de los últimos años. Por ello, es necesario comprender las rutas de circulación y los reservorios de esta bacteria. En nuestro grupo de investigación trabajamos desde la perspectiva One-Health aplicando enfoques genómicos para comprender el comportamiento, la transmisión, la virulencia y la evolución del género *Listeria* así como su asociación con huéspedes (humanos y animales), alimentos/industrias y medioambiente.



Miembros del grupo LisBio. De izquierda a derecha: Juan José Quereda Torres (IP), Mireia Palanca Gisbert (doctoranda), Guillermo Castejón López (doctorando), Yuval Markovich (doctora), Alba Espí Malillos (doctoranda), Carla Palacios Gorba (profesora) y Juliette Poujol de Molliens (doctoranda).

Nuestro grupo ha descubierto una de las últimas especies del género *Listeria*, *Listeria valentina* (Quereda *et al.*, 2020). Asimismo, mediante estudios de genómica y core genome MLST hemos demostrado como: 1) el complejo clonal de *L. monocytogenes* más prevalente asociado con la listeriosis humana (CC1) está precisamente fuertemente asociado a los rumiantes (Palacios-Gorba *et al.*, 2021) y 2) como los clones más virulentos del linaje I de *L. monocytogenes* circulan entre la población humana, aguas residuales, medio ambiente, animales y alimentos identificando los factores de virulencia que les permiten asociarse a hospedadores (Markovich *et al.*, 2025). En el ámbito de la patogénesis, hemos investigado el rol de distintos factores bacterianos y de la célula eucariota que median durante la infección (Quereda *et al.*, 2019; 2022).

Además, descubrimos el estado de portador asintomático de *L. monocytogenes* en los animales domésticos y silvestres, identificando las tonsilas como órgano reservorio de este patógeno (Palacios-Gorba *et al.*, 2023). También hemos descrito la existencia de infecciones atípicas de *Listeria* en casos de linfadenitis mesentérica en animales de compañía, revelando la diversidad genómica de las cepas en las lesiones y evidenciando la importancia de los animales de compañía en el ciclo biológico de *L. monocytogenes* (García-de la Virgen & López-Almela *et al.*, 2024). A través de estudios cinéticos y proteómicos, hemos esclarecido por qué los clones hipervirulentos de *L. monocytogenes* se asocian principalmente a productos lácteos. En particular, observamos cómo este patógeno adapta su proteoma de membrana y pared celular a las condiciones

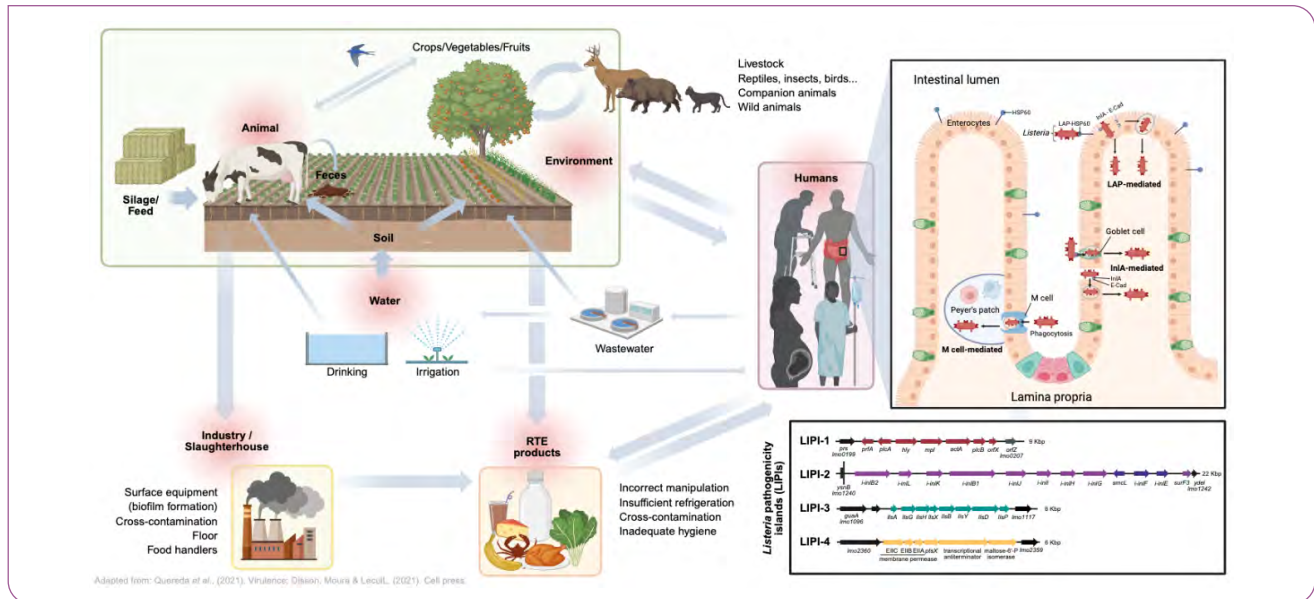


Figura 1. Ciclo de transmisión de *L. monocytogenes*.

específicas de matrices derivadas del hospedador como la leche (Espí-Malillos *et al.*, 2025a). Finalmente, mediante estudios de metagenómica hemos descubierto cómo la dinámica microbiana de la leche cruda en refrigeración depende del tiempo sin verse alterada por *L. monocytogenes* ni por su perfil de virulencia (Espí-Malillos *et al.*, 2025b).

Nuestras líneas de investigación futuras se centran en aumentar el conocimiento sobre los reservorios, la epidemiología, los mecanismos moleculares de patogénesis y la diversidad genética y fenotípica de *L. monocytogenes*. Este enfoque permitirá ayudar a entender cómo esta bacteria cambia su estilo de vida de saprófito a patógeno, mejorando la salud humana y animal, reduciendo la transmisión de patógenos y la contaminación de los productos alimenticios para finalmente aumentar la seguridad alimentaria.

Los resultados obtenidos podrían contribuir a que las autoridades competentes elaboren estrategias de control más eficaces, lo que a su vez serviría de apoyo para futuras mejoras en la legislación alimentaria y las políticas de Salud Pública.

Bibliografía

- Espí-Malillos A, Palacios-Gorba C, López-Almela I, Ruiz-García P, López-Mendoza MC, García-Del Portillo F, Pucciarelli MG, Querada JJ. (2025a). Kinetic and proteomic studies in milk show distinct patterns among major *Listeria monocytogenes* clones. *Microbes Infect.* 27(1), 105312.
- Espí-Malillos A, López-Almela I, Ruiz-García P, López-Mendoza MC, Carrón N, González-Torres P, Querada JJ. (2025b). Raw milk at refrigeration temperature displays an independent microbiota dynamic regardless *Listeria monocytogenes* contamination. *Food Res Int.* (202) 115637.
- García-de la Virgen M, López-Almela I, Moura A, Vázquez S, Perez-Montagud S, Leclercq A, Lecuit M, Querada JJ. (2024). Clinical and genomic features of *Listeria monocytogenes*-associated mesenteric lymphadenitis in a cat. *J Vet Intern Med.* 363-369.
- Markovich Y, Moura A, Gomis J, Leclercq A, Gómez-Martín A, Bracq-Dieye H, Palacios-Gorba C, Tessaud-Rita N, Ortolá S, Vales G, Yáñez M-Adela, Thouvenot P, Pérot P, Lecuit M, Querada JJ (2025). Predominance of *L. monocytogenes* lineage I clones in wastewater, ruminants, and natural environments. *Environ Microbiol.* 27(9):e70169.
- Palacios-Gorba C, Moura A, Gomis J, Leclercq A, Gómez-Martín Á, Bracq-Dieye H, Mocé ML, Tessaud-Rita N, Jiménez-Trigos E, Vales G, García-Muñoz Á, Thouvenot P, García-Roselló E, Lecuit M, Querada JJ. (2021). Ruminant-associated *Listeria monocytogenes* isolates belong preferentially to dairy-associated hypervirulent clones: a longitudinal study in 19 farms. *Environ Microbiol.* 7617-7631.
- Palacios-Gorba C, Moura A, Markovich Y, Tessaud-Rita N, Gómez-Martín Á, Bracq-Dieye H, Gomis J, Vales G, Pastor-Martín M, Thouvenot P, Escrig C, Leclercq A, Lecuit M, Querada JJ. (2023). Genomic characterization of *Listeria* spp. isolated from tonsils, udder and feces of domestic dairy ruminants in Spain. *Microbes Infect.* (25)105079.
- Querada JJ, Morón-García A, Palacios-Gorba C, Dessaux C, García-Del Portillo F, Pucciarelli MG, Ortega AD. (2021). Pathogenicity and virulence of *Listeria monocytogenes*: A trip from environmental to medical microbiology. *Virulence.* 2509-2545.
- Querada JJ, Leclercq A, Moura A, Vales G, Gómez-Martín Á, García-Muñoz Á, Thouvenot P, Tessaud-Rita N, Bracq-Dieye H, Lecuit M. (2020). *Listeria valentina* sp. nov., isolated from a water trough and the faeces of healthy sheep. *Int J Syst Evol Microbiol.* 5868-5879.
- Querada JJ, Rodríguez-Gómez IM, Meza-Torres J, Gómez-Laguna J, Nahori MA, Dussurget O, Carrasco L, Cossart P, Pizarro-Cerdá J. (2019). Reassessing the role of internalin B in *Listeria monocytogenes* virulence using the epidemic strain F2365. *Clin Microbiol Infect.* 252.e1- 252.e4.
- Querada JJ, Morel C, Lopez-Montero N, Ziveri J, Rolland S, Grenier T, Aulner N, Danckaert A, Charbit A, Enninga J, Cossart P, Pizarro-Cerdá J. (2022). A role for Taok2 in *Listeria monocytogenes* vacuolar escape. *J Infect Dis.* 1005-1010.

Sistemas de Secreción Tipo IV bacterianos. Biología y Aplicaciones

MATXALEN LLOSA, DOLORES L. GUZMÁN-HERRADOR, ANDREA FERNÁNDEZ-GÓMEZ, PABLO GURIDI-FERNÁNDEZ, JOSEPHINE HOTTEN

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Santander (España)

✉ matxalen.llosa@unican.es

 <https://web.unican.es/ibbttec/es-es/sobre-el-ibbttec/equipo/directorio/detalle-miembro?d=MatxalenLlosaLAB>



Foto de grupo. De izquierda a derecha, Josephine Hotten, Pablo Guridi, Matxalen Llosa, Dolores Guzmán y Andrea Fernández.

El equipo dirigido por Matxalen Llosa, Catedrática de Genética de la Universidad de Cantabria, es uno de los 10 grupos que fundaron en 2007 el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), un Centro Mixto entre la Universidad de Cantabria y el CSIC.

Nuestros intereses científicos se centran en la comunicación bacteriana mediada por los Sistemas de Secreción Tipo IV (T4SS). Estos complejos macromoleculares son capaces de translocar sustratos específicos a través de las membranas de bacterias gram-negativas. Lo que les diferencia de otros sistemas de secreción y les dota de mayor interés es su plasticidad, siendo capaces de secretar tanto proteínas como ADN y complejos nucleoprotei-

cos, tanto al medio extracelular como a otra célula receptora, ya sea procariota o eucariota (Bleves y cols, 2020). Esto se traduce en una enorme versatilidad biológica: los T4SS forman parte de las maquinarias conjugativas para mediar transferencia genética horizontal entre bacterias, están involucrados en la secreción de factores de virulencia a células animales, juegan también un papel en relaciones simbióticas entre bacterias y células de plantas, inyectan toxinas a bacterias competidoras, y son capaces de secretar-importar ADN del medio extracelular. Estas características les convierten en un interesante objeto de estudio tanto desde el punto de vista biológico como biotecnológico y biomédico. Uno de nuestros objetivos es aprovechar su promiscuidad para lle-

gar a virtualmente cualquier tipo celular. Basándonos en el conocimiento molecular que tenemos de estos procesos, pretendemos también utilizar estos sistemas para desarrollar herramientas de introducción de ADN y proteínas en bacterias silvestres de difícil manejo. Como primer paso, estamos ampliando el abanico de bacterias silvestres susceptibles de ser modificadas por conjugación desde *E. coli* (Fig. 1; Samperio y cols, 2001).

Nuestro trabajo se centra también en descifrar la base molecular del reclutamiento de sustratos. Hace tiempo demostramos que se pueden intercambiar los sustratos entre T4SS involucrados en conjugación y virulencia (Llosa y cols, 2012): complejos nucleoproteicos consistentes

en la relaxasa conjugativa covalentemente unida a la hebra de ADN transferido, pueden ser reconocidos y translocados por los T4SS implicados en la virulencia de los patógenos humanos *B. henselae*, *Legionella pneumophila* o *Coxiella burnetii* (Guzmán-Herrador y cols, 2017). Este resultado se pudo observar con una manipulación mínima de los sistemas naturales, lo que argumenta que posiblemente refleje un fenómeno natural. Nuestro objetivo actual es demostrar si esta transferencia genética en efecto ocurre en la naturaleza, y descubrir el papel biológico que pueda cumplir, bien sea contribuyendo a la virulencia del patógeno que codifica el T4SS, o contribuyendo a posibles relaciones simbióticas del microbioma con su huésped. Con este objetivo, hemos puesto a punto un sistema de detección y análisis de integración de ADN bacteriano en el genoma de células humanas infectadas por bacterias, y estamos estudiando el patrón de integración y el potencial mecanismo subyacente. La capacidad de T4SS de bacterias patógenas de transferir complejos nucleoproteicos abre también la puerta al uso de T4SS para enviar ADN de interés in vivo directamente a las células humanas de elección, que serían distintas dependiendo del tropismo del patógeno de elección. Más aún, hemos visto que el ADN guiado por la relaxasa es más proclive a ser integrado en el genoma receptor (González-Prieto y cols., 2017).

El grupo es también experto en el estudio de relaxasas conjugativas (Guzmán-Herrador y Llosa, 2019). Fuimos pioneros en mostrar que estas proteínas son translocadas a las células receptoras, donde son funcionales y necesarias para concluir el proceso conjugativo (Draper y cols 2005). Estamos analizando en bacterias el conjunto de proteínas que se transfiere por conjugación aparte de la relaxasa, y los requisitos para que estas proteínas se secreten. La vertiente aplicada de esta línea de trabajo consiste en manipular las señales de secreción para customizar la secreción heteróloga (Guzmán-Herrador y cols, 2023). Utilizando las relaxasas conjugativas como drivers para transferir otras proteínas de interés directamente a la célula receptora de la conjugación, hemos enviado nucleasas Cas y editores de bases fusionados a relaxasas conjugativas, y mostramos que estas proteínas de fusión son activas en las células receptoras. Esto permite enviar maquinaria de información genética a cualquier bacteria receptora de conju-

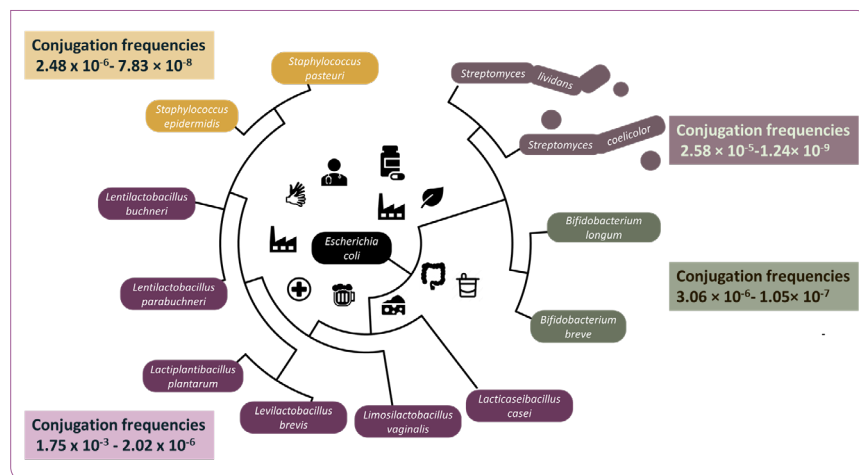


Figura 1. Bacterias Gram-positivas de interés biotecnológico y biomédico que hemos modificado mediante conjugación desde *E. coli*.

gación sin necesidad de adaptarla a las señales de expresión de la receptora, y sin el riesgo de sobreexpresar nucleasas que conllevaría actividad off-target y toxicidad (Guzmán-Herrador y cols, 2024).

Por último, una reciente línea de investigación se centra en crear herramientas para monitorizar la transferencia horizontal de plásmidos en entornos naturales. La base es la creación de plásmidos movilizables capaces de almacenar la información de las células que visitan mediante la adquisición de espaciadores en su propio array. Estos plásmidos permitirán seguir la trayectoria de elementos genéticos móviles individuales dentro de mezclas complejas de bacterias en muestras naturales, lo que aportará valiosa información sobre la diseminación de plásmidos en la naturaleza, incluyendo la información que codifican, como resistencias a antibióticos.

Referencias citadas

- Bleves S, Galán J, Llosa M. (2020). Bacterial injection machines: evolutionary diverse but functionally convergent. *Cell Microbiol.* 22(5):e13157. <https://doi.org/10.1111/cmi.13157>
- Draper O, César CE, Machón C, de la Cruz F, Llosa M. (2005). Site-specific recombinase and integrase activities of a conjugative relaxase in the recipient cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 16385-16390.
- González-Prieto C, Gabriel R, Dehio C, Schmidt M, Llosa M. (2017). The conjugative relaxase TrwC promotes integra-
- tion of foreign DNA in the human enome. *Appl Environ Microbiol.* 83:e00207-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00207-17>
- Guzmán-Herrador DL, Llosa M. (2019). The secret life of conjugative relaxases. *Plasmid* 104:102415. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2019.102415>
- Guzmán-Herrador DL, Fernández-Gómez A, Llosa M. (2023). Recruitment of heterologous substrates by bacterial secretion systems for transkingdom translocation. *Front Cell Infect Microbiol.* 13:1146000. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1146000>
- Guzmán-Herrador DL, Fernández-Gómez A, Depardieu F, Bikard D, Llosa M. (2024). In vivo delivery of functional Cas:DNA nucleoprotein complexes into recipient bacteria through a Type IV Secretion System. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 121(43):e2408509121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2408509121>
- Llosa M, Schröder G, Dehio C. (2012). New perspectives into bacterial DNA transfer to human cells. *Trends Microbiol* 20(8): 355-359.
- Samperio S, Guzmán-Herrador DL, May-Cruz R, Martín MC, Álvarez MA, Llosa M. (2021). Conjugative DNA Transfer from *E. coli* to Transformation-Resistant *Lactobacilli*. *Front Microbiol.* 12:606629. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.606629>

A la caza de las señales reconocidas por receptores bacterianos

ELIZABET MONTEAGUDO-CASCALES¹, MARIO CANO-MUÑOZ¹, ROBERTA GENOVA¹, DAVID CORREDERA¹, GEMA LOZANO-TEROL¹, RAQUEL VÁZQUEZ-SANTIAGO¹ AND TINO KRELL¹

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

✉ tino.krell@eez.csic.es

El grupo de investigación *Bacterial Sensing & Signal Transduction* liderado por Tino Krell se consolidó como línea de investigación independiente alrededor del año 2010, cuando Tino empezó a ser sistemáticamente autor de correspondencia en sus publicaciones. En los inicios de su investigación se centró en la transducción de señales en bacterias, con especial enfoque en reguladores transcripcionales. La ausencia de información sobre las moléculas señal que activan otros sistemas de transducción de señales más sofisticados como los sistemas quimiosensoriales, propició una nueva orientación de su línea de investigación. Actualmente su grupo estudia el proceso de quimiotaxis con énfasis en la identificación de señales que reconocen los quimiorreceptores usando patógenos de relevancia clínica y agrícola como *Pseudomonas aeruginosa* y *Pectobacterium atrosepticum*. Desde entonces, nuestro grupo ha contribuido de manera transversal a la comprensión de cómo las bacterias detectan señales ambientales combinando enfoques bioquímicos, estructurales, funcionales y computacionales estableciendo sólidas colaboraciones con científicos como el biólogo estructural José A. Gavira (Laboratorio de Estudios Cristalográficos, Granada) y el bioinformático Igor B. Zhulin (Ohio State University, EE.UU).

La capacidad de percibir y responder a señales ambientales es esencial para la adaptación bacteriana a entornos complejos. La percepción de señales ocurre a través de sistemas de transducción de señales en el que participan receptores que contienen un dominio sensor al cual se une una molécula señal desencadenando una respuesta fisiológica. Estos sistemas de percepción no solo permiten la adaptación en entornos cambiantes, sino que también pueden influir directamente en la colonización del huésped e incluso



Figura 1. Miembros del grupo de investigación Bacterial Sensing & Signal Transduction.

en el establecimiento de la virulencia. Tal es el caso del patógeno humano *P. aeruginosa* que reconoce los neurotransmisores acetilcolina e histamina a través de determinados quimiorreceptores (Matilla *et al.*, 2022; Corral-Lugo *et al.*, 2018).

A pesar de los avances recientes en la identificación de nuevos dominios sensores, aún existe una gran laguna en el conocimiento sobre qué moléculas actúan como señales naturales para la mayoría de los receptores. Esta falta de información limita la comprensión de cómo las bacterias interactúan con su entorno. En este contexto, abordar de manera sistemática la identifica-

ción de señales mediante aproximaciones uno-a-uno representa una buena estrategia para descubrir nuevas interacciones relevantes en ecología, salud y biotecnología. La estrategia uno-a-uno consiste en analizar individualmente el dominio sensor de cada receptor empleando una librería de compuestos químicos, con el objetivo de identificar qué señales específicas es capaz de reconocer. En lugar de estudiar respuestas globales o poblacionales, esta aproximación se centra en la purificación de un único dominio sensor, en el cribado de alta resolución utilizando ensayos de desplazamiento térmico y en la evaluación de la interacción directa proteína-ligando

mediante técnicas biofísicas o bioquímicas como calorimetría de titulación isotérmica (Fig. 2A). Esta aproximación ha sido clave para revelar mecanismos de detección novedosos, como la unión directa de nitrato al dominio sensor PilJ del quimiorreceptor McpN (Martín-Mora *et al.*, 2019), entender la evolución de la especificidad de ligandos (Gavira *et al.*, 2020) así como para la identificación de agonistas y antagonistas del regulador transcripcional AdmX implicado en la biosíntesis del antibiótico “andrimid” (Matilla *et al.*, 2019).

La rápida evolución de los dominios sensores como consecuencia de la elevada presión selectiva a la que están sometidos, conlleva que la especificidad de ligando no se vea reflejada en la similitud de secuencia. Es por ello que una misma familia de dominios sensores puede reconocer múltiples señales de diferente naturaleza. Este hecho dificulta notablemente la anotación funcional de receptores no caracterizados. No obstante, la conservación de los aminoácidos del bolsillo de unión que interaccionan con el ligando es clave para dilucidar la naturaleza de la señal. Una estrategia alternativa a la aproximación uno-a-uno consiste en la identificación a gran escala de señales basándose en la identificación de motivos de secuencias conservados en el bolsillo de unión (Fig. 2B). Gracias a ello se ha logrado identificar la señal de más de 32000 receptores presentes a lo largo del Árbol de la Vida que reconocen específicamente aminoácidos (Gumerov *et al.*, 2022), aminas biogénicas (Cerna-Vargas *et al.*, 2023), purinas (Monteagudo-Cascales *et al.*, 2024), formato (Monteagudo-Cascales *et al.*, 2025) y compuestos C3-fosforilados (Velandó *et al.*, 2025).

La identificación de señales de miles de receptores establece las bases para la búsqueda de terapias alternativas al uso de antibióticos, como la interferencia en la señalización mediada por antagonistas. La experiencia adquirida durante estos años será crucial para abordar desafíos derivados del cambio climático como la migración de agentes exóticos por el aumento de la temperatura media de los océanos. Tal es el caso de *Vibrio cholerae*, el agente causante de la 7ª pandemia del cólera. A largo plazo, se obtendría información metagenómica de receptores al explorar diferentes entornos naturales como el microbioma humano, de plantas y marino con el fin de identificar las señales que regulan el funcionamiento de estos nichos ecológicos.

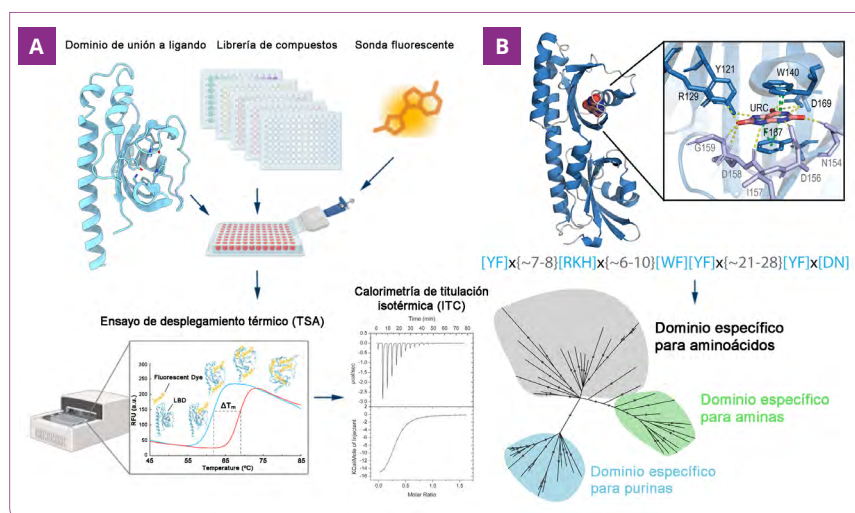


Figura 2. Estrategias complementarias para la caracterización de receptores bacterianos desarrolladas en el laboratorio *Bacterial Sensing & Signal Transduction*. A. Estrategia uno-a-uno basada en la caracterización individual de un dominio sensor. B. Definición funcional de familias de receptores que reconocen específicamente aminoácidos, aminas y purinas basada en motivos de secuencias conservados del bolsillo de unión a ligando.

Referencias

- Cerna-Vargas J.P., Gumerov V.M., Krell T. & Zhulin I.B. (2023) Amine-recognizing domain in diverse receptors from bacteria and archaea evolved from the universal amino acid sensor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 120:e2305837120.
- Corral-Lugo A., Matilla M.A., Martín-Mora D., Silva Jiménez H., Mesa Torres N., Kato J., Hida A., Oku S., Conejero-Muriel M., Gavira J.A. & Krell T. (2018) High-Affinity Chemotaxis to Histamine Mediated by the TlpQ Chemoreceptor of the Human Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio*. 9:e01894-18.
- Gavira J.A., Gumerov V.M., Rico-Jiménez M., Petukh M., Upadhyay A.A., Ortega A., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2020) How Bacterial Chemoreceptors Evolve Novel Ligand Specificities. *mBio*. 11:e03066-19.
- Gumerov V.M., Andrianova E.P., Matilla M.A., Page K.M., Monteagudo-Cascales E., Dolphin A.C., Krell T.* & Zhulin I.B.* (2022) Amino acid sensor conserved from bacteria to humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 119:e2110415119. (*autor de correspondencia)
- Martín-Mora D., Ortega Á., Matilla M.A., Martínez-Rodríguez S., Gavira J.A. & Krell T. (2019) The Molecular Mechanism of Nitrate Chemotaxis via Direct Ligand Binding to the PilJ Domain of McpN. *mBio*. 10:e02334-18.
- Matilla M.A., Daddaoua A., Chini A., Morel B. & Krell T. (2018) An auxin controls bacterial antibiotics production. *Nucleic Acids Res*. 46:11229-11238.
- Matilla M.A., Velandó F., Tajuelo A., Martín-Mora D., Xu W., Sourjik V., Gavira J.A. & Krell T. (2022) Chemotaxis of the Human Pathogen *Pseudomonas aeruginosa* to the Neurotransmitter Acetylcholine. *mBio*. 13:e0345821.
- Monteagudo-Cascales E., Gavira J.A., Xing J., Velandó F., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2025) Bacterial sensor evolved by decreasing complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 122:e2409881122.
- Monteagudo-Cascales E., Gumerov V.M., Fernández M., Matilla M.A., Gavira J.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2024) Ubiquitous purine sensor modulates diverse signal transduction pathways in bacteria. *Nature Commun*. 15:5867.
- Velandó F., Xing J., Genova R., Cerna-Vargas J.P., Vázquez-Santiago R., Matilla M.A., Zhulin I.B. & Krell T. (2025) Chemoreceptor family in plant-associated bacteria responds preferentially to the plant signal molecule glycerol 3-phosphate. *Genome Biol*. 26:260.

Papel de los mensajeros moleculares en la adaptación bacteriana a la planta hospedadora

DANIEL PÉREZ-MENDOZA, LAURA MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, MARÍA JOSÉ LORITE, JUAN ANTONIO MARCHANTE, ADRIANA VÁSQUEZ, LUCÍA RUIZ-SÁEZ, PEDRO JOSÉ PACHECO, SOCORRO MUÑOZ, M^a TRINIDAD GALLEGOS Y JUAN SANJUÁN

Grupo de Interacciones Planta-Bacteria (IPB). Departamento de Microbiología del Suelo y la Planta, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada (España)

✉ dpmendoza@eez.csic.es



Miembros del grupo IPB.

Al igual que cualquier otro organismo en el planeta, las bacterias deben ser capaces de percibir, reaccionar y adaptarse a las condiciones cambiantes de su entorno. Esta capacidad resulta especialmente relevante en bacterias que establecen interacciones, ya sean beneficiosas o patogénicas, con organismos superiores como plantas y animales. La elección entre mantener un estilo de vida libre y saprobio *versus* adoptar un modo de vida agregado y en íntima asociación con el hospedador,

constituye un factor crítico para su éxito evolutivo. Los sistemas de transducción de señales bacterianos son fundamentales en la toma de estas decisiones, ya que conectan la percepción de señales ambientales o primeros mensajeros con respuestas celulares adecuadas al estímulo recibido.

En el grupo de **Interacciones Planta-Bacteria (IPB)** llevamos más de una década estudiando sistemas de regulación clave para la transición hacia una interac-

ción exitosa con la planta hospedadora, como el **sistema Gac/Rsm** y el **segundo mensajero bacteriano c-di-GMP**. Utilizando como modelos bacterias fitopatógenas del género *Pseudomonas* y diferentes rizobios simbióticos de leguminosas, investigamos cómo estos sistemas regulan procesos fundamentales en la interacción con la planta, incluyendo la motilidad, producción de biopelículas y secreción de macromoléculas como exopolisacáridos (EPS), efectores proteicos o compuestos

surfactantes, la colonización de raíces y hojas, así como el impacto de todos ellos en la virulencia o eficiencia simbiótica.

El sistema regulador global Gac-Rsm desempeña un papel esencial en el control de aspectos fundamentales de los estilos de vida aparentemente divergentes de *Pseudomonas* beneficiosas y patógenas, coordinando la adaptación y supervivencia, ya sea promoviendo la salud de la planta (cepas de biocontrol) o causando enfermedad (Ferreiro and Gallegos, 2021).

Por su parte, el segundo mensajero c-di-GMP es crucial para la fisiología bacteriana, tanto en vida libre como en asociación con la planta hospedadora. Hemos demostrado que el aumento artificial de los niveles de c-di-GMP incrementa la producción de diversos EPS, como alginato, N-acetilglucosamina y los β -glucanos celulosa y MLG, promoviendo la floculación y la formación de biopelículas en distintos rizobios y bacterias fitopatógenas. En contraste, niveles elevados de c-di-GMP reducen de manera generalizada la motilidad dependiente de flagelos (*swarming* y *swimming*; Pérez-Mendoza *et al.*, 2014).

En el contexto de la interacción con la planta hospedadora, este mensajero ejerce un papel dual: niveles altos favorecen etapas tempranas de la interacción, incrementando p. ej. la adhesión y colonización de *Rhizobium etli* a las raíces de judía, pero afectan negativamente etapas posteriores, reduciendo su eficiencia simbiótica (Pérez-Mendoza *et al.*, 2014; Pérez-Mendoza *et al.*, 2022). Estudios propios y en colaboración con otros laboratorios, han permitido identificar proteínas implicadas en los sistemas de señalización mediados por c-di-GMP. Entre ellas, BifA (PDE) y DgcP (DGC) desempeñan un papel crucial en la patogénesis de *Pseudomonas savastanoi* pv. *savastanoi* NCPPB 3335 en olivo, afectando tanto la adaptación bacteriana como su virulencia y el desarrollo de la infección (Aragón *et al.*, 2014; Aragón *et al.*, 2015). Estudios proteómicos posteriores en *R. etli* han revelado que numerosas proteínas citoplásmicas (ECPs) aumentan su abundancia en el secretoma bajo altos niveles de c-di-GMP (Lorite *et al.*, 2023). Muchas de estas ECPs actúan como proteínas multitarea o *moonlighting*, incluyendo proteínas metabólicas altamente conservadas como la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), que desempeña un papel crucial tanto en vida libre como en la interacción con la planta en bacterias patógenas y

simbióticas (Casas-Román *et al.*, 2024a; Casas-Román *et al.*, 2024b). Estos hallazgos destacan que un control estricto de los niveles de c-di-GMP es esencial para establecer interacciones exitosas con la planta hospedadora (Pérez-Mendoza and Sanjuán, 2019).

El estudio de la función biológica de c-di-GMP en bacterias asociadas a plantas ha impulsado además proyectos más aplicados. Los biopolímeros bacterianos despiertan un interés creciente en la industria alimentaria, química, farmacéutica, sanitaria y medioambiental debido a su pureza, propiedades únicas y facilidad de producción. Actualmente, trabajamos en estrategias biotecnológicas que aprovechen la **regulación por c-di-GMP para aumentar la producción de biopolímeros conocidos de interés industrial** y, sobre todo, para **descubrir otros nuevos con propiedades físico-químicas innovadoras**. Ejemplos relevantes incluyen el **MLG (Mixed-Linkage- β -Glucan)** presente en varios rizobios (Pérez-Mendoza *et al.*, 2015; Pérez-Mendoza *et al.*, 2022), y el recientemente descubierto **Gelphymán** de *Paraburkholderia phymatum*, cuyas propiedades gelificantes lo convierten en un candidato prometedor para múltiples aplicaciones biotecnológicas.

Bibliografía

- Aragón IM, Pérez-Mendoza D, Moscoso JA, Faure E, Guery B, Gallegos MT, Filloux A y Ramos C. (2015). Diguanylate cyclase DgcP is involved in plant and human *Pseudomonas* spp. infections. *Environmental Microbiology* 17: 4332–4351
- Aragón IM, Pérez-Mendoza D, Gallegos MT y Ramos C. (2014). The c-di-GMP phosphodiesterase BifA is involved in the virulence of bacteria from the *Pseudomonas syringae* complex. *Mol Plant Pathol* 16: 604–615.
- Casas-Román A, Lorite MJ, Sanjuán J y Gallegos MT. (2024a). Two glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases with distinctive roles in *Pseudomonas syringae* pv. tomato DC3000. *Microbiological Research* 278: 127530.
- Casas-Román A, Lorite MJ, Werner M, Muñoz S, Gallegos MT y Sanjuán J (2024b). The *gap* gene of *Rhizobium etli* is required for both free life and symbiosis with common beans. *Microbiological Research* 284: 127737.

Ferreiro MD y Gallegos MT. (2021). Distinctive features of the Gac-Rsm pathway in plant-associated *Pseudomonas*. *Environmental Microbiology* 23: 5670–5689.

Lorite MJ, Casas-Román A, Girard L, Encarnación S, Díaz-Garrido N, Badía J, Baldomá L, Pérez-Mendoza D y Sanjuán J. (2023). Impact of c-di-GMP on the Extracellular Proteome of *Rhizobium etli*. *Biology* 12: 44.

Pérez-Mendoza D y Sanjuán J. (2019). Cyclic di-GMP Regulation in Beneficial Plant-Microbe Interactions. In *Microbial Probiotics for Agricultural Systems: Advances in Agronomic Use*. Springer International Publishing.

Pérez-Mendoza D, Aragón IM, Prada-Ramírez HA, Romero-Jiménez L, Ramos C, Gallegos MT y Sanjuán J. (2014). Responses to Elevated c-di-GMP Levels in Mutualistic and Pathogenic Plant-Interacting Bacteria. *PLoS One* 9: e91645.

Pérez-Mendoza D, Rodríguez-Carvajal MA, Romero-Jiménez L, Farias GA, Lloret J, Gallegos MT y Sanjuán J. (2015). Novel mixed-linkage beta-glucan activated by c-di-GMP in *Sinorhizobium meliloti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: E757–765.

Pérez-Mendoza D, Romero-Jiménez L, Rodríguez-Carvajal MÁ, Lorite MJ, Muñoz S, Olmedilla A y Sanjuán J. (2022). The Role of Two Linear β -Glucans Activated by c-di-GMP in *Rhizobium etli* CFN42. *Biology* 11: 1364.

.....

Amiloides de la microbiota intestinal como puntos de inflexión en la salud y enfermedad

AGINAGA AINARA, SADA JOSUNE, VALLE JAIONE

Laboratorio de Comunidades Bacterianas y Enfermedad. Instituto de Agrobiotecnología (IdAB-CSIC). Avenida Pamplona 123, Mutilva 31192, Navarra (España)

✉ jaione.valle@csic.es

El cuerpo humano constituye un ecosistema complejo que alberga una amplia diversidad de bacterias organizadas en comunidades microbianas estructuradas o biofilms. Estas comunidades se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal y desempeñan funciones esenciales para el hospedador. Sin embargo, las interacciones microbiota-huésped no siempre resultan beneficiosas. Alteraciones en la composición y función del microbioma, conocidas como disbiosis, pueden favorecer la expansión de patobiontes —microorganismos residentes con potencial patogénico— que contribuyen al desarrollo de enfermedades locales o trastornos sistémicos, entre las que se incluyen ciertos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas. En el *Laboratorio de Comunidades Bacterianas y Enfermedad* (BCD-lab) del Instituto de Agrobiotecnología-CSIC estudiamos las interacciones moleculares que se establecen dentro de las comunidades microbianas vinculadas al cuerpo humano. Nuestro propósito principal es comprender los mecanismos a través de los cuales las bacterias del tracto gastrointestinal participan en el mantenimiento de la homeostasis o en la patogénesis de distintas enfermedades, con un énfasis particular en las patologías neurodegenerativas. Las diferentes líneas de investigación del grupo se orientan a responder los siguientes interrogantes:

➤ ¿Cuál es la composición del amiloma de la microbiota intestinal?

Los amiloides son proteínas que adoptan conformaciones altamente ordenadas, capaces de ensamblarse en fibras



Figura 1. Miembros del BCD-lab. De izquierda a derecha: Paula Corella, Jaione Valle, Josune Sada, Ainara Aginaga.

resistentes e insolubles. A diferencia de los amiloides patológicos, los amiloides funcionales desempeñan funciones biológicas específicas y beneficiosas en diversos organismos. Entre las funciones descritas, destaca su participación como componentes estructurales del biofilm. Considerando que el biofilm formado por la microbiota intestinal constituye uno de los más abundantes y heterogéneos del cuerpo humano, es razonable suponer que contiene una gran diversidad de estructuras amiloides. En este contexto, uno de los objetivos principales de nuestro laboratorio es identificar los amiloides presentes en el biofilm gastrointestinal, conjunto al que hemos denominado “amiloma”, en condiciones de homeostasis y disbiosis. Mediante distintas aproximaciones expe-

rimientales hemos identificado amiloides de la familia BAP asociados al biofilm intestinal en patobiontes del orden Lactobacillales (*Enterococcus faecalis* y *E. faecium*), Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*), Bacillales (*Staphylococcus hyicus*, *S. aureus*), Clostridiales (*Clostridium indolis* y *Fingoldia magna*) y, en menor medida, en comensales como *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus* y *L. johnsonii* (Fernández-Calvet *et al.*, 2024). Los amiloides BAP se secretan en un estado funcional globular plegado y requieren condiciones ambientales precisas para modular su conformación y formar estructuras amiloides, mediando así la formación del biofilm (Taglialegna *et al.*, 2016a)(Taglialegna *et al.*, 2016b)(Taglialegna *et al.*, 2020)(Matilla-Cuenca *et al.*, 2022).

➤ ¿Pueden los amiloides bacterianos iniciar o acelerar la polimerización de proteínas amiloides humanas?

Los amiloides bacterianos presentan una estructura y conformación similar a los amiloides patológicos, como el amiloide- β o la α -sinucleína, los cuales están implicados en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson. Esta homología conformacional respalda la hipótesis de que los amiloides bacterianos podrían actuar como moduladores de mimetismo molecular, desempeñando un papel en la nucleación, propagación o potenciación de la agregación de proteínas amiloides humanas (Valle, 2025). Mediante el reanálisis de datos metagenómicos de pacientes con enfermedad de Parkinson y controles neurológicamente sanos, nuestro grupo ha demostrado que la presencia y abundancia de los genes que codifican las proteínas BAP en el microbioma intestinal se correlaciona con la enfermedad de Parkinson. Utilizando distintos ensayos que incluyen cultivo de neuronas dopaminérgicas, modelos de *Caenorhabditis elegans* y de ratones, hemos demostrado que los amiloides bacterianos interactúan con α -sinucleína y aceleran su agregación. La exposición a amiloides bacterianos en el cerebro de ratones aumenta significativamente la vida media de la α -sinucleína, induciendo alteraciones en la función motora. Estos resultados sugieren que los amiloides BAP presentes en la microbiota desempeñan un papel significativo en el contexto de la neurodegeneración, particularmente en la enfermedad de Parkinson (Fernández-Calvet *et al.*, 2024).

➤ ¿Se pueden manipular externamente los amiloides para controlar la enfermedad?

Dado que los amiloides derivados de la disbiosis intestinal pueden contribuir al desarrollo de trastornos neurodegenerativos, planteamos la modulación del microbioma gastrointestinal y/o la ami-

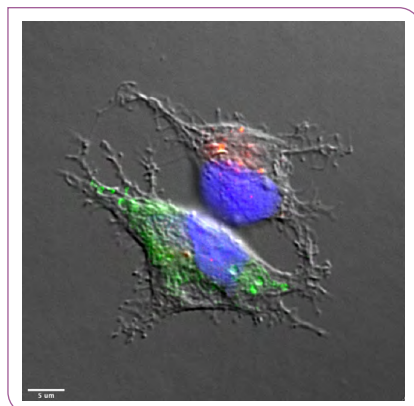


Figura 2. Imagen de microscopía de neuronas tratadas con amiloides BAP en las que se detectan agregados de α -sinucleína. / IdAB-CSIC.

loidogénesis (polimerización amiloides) como una estrategia potencial para prevenir o mitigar el riesgo de dichas patologías. En este contexto, proponemos que determinados componentes de la dieta pueden ejercer un efecto neuroprotector al modular el “amiloma” del tracto gastrointestinal. Nuestro grupo ha demostrado que los polifenoles de tipo flavonoide interfieren físicamente con la capacidad de BAP para formar agregados amiloides, probablemente al unirse a las subunidades monoméricas o a los oligómeros tempranos, impidiendo su polimerización en fibrillas amiloides (Matilla-Cuenca *et al.*, 2020)(Matilla-Cuenca *et al.*, 2021). Nuestros resultados destacan el potencial de los polifenoles como candidatos prometedores para inhibir la amiloidogénesis de las proteínas BAP de la microbiota intestinal.

En resumen, el estudio de la microbiota intestinal y su influencia en distintos procesos fisiológicos y patológicos representa un campo de gran interés en investigación básica y biomedicina. Nuestro objetivo último es profundizar en las interacciones entre la microbiota y el huésped, con especial atención en la caracterización de amiloides patogénicos relevantes, cuya implicación en el desarrollo de enfermedades podría permitir su uso como agentes terapéuticos o biomarcadores diagnósticos.

Referencias

- Fernández-Calvet, A., Matilla-Cuenca, L., Izco, M., Navarro, S., Serrano, M., Ventura, S., *et al.* (2024) Gut microbiota produces biofilm-associated amyloids with potential for neurodegeneration. *Nat Commun* **15**: 4150.
- Matilla-Cuenca, L., Gil, C., Cuesta, S., Rapún-Araiz, B., Žiemytė, M., Mira, A., *et al.* (2020) Antibiofilm activity of flavonoids on staphylococcal biofilms through targeting BAP amyloids. *Sci Rep* **10**: 18968.
- Matilla-Cuenca, L., Taglialegna, A., Gil, C., Toledo-Arana, A., Lasa, I., and Valle, J. (2022) Bacterial biofilm functionalization through Bap amyloid engineering. *Npj Biofilms Microbiomes* **8**: 62.
- Matilla-Cuenca, L., Toledo-Arana, A., and Valle, J. (2021) Anti-Biofilm Molecules Targeting Functional Amyloids. *Antibiotics* **10**: 795.
- Taglialegna, A., Lasa, I., and Valle, J. (2016a) Amyloid Structures as Biofilm Matrix Scaffolds. *J Bacteriol* **198**: 2579–2588.
- Taglialegna, A., Matilla-Cuenca, L., Dorado-Morales, P., Navarro, S., Ventura, S., Garnett, J.A., *et al.* (2020) The biofilm-associated surface protein Esp of *Enterococcus faecalis* forms amyloid-like fibers. *Npj Biofilms Microbiomes* **6**: 15.
- Taglialegna, A., Navarro, S., Ventura, S., Garnett, J.A., Matthews, S., Penades, J.R., *et al.* (2016b) Staphylococcal Bap Proteins Build Amyloid Scaffold Biofilm Matrices in Response to Environmental Signals. *PLOS Pathog* **12**: e1005711.
- Valle, J. (2025) Biofilm-associated proteins: from the gut biofilms to neurodegeneration. *Gut Microbes* **17**: 2461721.

Desarrollo de terapias multidiana frente a infecciones intracelulares de *Staphylococcus aureus*

ÁLVARO MOURENZA, BLANCA LORENTE-TORRES, PABLO CASTAÑERA, JESÚS LLANO-VERDEJA, HELENA Á. FERRERO, SERGIO FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, FARZANEH JAVADIMARAND, JAIME PEREZ ALBUERNE, LUIS M. MATEOS Y MICHAL LETEK

Departamento de Biología Molecular, Área de Microbiología, Universidad de León, 24071 León (España)

✉ amouf@unileon.es



Foto de grupo, de izquierda a derecha. Michal Letek, Jesús Llano, Pablo Castañera, Blanca Lorente, Jaime Pérez, Marta Fernández, Helena Álvarez, Álvaro Mourenza y Luis M. Mateos.

Con el inicio de la era dorada de los antibióticos comenzó, de forma inevitable, la era de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno, basado en la adquisición de mecanismos de resistencia por parte de las bacterias frente a los principales antibióticos empleados en salud humana, constituye hoy un grave problema sanitario.

En este contexto, el grupo del Dr. Michal Letek, en el marco de su línea de investigación sobre patógenos intracelulares y sus mecanismos de resistencia durante la infección bacteriana (Mourenza *et al.*, 2019; Bravo-Santano *et al.*, 2018), ha comenzado

a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria, patógeno intracelular facultativo, es una de las principales causas de mortalidad por infecciones bacterianas en 135 países, y el aislamiento de cepas resistentes a antibióticos, en especial, las resistentes a metilicina (MRSA), es cada vez más común, con el consiguiente impacto sobre la salud global en los próximos años. Ante este escenario de alta presión hospitalaria y eficacia limitada de los antibióticos, surge la necesidad de nuevas terapias. Estas pueden estar dirigidas tanto al hospedador (HDT, por sus siglas en inglés) como a la propia bacteria, con el objetivo de

combinarlas para alterar profundamente la bioquímica de la infección, desestabilizar al patógeno y obtener un tratamiento eficaz, menos vulnerable a la aparición de resistencias.

Actualmente, nuestro grupo desarrolla varias líneas de investigación:

➤ **Reposicionamiento de fármacos frente a *S. aureus*:** El reposicionamiento de fármacos, es una estrategia terapéutica de búsqueda de medicamentos previamente aprobados por diferentes agencias reguladoras para su aplicación frente a enfermedades para las que no

fueron diseñados inicialmente (Lorente-Torres *et al.*, 2024). Con este objetivo, se realizaron cribados de alta eficiencia con librerías comerciales de diferentes fármacos (anticancerígenos, antiinflamatorios, antimaláricos, etc.). Esta estrategia, que ha demostrado ser exitosa en otros contextos, nos permitió identificar compuestos con potencial antibacteriano. Posteriormente, analizamos su mecanismo de acción e identificamos su diana, actuando sobre la bacteria o sobre la célula hospedadora (HDT). Además, exploramos combinaciones de compuestos, usando tanto fármacos con acción antibacteriana como con acción HDT que pueden actuar sinérgicamente frente a la infección (artículo en revisión).

❖ **Cribado de miARNs como HDT frente a infecciones intracelulares:** Esta estrategia se basa en el uso de librerías de miARNs para identificar posibles moléculas capaces de controlar la respuesta de la célula huésped durante la infección (Mourenza *et al.*, 2022). Una vez elaborados estos cribados se seleccionaron los candidatos más prometedores, que se validaron y se emplearon en estudios de ARN-seq dual, con el fin de caracterizar su impacto tanto en el hospedador como su posible efecto, directo o indirecto sobre *S. aureus*. Con esta técnica hemos identificado varias moléculas capaces de reducir la carga intracelular bacteriana por debajo del límite de detección (manuscrito en revisión).

❖ **Péptidos antibacterianos basados en ciclótidos:** Utilizamos ciclótidos que son péptidos circulares ultra estables y de secuencia amino acídica altamente

modificable, como base para el diseño de nuevos péptidos antimicrobianos. A diferencia de la aproximación clásica (dirigida a la membrana bacteriana), hemos desarrollado en colaboración con César de la Fuente (University of Pennsylvania) y Alicia Vogelaar (University of Southern California) una plataforma que explora la interacción de péptidos con proteínas bacterianas específicas. La combinación de ciclótidos, inteligencia artificial y herramientas de predicción de interacciones proteicas nos ha permitido generar candidatos con potente actividad antibacteriana *in vitro* y durante la infección intracelular de células eucariotas, con baja toxicidad para estas, lo cual marca un hito en la investigación de péptidos antimicrobianos (artículo en revisión).

Lejos de ser líneas independientes, el objetivo final es integrar los mejores candidatos de cada estrategia en estudios clínicos, avanzando hacia una terapia multidisciplinaria contra la infección intracelular por *S. aureus*.

Referencias

Bravo-Santano, N., J. K. Ellis, L. M. Mateos, Y. Calle, H. C. Keun, V. Behrends, and M. Letek. (2018). Intracellular *Staphylococcus aureus* modulates host central carbon metabolism to activate autophagy, *mSphere*, 8;3(4):e00374-18.

Lorente-Torres, B., J. Llano-Verdeja, P. Castanera, H. A. Ferrero, S. Fernandez-Martinez, F. Javadimarand, L. M. Mateos, M. Letek, and A. Mourenza. (2024). Innovative strategies in drug repurposing to tackle intracellular bacterial pathogens, *Antibiotics (Basel)*, 2;13(9):834.

Mourenza, Álvaro, Blanca Lorente-Torres, Elena Durante, Jesús Llano-Verdeja, Jesús F. Aparicio, Arsenio Fernández-López, José A. Gil, Luis M. Mateos, and Michal Letek. (2022). Understanding microRNAs in the context of infection to find new treatments against human bacterial pathogens', *Antibiotics (Basel)*, 11(3), 356.

Mourenza, A., N. Bravo-Santano, I. Pradal, J. A. Gil, L. M. Mateos, and M. Letek. (2019). Mycoredoxins are required for redox homeostasis and intracellular survival in the actinobacterial pathogen *Rhodococcus equi*, *Antioxidants (Basel)*, 8(11), 558.

.....

Variación de fase y el arte de la plasticidad fenotípica como secreto del éxito en la pato-adaptación bacteriana

CELIA GIL-CAMPILLO^{1,2,3}, MARÍA ANTONIA SÁNCHEZ-ROMERO^{3,4} Y JUNKAL GARMENDIA^{1,2,3}

¹Instituto de Agrobiotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IDAB-CSIC)-Gobierno de Navarra, Mutilva, Navarra (España)

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid (España)

³Conexión Antimicrobial Resistance (AMR), Consejo Superior de Investigaciones Científicas-CSIC (España)

⁴Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla (España)

✉ juncal.garmendia@csic.es

La **variación de fase** es un cambio reversible de la expresión génica que regula la actividad de múltiples fenotipos bacterianos. Este fenómeno es característico de los denominados genes de contingencia, que presentan una tasa de mutación más elevada que otras regiones del genoma bacteriano. Este mecanismo, que genera diversidad en la superficie bacteriana, contribuye a la evasión del sistema inmune durante la infección por bacterias patógenas.

El término variación de fase engloba un amplio conjunto de mecanismos moleculares que generan cambios reversibles en la expresión génica (Sánchez-Romero *et al.*, 2020a; Bayliss *et al.*, 2025):

➤ **Variaciones en el número de repeticiones de secuencias simples/cortas de ADN (SSRs, simple/short sequence repeats)** dispuestas en tándem en el genoma bacteriano. En patógenos con genomas reducidos y bajo contenido en G+C, como *Haemophilus* spp., son frecuentes las SSRs cortas (1-4 pb). Cuando el tamaño de la unidad repetida no es múltiplo de 3, variaciones en el número de SSRs en regiones codificantes desplazan el marco de lectura generando variantes funcionales nuevas o truncadas. En regiones no codificantes, el número variable de SSRs actúa como un elemento regulador de la expresión génica aguas abajo.

➤ **Reordenamientos del ADN mediante la recombinación conservativa de sitios específicos (CSSR, conservative site-specific recombination)**, que generan inversiones o transposiciones reversibles. El fragmento de ADN a invertir o transponer contiene secuencias codificantes o no codificantes, flanqueadas por dos secuencias de ADN específicas que recombinan por acción de recombinasas. La naturaleza de

estas secuencias determina el resultado: si son repeticiones invertidas, producen una inversión; si son repeticiones directas, se genera la transposición de la secuencia.

➤ **Modificaciones epigenéticas mediante metilación del ADN bacteriano en regiones promotoras o reguladoras**, que alteran su interacción con la ARN polimerasa, con factores de transcripción, o con otras proteínas de unión al ADN involucradas en procesos de replicación y/o reparación. Las metiltransferasas de ADN pueden ser solitarias, como Dam, o formar parte de sistemas de restricción-modificación. En algunos casos, la expresión de algunas metiltransferasas está a su vez regulada por variación de fase a través de un número variable de SSR en su propia región codificante. Este mecanismo genera patrones diferenciales de metilación del ADN y, por tanto, expresión variable de múltiples genes que constituyen regulones de fase variable (*phaserion*) (Phillips ZN *et al.*, 2019).

Nuestro Grupo de Investigación en el Instituto de Agrobiotecnología (IDAB-CSIC), en Navarra, trabaja desde 2010 en el estudio de las bases moleculares de la infección respiratoria por *Haemophilus influenzae*, un patobionte Gram-negativo con un papel destacado en la disbiosis pulmonar asociada a enfermedades respiratorias crónicas, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). La EPOC se caracteriza por un cuadro clínico de síntomas crónicos y deterioro pulmonar estructural y funcional. En este contexto, el estrés nitrosativo y la hipoxia alveolar generan microambientes con bajo contenido de O₂ y altos niveles de especies reactivas de nitrógeno que modulan las interacciones huésped-patógeno en el tejido pulmonar (Rodríguez-Pérez *et al.*, 2025). Como bacteria con rango de

hospedador restringido al ser humano, *H. influenzae* ha desarrollado múltiples estrategias de pato-adaptación pulmonar, siendo la variación de fase un mecanismo clave.

Hace unos años, la **XII Reunión de nuestro Grupo Especializado de Microbiología Molecular** celebrada en Zaragoza fue clave para expandir nuestro interés pato-adaptativo a la variación de fase por metilación del ADN en *H. influenzae*. En aquel marco de discusión científica incomparable, María Antonia Sánchez-Romero evidenció el valor del análisis del metiloma como herramienta para explorar, a escala genómica, los elementos epigenéticos que regulan la expresión génica (Sánchez-Romero *et al.*, 2020b). Las sesiones de “póster con cervezas” y la tenacidad (o cabezonería) de las interesadas aquí firmantes, sentaron las bases de una colaboración orientada a desentrañar la regulación epigenómica de la expresión génica en *H. influenzae* durante la infección respiratoria, mediante integración de aproximaciones multi-ómicas en cepas de referencia y aislados clínicos.

En este trabajo (Gil-Campillo *et al.*, 2025), un escrutinio basado en mutagénesis por transposición y secuenciación masiva (Tn-seq) realizado en un modelo de infección pulmonar murina, reveló que *H. influenzae* requiere el gen *dam* para sobrevivir *in vivo*. Para analizar este control epigenético de la infección, empleamos dos estrategias complementarias:

➤ **Análisis de metilación de adenina en motivos GATC por la metiltransferasa Dam**, a escala genómica, mediante secuenciación a tiempo real de una única molécula de ADN (SMRT-seq). Este enfoque permitió identificar hipo-metilación en la región reguladora-promotora de la chaperona

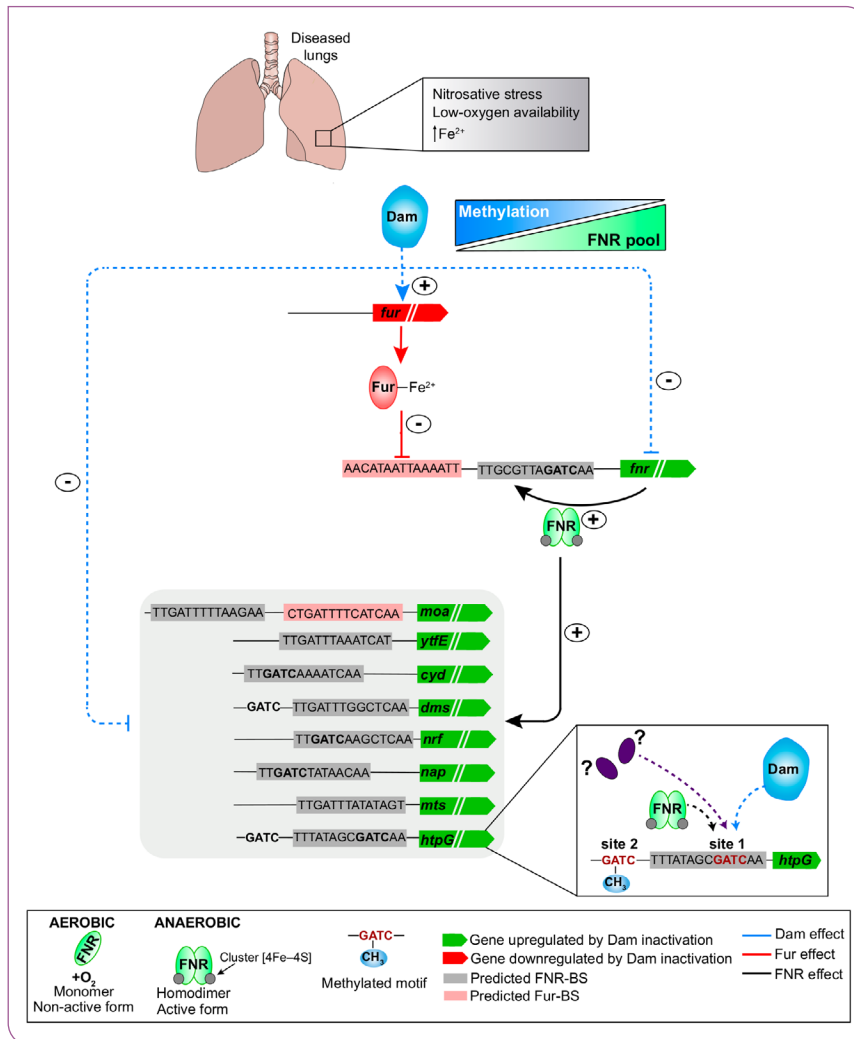


Figura 1. El control epigenético de Fur y FNR contribuye a la supervivencia de *H. influenzae* en nichos con bajo contenido de oxígeno durante la infección pulmonar. La metilación por Dam activa la expresión de *fur*, que a su vez reprime la expresión de *fnr*, existiendo una correlación inversa entre metilación Dam y la expresión de *fnr* y su regulón. La mayor disponibilidad de Fe^{2+} intracelular en nichos hipóxicos favorece la formación de Fe^{2+} -Fur, la unión de Fur a ADN, y la represión de genes diana como *fnr*. Por su parte, FNR requiere condiciones de baja disponibilidad de oxígeno para adoptar su conformación activa, y así activar su propia expresión y la de un regulón implicado en la defensa anaerobia de *H. influenzae* frente a estrés nitrosativo.

Este trabajo también describe el primer caso de variación fenotípica en una población de células isogénicas de *H. influenzae* controlada por metilación, ejemplificada por hipo-metilación en la región promotora-reguladora de *htpG*, un gen asociado a la respuesta bacteriana a estrés térmico. La regulación de esta chaperona resulta de una interacción multifactorial que combina metilación, bloqueo de la metilación por factor(es) aún desconocido(s) y la acción de FNR.

Código de colores. Regulón FNR, cuadro gris claro; motivos GATC (negrita); posibles motivos de unión de FNR (cuadro gris); posibles motivos de unión de Fur (cuadro rojo); regulación epigenética propuesta, flechas discontinuas azules; regulación por factores de transcripción propuesta, flechas rojas (Fur) y negras (FNR).

HtpG, constituyendo el primer caso descrito de heterogeneidad fenotípica controlada por metilación variable de motivos GATC en *H. influenzae*.

➤ **Análisis de expresión génica diferencial** mediante secuenciación de ARN (ARN-seq). La comparación entre cepas silvestre y *dam*⁻ carente de la proteína Dam,

reveló una nueva red regulatoria donde la metilación Dam activa la expresión de Fur, el regulador principal de la homeostasis de hierro. A su vez, Fur reprime la expresión de FNR, el regulador de la fumarato nitrato reductasa y, por consiguiente, del regulón FNR, encargado de la defensa bacteriana frente al estrés nitrosativo en ecosistemas anaerobios.

Esta red multifactorial, donde la interacción entre Fur y FNR está modulada epigenéticamente por la metiltransferasa Dam, regula la supervivencia de *H. influenzae* en nichos pato-fisiológicos caracterizados por estrés nitrosativo y baja disponibilidad de oxígeno, como los pulmones de pacientes con EPOC (Figura 1). En resumen, este trabajo ilustra un ejemplo paradigmático de pato-adaptación bacteriana en el que la variación de fase mediada por metilación confiere plasticidad fenotípica y favorece la supervivencia de un patógeno bacteriano clínicamente relevante en un entorno hostil.

Referencias

Bayliss CD, Clark JL, van der Woude MW. 100+ years of phase variation: the premier bacterial bet-hedging phenomenon. *Microbiology (Reading)*. 2025 Feb;171(2):001537.

Gil-Campillo C, Euba B, Rodríguez-Arce I, et al. Epigenetic control of the ferric uptake regulator (Fur) and fumarate nitrate reductase (FNR) master regulatory proteins contributes to *Haemophilus influenzae* survival during lung infection. *mBio*. 2025;16(8):e0135525.

Phillips ZN, Husna AU, Jennings MP, Seib KL, Attack JM. Phasevarions of bacterial pathogens - phase-variable epigenetic regulators evolving from restriction-modification systems. *Microbiology (Reading)*. 2019 Sep;165(9):917-928.

Rodríguez-Pérez J, Andreu-Martínez R, Daza R, et al. Oxidative stress and inflammation in hypoxemic respiratory diseases and their comorbidities: molecular insights and diagnostic advances in COPD and sleep apnea. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Jul 8;14(7):839.

Sánchez-Romero MA, Casadesús J. The bacterial epigenome. *Nat Rev Microbiol*. 2020; Jan;18(1):7-20.

Sánchez-Romero MA, Olivenza DR, Gutiérrez G, Casadesús J. Contribution of DNA adenine methylation to gene expression heterogeneity in *Salmonella enterica*. *Nucleic Acids Res*. 2020 Dec 2;48(21):11857-11867.

Red de regulación mediada por el sistema de *quorum sensing* en *Stenotrophomonas maltophilia*: retos y aplicaciones potenciales

DANIEL YERO, CELESTE GÓMEZ, MARC BRAVO, JUAN CAMILO ORTIZ, OSCAR CONCHILLO-SOLÉ, JOAN LLUIS PONS, XAVIER DAURA E ISIDRE GIBERT

Grupo de Patogénesis Bacteriana y Antimicrobianos (PatoBAnt), Institut de Biotecnologia i de Biomedicina y Departament de Genètica i de Microbiologia Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Edifici Mòdul B, Parc de Recerca UAB. Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona (España)

✉ daniel.yero@uab.cat | isidre.gibert@uab.cat

 <https://www.instagram.com/patobant/>

➤ Introducción y antecedentes

Stenotrophomonas maltophilia continúa siendo un problema de salud con un incremento de casos, especialmente por neumonía, en los últimos años (Sader *et al.*, 2025). El manejo clínico de las infecciones por este patógeno nosocomial oportunista se dificulta debido a su multi-resistencia intrínseca y la habilidad de formar biopelículas en los dispositivos médicos. La falta de datos reales de la incidencia de infecciones por *S. maltophilia*, la heterogeneidad genética y fenotípica de las cepas circulantes y el desconocimiento detallado de sus mecanismos de patogenicidad y virulencia, entre otros, hacen de este microorganismo un reto para los sistemas de salud y la comunidad científica.

El Grupo de Patogénesis Bacteriana y Antimicrobianos (PatoBAnt) del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina de la UAB trabaja desde hace más de una década en descifrar los mecanismos moleculares de patogénesis y resistencia en *S. maltophilia*. Una de las líneas de investigación se centra en estudiar los mecanismos de *quorum sensing* (QS) en esta bacteria. El principal sistema de QS en estos microorganismos se basa en el ácido graso cis-11-metil-2-dodecanoico, conocido como DSF (del inglés *Diffusible Signal Factor*) como molécula autoinductora. El DSF es sintetizado intracelularmente por la enzima RpfF y es detectado extracelularmente mediante el sistema de dos componentes RpfC/RpfG. Todos estos elementos están codificados por un clúster genético denominado *rpf*.

Anteriormente nuestro grupo había demostrado que entre las cepas de *S. mal-*

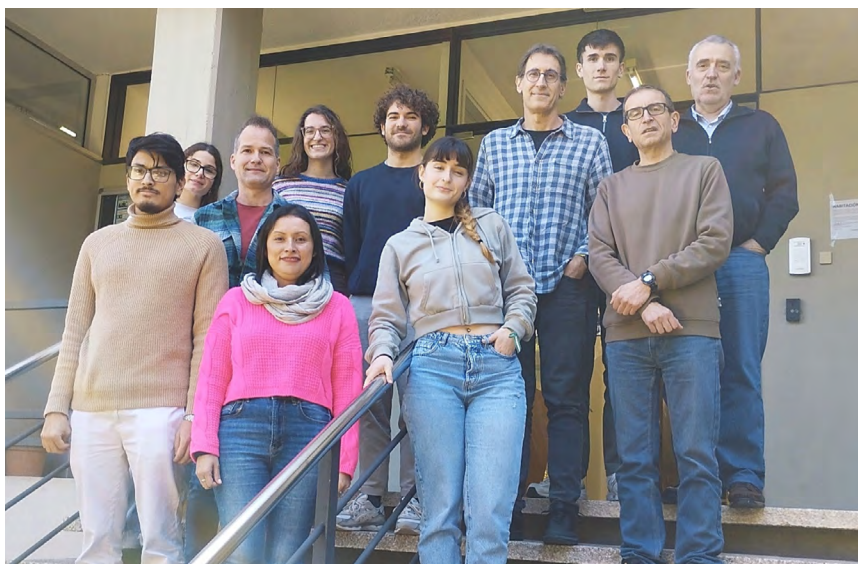


Foto de grupo (marzo 2024). De izquierda a derecha: Juan Camilo Ortiz, Noelia Gil, Daniel Yero, Celeste Gómez, Irene Silva, Joan Lluís Pons, Lidia Sánchez, Xavier Daura, Marc Bravo, Oscar Conchillo e Isidre Gibert.

tophilia podemos encontrar dos variantes genéticas del cluster *rpf*, *rpf-1* o *rpf-2*, que determinan mecanismos de regulación del QS y fenotipos diferenciados en estas cepas (ver artículo de revisión por Huedo *et al.*, 2018). Un estudio posterior reveló que estas diferencias genéticas no se correlacionan con la mayoría de los fenotipos de virulencia y resistencia en *S. maltophilia*, excepto que las cepas del tipo *rpf-2* tienen en general una capacidad aumentada de formar biopelículas probablemente por la presencia de un operón para un pili alternativo de tipo Fli/Tad. También se encontraron algunas correlaciones positivas en cuanto a la resistencia a colistina y algunos Beta-lactámicos y la variante *rpf*, aunque el mecanismo

detrás de esta relación se desconoce (Yero *et al.*, 2020).

Nuestro grupo también ha investigado sobre la posible presencia de un sistema de QS en *S. maltophilia* basado en el autoinductor de tipo N-acil homoserina lactona (AHL). Todo y que no se ha detectado aún una AHL sintasa que justifique la presencia de este sistema, sí hemos demostrado la existencia de una proteína de tipo LuxR "solo" que responde a AHLs exógenas (ver artículo de revisión por Huedo *et al.* 2018). A raíz de un estudio multicéntrico, en el que participó nuestro grupo, con 2389 aislados de 22 países se ha demostrado que esta proteína está presente en el 89.3% de las cepas (Gröschel *et al.*, 2020).

➤ Resultados recientes del grupo y perspectivas futuras

Más recientemente nuestro grupo ha continuado investigando sobre el QS en *S. maltophilia* con objetivos bien definidos: (i) estudiar sistemáticamente la red de regulación mediada por el QS, (ii), investigar sobre mecanismos de inhibición del QS o *quorum quenching* (QQ), y (iii), aplicar estos conocimientos en el diseño de nuevas estrategias antimicrobianas. En primer lugar, se incorporaron al grupo herramientas genéticas para el marcaje de cepas con fluorescencia basados en transposones mini-Tn7 y su aplicación en la visualización de biopelículas mediante microscopía confocal (Alio *et al.*, 2020; Mamat *et al.*, 2023) gracias a la colaboración con el laboratorio de Microbiología Celular del Research Center Borstel y la Universidad de Hamburg, ambos en Alemania. Adicionalmente se desarrollaron métodos analíticos de detección de DSF y se determinó cuantitativamente la cinética de síntesis de DSF en *S. maltophilia* durante la curva de crecimiento, con un máximo de producción al inicio de la fase estacionaria (Coves *et al.*, 2023).

Para el estudio más detallado de la red de regulación mediada por QS en *S. maltophilia* se realizaron estudios de RNA-seq estimulando las células con los autoinductores DSF o AHL (Coves *et al.*, 2023). Este trabajo permitió identificar un nuevo regulador de tipo TetR que controla genes relacionados con el catabolismo de ácidos grasos y que podría jugar un papel en la detección de autoinductores de QS intracelularmente. En este mismo estudio se describieron los cambios en el transcriptoma de *S. maltophilia* entre la fase de crecimiento exponencial y estacionaria. En la fase estacionaria se desregulan genes relacionados con el metabolismo energético y transporte de metabolitos, factores de transcripción y homeostasis de la membrana (Coves *et al.*, 2023; Coves *et al.*, 2024). Actualmente estamos estudiando a nivel molecular cada componente individual del sistema y otros elementos de la cascada de señalización para describir una red de interacción proteína-proteína y regulación genética mediada por QS en *S. maltophilia*. Este proyecto está financiado por el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación (PID2023-150290OB-I00).

En cuanto a posibles sistemas de QQ en *S. maltophilia*, identificamos y caracterizamos

recientemente una enzima con actividad dual penicilina y AHL acilasa (Bravo *et al.*, 2025). Esta enzima es capaz de degradar diferentes moléculas de tipo AHL que *S. maltophilia* podría encontrar en el ambiente producidas por otros microorganismos. Esta enzima tiene un papel fisiológico en la modulación de la resistencia intrínseca a Beta-lactámicos, formación de biopelículas y el *fitness* bacteriano. En cuanto a la inhibición del sistema de QS basado en DSF hemos trabajado en colaboración con un grupo de la University College Cork en Irlanda evaluando compuestos químicos derivados de este autoinductor como estrategia antibacteriana y anti-biopelícula (Gómez *et al.*, 2023). Actualmente continuamos con esta colaboración evaluando nuevos derivados del DSF y además con el grupo de la Dra. Rosario Núñez del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC) estudiando derivados de clústeres de boro como antimicrobianos y posibles portadores de autoinductores de QS.

Bibliografía

- Alio I, Gudzuhan M, Pérez García P, Danso D, Schoelmerich MC, Mamat U, Schaible UE, Steinmann J, Yero D, Gibert I, Kohl TA, Niemann S, Gröschel MI, Haerdter J, Hackl T, Vollstedt C, Bömeke M, Ege-Ikamp R, Daniel R, Poehlein A y Streit WR. (2020). Phenotypic and Transcriptomic Analyses of Seven Clinical *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Identify a Small Set of Shared and Commonly Regulated Genes Involved in the Biofilm Lifestyle. *Appl Environ Microbiol.* 86:e02038-20.
- Bravo M, Conchillo-Solé Ò, Coves X, García-Navarro A, Gómez AC, Márquez-Martínez M, Ferrer-Mirallés N, Daura X, Gibert I y Yero D. (2025). An acyl-homoserine lactone acylase found in *Stenotrophomonas maltophilia* exhibits both quorum quenching activity and the ability to degrade penicillin antibiotics. *Sci Rep.* 15:8557.
- Coves X, Bravo M, Huedo P, Conchillo-Solé Ò, Gómez AC, Esteve-Codina A, Dabad M, Gut M, Daura X, Yero D y Gibert I. (2023). A *Stenotrophomonas maltophilia* TetR-Like Transcriptional Regulator Involved in Fatty Acid Metabolism Is Controlled by Quorum Sensing Signals. *Appl Environ Microbiol.* 89:e0063523.
- Coves X, Mamat U, Conchillo-Solé O, Huedo P, Bravo M, Gómez AC, Krohn I, Streit WR, Schaible UE, Gibert I, Daura X y Yero D. (2024). The Mla system and its role in maintaining outer membrane barrier function in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Cell Infect Microbiol.* 14:1346565.
- Gómez AC, Horgan C, Yero D, Bravo M, Daura X, O'Driscoll M, Gibert I y O'Sullivan TP. (2023). Synthesis and evaluation of aromatic BDSF bioisosteres on biofilm formation and colistin sensitivity in pathogenic bacteria. *Eur J Med Chem.* 261:115819.
- Gröschel MI, Meehan CJ, Barilar I, Diricks M, Gonzaga A, Steglich M, Conchillo-Solé O, Scherer IC, Mamat U, Luz CF, De Bruyne K, Utpatel C, Yero D, Gibert I, Daura X, Kampmeier S, Rahman NA, Kresken M, van der Werf TS, Alio I, Streit WR, Zhou K, Schwartz T, Rossen JWA, Farhat MR, Schaible UE, Nübel U, Rupp J, Steinmann J, Niemann S y Kohl TA. (2020). The phylogenetic landscape and nosocomial spread of the multidrug-resistant opportunist *Stenotrophomonas maltophilia*. *Nat Commun.* 11:2044.
- Huedo P, Coves X, Daura X, Gibert I y Yero D. (2018). Quorum Sensing Signaling and Quenching in the Multidrug-Resistant Pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Cell Infect Microbiol.* 8:122.
- Mamat U, Hein M, Grella D, Taylor CS, Scholzen T, Alio I, Streit WR, Huedo P, Coves X, Conchillo-Solé O, Gómez AC, Gibert I, Yero D y Schaible UE. (2023). Improved mini-Tn7 Delivery Plasmids for Fluorescent Labeling of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Appl Environ Microbiol.* 89:e0031723.
- Sader HS, Mendes RE, Doyle TB, Winkler ML y Castanheira M. (2025). Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Europe, Asia, and Latin America (2018-2023). *Int J Infect Dis.* 153:107803.
- Yero D, Huedo P, Conchillo-Solé O, Martínez-Servat S, Mamat U, Coves X, Llanas F, Roca I, Vila J, Schaible UE, Daura X y Gibert I. (2020). Genetic Variants of the DSF Quorum Sensing System in *Stenotrophomonas maltophilia* Influence Virulence and Resistance Phenotypes Among Genotypically Diverse Clinical Isolates. *Front Microbiol.* 11:1160.

Molecular Basis of Adaptation Lab. Integrones: evolución y resistencia a antibióticos y a bacteriófagos

JOSÉ ANTONIO ESCUDERO

Universidad Complutense de Madrid CNB-CSIC (España)

✉ joseantonioescudero@yahoo.es

El grupo de Bases Moleculares de la Adaptación (MBA, por sus siglas en inglés) es un grupo creado en la Facultad de Veterinaria de la UCM en 2018 (www.ucm.es/mbalab) pero que pronto se mudará al Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Actualmente se compone de 7 miembros cuyo trabajo se centra en el estudio de los integrones, una plataforma genética de gran importancia en el mundo de la resistencia a antibióticos.

Los integrones son máquinas de recombinación capaces de incorporar al genoma bacteriano nuevos genes. Estos vienen codificados en una estructura movilizable denominada *cassette* (Escudero et al., 2015). La integrasa permite la captación y acumulación de cassettes formando una colección de funciones con valor adaptativo. Los cassettes codifican genes generalmente desprovistos de promotor, y se expresan desde el promotor *Pc* próximo al sitio de integración. La expresión de la integrasa está controlada por la respuesta SOS del hospedador (Guerin et al., 2009); en ausencia de estrés la colección de cassettes es estable, pero si la respuesta SOS se activa, la integrasa puede, además de captar nuevos cassettes, reordenar los existentes para modular sus niveles de expresión (Souque et al., 2021). Esto hace de los integrones memorias adaptativas bacterianas de bajo coste que dan a su hospedador adaptación a demanda.

En MBA estamos interesados en muchas facetas diferentes de los integrones, desde la capacidad de adaptación que confieren a las bacterias hasta su origen evolutivo. Por un lado, trabajamos en descifrar su valor adaptativo para bacterias clínicas cuando portan genes de resistencia a antibióticos. Esto toma diferentes formas. Por un lado, Alberto Hipólito mide el coste biológico de todos los genes de resistencia descritos en integrones hasta la fecha (¡más de 170!) en *Escherichia coli*. Esta labor está sien-



Equipo de MBA. De izquierda a derecha: Amalia Prieto, Alberto Hipólito, Ester Vergara, José Antonio Escudero (IP), Nicolas Kieffer, Laura Ortiz-Miravalles y André Carvalho.

do ampliada por Laura Ortiz-Miravalles a otros entornos genéticos de importancia clínica, y, junto con Amalia Prieto, también a diferentes condiciones ambientales importantes (Ortiz-Miravalles and Prieto et al., 2025). Por otro lado, para comprender mejor el valor adaptativo de los integrones también estamos descubriendo nuevas funciones codificadas en cassettes que hasta ahora eran de función desconocida. Nicolás Kieffer y Alberto han descubierto recientemente la presencia de sistemas de resistencia a bacteriófagos en integrones (Kieffer and Hipólito et al., 2025); y Nicolás, además, ha descubierto una nueva familia de genes de resistencia a fosfomicina que está caracterizando actualmente.

Además de la perspectiva Eco & Evo y funcional, nos gustan los aspectos genéticos más fundamentales, como la regu-

lación de la expresión de los diferentes elementos del integrón, como la integrasa y el array de cassettes. Por un lado, André Carvalho ha cambiado nuestra comprensión de cómo se expresan los genes en el array, revelando que cada cassette modula a su manera los niveles de transcripción que llegan desde el *Pc* al siguiente cassette de la colección (Carvalho et al., 2024). También hemos aclarado una controversia sobre si existen riboswitches que regulan la expresión de algunos genes de resistencia (Hipólito et al., 2022). Además, durante su postdoctorado, Paula Blanco demostró que en integrones cromosómicos con arrays muy largos hay cassettes que no codifican genes sino promotores (Blanco et al., 2024a), por lo que no son estructuras tan silenciosas. También borró, junto con Filipa Trigo da Roza (ahora en el PBE-lab, CNB-CSIC), el superintegrón de *Vibrio*

cholerae, todo un hito en el campo de los integrones cromosómicos, por su longitud y fuerte estabilización (Blanco and Trigo da Roza *et al.*, 2024b). Por otro lado, Amalia está caracterizando la heterogeneidad fenotípica de la expresión de la integrasa, co-dirigida por Lucía García-Pastor, profesora en Farmacia (UCM) y antigua postdoc del laboratorio.

Por último, también nos gusta explorar el potencial biotecnológico del integrón. Durante su tesis en MBA, Filipa desarrolló una plataforma bacteriana que capta cassettes de integrón directamente desde ADN genómico de forma independiente de secuencia y de función. Esta herramienta permite establecer librerías de cassettes de forma rápida, sensible y específica, que pueden usarse fácilmente para el descubrimiento de nuevos genes con funciones deseadas. Su trabajo ha dado lugar a tres patentes y esperamos publicarlo pronto.

El objetivo de MBA es, en definitiva, entender el funcionamiento y el valor adaptativo de los integrones en los hospitales y fuera de ellos. Cada persona en MBA tiene un proyecto propio y Ester Vergara, técnico de laboratorio, facilita el avance de todos. A menudo hay sinergias entre resultados, por lo que las colaboraciones entre nosotros son numerosas. También tenemos magníficos colaboradores externos a los que estamos muy agradecidos. Y, por supuesto, nuestro trabajo solo es posible gracias al apoyo de muchas instituciones, especialmente el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; el European Research Council (a través de una Starting Grant); la Comunidad de Madrid (Prog. Atracción de Talento); y ahora, también, de la Fundación La Caixa. A todas ellas les estamos muy agradecidos.

Referencias

- Blanco, P., Hipólito, A., García-Pastor, L., Trigo da Roza, F., Toribio-Celestino, L., Ortega, A.C., Vergara, E., San Millán, Á., Escudero, J.A. (2024a). Identification of promoter activity in gene-less cassettes from *Vibrionaceae* superintegrons. *Nucleic Acids Res* 52, 2961–2976. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1252>
- Blanco, P., Trigo da Roza, F., Toribio-Celestino, L., García-Pastor, L., Caselli, N., Morón, Á., Ojeda, F., Darracq, B., Vergara, E., Amaro, F., San Millán, Á., Skovgaard, O., Mazel, D., Loot, C., Escudero, J.A. (2024b). Chromosomal integrons are genetically and functionally isolated units of genomes. *Nucleic Acids Res* 52, 12565–12581. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae866>
- Carvalho, A., Hipólito, A., Trigo da Roza, F., García-Pastor, L., Vergara, E., Buendía, A., García-Seco, T., Escudero, J.A. (2024). The expression of integron arrays is shaped by the translation rate of cassettes. *Nat Commun* 15, 9232. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53525-6>
- Escudero, J.A., Loot, C., Nivina, A., Mazel, D. (2015). The Integron: Adaptation On Demand. *Mobile DNA* III 139–161. <https://doi.org/10.1128/9781555819217.ch6>
- Guerin, É., Cambray, G., Sanchez-Alberola, N., Campoy, S., Erill, I., Re, S. Da, Gonzalez-Zorn, B., Barbé, J., Ploy, M.C., Mazel, D. (2009). The SOS response controls integron recombination. *Science* (1979) 324, 1034. <https://doi.org/10.1126/science.1172914>
- Hipólito, A., García-Pastor, L., Blanco, P., Trigo da Roza, F., Kieffer, N., Vergara, E., Jové, T., Álvarez, J., Escudero, J.A. (2022). The expression of aminoglycoside resistance genes in integron cassettes is not controlled by riboswitches. *Nucleic Acids Res.* <https://doi.org/10.1093/nar/gkac662>
- Kieffer, N., Hipólito, A., Ortiz-Miravalles, L., Blanco, P., Delobelle, T., Vizuite, P., Ojeda, F.M., Jové, T., Jurenas, D., García-Quintanilla, M., Carvalho, A., Domingo-Calap, P., Escudero, J.A. (2025). Mobile integrons encode phage defense systems. *Science* 388, eads0915. <https://doi.org/10.1126/science.ads0915>
- Ortiz-Miravalles, L., Prieto, A., Kieffer, N., Vergara, E., Cantón, R., San Millán, Á., Baquero, F., Hipólito, A., Escudero, J.A. (2025). Effect of oxygen on antimicrobial resistance genes from a one health perspective. *Sci Total Environ* 979, 179523. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.179523>
- Souque, C., Escudero, J.A., Maclean, R.C. (2021). Integron activity accelerates the evolution of antibiotic resistance. *Elife* 10, 1–47. <https://doi.org/10.7554/eLife.62474>

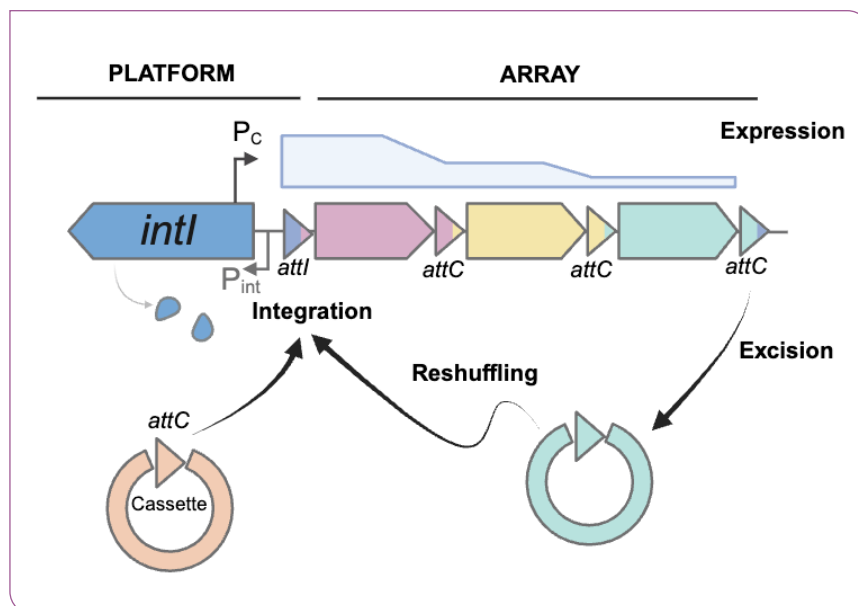


Figura 1. Estructura y funcionamiento del integrón.

Grupo de Estrés y Evolución Bacteriana

JESÚS BLÁZQUEZ

Departamento de Biotecnología Microbiana. Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). C/Darwin, 3; 28049-Madrid (España)

✉ blazquez@cnb.csic.es



Miembros del grupo. De izquierda a derecha: Ángel Ruiz, Pablo García, Elisa Anchuelo, Esmeralda Cebrián, Jesús Blázquez, Laura Romero, Otto Hagen, Isabel Martín, Sonia Gullón.

El grupo de *Estrés y Evolución Bacteriana* del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) estudia los mecanismos moleculares que limitan o promueven la resistencia a los antibióticos en bacterias. Uno de sus hallazgos más relevantes ha sido la identificación de un sistema alternativo de corrección de errores en el ADN, exclusivo de las actinobacterias y algunas arqueobacterias. Este sistema, basado en la proteína NucS, es estructural y evolutivamente distinto al sistema canónico de reparación de errores (MMR, por sus siglas en inglés), basado en las proteínas MutS y MutL y presente en la mayoría de los organismos.

NucS actúa como un factor de reparación del ADN corrigiendo errores de apareamiento de bases (mismatches) que ocurren durante la replicación. En actinobacterias como *Mycobacterium* y *Streptomyces*, NucS se asocia con la ADN polimerasa, detecta los desajustes en el apareamiento de bases y facilita su corrección con la intervención de proteínas aún no identificadas. Además, NucS inhibe la recombinación entre secuencias de ADN no idénticas (recombinación homeóloga), siendo crucial para la estabilidad genética.

La ausencia o mal funcionamiento de NucS provoca un aumento drástico en la

tasa de mutación, generando cepas hipermutadoras que favorecen la adaptación bacteriana a presiones selectivas como los tratamientos antimicrobianos. El grupo del CNB investiga la frecuencia con la que aparecen variantes de NucS con actividad baja o nula en cepas clínicas de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium abscessus*, y cómo estas variantes se relacionan con la aparición de resistencias. Este fenómeno es especialmente relevante en *M. tuberculosis*, que desarrolla resistencia exclusivamente por mutación, ya que no adquiere genes mediante transferencia horizontal.

El estudio de este nuevo mecanismo de reparación tiene implicaciones profundas para comprender la biología de las actinobacterias y podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas. Además, este conocimiento tiene aplicaciones en biotecnología: puede utilizarse para modular la estabilidad genética en la producción de compuestos industriales y biomédicos en *Streptomyces* y otras actinobacterias.

Referencias

- Blázquez, J., et al.** (2018). Antibiotic-induced genetic variation: How it arises and how it can be prevented. *Ann. Rev. Microbiol.* 72:209-230. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062139>
- Buenestado-Serrano, S., et al.** (2024). Genomic analysis of microevolution, reinfection and highly complex diversity in patients with sequential isolates of *Mycobacterium abscessus*. *Nat Commun.* <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46552-w>
- Castañeda-García, A., et al.** (2017). A non-canonical mismatch repair pathway in Prokaryotes. *Nat. Comm.* <https://doi.org/10.1038/ncomms14246>
- Castañeda-García, A., et al.** (2020). Specificity and mutagenesis bias of the mycobacterial alternative mismatch repair analyzed by mutation accumulation studies. *Sci. Adv.* 6, eaay4453. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay4453>
- Cebrián-Sastre, E., et al.** (2021). Control of genome stability by EndoMS/ NucS-mediated non-canonical mismatch repair. *Cells.* <https://doi.org/10.3390/cells10061314>
- Cebrián-Sastre E., et al.** (2023). Selective Pressure by Rifampicin Modulates Mutation Rates and Evolutionary Trajectories of Mycobacterial Genomes. *Microbiol Spectr.* <https://doi.org/10.1128/spectrum.01017-23>
- Do TT, et al.** (2022). Inactivation of a New Potassium Channel Increases Rifampicin Resistance and Induces Collateral Sensitivity to Hydrophilic Antibiotics in *Mycobacterium smegmatis*. *Antibiotics* (Basel). 11: 509. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040509>
- Fressatti-Cardoso, R., et al.** (2022). Non-canonical mismatch repair protein NucS modulates the emergence of antibiotic resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Microbiol Spectr.* <https://doi.org/10.1128/spectrum.02228-22>
- Martín-Blecua I., et al.** (2025). The unique role of *nucS*-mediated noncanonical mismatch repair in *Mycobacterium tuberculosis* resistance evolution. *mBio.* <https://doi.org/10.1128/mbio.03310-25>



Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas
Desde 12/05/2025 al 15/10/2025

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| ▶ Casteleiro Suárez, Lucía | ▶ Llamós, Mirella | ▶ Riesco Espinosa, Pedro |
| ▶ Erdociain Pérez, Maite | ▶ Lopez Traba, Noemí | ▶ Roldán García, Mikel |
| ▶ Ferrer Castellano, Rosa | ▶ Maestre Gil, Fernando Tomás | ▶ Sánchez De la Nieta Moreno, Ricardo |
| ▶ Galán Sicilia, Beatriz | ▶ Miguel Romero, Laura | ▶ Treviño Rangel, Rogelio de Jesús |
| ▶ González Alsina, Alexandre | ▶ Pareja Cerbán, Inés | ▶ Úbeda García, Sergio |
| ▶ González Méndez, Jaime | ▶ Peña Villafuella, Raquel | ▶ Valdés Chiara, Paula |
| ▶ Hernández Rodríguez, Carmen Sara | ▶ Pérez Estévez, Antonio Javier | ▶ Virgós Vicuña, Amaia |

Ecosistemas extremos, vida extraordinaria: cuatro décadas de investigación en microorganismos halófilos

ANTONIO VENTOSA, CRISTINA SÁNCHEZ-PORRO, RAFAEL R. DE LA HABA, M^a JOSÉ LEÓN, BLANCA VERA-GARGALLO, DÁŠA STRAKOVÁ, ALICIA GARCÍA-ROLDÁN

Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla (España)

✉ ventosa@us.es | sanpor@us.es

En nuestro grupo “Estudio de Microorganismos Halófilos” (BIO213) llevamos más de cuatro décadas investigando sobre estos organismos microscópicos capaces de prosperar en ambientes con altas concentraciones de sal, donde la mayoría de los seres vivos no sobrevivirían.

Durante este dilatado periodo hemos trabajado en diversas áreas, desde el aislamiento y la caracterización de nuevas especies de arqueas y bacterias halófilas, hasta el estudio de su ecología, fisiología, metabolismo, genética y evolución. Para ello hemos combinado métodos clásicos de cultivo en laboratorio con técnicas modernas como la metagenómica, que permite analizar directamente el ADN presente en un ambiente sin necesidad de cultivar los organismos.

Nuestros estudios pioneros en metagenómica abrieron caminos inéditos para comprender los ecosistemas hipersalinos. Hoy en día, centramos gran parte de nuestra investigación en dos escenarios principales: las salinas solares y los suelos salinos, hábitats donde descubrimos formas de vida de gran interés científico y con enorme potencial biotecnológico.

➤ Salinas marinas

Nuestras primeras investigaciones metagenómicas se realizaron hace más de 15 años en las salinas “Bras del Port” (Santa Pola, Alicante) y de Isla Cristina (Huelva) mediante pirosecuenciación 454. Allí analizamos la diversidad de microorganismos procariotas en estanques con distintos niveles de salinidad. Con el tiempo, hemos ampliado también el estudio a otros estanques salinos como los de Isla Bacuta (Huelva) utilizando tecnologías de secuenciación más avanzadas, como Illumina, lo que nos ha permitido reconstruir numerosos *Metagenome-Assembled Genomes* (MAGs) y descubrir cómo varía la



Foto de grupo. De izquierda a derecha: Dáša Straková, Alicia García-Roldán, Antonio Ventosa, Cristina Sánchez-Porro, Blanca Vera-Gargallo, Mª José León y Rafael R. de la Haba.

composición microbiana según la concentración de sal.

Un hallazgo llamativo ha sido comprobar que la diversidad microbiana no se reduce drásticamente con el aumento de la salinidad, como se pensaba inicialmente, aunque sí cambia la composición de las comunidades. Además, confirmamos que a mayor salinidad predominan las arqueas, pero descubrimos rutas metabólicas inesperadas, vinculadas a un incremento en los genes de síntesis *de novo* de solutos compatibles relacionados con la estrategia de osmorregulación “salt-out”, hasta entonces asociada principalmente con el dominio *Bacteria*. También hemos puesto de manifiesto la capacidad de ciertos grupos de microorganismos de sintetizar compuestos esenciales como biotina o β -carotenos, entre otros.

Otro descubrimiento destacado de estos estudios fue la detección, en los estanques de salinidad intermedia, de numerosas secuencias correspondientes a un grupo no descrito previamente, perteneciente a la clase *Gammaproteobacteria*. Tras un exhaustivo trabajo de aislamiento y caracterización describimos un nuevo género bacteriano, *Spiribacter*, hoy con siete especies reconocidas, una mayoría descrita por nuestro grupo.

Los estudios genómicos de especies del género *Spiribacter* han permitido determinar adaptaciones de estas bacterias halófilas que les permiten crecer óptimamente en condiciones extremas no solo de salinidad, sino de limitación de nutrientes y otros factores ambientales adversos. Estos microorganismos poseen genomas muy reducidos, si bien presentan una diversi-

dad metabólica, utilizando compuestos azufrados inorgánicos, incluyendo tiosulfato y tetratiónato. La presencia de genes que codifican la enzima tiosulfato deshidrogenasa sugiere su capacidad para oxidar el tiosulfato a tetratiónato, posibilitando una respiración aeróbica y anaeróbica. Un aspecto muy relevante del genoma de *Spiribacter* es la presencia de genes relacionados con el catabolismo de solutos compatibles, que le permite no solo acumular dichos compuestos para su balance osmótico sino, adicionalmente, utilizar dichos compuestos (específicamente hidroxiprolina, *myo*-inositol y L-prolina) como fuente de carbono y energía cuando los requiera.

También hemos descrito, dentro del dominio *Archaea*, un nuevo orden (*Halorutilales*), una nueva familia (*Halorutilaceae*) y también varios géneros: *Halorutilus*, *Haloglomus* y *Halosegnis*. Además, hemos descrito varias especies microbianas de géneros ya conocidos como *Salinivibrio*, *Halorubrum* o *Natronomonas*, entre otros. *Halorutilus salinus* es una haloarquea con un genoma muy simplificado (2.1 Mb), siendo el más pequeño de los descritos hasta la fecha en haloarqueas, relacionado con un tipo de vida auxotrófica y con requerimientos nutricionales muy reducidos. Dicho microorganismo crece exclusivamente en medios definidos, con piruvato como única fuente de carbono y energía, no siendo capaz de utilizar otras fuentes habitualmente empleadas por haloarqueas. Asimismo, en el genoma de esta nueva haloarquea destaca la presencia del set completo de la ruta de degradación del nucleótido monofosfato mediante la enzima RuBisCO.

➤ Suelos salinos

Otro de los escenarios de estudio de nuestro grupo son los suelos hipersalinos de las Marismas del Odiel (Huelva). Aquí, la salinidad extrema se combina con la presencia de metales pesados, lo que convierte este ecosistema en un auténtico desafío para la vida.

Gracias a la secuenciación masiva de numerosas muestras, primero mediante pirosecuenciación 454 y, posteriormente, con secuenciación Illumina, hemos podido analizar y comparar la diversidad de estos suelos con la de las salinas solares, determinando que los suelos albergan comunidades microbianas mucho más diversas. Hemos reconstruido más de 4.000 MAGs. De ellos, 273 se clasificaron como de calidad media ($\geq 50\%$ de completitud; $< 10\%$ de

contaminación), mientras que 11 cumplieron los estándares de alta calidad ($> 90\%$ de completitud; $< 5\%$ de contaminación). Un análisis exhaustivo de estos reveló que los MAGs asignados al dominio *Bacteria* fueron, en general, más completos y menos contaminados que aquellos clasificados como *Archaea*. Entre los MAGs de alta calidad, solo uno pudo identificarse a nivel de especie (*Pseudomonas taetrolens*), mientras que los demás se clasificaron a nivel de familia o superior. El análisis genómico comparativo de estos MAGs reveló rasgos metabólicos clave relacionados con la supervivencia en condiciones de extrema salinidad y exposición a metales pesados.

Estos estudios también han puesto de relieve rutas metabólicas únicas y han permitido describir nuevos taxones no cultivados (*Candidatus*) que amplían nuestro conocimiento sobre la vida en condiciones extremas. Además, mediante enfoques de culturomía, hemos identificado un nuevo género, *Terrihalobacillus*, y varias especies de los géneros *Aquibacillus*, *Pseudidiomarina*, *Halonotus*, *Halogeometricum*, *Halomicroarcula*, *Natrinema* y *Fodinibius*, algunos de ellos implicados en procesos metabólicos de gran relevancia, como la biosíntesis de vitaminas (tiamina o biotina).

En resumen, lo que parece un mundo hostil e inhabitable, estanques de sal casi saturada o suelos contaminados con metales, resulta ser un laboratorio natural donde florece una sorprendente diversidad de vida microbiana. Cada hallazgo no solo nos ayuda a entender cómo la vida puede adaptarse a condiciones extremas, sino que también abre puertas a aplicaciones biotecnológicas con gran potencial.

Referencias

- Cui HL, Hou J, Amoozegar MA, Dyall-Smith ML, de la Haba RR, Minegishi H, Montalvo-Rodriguez R, Oren A, Sánchez-Porro C, Ventosa A, Vreeland RH. (2024). Proposed minimal standards for description of new taxa of the class *Halobacteria*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 74: 006290. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.006290>
- Durán-Viseras A, Sánchez-Porro C, Viver T, Konstantinidis KT, Ventosa A. (2023). Discovery of the streamlined haloarchaeon *Halorutilus salinus*, comprising a new order widespread in hypersaline environments across the world. *mSystems*. 8: e01198-22. <https://doi.org/10.1128/msystems.01198-22>
- Galisteo C, de la Haba RR, Sánchez-Porro C, Ventosa A. (2023). A step into the rare biosphere: genomic features of the new genus *Terrihalobacillus* and the new species *Aquibacillus salsiterrae* from hypersaline soils. *Front Microbiol*. 14: 1192059. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1192059>
- Galisteo C, Puente-Sánchez F, de la Haba RR, Bertilsson S, Sánchez-Porro C, Ventosa A. (2024). Metagenomic insights into the prokaryotic communities of heavy metal-contaminated hypersaline soils. *Sci Total Environ*. 951: 175497. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175497>
- García-Roldán A, de la Haba RR, Sánchez-Porro C, Ventosa A. (2024). 'Altruistic' cooperation among the prokaryotic community of Atlantic salterns assessed by metagenomics. *Microbiol Res*. 288: 127869. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127869>
- León MJ, Vera-Gargallo B, de la Haba RR, Sánchez-Porro C, Ventosa A. (2024). Integrating genomic evidence for an updated taxonomy of the bacterial genus *Spiribacter*. *Sci. Rep*. 14: 30057. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80127-5>
- Straková D, Sánchez-Porro C, de la Haba RR, Ventosa A. (2024). Decoding the genomic profile of the *Halomicroarcula* genus: comparative analysis and characterization of two novel species. *Microorganisms*. 12: 334. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020334>
- Straková D, Sánchez-Porro C, de la Haba RR, Ventosa A. (2024). Unveiling the genomic landscape and adaptive mechanisms of the haloarchaeal genus *Halogeometricum*: spotlight on thiamine biosynthesis. *Front Mar Sci*. 11: 1421769.
- Straková D, Sánchez-Porro C, de la Haba RR, Ventosa A. (2025). Strategies of environmental adaptation in the haloarchaeal genera *Haloarcula* and *Natrinema*. *Microorganisms*. 13: 761. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13040761>
- Vera-Gargallo B, Hernández M, Dumont MG, Ventosa A. (2023). Thrive or survive: prokaryotic life in hypersaline soils. *Environ Microbiome*. 18: 17. <https://doi.org/10.1186/s40793-023-00475-z>

Grupo de Genética de Micobacterias

CARLOS MARTÍN^{1,2,3}; JESÚS GONZALO-ASENSIO^{1,2}; AINHOA LUCÍA^{1,2}; SOFÍA SAMPER^{2,3}

¹Universidad de Zaragoza, Zaragoza (España)

²CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (España)

³Fundación IIS Aragón, Zaragoza (España)

✉ carlos@unizar.es | jagonzal@unizar.es | ainhoalq@unizar.es | samper@unizar.es



Foto de grupo. Miembros del grupo de investigación "Genética de Micobacterias" en el jardín del hall de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Descripción general del Grupo

El Grupo de Investigación "Genética de Micobacterias" de la Universidad de Zaragoza, y perteneciente al CIBER de Enfermedades Respiratorias del Instituto de Salud Carlos III y al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, está subdividido en cuatro líneas de investigación interdisciplinarias que trabajan en descifrar aspectos clave de la biología de *Mycobacterium tuberculosis*, la bacteria que causa la tuberculosis, y de otros microorganismos patógenos.

➤ Situación actual de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) ha sido la enfermedad infecciosa más mortal a lo largo de la historia, hoy lo sigue siendo al cobrarse 1,25 millones de vidas cada año. Aún más alarmante es la aparición de cepas resistentes a los, ya de por sí escasos, fármacos antituberculosos que hacen que el tratamiento sea difícil o incluso imposible. A este hecho hay que sumarle la dificultad para encontrar nuevos fármacos y la relativa facilidad con que la bacteria de la tuberculosis desarrolla resistencia a los mismos. La epidemia de la TB se mantiene a pesar de existir una vacuna, denominada

BCG. Esto se debe a la eficacia de BCG en la prevención de la tuberculosis pulmonar en niños, pero a su gradual pérdida de eficacia en adolescentes y adultos.

➤ Línea "Nuevas vacunas contra la tuberculosis" IP: Carlos Martín

Nuestro trabajo se centra en MTBVAC, una nueva vacuna viva atenuada contra la tuberculosis, diseñada para mejorar la protección de la BCG en recién nacidos y proteger frente a las formas respiratorias en adolescentes y adultos. MTBVAC se ha construido mediante ingeniería genética

a partir de una cepa humana de *Mycobacterium tuberculosis*, eliminando genes de virulencia para hacerla segura y conservando antígenos ausentes en BCG, buscando inducir una mayor respuesta inmunitaria. En modelos animales, incluidos primates, ha mostrado una protección superior frente a *M. tuberculosis*. El proyecto está liderado por la empresa biotecnológica española Biofabri, en colaboración con la Universidad de Zaragoza, TBVI, IAVI, Bharat Biotech en India y FAP en Brasil, que apoyan el desarrollo clínico y la futura distribución internacional. MTBVAC ha demostrado seguridad e inmunogenicidad en ensayos clínicos en Europa y África. Actualmente se encuentra en fase 3 de eficacia en recién nacidos en Sudáfrica, mientras se desarrollan estudios en adolescentes, adultos y personas con VIH. En India está previsto iniciar un ensayo fase 3 de eficacia en adolescentes y adultos en 2025. MTBVAC busca contribuir a la lucha global contra la tuberculosis.

➤ Línea “Evolución pato-adaptativa del complejo *M. tuberculosis* a su hospedador” IP: Jesús Gonzalo-Asensio

La TB afecta a humanos, pero también a otros mamíferos. Sus agentes causales se engloban dentro del denominado Complejo *M. tuberculosis* (MTBC). El MTBC comprende diversos linajes con una homología genómica mayor al 99.95%. Esto, unido a la ausencia de factores de virulencia “clásicos”, o la falta de transferencia genética horizontal, hace que comprender los mecanismos de adaptación patógeno-hospedador sea un reto. Nuestro equipo estudia el sistema de dos componentes PhoPR, como un actor esencial para el control de la virulencia del MTBC. De hecho, la inactivación del gen *phoP* es uno de los fundamentos de la vacuna MTBVAC. Actualmente, dirigimos nuestra investigación al estudio de

polimorfismos en los genes *phoPR* recientemente descritos en el contexto clínico, o a la inhibición genética y farmacológica del sistema PhoPR, como una posible diana de terapias antivirulencia. Otro mecanismo de interacción del MTBC con su hospedador recientemente descrito es la importancia de la vitamina B12 para el desarrollo de la enfermedad de la TB, y actualmente tratamos de explotar esta interacción para el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

➤ Línea “Desarrollo de Antimicrobianos” IPs: Santiago Ramón-García y Ainhoa Lucía Quintana

La línea de antimicrobianos de GGM centra su trabajo en diferentes aproximaciones preclínicas y clínicas orientadas al desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas frente a *M. tuberculosis*, micobacterias no-tuberculosas y bacterias Gram-positivas o Gram-negativas con resistencia múltiple a antibióticos. Las distintas actividades que se realizan incluyen i) el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana y la caracterización de su modo de acción y mecanismos de resistencia, ii) el reposicionamiento de fármacos con aplicaciones antimicrobianas explorando combinaciones y sinergias que mejoren la eficacia terapéutica, iii) el uso de nanopartículas como vehículos de liberación de antimicrobianos, con el fin de aumentar su actividad y reducir posibles efectos adversos, y iv) el uso de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos basados en la tecnología *in vitro* del “Hollow Fiber System”. Finalmente, el equipo aplica sus desarrollos preclínicos a la clínica, coordinando en África el mayor ensayo clínico para la optimización de terapias para el tratamiento de la Úlcera de Buruli.

El equipo también participa activamente en diversas actividades divulgativas, y coordina el proyecto MicroMundo en la

Universidad de Zaragoza, siendo un referente en cuanto a innovación educativa, al mismo tiempo que una fuente de aislados bacterianos productores de sustancias antimicrobianas.

➤ Línea “Epidemiología de la tuberculosis y mecanismos de latencia” IP: Sofía Samper

Nuestros estudios sobre TB multirresistente en España, iniciados en 1998, demostraron la importancia de una vigilancia continua y trans-territorial, con impacto directo en políticas de salud pública. Nos centramos en el estudio molecular de la TB, con una destacada contribución a la vigilancia epidemiológica en Aragón y a nivel nacional. El grupo de trabajo, EPI-MOLA, incluye a microbiólogos y epidemiólogos, para el estudio de la tuberculosis en Aragón. Mediante el análisis genómico de *M. tuberculosis*, hemos identificado factores de transmisión, caracterizado brotes relevantes y desarrollado herramientas para el diagnóstico rápido de linajes específicos, como *M. africanum* (L6). La secuenciación WGS ha sido clave para estudiar los 26 brotes mayores en Aragón, con la caracterización de las cepas causantes. Hemos colaborado en el seguimiento de un brote de 25 años en Canarias, y participado en la red europea ERLTB-Net, la cual ha fortalecido la vigilancia de cepas multirresistentes y la implementación de controles de calidad en WGS.

.....

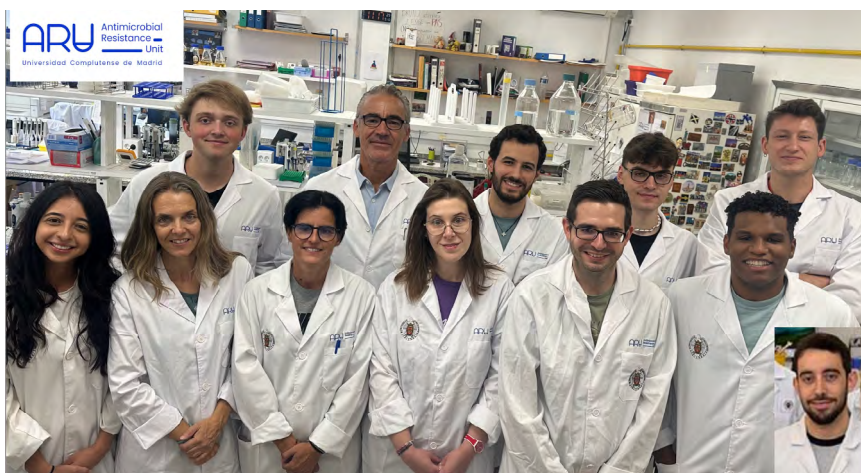
Unidad de Resistencia a los Antimicrobianos (ARU)

ANDREA ESTUPIÑÁN, JAVIER F FAVIERES, ANGEL FERNÁNDEZ, WYATT LEPENSKE, NATALIA MONTERO, MICHAEL MORALES, ANA RÍOS, SERGIO MARTÍNEZ CAMPOS, MARIO PULIDO-VADILLO, CARLOS SERNA, LUCIA VERGARA, BRUNO GONZALEZ-ZORN

Universidad Complutense de Madrid (España)

✉ bgzorn@ucm.es

La **Unidad de Resistencia a los Antimicrobianos (ARU)** de la Universidad Complutense de Madrid es un grupo de investigación centrado en el estudio de la resistencia bacteriana a los antibióticos desde una perspectiva multidisciplinar. La unidad aborda la resistencia como un fenómeno complejo que afecta simultáneamente a la medicina humana, la veterinaria, la producción animal, los alimentos y el medio ambiente. Para ello adopta el marco de *One Health*, que permite analizar el flujo de genes de resistencia y bacterias resistentes entre distintos entornos y especies.



Miembros actuales de ARU. Arriba: Wyatt Le Penske, Bruno Gonzalez-Zorn, Javier F Favieres, Angel Fernández, Mario Pulido-Vadillo. Abajo: Andrea Estupiñán, Dra. Ana Ríos, Natalia Montero, Lucía Vergara, Sergio Martínez Campos, Michael Morales, Carlos Serna.

➤ Enfoque Genético y Genómico

Uno de los principales ejes de trabajo de la ARU es la caracterización genética y genómica de la resistencia. El grupo estudia elementos móviles como plásmidos, integrones y transposones que portan genes de resistencia y facilitan su diseminación horizontal entre bacterias. ARU analiza el contexto genético y las bases moleculares de la resistencia. Este enfoque permite caracterizar no solo qué genes están presentes, sino también cómo se organizan y qué mecanismos favorecen su transferencia. La caracterización básica de estos elementos es esencial para ARU y para descubrir las vías de emergencia y evolución de los microorganismos.

➤ Epidemiología Molecular de Clones Resistentes

Otra línea destacada es la **epidemiología molecular**, que busca rastrear la circulación de clones bacterianos resistentes en diferentes contextos. ARU analiza la presencia y distribución de cepas

de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras bacterias asociadas a infecciones en humanos y animales. ARU estudia cómo ciertos clones se expanden en hospitales, explotaciones ganaderas y entornos urbanos. Estos análisis permiten detectar patrones de transmisión y establecer vínculos entre casos clínicos y reservorios animales o ambientales.

➤ Entornos Ambientales y Resistomas

La resistencia a los antibióticos no se limita a los hospitales o a la clínica veterinaria. La ARU dedica parte de su investigación a los entornos ambientales, en particular a aguas residuales, suelos agrícolas y productos alimentarios. Estos estudios muestran que los genes de resistencia circulan también fuera de los espacios clínicos y que el medio ambiente actúa como

un reservorio que contribuye a la persistencia del problema. El análisis metagenómico de aguas residuales, por ejemplo, ofrece una herramienta para monitorizar la carga de resistencia en la comunidad y evaluar el impacto de las políticas de uso de antibióticos.

➤ Colaboración y Asesoramiento Científico

El trabajo de la ARU no se limita a la investigación básica. La unidad participa en proyectos internacionales y colabora con organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Alianza Europea de Salud Pública, la FAO, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) etc. Su papel en estas redes consiste en aportar datos científicos que ayudan a diseñar programas de vigilancia y estrategias de control de la resistencia.

Asimismo, la unidad asesora en la elaboración de planes nacionales de acción que promueven el uso prudente de antibióticos y la reducción de su consumo.

➤ Formación de Investigadores

Un aspecto fundamental de la ARU es su función en la formación académica y científica. El grupo integra a estudiantes de grado, máster y doctorado, que participan en proyectos de investigación en microbiología, genómica y epidemiología. En ARU se han llevado a cabo veinte Tesis doctorales, muchas de ellas realizadas por, hoy, líderes en sus áreas. Desde aquí, nuestro agradecimiento a todos ell@s. Esta dimensión formativa permite que los estudiantes de grado y doctorado abracen la investigación y que adquieran competencias aplicables tanto en investigación básica como en salud pública.

➤ Perspectiva Internacional

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de escala global, y la ARU mantiene colaboraciones con centros de investigación en Europa, América Latina, África y Asia. Lleva 20 años colaborando con Ghana, y actualmente lidera One Health de la alianza europea Una Europa. Estos vínculos permiten entender y poner en práctica ayudas investigadoras entre países y contextos con distintos niveles de uso de antibióticos y regulaciones diversas. En regiones con menos recursos, donde el acceso a antibióticos y su regulación son más limitados, la cooperación facilita la transferencia de conocimientos y el fortalecimiento de capacidades locales.

Bibliografía

Ares-Arroyo M, Fernández-García M, Wedel E, Montero N, Barbas C, Rey-Stolle MF, García A y González-Zorn B. (2022). Genomics, transcriptomics, and metabolomics reveal that minimal modifications in the host are crucial for the compensatory evolution of ColE1-like plasmids. *mSphere* 7: e0018422.

Ares-Arroyo M, Rocha EPC y González-Zorn B. (2021). Evolution of ColE1-like plasmids across γ-Proteobacteria: from bacteriocin production to antimicrobial resistance. *PLoS Genet* 17: e1009919.

Calvo-Fernandez C, Dolcet-Negre MM, Martín-Maldonado B, Pulido-Vadillo M, Montero N, Such R, García-Vila E, Delgado-Blas JF y Gonzalez-Zorn B. (2025). Human-wildlife ecological interactions shape *Escherichia coli* population and resistome in two sloth species from Costa Rica. *NPJ Antimicrob Resist* 3: 62.

Delgado-Blas JF, Valenzuela-Agüi C, Marín-Rodríguez E, Serna C, Montero N, Saba CKS y Gonzalez-Zorn B. (2022). Dissemination routes of carbapenem and pan-aminoglycoside resistance mechanisms in hospital and urban wastewater canalizations of Ghana. *mSystems* 7: e0101921.

Gonzalez-Zorn B. (2021). Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect* 27: 646-7.

Matamoros BR, Serna C, Wedel E, Montero N, Kirpekar F y Gonzalez-Zorn B. (2025). NpmC - a novel A1408 16S rRNA methyltransferase in the gut of humans and animals. *Int J Antimicrob Agents* 65: 107382.

Rodríguez-Rubio L, Serna C, Ares-Arroyo M, Matamoros BR, Delgado-Blas JF, Montero N, Bernabe-Balas C, Wedel EF, Mendez IS, Muniesa M y Gonzalez-Zorn B. (2020). Extensive antimicrobial resistance mobilization via multicopy plasmid encapsidation mediated by temperate phages. *J Antimicrob Chemother* 75: 3173-80.

Serna C, Matamoros BR, Pulido-Vadillo M, Delgado-Blas JF, Jansen RR, Willems RJL, Almeida A, Harrison EM, Dupuy B, Coll F y Gonzalez-Zorn B. (2025). Global dissemination of *npmA*-mediated pan-aminoglycoside resistance via a mobile genetic element in Gram-positive bacteria. *Nat Commun* 16: 6360.

Wedel E, Bernabe-Balas C, Ares-Arroyo M, Montero N, Santos-Lopez A, Mazel D y Gonzalez-Zorn B. (2023). Insertion sequences determine plasmid adaptation to new bacterial hosts. *mBio* 14: e0315822.

.....

MicrobiomicsEHU Research Group

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

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

✉ aitor.rementeria@ehu.eus

El grupo de investigación MicrobiomicsEHU de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) lleva más de 25 años estudiando las infecciones micóticas, cuya incidencia está aumentando a nivel mundial afectando a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Esta elevada mortalidad se debe a varios factores como la enfermedad de base de los pacientes, la virulencia de los propios hongos, el retraso diagnóstico debido a una falta de métodos rápidos, específicos y sensibles de detección y el aumento preocupante de las resistencias a los antifúngicos utilizados en los tratamientos.

Nuestras investigaciones se centran en el estudio de las bases celulares, moleculares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas. Estos estudios se realizan con un enfoque multidisciplinar y aplicado, para lo que utilizamos diferentes técnicas "ómicas", moleculares, inmunológicas y bioquímicas, y el uso de plataformas bioinformáticas para el análisis de datos. Este uso de técnicas de biología molecular nos permite estudiar la virulencia, la resistencia a los antifúngicos y otros factores relevantes de los hongos en su interacción con el hospedador y el medio ambiente.

Entre las técnicas moleculares empleadas en estos estudios nos gustaría indicar algunas. En primer lugar, realizamos estudios transcriptómicos, mediante RNAseq o con el uso de microchip de expresión de genoma completo, confirmando los resultados obtenidos por otras técnicas como la RT-qPCR o Western Blot (WB). Los diferentes genes detectados y seleccionados con las técnicas anteriores por su implicación en la virulencia se estudian



Miembros del grupo MicrobiomicsEHU.

generando mutantes mediante la tecnología CRISPR-Cas9, y caracterizándolos mediante técnicas fenotípicas, genotípicas, proteómicas, y transcriptómicas. Posteriormente, realizamos estudios de virulencia de estas cepas mutadas en diferentes modelos tanto animales (*Mus musculus* y *Galleria mellonella*) como de líneas celulares. Por otro lado, también estudiamos las proteínas más relevantes implicadas en la interacción con el hospedador detectadas mediante diferentes técnicas inmunoproteómicas como WB en una y dos dimensiones, e identificando las proteínas más interesantes mediante LC-MS/MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*).

Centramos nuestros esfuerzos principalmente en el estudio de las especies fúngicas *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candidozyma (Candida) auris* y especies de los géneros *Scedosporium/Lomentospora*, todas ellas incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios

de la OMS (2022). Entre estos hongos se encuentra el patógeno de transmisión aérea más frecuente entre los hongos filamentosos, *A. fumigatus*. En esta línea, nuestro propósito es completar los vacíos del conocimiento sobre esta especie, conocer mejor las características de este hongo, su plasticidad genética y sus capacidades de virulencia. Además, analizamos las resistencias a antifúngicos y cómo *A. fumigatus* puede desarrollarlas.

Los hongos de los géneros *Scedosporium/Lomentospora* están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial relevancia por su impacto en pacientes con fibrosis quística (pFQ), donde representan los segundos hongos filamentosos más prevalentes, solo por detrás del género *Aspergillus*. En estos pacientes, la colonización del tracto respiratorio puede volverse persistente y derivar en síndromes clínicos graves cuyo tratamiento es especialmente complejo

debido a la elevada resistencia de estos hongos a los antifúngicos disponibles. Ante la limitada disponibilidad de herramientas, trabajamos en la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas. A partir de extracto antigénico de *Scedosporium boydii* hemos desarrollado diferentes sistemas diagnósticos: una plataforma ELISA y un test serológico rápido tipo DIA (*Dot Immunobinding Assay*) que permiten monitorizar la respuesta humoral específica frente a *Scedosporium/Lomentospora*, en menos de 15 minutos en el segundo caso. Actualmente, continuamos profundizando en la caracterización de antígenos específicos e investigando nuevas moléculas clave que puedan contribuir a mejorar las herramientas serológicas disponibles.

Nuestro grupo también lleva varios años investigando dos especies fúngicas clínicamente relevantes como *C. albicans* y *Cz. auris*. Por ejemplo, estamos realizando estudios sobre la resistencia intrínseca de *Cz. auris* frente a diversos tipos de estrés, tanto ambientales como inducidos por tratamientos antifúngicos. Finalmente, estamos especialmente interesados en la relación de *C. albicans* en el desarrollo y la progresión de procesos cancerosos. Hemos demostrado que la respuesta inflamatoria inducida por *C. albicans* es capaz de promover un fenotipo más agresivo en las células de melanoma o de cáncer colorrectal (CCR). Paralelamente, comparamos el papel de *C. albicans* en comparación con otras levaduras asociadas a una microbiota intestinal saludable, como *Saccharomyces cerevisiae*, analizando su influencia en el desarrollo de metástasis.

Todos estos estudios anteriores nos ayudan a conocer mejor la biología de estos hongos, nos permiten detectar dianas para el desarrollo de nuevos antifúngicos o desarrollar técnicas para su diagnóstico rápido y específico. Los resultados obtenidos pueden tener gran relevancia para mejorar el pronóstico de los pacientes infectados y así poder disminuir la mortalidad asociada a las mismas.

En cuanto a nuestras colaboraciones, participamos activamente en grupos de

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

Actividades y publicaciones relevantes del grupo en los últimos años

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

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

Areitio M.; Antoran A.; Rodriguez-Erenaga O.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Zaldibar B.; Ruiz-Gaitan A.; Peman J.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) Identification of the most immunoreactive antigens of *Candida auris* to IgGs from systemic infections in mice. *J. Proteome Res.* 23 (5): 1634-1648.

Guruceaga Sierra X.; Perez-Cuesta U.; Martin-Vicente A.; Pelegri-Martinez E.; Thorn H.I.; Cendon-Sanchez S.; Xie J.; Nywening A.V.; Ramirez-Garcia A.; Fortwendel J.R.; Rementeria A. (2024) The *Aspergillus fumigatus* *maiA* gene contribu-

tes to cell wall homeostasis and fungal virulence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14: 1327299.

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

Pelegri-Martinez E.; Guruceaga X.; Martin-Souto L.; Abad-Diaz-de-Cerio A.; Rementeria A.; Dominguez-Monedero A.; Gallego M.; Martinez O.; Arana-Arri E.; Aranzamendi M.; Ramirez-Garcia A. (2022) Flexible multiplex PCR to detect SARS-CoV-2, coronavirus OC43 and influenza A virus in nasopharyngeal swab samples. *J. Appl. Microbiol.* 133: 3534-3545.

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

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

Plasmidómica Funcional

ARANCHA PEÑIL-CELIS, MARÍA DEL MAR QUIÑONERO-CORONEL, DANIEL GARCÍA-LÓPEZ, ANTONIO MESA-GALÁN, SHEILA GONZÁLEZ-GUTIÉRREZ, M. PILAR GARCILLÁN-BARCIA

Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Universidad de Cantabria) (España)

✉ garcilmp@unican.es

Las bacterias pueden evolucionar rápidamente gracias a la transferencia horizontal de genes, que permite intercambiar material genético entre cepas e incluso entre especies, ampliando su repertorio funcional y su capacidad de adaptación a cambios ambientales. Entre los vehículos que median este proceso, los plásmidos destacan como portadores versátiles de genes que confieren ventajas clave como resistencia a antibióticos, factores de virulencia o flexibilidad metabólica. Al circular entre comunidades microbianas de orígenes clínicos, ambientales, agrícolas, marinos o asociados a microbiomas, estos elementos móviles favorecen la rápida propagación de funciones adaptativas, impulsando la diversidad genética y la supervivencia bacteriana sin depender de mutaciones azarosas.

Los seis miembros del grupo Plasmidómica Funcional (Figura 1, <https://web.unican.es/ibbt/ec/i/MPGarcillanBarciaLAB>) investigamos los plásmidos en su dimensión biológica y ecológica. No nos limitamos a catalogarlos, sino que analizamos sus funciones, modos de transferencia y su impacto en la resistencia, virulencia y adaptación ambiental. En suma, buscamos entender no solo qué plásmidos existen, sino qué hacen y cómo moldean la evolución bacteriana. Nuestro grupo desarrolla su trabajo en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTec), un centro mixto del CSIC y la Universidad de Cantabria, ubicado en Santander, investigando en varias líneas (Figura 2).

Una de ellas es la epidemiología molecular, que permite identificar con precisión cepas circulantes y comprender dinámicas de transmisión, contribuyendo así a la detección temprana de brotes. Generalmente se rastrea la propagación de

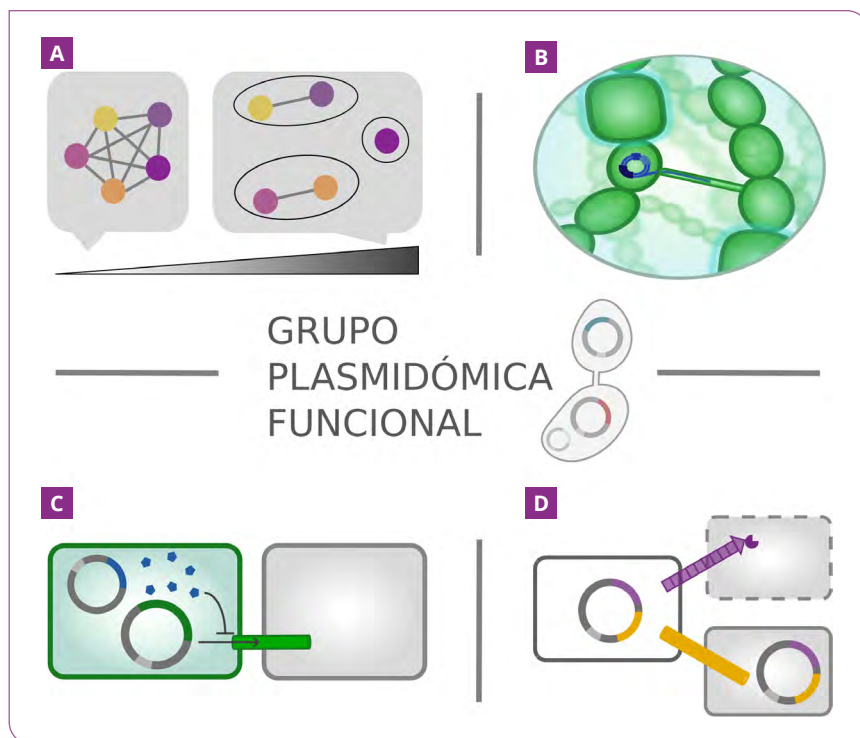


Figura 1. Miembros del grupo Plasmidómica Funcional (IBBTec). De izquierda a derecha: María del Mar Quiñonero Coronel, Sheila González Gutiérrez, María del Pilar Garcillán Barcia, Daniel García López, Antonio Mesa Galán, Arancha Peñil Celis.

patógenos a partir del genoma central, desechando la información del genoma accesorio, rico en elementos móviles. Esta información, sin embargo, es esencial para entender mejor la evolución bacteriana, discriminar entre cepas cercanas y diseñar estrategias de control más eficaces. En nuestro grupo abordamos la epidemiología molecular mediante el análisis del pangenoma, que incluye tanto el genoma central como el accesorio. Con herramientas genómicas avanzadas, como métricas basadas en *k*-mers, Arancha Peñil Celis estudia conjuntamente la evolución vertical y la transferencia horizontal, identificando patrones de transmisión, cambios poblacionales y la influencia de plásmidos, fagos y otros elementos móviles en la adaptación bacteriana (Figura 2A). Este enfoque ha permitido profundizar en la

epidemiología de *Salmonella enterica* serotipos Typhi (Peñil-Celis *et al.* 2024) y Hadar, generando conocimiento útil para la vigilancia y el control de patógenos emergentes y zoonóticos, en colaboración con los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos.

Se estima que casi la mitad de los genomas bacterianos contienen al menos un plásmido, lo que subraya su papel como motores de la evolución microbiana (Garcillán-Barcia *et al.* 2025). Sin embargo, el plasmidoma de muchos filos fuera de las enterobacterias, así como los sistemas conjugativos más allá de *Proteobacteria*, siguen poco explorados. Con herramientas bioinformáticas, María del Mar Quiñonero Coronel y Antonio Mesa Galán han mapeado las adaptaciones funcionales y ecoló-



Líneas de investigación del grupo Plasmidómica Funcional (IBBTEC). A. Epidemiología molecular. B. Genómica plasmídica. C. Sistemas de anti-transferencia plasmídica. D. T6SS codificados en plásmidos.

gicas de plasmidomas en *Planctomycetes* (Quiñonero-Coronel et al. 2024) y *Cyanobacteria*, filos con biología celular singular y hasta ahora poco caracterizados en cuanto a sus elementos móviles (Figura 2B). Esta base nos permite comprobar experimentalmente la funcionalidad de estos sistemas. Asimismo, hemos analizado sistemas de secreción tipo IV (T4SS) en *Patescibacteria* (Quiñonero-Coronel et al. 2025), un linaje de metabolismo limitado y estilo de vida epibionte, donde estos sistemas parecen desempeñar un papel clave.

Los conflictos entre bacterias y plásmidos pueden inspirar nuevas herramientas para frenar la diseminación de resistencias a antimicrobianos. Otra faceta de nuestra investigación busca desentrañar mecanismos que interfieran con la movilidad plasmídica. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que existen numerosos antagonismos entre las bacterias y los elementos genéticos móviles que intentan colonizarlas, incluidos los plásmidos (Garcillán-Barcia et al., 2025). Entre estos últimos también existe rivalidad, que se manifiesta en su incapacidad para coexistir cuando comparten el mismo replicón o en la influencia negativa que ejerce un

plásmido sobre la transferencia conjugativa de otro residente en la misma bacteria. Daniel García López y Sheila González Gutiérrez se han centrado en esta última, mediada por factores inhibidores de la fertilidad (Figura 2C). Hemos identificado numerosos homólogos pertenecientes a distintas familias, evaluado su funcionalidad y analizado sus dianas moleculares. Algunos convergen en los mismos plásmidos diana, lo que apunta a una red amplia y previamente no reconocida de interferencia entre plásmidos.

En paralelo, María del Mar y Sheila combinan análisis genómicos y ensayos experimentales para estudiar el papel del sistema de secreción tipo VI (T6SS) en la transferencia horizontal (Figura 2D). Hemos identificado plásmidos conjugativos que portan T6SS, lo que plantea un escenario singular en el que las bacterias deben equilibrar la actividad antibacteriana con la capacidad de transferir plásmidos por conjugación (Peñil-Celis y Garcillán-Barcia, 2019). Esta línea busca esclarecer cómo la movilidad de los plásmidos es modulada por el T6SS y cómo este sistema coexiste con el T4SS responsable de la conjugación. Con ello, aspira-

mos a comprender mejor los mecanismos que gobiernan la movilidad plasmídica en entornos competitivos y su impacto en la ecología y evolución microbiana.

Bibliografía

Garcillán-Barcia MP, de la Cruz F, Rocha EPC. (2025). The Extended Mobility of Plasmids. *Nucleic Acids Res.* 53(14): gkaf652.

Peñil-Celis A, Garcillán-Barcia MP. (2019). Crosstalk between type VI secretion system and mobile genetic elements. *Front Mol Biosci.* 6:126.

Peñil-Celis A, Tagg KA, Webb HE, Redondo-Salvo S, Watkins LF, Vielva L, Griffin C, Kim JY, Folster JP, Garcillán-Barcia MP y de la Cruz F. (2024). Mobile Genetic Elements Define the Non-Random Structure of the *Salmonella Enterica* Serovar Typhi Pangenome. *mSystems* 9(8):e0036524.

Quiñonero-Coronel MM, Cabello-Yeves PJ, Haro-Moreno JM, Rodríguez-Valera F y Garcillán-Barcia MP. (2025). The type IV secretion system of *Patescibacteria* is homologous to the bacterial monoderm conjugation machinery. *Microb Genom.* 11(5): 001409.

Quiñonero-Coronel MM, Devos DP y Garcillán-Barcia MP. (2024). Specificities and commonalities of the *Planctomycetes* plasmidome. *Environ Microbiol.* 26(5): e16638.

Evación de defensas en la interacción planta-bacteria

JOSE S. RUFÍAN, JAVIER RUIZ ALBERT Y CARMEN R. BEUZÓN

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea La Mayora – Universidad de Málaga – CSIC (IHSM – UMA – CSIC) (España)

✉ rufian@uma.es | javieruizal@uma.es | cbeuzon@uma.es

@type3lab.bsky.social

Nuestra investigación se centra en el estudio de bacterias fitopatógenas (*Pseudomonas syringae* y *Ralstonia solanacearum*) o patógenas de animales que colonizan plantas (i.e. *Salmonella enterica*) y su interacción con plantas modelo como *Arabidopsis* o *Nicotiana benthamiana*, y plantas de interés agronómico como judía y tomate.

El grupo forma parte del núcleo fundador del Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea (IHSMUMACSIC), y es parte del área de Protección de Cultivos, proporcionando un entorno excelente para investigadores posdoctorales e investigadores en formación (Grado, Máster y Doctorado).

Financiado ininterrumpidamente desde 2003 (9 proyectos Plan Nacional, 5 proyectos Junta de Andalucía y 1 contrato Fundación Genoma España), actualmente tiene vigentes 2 proyectos del Plan Nacional (PID2024-160046OB-I00 IPs C.R. Beuzón y J. Ruiz-Albert y PID2024-162073OA-I00 IP J.S. Rufián).

Investigación

Cubre los eventos moleculares y celulares implicados en la interacción bacteria-planta, incluyendo ambos lados de la interacción: disparo y regulación de defensas por parte de la planta, y mecanismos de evasión de defensas por parte del patógeno y su regulación. Elemento clave en nuestros estudios es el sistema bacteriano de secreción tipo III (T3SS) y las proteínas efectoras (T3Es) que transloca dentro de la célula huésped, que permiten al patógeno evadir y suprimir las defensas y promover la colonización bacteriana.



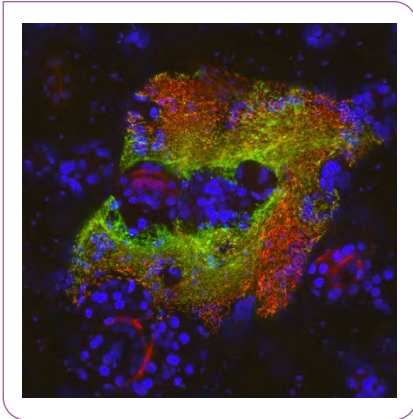
Foto de grupo.

➤ Líneas principales

1. Regulación genética y epigenética de la expresión génica bacteriana, con énfasis en los procesos implicados en la generación de **heterogeneidad fenotípica** en de determinantes de virulencia, y su relevancia para la infección. Hemos sido los primeros en describir en bacterias fitopatógenas la heterogeneidad fenotípica del T3SS y del flagelo, que da lugar a complejos patrones de expresión estructurados espacialmente *in planta*, con subpoblaciones fenotípicamente distintas que cooperan entre sí para colonizar y diseminarse (1, 10). Hemos descrito la dinámica, clonalidad e interacciones entre subpoblaciones bacterianas *in planta* (9), determinado heterogeneidad fenotípica adicional en genes de síntesis de LPS (3), y

caracterizado el metiloma de *P. syringae*, y las correspondientes metilasas de DNA. También, estudiamos el papel de la heterogeneidad fenotípica de determinantes de virulencia del patógeno humano *Salmonella* en la colonización de la planta y el establecimiento de *biofilms*. Dado que más del 25% de los brotes epidémicos de salmonelosis están asociados a fruta y verdura fresca (ECDC), esta línea es social y económicamente relevante, y aprovecha la experiencia previa en *Salmonella* de Beuzón y Ruiz-Albert.

En esta línea hemos desarrollado herramientas moleculares y protocolos optimizados (4) y colaboraciones con investigadores de las U. de Sevilla (España), Laussane (Suiza), Aix-Marseille (Francia), Imperial College London y West of England (UK).



Virulencia cooperativa en plantas: microcolonia de *Pseudomonas syringae* en el interior de la hoja. Las bacterias cercanas a la célula vegetal (cloroplastos en azul) expresan el sistema de secreción tipo III (verdes) para proteger al resto de la microcolonia que expresa el flagelo (rojas).

2. Interferencia bacteriana con la célula vegetal mediada por T3Es, con énfasis en la supresión de la inmunidad en planta (PTI, ETI y SAR) y en la interacción entre redes de efectores y componentes de defensa de la planta (2, 5, 6, 8). Partiendo de la determinación de la contribución a la virulencia de los T3Es de la estirpe modelo *P. syringae* 1448A, desarrollamos herramientas y métodos para la generación de mutantes y el análisis genético *in planta*. Mediante estas aproximaciones, fuimos los primeros en describir un T3E (HopZ1) capaz de suprimir todos los niveles de defensa de la planta (PTI, ETI, y SAR) (7), y hemos caracterizado la supresión de defensas por otro T3E relacionado, HopZ3, en su contexto natural (9).

Estamos caracterizando efectores conservados en los complejos *Pseudomonas syringae* y *Ralstonia solanacearum* y sus dianas en la planta (*Arabidopsis* y *tomate*), para identificar procesos relevantes en la interacción planta-bacteria. Este trabajo ha permitido colaboraciones con investigadores de la U. de Warwick (UK), UCLA (USA), y el Shanghai Center for Plant Stress Biology (China).

3. Regulación de la inmunidad en plantas mediante redes de miRNA/fasiRNA

codificadas por la planta, centradas en el control de la expresión de genes que codifican proteínas de resistencia TIR-NBS-LRR (7). El mecanismo caracterizado

controla la expresión de TIR-NBS-LRR en ausencia de patógenos, permitiendo su activación en dos oleadas en respuesta al patógeno (7). Este mecanismo varía durante el desarrollo de la planta y también está implicado en la regulación de la defensa frente a herbívoros.

Este trabajo se ha desarrollado en colaboración con investigadores del IHSM, CRAG, CBGP y UCM (España), y de la U. de Copenhagen (Dinamarca).

4. Protección vegetal mediante agentes fitoquímicos y biológicos.

Esta nueva línea explora cómo ciertas moléculas producidas de forma natural por las plantas (fitoquímicos) pueden inducir mecanismos de resistencia y modificar la infección bacteriana, así como el uso de bacteriófagos para proteger los cultivos frente a bacterias fitopatógenas, con énfasis en su efecto sobre la heterogeneidad fenotípica de las poblaciones. Esta línea ofrece una vía de transferencia del conocimiento científico hacia soluciones aplicables en la agricultura.

Artículos seleccionados

Lopez-Pagán N, Rufián JS, Luneau J, Sánchez-Romero M-A, Aussel L, van Vliet S, RuizAlbert J, Beuzón CR. (2025). *Pseudomonas syringae* subpopulations cooperate by coordinating flagellar and type III secretion spatiotemporal dynamics to facilitate plant infection. *Nat. Microbiol.* 10, 958–972.

López-Pagán N, Rufián JS, Ruiz-Albert J, Beuzón CR. (2024). Dual-Fluorescence Chromosome-Located Labeling System for Accurate In Vivo Single-Cell Gene Expression Analysis in *Pseudomonas syringae*. *Methods Mol Biol.* 2751:95-114.

López-Márquez D, Del-Espino A, López-Pagán N, Rodríguez-Negrete EA, RubioSomoza I, Ruiz-Albert J, Bejarano ER, Beuzón CR. (2021). MiR825-5p targets TIRNBS-LRR gene MIST1 and downregulates basal immunity against *Pseudomonas syringae* in *Arabidopsis*. *J Exp Bot.* 72(20):7316-7334

Mancera-Miranda L, Rufián JS, López-Pagán N, Ruiz-Albert J, Beuzón CR. (2025). *Pseudomonas syringae* Lipopolysaccharide Synthesis Gene wbpL Displays Hete-

rogenous Expression Within In Vitro and In Planta Populations. *MicrobiologyOpen* 14(4):e70031.

Rufián JS, Liu X, Wang Y, Rueda-Blanco J, Yu G, Ruiz-Albert J, Macho AP. (2025). The *Ralstonia solanacearum* effector RipAV targets plant U-box proteins and induces proteasomal-dependent degradation of BIK1. *New Phytol.*

Rufián JS, Lucía A, Rueda-Blanco J, Zumaquero A, Guevara CM, Ortiz-Martín I, RuizAldea G, Macho AP, Beuzón CR, Ruiz Albert J. (2018). Suppression of HopZ EffectorTriggered Plant Immunity in a Natural Pathosystem. *Front Plant Sci.* 2018 Aug 14;9:977.

Rufián JS, Macho AP, Corry DS, Mansfield JW, RuizAlbert J, Arnold DL, Beuzón CR. (2018). Confocal microscopy reveals in planta dynamic interactions between pathogenic, avirulent and non-pathogenic *Pseudomonas syringae* strains. *Mol Plant Pathol. Mar*;19(3):537-551.

Rufián JS, Rueda-Blanco J, Beuzón CR, Ruiz-Albert J. (2023). Suppression of NLR-mediated plant immune detection by bacterial pathogens. *J Exp Bot.* Jul 10:erad246.

Rufián JS, Rueda-Blanco J, López-Márquez D, Macho AP, Beuzón CR, Ruiz-Albert J. (2021). The bacterial effector HopZ1a acetylates MKK7 to suppress plant immunity. *New Phytol.* 231(3): 1138-1156.

Rufián JS, Sanchez-Romero MA, Lopez-Marquez D, Macho AP, Mansfield JW, Arnold DL, RuizAlbert J, Casadesus J, Beuzon CR. (2016). *Pseudomonas syringae* differentiates into phenotypically distinct subpopulations during colonization of a plant host. *Environmental Microbiology* 18(10): 3593-3605.

Grupo MICROMOL-UAB: Mecanismos moleculares y terapias innovadoras para el control de patógenos resistentes a antibióticos

SUSANA CAMPOY^A, JESÚS ARANDA^A, MARIA PILAR CORTÉS^A, IVAN ERILL^B, MONTSERRAT LLAGOSTERA^A Y JORDI BARBÉ^A

^ADepartament de Genètica i de Microbiologia, Facultat de Biociències, y ^BDepartament d'Enginyeria de la Informació i de les Comunicacions, Escola d'Enginyeria. Campus Bellaterra, Universitat Autònoma de Barcelona (España)

✉ Susana.Campoy@uab.cat

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

La aparición y propagación de patógenos bacterianos resistentes a los antimicrobianos, muchos de ellos multirresistentes, comprometen seriamente la eficacia de los compuestos antibacterianos actualmente disponibles y constituyen uno de los grandes desafíos de la medicina contemporánea. Ya en 2009, la Organización Mundial de la Salud señaló la resistencia a los antibióticos como una de las principales amenazas para la salud global, y la situación sigue agravándose desde entonces. El arsenal de antimicrobianos resulta insuficiente para tratar las infecciones causadas por determinados patógenos, entre ellos los ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.). Por ello, es prioritario explorar estrategias terapéuticas alternativas, así como profundizar en el conocimiento de los mecanismos de virulencia bacteriana y los procesos moleculares implicados en la diseminación de la resistencia.

El principal reto científico de nuestro grupo de investigación, creado a mediados de los años 80 por los profesores Jordi Barbé y Montserrat Llagostera, se centra en ahondar en el conocimiento molecular de las redes génicas que gobiernan el comportamiento de las células bacterianas, identificar nuevas dianas para el diseño de compuestos antibacterianos innovadores y desarrollar estrategias alternativas que incrementen la eficacia y diversidad de los antibacterianos disponibles para el tratamiento y erradicación de patógenos multirresistentes.

Desde hace más de cuatro décadas, uno de los ejes de nuestra investigación es el



Foto del grupo. De izquierda a derecha, arriba: Susana Campoy, Pilar Cortés, Jordi Corral, Joan Ruiz, Susana Escribano, Jesús Aranda, Montserrat Llagostera, Jordi Barbé e Ivan Erill. Abajo: María Pérez-Varela, Anna Martínez-Sánchez, Ona Lasalle y Carla Millán.

estudio de los mecanismos de reparación del DNA, y en particular del sistema SOS, una respuesta global que se activa cuando se inhibe la replicación cromosómica por lesiones en el material genético. A lo largo de los años, hemos caracterizado este sistema en multitud de microorganismos, trazado su evolución mediante técnicas genómicas y demostrado su implicación en la diseminación de resistencias antibacterianas e islas de patogenidad y su vinculación con múltiples factores de virulencia. Entre los trabajos más recientes destacan, la identificación de nuevos reguladores SOS "no-canónicos" (Sánchez-Osuna M. *et al.*, 2021), el rol del sistema SOS en la motilidad, virulencia y resistencia a antibióticos en patógenos como *Salmonella enteri-*

ca, *Ralstonia solanacearum*, o *A. baumannii*, así como el papel estructural de RecA en los complejos de señalización de quimiorreceptores y las diferencias de regulación existentes en otras bacterias como *Enterobacter cloacae* (Corral J. *et al.*, 2021, Frutos-Grilo E. *et al.*, 2020, Frutos-Grilo *et al.*, 2023). En este contexto, uno de nuestros objetivos es profundizar en la búsqueda de estrategias antibacterianas basadas en la neutralización de componentes de este sistema de reparación ubicuo en el mundo bacteriano.

En paralelo, nuestros estudios con bacterias ESKAPE han revelado la implicación de bombas de eflujo en la motilidad y en la resistencia frente a diversos antimicro-

bianos. El bloqueo de estas bombas, y especialmente de sus reguladores, altera claramente la virulencia y genera fenotipos sensibles a antibacterianos, lo que permite reutilizar aquellos que actualmente han quedado en desuso (Gaona M, *et al.*, 2024). Actualmente, y en colaboración con la Fundación MEDINA, trabajamos en la identificación de compuestos inhibidores de dichos reguladores como posibles tratamientos combinados de amplio espectro frente a bacterias multirresistentes.

Otra de nuestras líneas centrales es el estudio de bacteriófagos como agentes de biocontrol, con especial atención a *S. enterica*, uno de los principales causantes de brotes alimentarios en humanos. Hemos desarrollado distintos cócteles de fagos que se han aplicado con éxito como terapia oral en pollos de engorde y en el tratamiento de alimentos contaminados experimentalmente, así como estrategias de encapsulación con materiales biocompatibles en colaboración con el laboratorio del Dr. Maspoch del Institut de Nanotecnologia (ICN2) (Cortés, P. *et al.*, 2024).

Actualmente, junto con el Centro de Calidad Avícola y Alimentación Animal de la Comunidad Valenciana (CECAV), participamos en ensayos clínicos con un cóctel fágico para el tratamiento de *Salmonella* en granjas de producción. Dicho cóctel es el resultado del proyecto “H2020 Fast Track to Innovation-PHAGOVET”, y se pretende conseguir la autorización de su uso por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (Sevilla-Navarro *et al.*, 2024).

Igualmente, continuamos investigando tanto en vías de aplicación efectivas de los bacteriófagos (Torres-Boncompagni *et al.*, 2026), como en el desarrollo de nuevos cócteles fágicos eficientes contra serovariedades emergentes, que son multirresistentes a antibacterianos y desinfectantes, como es el caso de *S. enterica* sv. Infantis.

En la línea de nuestros estudios con bacteriófagos, también nos hemos centrado en caracterizar mecanismos de defensa frente a estos entes biológicos, así como en analizar la frecuencia de emergencia de cepas resistentes a los fagos después de su uso en alimentos o en producción animal, ahondando en su seguridad y aplicabilidad en contextos reales. Nuestros estudios han identificado la presencia de variantes bacterianas con susceptibilidad reducida a fagos debida a la adquisición de elementos gené-

ticos móviles procedentes de la microbiota avar (López-Pérez J., *et al.*, 2023). Entre ellos destacan plásmidos movilizables que, además de genes de resistencia a antibióticos, también codifican múltiples sistemas de defensa anti-fagos capaces de interferir en diferentes etapas del ciclo vírico, por ejemplo, inhibiendo la DNA polimerasa o la RNA polimerasa de RNA, o bloqueando procesos reguladores clave para el fago (López-Pérez J., *et al.*, 2025). La coexistencia de múltiples mecanismos anti-fagos en un mismo plásmido subraya la necesidad de caracterizar y monitorizar estos sistemas para anticipar y mitigar riesgos, y garantizar el futuro de la fagoterapia en salud animal, reforzando la seguridad alimentaria y aumentando la confianza del consumidor en este tipo de productos.

Finalmente, destacar que, durante toda nuestra trayectoria, hemos mantenido un firme compromiso con la transferencia de conocimiento a la sociedad, trasladando los avances de nuestra investigación básica hacia aplicaciones prácticas cotidianas. Este compromiso se refleja no solo en las diversas patentes que hemos desarrollado y transferido, y en los convenios, acuerdos de colaboración, contratos y servicios establecidos con el sector productivo, sino también en nuestra labor docente, impartiendo numerosas horas de clase en los grados y másteres de Biociencias de nuestra universidad, así como en la participación activa de los miembros del grupo en múltiples actividades de divulgación y transferencia dirigida a la sociedad.

Bibliografía

- Corral J, Pérez-Varela M, Sánchez-Osuna M, Cortés P, Barbé J, Aranda J. (2021) Importance of twitching and surface-associated motility in the virulence of *Acinetobacter baumannii*. J. Virulence. 12:2201-2213. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1950268>
- Cortés P, Cano-Sarabia M, Colom J, Otero J, Maspoch D, Llagostera M. (2024). Nano/microformulations for Bacteriophage Delivery. Methods Mol Biol. 2734:117-130. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3523-0_7
- Frutos-Grilo E, Marsal M, Irazoki O, Barbé J, Campoy S. (2020). The Interaction of RecA With Both CheA and CheW Is Required for Chemotaxis. Front Microbiol. 11:583. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00583>. eCollection 2020

- Frutos-Grilo E, Kreling V, Hensel A, Campoy S. (2023). Host-pathogen interaction: *Enterobacter cloacae* exerts different adhesion and invasion capacities against different host cell types. PLoS One. 18: e0289334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289334>. eCollection 2023

- Gaona M, Corral J, Campoy S, Barbé J, Pérez Varela M, Aranda J. (2024). The novel MFS efflux pump SxtP, regulated by the LysR-type transcriptional activator SxtR, is involved in the susceptibility to sulfamethoxazole/trimethoprim (SXT) and the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2024 68:e0071224. <https://doi.org/10.1128/aac.00712-24>. Epub 2024 Aug 28.

- López-Pérez J, Otero J, Sánchez-Osuna M, Erill I, Cortés P, Llagostera M. (2023). Impact of mutagenesis and lateral gene transfer processes in bacterial susceptibility to phage in food biocontrol and phage therapy. Front Cell Infect Microbiol. 13:1266685. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1266685>

- López-Pérez J, Cortés P, Campoy S, Erill I, Llagostera M. (2025) Deciphering the Causes of IbfA-Mediated Abortive Infection in the P22-like Phage UAB_Phi20. Int J Mol Sci. 26:4918. <https://doi.org/10.3390/ijms26104918>

- Sánchez-Osuna M, Cortés P, Lee M, Smith AT, Barbé J, Erill I. (2021) Non-canonical LexA proteins regulate the SOS response in the Bacteroidetes. Nucleic Acids Res. 49:11050-11066. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab773>

- Sevilla-Navarro S, Otero J, López-Pérez J, Torres-Boncompagni J, Prucha T, De Gussem M, Silva D, Burgan J, Catalá-Gregori P, Cortés P, Llagostera M. (2024). Limited Emergence of *Salmonella enterica* Serovar Infantis Variants with Reduced Phage Susceptibility in PhagoVet-Treated Broilers. Animals (Basel). 14(16):2352. <https://doi.org/10.3390/ani14162352>

- Torres-Boncompagni J, García-Llorens J, Cortés P, Martínez-Sánchez A, Llagostera M, Campoy S, Soriano JM, Catalá-Gregori P, Sevilla-Navarro S. (2026). *In ovo* phage administration to mitigate *Salmonella* Typhimurium colonization in broiler chickens – A new firewall strategy for the poultry industry. Food Control, 180, 111637. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2025.111637>

Elementos ocultos en los genomas bacterianos: reguladores post-transcripcionales y mini-proteínas

ALEJANDRO TOLEDO-ARANA

Laboratorio de Regulación Génica Bacteriana. Instituto de Agrobiotecnología (IdAB-CSIC), Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Gobierno de Navarra. Avda. Pamplona 123, Mutilva-31192, Navarra (España)

✉ a.toledo.arana@csic.es

Los recientes avances tecnológicos han hecho posible que en pocas horas podamos conocer la secuencia completa de los genomas de cualquier bacteria cultivable o no, desde una muestra pura o de una tan compleja como la de cualquier microbiota. La gran mayoría de elementos codificados en estos genomas, como proteínas, RNA ribosomales, RNAs de transferencia, pueden ser rápidamente anotados gracias a algoritmos computacionales cada vez más potentes. Sin embargo, los genomas contienen elementos adicionales que se escapan a los criterios básicos de detección de estos algoritmos. Por ejemplo, podemos encontrar RNAs no codificantes con funciones reguladoras, RNA mensajeros con regiones 5' y 3' largas (5'UTRs, 3'UTRs) para controlar la expresión de sus genes asociados, y mini-proteínas menores a 50 aminoácidos con diversas funciones.

En el Laboratorio de Regulación Génica Bacteriana del Instituto de Agrobiotecnología (CSIC) de Navarra nos dedicamos a la identificación y caracterización de los elementos reguladores postranscripcionales y mini-proteínas que normalmente están ocultos en los genomas bacterianos secuenciados, utilizando como modelo *Staphylococcus aureus*, una de las bacterias patógenas más relevante en el entorno hospitalario. Para ello, combinamos las últimas tecnologías de secuenciación masiva y proteómica para determinar variantes genómicas, transcriptomas, traductomas, y proteomas, que nos ayudan a identificar estos elementos y aplicamos técnicas de biología molecular de precisión para caracterizar sus funciones.

Comprender cómo, cuándo y para qué se activan cada uno de estos elementos "ocultos" nos permite conocer los mecanismos moleculares que controlan procesos fundamentales para las bacterias como, por



Foto de grupo. De izquierda a derecha, Marta Vergara-Irigaray, Miriam Torguet, Coral García-Gutiérrez, Alejandro Toledo-Arana, Ane Muruzabal-Galarza, Maite de los Arcos, Carlos J. Caballero.

ejemplo, una ruta metabólica específica, la patogenicidad, la resistencia a los antimicrobianos, la persistencia en el ambiente, o su transmisibilidad entre la población. El conocimiento de estos mecanismos permite identificar posibles dianas para el desarrollo de nuevos fármacos que ayuden a combatir las infecciones multiresistentes, que hoy constituyen un grave problema de salud pública.

➤ RNA mensajeros como elementos multifuncionales en *S. aureus*

La identificación precisa de los extremos de cada RNA producido en una bacteria ha abierto un abanico de posibilidades a la hora de entender los procesos de regulación génica. Nuestro Laboratorio ha trabajado ampliamente en la caracterización del transcriptoma de *Staphylococcus aureus*, lo

que nos ha permitido demostrar la importancia de las 5'UTRs y 3'UTRs como parte de RNA mensajeros multifuncionales en procesos de regulación post-transcripcional.

Por un lado, hemos descubierto que las 5'UTRs contienen estructuras de RNA capaces de contrarlar la expresión de genes involucrados en la respuesta al estrés por frío y en la formación de biofilm (Caballero *et al.*, 2018; Catalan-Moreno *et al.*, 2021) (Fig. 1). En uno de estos trabajos mostramos que ciertas 5'UTRs de *S. aureus* actúan como termosensores, mediante la reconfiguración de sus estructuras para inhibir o activar post-transcripcionalmente la expresión de los genes asociados, dependiendo de la temperatura ambiente. De esta manera, estos ribosensores monitorizan los cambios de temperatura durante la transición de la bacteria entre el hospedador y el ambiente (y viceversa), modulando la adaptación bacteriana y permitiendo una transmisión

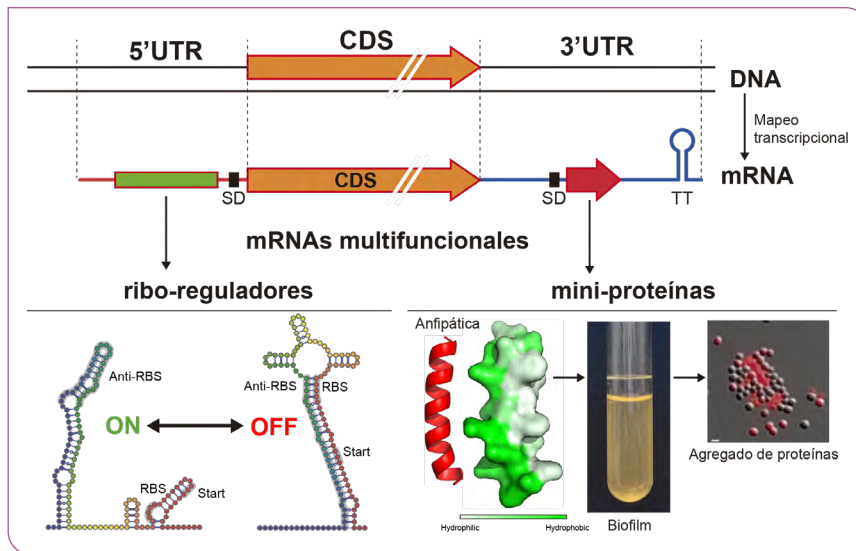


Figura 1. mRNA multifuncionales. Los mapas transcriptómicos de precisión han permitido identificar elementos reguladores y mini-proteínas contenidas en las regiones 5' y 3' de los RNA mensajeros. Como resultado, además de producir la proteína principal, estos transcritos pueden cumplir múltiples funciones. Por ejemplo, controlar la expresión de su propia proteína mediante elementos riboreguladores o producir pequeñas proteínas que se encuentran asociadas funcionalmente con la principal.

eficiente del patógeno entre humanos a través de las superficies de contacto (Catalan-Moreno *et al.*, 2021).

Por otro lado, demostramos que las 3'UTRs bacterianas también contienen elementos reguladores que controlan la expresión de la proteína codificada en el mismo mRNA, de manera similar a lo que ocurre en organismos eucariotas (Ruiz De Los Mozos *et al.*, 2013; Menendez-Gil *et al.*, 2020; Menendez-Gil and Toledo-Arana, 2021; Menendez-Gil *et al.*, 2022). Además, mostramos cómo las 3'UTRs bacterianas son objeto de una evolución diferencial, que crea variaciones de regulación funcionales en las 3'UTRs de genes ortólogos en especies estrechamente relacionadas (Menendez-Gil *et al.*, 2020), o incluso entre cepas de *S. aureus* (Bastet *et al.*, 2022). Curiosamente, la mayoría de los mRNAs que codifican proteínas ortólogas en bacterias filogenéticamente relacionadas, tienen 3'UTRs con diferentes longitudes y secuencias, que afectan de forma diferencial a la expresión de la proteína ortóloga. Hasta ese momento, los análisis de conservación de nucleótidos se hacían tratando las secuencias codificantes (CDSs) y las regiones intergénicas (IGR, que albergan las 3'UTRs) como unidades aisladas. Sin embargo, este sesgo evolutivo de las 3'UTRs sugiere una estrecha relación entre las CDSs y las 3'UTRs como parte de unidades transcripcionales indivisibles que han evolucionado

para generar vías de regulación post-transcripcional específicas para cada especie (Menendez-Gil *et al.*, 2020; Menendez-Gil *et al.*, 2022).

➤ El proteoma oculto de *S. aureus*: mini-proteínas en las UTRs

Contar con mapas de alta resolución de los transcriptomas nos permitió también reanalizar, mediante la combinación de enfoques multiómicos, las regiones anotadas previamente como no-codificantes. Así observamos que, en realidad, varias de estas regiones producían proteínas de pequeño tamaño que no se encontraban anotadas en las bases de datos e identificamos 31 nuevas mini-proteínas en *S. aureus* (Muruzabal-Galarza *et al.*, 2025) (Fig. 1). Con el fin de comprender sus funciones, nos centramos en la caracterización de aquellas mini-proteínas asociadas a factores de virulencia del patógeno. En concreto, descubrimos que desde la 5'- y 3'UTR del mRNA que expresa una de las lipasas extracelulares necesarias para la virulencia de *S. aureus*, se producían dos mini-proteínas, LspU y LspD, respectivamente. Ambas mini-proteínas estaban altamente conservadas en miembros del género *Staphylococcus* y presentaban una estructura de hélice anfipática similar a las de las *Phenol Soluble Modulins* (PSMs), una de las familias de proteínas

pequeñas más importantes para la virulencia de esta bacteria. Nuestras investigaciones mostraron que LspU se exportaba a través de los mismos transportadores que las PSMs, posicionando a esta mini-proteína como un nuevo miembro de la familia PSM. Además, nuestros resultados sugerían que esta mini-proteína actúa como nucleador de las lipasas en la superficie celular para evitar su dispersión, ayudando a localizar la actividad lipasa en el sitio de la infección (Muruzabal-Galarza *et al.*, 2025).

En resumen, estos trabajos han puesto de manifiesto que, a pesar de la inmensa cantidad de información disponible en las bases de datos, los genomas aun guardan elementos ocultos importantes para la biología de las bacterias que esperan a ser descubiertos.

Referencias

- Bastet, L., *et al.* (2022) Regulation of heterogenous LexA expression in *Staphylococcus aureus* by an antisense RNA originating from transcriptional read-through upon natural mispairings in the *sbrB* intrinsic terminator. *IJMS* 23: 576.
- Caballero, C.J., *et al.* (2018) The regulon of the RNA chaperone CspA and its auto-regulation in *Staphylococcus aureus*. *Nucleic Acids Research* 46: 1345–1361.
- Catalan-Moreno, A., *et al.* (2021) RNA thermoswitches modulate *Staphylococcus aureus* adaptation to ambient temperatures. *Nucleic Acids Research* 49: 3409–3426.
- Menendez-Gil, P., *et al.* (2020) Differential evolution in 3'UTRs leads to specific gene expression in *Staphylococcus*. *Nucleic Acids Research* 48: 2544–2563.
- Menendez-Gil, P., *et al.* (2022) *Staphylococcus aureus* *ftnA* 3'-untranslated region modulates Ferritin production facilitating growth under iron starvation conditions. *Front Microbiol* 13: 838042.
- Menendez-Gil, P., and Toledo-Arana, A. (2021) Bacterial 3'UTRs: A useful resource in post-transcriptional regulation. *Front Mol Biosci* 7: 617633.
- Muruzabal-Galarza, A., *et al.* (2025) Multiomic data analyses unveiled a novel phenol-soluble modulin that induces trapping of extracellular lipases at the surface of *Staphylococcus aureus* cells. *mBio* in press.
- Ruiz De Los Mozos, I., *et al.* (2013) Base pairing interaction between 5'- and 3'-UTRs controls *icaR* mRNA translation in *Staphylococcus aureus*. *PLoS Genet* 9: e1004001.

Plasmid Biology and Evolution lab

ALVARO SAN MILLAN

CNB-CSIC

✉ asanmillan@cnb.csic.es

🌐 www.plasmidlab.es



Group members.

Plasmids are small, mobile DNA elements that enable bacteria to exchange genetic material, including genes for antibiotic resistance. Their ability to transfer resistance genes horizontally between different bacterial strains is a major factor driving the global spread of antibiotic resistance. By studying these genetic vehicles, we aim to uncover how plasmids facilitate the emergence and persistence of antibiotic-resistant pathogens, contributing to the ongoing health crisis.

With over a million deaths annually linked to antibiotic resistance, tackling this crisis is urgent. By investigating the genetic and evolutionary factors that drive plasmid adaptation, we aim to understand how resistance spreads in real-world settings, such as the gut microbiota of hospitalized patients. Our research sheds light on the conditions that promote plasmid persistence, helping us develop strategies to disrupt their transmission.

➤ Our objectives at the PBE lab

➤ **Understanding evolutionary dynamics.** Investigate how plasmids shape bacterial evolution and contribute to antibiotic resistance.

➤ **Advancing molecular and evolutionary techniques.** Utilize cutting-edge tools to better understand plasmid-bacteria dynamics.

➤ **Addressing the antibiotic resistance crisis.** Contribute insights to mitigate the spread of resistance in clinically relevant bacteria.

Infecciones bacterianas: nuevas dianas y estrategias de prevención y tratamiento

YOUNES SMANI, CELIA REY HIDALGO, ANTONIO MORENO RODRÍGUEZ, IRENE MOLINA PANADERO, KARIM HMADECHA, ANGELA REY HIDALGO, MARÍA JOSÉ LÓPEZ CARBALLO

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Sevilla (España)

✉ ysma@upo.es

 <https://smaniyouneslab.jimdosite.com/>

Los bacilos gramnegativos (BGN) son altamente eficientes en adquirir resistencia a los antimicrobianos, codificada por cambios genómicos que abarcan desde mutaciones puntuales, pasando por el ensamblaje de elementos genéticos preexistentes, hasta la incorporación horizontal de genes desde el ambiente. A este problema de la resistencia antimicrobiana se suma la amenaza inmediata de una reducción en el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, un peligro que ha sido puesto de manifiesto recientemente por la OMS. Por ello, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas antimicrobianas, ya sea para uso exclusivo o en combinación antibióticos disponibles, se ha vuelto una necesidad urgente. Nuestro proyecto principal tiene como objetivo integrar datos experimentales y clínicos para optimizar el uso de los agentes antimicrobianos, identificar nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana y nuevas dianas terapéuticas en bacterias asociadas a infecciones relacionadas con la atención sanitaria, mediante el estudio de las interacciones huésped-patógeno *in vitro*, en modelos animales y en pacientes. Por tanto, nuestras líneas prioritarias de investigación están relacionadas con:

➤ Patogénesis bacteriana y nuevas dianas

En este campo, nuestro interés se ha focalizado en la identificación de nuevas dianas, tanto en el patógeno como en el huésped, implicadas en la virulencia bacteriana. Primero, hemos estudiado los mecanismos moleculares y celulares implicados en la muerte celular causada por *Acinetobacter baumannii*. Estos estudios fueron publicados en varias revistas indexadas. Además, hemos caracterizado por primera vez una vía de señalización locali-



Foto de grupo. De izquierda a derecha: Celia Rey Hidalgo, Antonio Moreno Rodríguez, María del Mar, Younes Smani, Irene Molina Panadero, Karim Hmadcha, Angela Rey Hidalgo, María José López Carballo.

zada en la membrana y el citosol de las células epiteliales pulmonares humanas que regula su adhesión e invasión por *A. baumannii* (Figura 1) (Smani *et al.* 2012a). A raíz de este trabajo, hemos estudiado si la membrana externa de *A. baumannii* contiene otras adhesinas implicadas en su adherencia e invasión en el huésped. Tres adhesinas presentes en esta membrana externa fueron caracterizadas con alta afinidad a la fibronectina, proteína de la matriz extracelular del huésped (Smani *et al.* 2012b; Smani *et al.* 2013; Sánchez *et al.* 2017). También, hemos generado cepas mutantes deficientes en estas adhesinas y demostramos sus implicaciones en la resistencia antimicrobiana y la virulencia bacteriana en modelos murinos experimentales de infección, y en humanos, utilizando dos cohortes de pacientes colonizados e infectados por *A. baumannii* (Smani *et al.* 2013; Smani *et al.* 2014; Sánchez *et al.* 2017). Entre ellas, se encuentra la proteína de la membrana externa A (OmpA), que fue bien caracterizada tanto en estudios preclínicos como en estudios clínicos, con el objetivo de desarrollar inhibidores de la OmpA, para controlar las infecciones causadas por los BGN que expresan esta proteína

o sus homólogas. Actualmente estamos descifrando los mecanismos utilizados por los BGN para entrar en las células hospedadoras. Para ello, estamos estudiando el papel de endosomas/lisosomas regulados por el factor de transcripción EB en el tráfico intracelular de los BGN, cuyos primeros resultados han sido publicados (Parra *et al.* 2018).

➤ Desarrollo y evaluación de nuevas aproximaciones no-antimicrobianas para el tratamiento de infecciones bacterianas

En 2016, hemos registrado la propiedad intelectual de un inhibidor de OmpA, MV5, que mostró una eficacia terapéutica frente a las infecciones causadas por BGN tales como *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* [PCT/EP2015/072166]. Esta invención fue desarrollada gracias a la colaboración con el Dr. E. Giralt (IRB de Barcelona). Los resultados obtenidos son prometedores e interesaron a empresas biotecnológicas como BioVercys y DrugID Biotech. Del mismo modo, hemos

evaluado otras aproximaciones terapéuticas basadas en la estimulación del sistema inmune por la lisofosfatidicolina y el tamoxifeno en monoterapia, o como adyuvante al tratamiento antimicrobiano, frente a BGN en modelos preclínicos (Parra *et al.* 2016; Miro-Canturri *et al.* 2021). Otra aproximación desarrollada por nuestro grupo es el tratamiento combinado entre agentes antimicrobianos utilizados en la práctica clínica y fármacos con uso no-antibacteriano (*repurposing drugs*). Entre estos fármacos, se encuentra la familia de los antihelmínticos que mostraron *in vitro* e *in vivo* actividad sinérgica con colistina frente a BGN (Miró-Canturri *et al.* 2019). Además, se han descubierto nuevos derivados de tiofeno con actividad antimicrobiana como agentes frente a *A. baumannii* y *E. coli* [Patente: PCT/P202330628].

► Detección rápida de resistencia antimicrobiana

Hemos desarrollado un sistema denominado ESRI (*Extended Spectrum Resistance to β -lactams/ β -lactamase inhibitors [BL/BLI]*) para la detección rápida de aislados clínicos de *E. coli* resistentes a las combinaciones BL/IBL, y que desarrollan una ESRI (Rodríguez *et al.* 2020; Rodríguez *et al.* 2022). Se trata de un método colorimétrico capaz de identificar en 2 horas aislados clínicos, procedentes de muestras de sangre y de líquidos estériles, de *E. coli* resistentes a los BL/IBL, mediante la hidrólisis del anillo β -lactámico de un BL/IBL, y de determinar la capacidad de desarrollo de ESRI por *E. coli*. Los resultados de esta innovación fueron patentados [Nº de solicitud de patente P201930573].

Bibliografía

- Miró-Canturri A, Vila-Domínguez A, Caretero-Ledesma M, Ayerbe-Algaba R, Pachón J, Jiménez-Mejías ME, Smani Y. (2021). Repurposing of the tamoxifen metabolites to treat methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* infections. *Microbiol Spectr* 9(2):e0040321.
- Parra-Millán R, Guerrero-Gómez D, Ayerbe-Algaba R, Pachón-Ibáñez ME, Miranda-Vizuete A, Pachón J, Smani Y. (2018). Intracellular Trafficking and Persistence of *Acinetobacter baumannii* Requires Transcription Factor EB. *mSphere* 3(2):e00106-18.

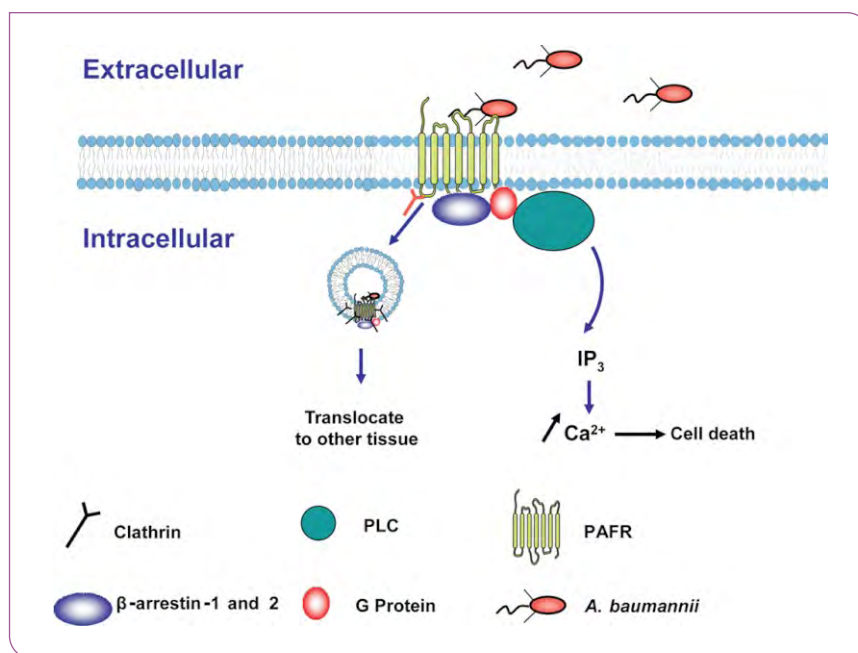


Figure 1. Esquema propuesto para el mecanismo de adherencia e invasión de *A. baumannii* en células epiteliales pulmonares humanas.

Parra Millán R, Jiménez Mejías ME, Sánchez Encinales V, Ayerbe Algaba R, Gutiérrez Valencia A, Pachón Ibáñez ME, Díaz C, Pérez Del Palacio J, López Cortés LF, Pachón J, Smani Y. (2016). Efficacy of lysophosphatidylcholine in combination with antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* in experimental murine peritoneal sepsis and pneumonia models. *Antimicrob Agents Chemother* 60(8):4464-70.

Rodríguez Villodres A, Gálvez Benítez L, Arroyo MJ, Méndez G, Mancera L, Vila Domínguez A, Lepe Jiménez JA, Smani Y. (2022). Ultrasensitive and rapid identification of ESRI developer- and piperacillin/tazobactam-resistant *Escherichia coli* by the MALDIptaz test. *Emerg Microbes Infect* 11(1):2034-44.

Rodríguez-Villodres Á, Gil-Marqués ML, Álvarez-Marín R, Bonnin RA, Pachón-Ibáñez ME, Aguilar-Guisado M, Naas T, Aznar J, Pachón J, Lepe JA, Smani Y. (2020). Extended-spectrum resistance to β -lactams/ β -lactamase inhibitors (ESRI) evolved from low-level resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 75(1):77-85.

Sánchez-Encinales V, Álvarez-Marín R, Pachón-Ibáñez ME, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Garnacho-Montero J, Martínez-Martínez L, Vila J, Tomás MM,

Cisneros JM, Bou G, Rodríguez-Baño J, Pachón J, Smani Y. (2017) Overproduction of outer membrane protein A by *Acinetobacter baumannii* as a risk factor for nosocomial pneumonia, bacteremia, and mortality rate increase. *J Infect Dis* 215(6):966-74.

Smani Y, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Ibáñez-Martínez J, Pachón J. (2012a). Platelet-activating factor receptor initiates contact of *Acinetobacter baumannii* expressing phosphatidylcholine with host cells. *J Biol Chem* 287(32):26901-10.

Smani Y, Domínguez-Herrera J, Pachón J. (2013). Association of the outer membrane protein Omp33 with fitness and virulence of *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis*. 208(10):1561-70.

Smani Y, Fàbrega A, Roca I, Sánchez-Encinales V, Vila J, Pachón J. (2014). Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 58(3):1806-8.

Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. (2012b). Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PLoS One* 7(4):e33073.

Entendiendo la evolución para luchar contra la resistencia a los antibióticos

CRISTINA HERENCIAS, PAULA RAMIRO, LAURA JARABA SOTO, LAURA ÁLVARO, IGNACIO DE QUINTO, ADA MUÑOZ CAZALLA, JOÃO GAMA, ÁLVARO SAN MARTÍN, ASTRID HENRICH Y JERÓNIMO RODRÍGUEZ BELTRÁN

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria–Hospital Ramón y Cajal y CIBERINFEC (España)

✉ jeronimo.rodriguez.beltran@gmail.com

"The emergence of antibiotic resistance is the most eloquent example of Darwin's principle of evolution that there ever was. It is a war of attrition. It is naive to think we can win."

David Livermore

Desde el desierto más árido hasta las fosas abisales más profundas, los microorganismos pueblan todos los rincones del planeta. Su extraordinaria capacidad adaptativa ofrece un sinfín de posibilidades para la vida microbiana, pero también plantea un enorme desafío para el control de las enfermedades infecciosas. En particular, la evolución de resistencia a antimicrobianos (AMR, por sus siglas en inglés) socava los cimientos de la medicina moderna y amenaza la salud pública global.

A principios del año 2021 creamos el grupo "Dinámicas Evolutivas de la Resistencia a Antibióticos" (www.evodynamicslab.com) en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (IRYCIS). Nuestro objetivo es desentrañar las bases ecológicas y evolutivas de la AMR mediante un abordaje que combina biología evolutiva, microbiología molecular y sintética, bioinformática y modelado computacional. Nuestra visión es que solo desde una perspectiva evolutiva y multidisciplinar podremos predecir y prevenir futuras expansiones de clones resistentes y, a la vez, establecer un marco conceptual robusto para manejar las infecciones de forma más eficaz. Además, creemos que esta visión servirá como base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan controlar la propagación de resistencias y preservar un arsenal antibiótico cada vez más limitado.



Foto de grupo. Astrid Henrich, Laura Jaraba, Laura Álvaro, Jero Rodríguez, Cris Herencias, Nacho de Quinto, Álvaro San Martín, Paula Ramiro, João Gama y Ada Muñoz (de izquierda a derecha).

En concreto, nuestro trabajo aborda a las siguientes líneas de investigación:

➤ Transferencia horizontal de genes y resistencia

La transferencia horizontal de genes (HGT, por sus siglas en inglés) de factores de virulencia y resistencia impulsa la evolución de los principales patógenos humanos y explica gran parte del aumento de infecciones multirresistentes. Comprender las fuerzas que determinan el éxito o fracaso de la HGT es, por tanto, crucial para anticipar la emergencia de nuevos patógenos resistentes.

Sin embargo, aún queda mucho por entender: ¿Cómo afecta al crecimiento (o *fitness*) la transferencia de un fragmento genético a un determinado organismo? ¿Cómo afecta la identidad de los genes transferidos al éxito (o fracaso) de la HGT? ¿Cuál es el papel del contexto genómico en

la modulación de estos parámetros? ¿Cambian las trayectorias evolutivas cuando el mismo gen está codificado en un plásmido, en el cromosoma o en otro elemento genético? ¿Podemos aprovechar esta información para predecir y prevenir la aparición de patógenos bacterianos?

Estas preguntas (y muchas otras) guían nuestra investigación, que busca generar un conocimiento sistemático y cuantitativo de la HGT, no solo por curiosidad científica, sino porque creemos que está en la base del desarrollo de estrategias predictivas y preventivas.

➤ ¿Qué impulsa el éxito ecológico y evolutivo de los clones bacterianos de alto riesgo?

Uno de los principales motores de la crisis de resistencia es la aparición y disseminación global de clones resistentes epi-

demiológicamente exitosos. Estos clones de alto riesgo han adquirido rasgos adaptativos que potencian su patogenidad y capacidad de supervivencia, incluyendo la resistencia a múltiples antibióticos.

En el laboratorio, estudiamos tanto la epidemiología molecular de estos clones clonales de alto riesgo como las bases metabólicas que explican su ventaja evolutiva. Para ello empleamos una combinación de tecnologías genéticas avanzadas (genómica, transcriptómica, construcción de modelos metabólicos a escala genómica (GEMs) y ensayos de cribado genético CRISPRi) combinada con ensayos de competición *in vitro* que nos permite reconstruir la historia evolutiva a nivel molecular de estos clones de alto riesgo y diseccionar los mecanismos que les confieren ventaja adaptativa.

➤ Nuevas estrategias para contrarrestar la evolución de resistencias antimicrobianas

Se han detectado resistencias a prácticamente todos los antibióticos poco después de su introducción en la práctica clínica, lo que sugiere que la aparición de resistencias acabará superando nuestra capacidad para desarrollar nuevos compuestos antimicrobianos. En el laboratorio estamos trabajando en dos estrategias de intervención complementarias para contrarrestar y revertir la evolución de la resistencia a los antibióticos en poblaciones bacterianas.

En primer lugar, desarrollamos terapias basadas en la combinación de transferencia de microbiota fecal y edición genética con CRISPR/Cas9. El objetivo es descontaminar de manera selectiva el tracto gastrointestinal de pacientes colonizados por bacterias multirresistentes, utilizando probióticos personalizados derivados del propio paciente.

En segundo lugar, investigamos cómo la adquisición de plásmidos de resistencia induce eventos de sensibilidad colateral, un fenómeno por el cual la resistencia a un antibiótico conlleva una mayor susceptibilidad a otros antimicrobianos. La explotación terapéutica de la sensibilidad colateral representa una alternativa muy prometedora, pues convierte la propia adquisición de resistencia en el punto débil de la bacteria resistente, lo que puede ser explotado mediante tratamientos combinados.



Representación conceptual de dos de nuestras estrategias frente a la resistencia a antibióticos: probióticos personalizados mediante edición genética para eliminar bacterias multirresistentes del intestino, y sensibilidad colateral, que aprovecha vulnerabilidades asociadas a la evolución de resistencia. Porque a veces la mejor medicina es dejar que la evolución haga su trabajo (Fuente: ChatGPT, Jerónimo Rodríguez).

En conjunto, nuestro trabajo aborda la resistencia a antibióticos como un proceso dinámico que solo puede entenderse desde la ecología y la evolución. Al estudiar tanto los mecanismos moleculares como sus consecuencias clínicas, buscamos reglas generales que permitan anticipar trayectorias de adaptación y aprovechar vulnerabilidades emergentes. Nuestro objetivo último es transformar este conocimiento en estrategias prácticas que ayuden a contener la expansión de la resistencia y garanticen que los antibióticos sigan siendo una herramienta eficaz para la medicina del futuro.

Bibliografía reciente

Herencias C, Álvaro-Llorente L, Ramiro-Martínez P, Fernández-Calvet A, Muñoz-Cazalla A, DelaFuente J, Graf FE, Jaraba-Soto L, Castillo-Polo JA, Cantón R, San Millán Á y Rodríguez-Beltrán J. (2024). β -lactamase expression induces collateral sensitivity in *Escherichia coli*. *Nature Communications* 15: 4731.

Muñoz-Cazalla A, de Quinto I, Álvaro-Llorente L, Rodríguez-Beltrán J y Herencias C. (2025). The role of bacterial metabolism in human gut colonization. *International Microbiology* 28: 401–410.

Ramiro-Martínez P, de Quinto I, Jaraba-Soto L, Lanza VF, Herencias-Rodríguez C, González Casanova A,

Peña-Miller R y Rodríguez-Beltrán J. (2025). Plasmids promote bacterial evolution through a copy number-driven increase in mutation rate. *bioRxiv*: 2025.07.21.665944.

Ramiro-Martínez P, de Quinto I, Lanza VF, Gama JA y Rodríguez-Beltrán J. (2025). Universal rules govern plasmid copy number. *Nature Communications* 16: 12345.

Sanmartín Á, Iturbe P, Rodríguez-Beltrán J y Lasa I. (2025). ExcludonFinder: mapping transcriptional overlaps between neighboring genes. *Nucleic Acids Research* 53: gkaf686.

Biología y genética de las paredes bacterianas

FELIPE CAVA

Department of Molecular Biology, Molecular Infection Medicine Sweden (MIMS), Umeå University (España)

✉ felipe.cava@umu.se

En nuestro laboratorio investigamos cómo las bacterias adaptan sus envolturas celulares frente a situaciones de estrés. Nuestro objetivo es comprender los mecanismos fundamentales que regulan estos procesos y, contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para tratar infecciones.

A continuación, presentamos dos de nuestras principales líneas de investigación:

➤ D-aminoácidos en la guerra microbiana

Lejos de ser simples curiosidades químicas, los D-aminoácidos se han revelado como piezas clave en la biología bacteriana. Nuestros estudios han demostrado que muchas bacterias los producen de manera natural y los incorporan a su pared celular, lo que les permite adaptarse a distintos entornos y mejorar su supervivencia (Lam, Oh, Cava *et al.*, 2009; Cava *et al.*, 2011) (Figura 1). En especies como *Vibrio cholerae*, la acumulación de estos compuestos coincide con la transición a la fase estacionaria y parece estar asociada a una reducción en la síntesis de la pared celular. Esto sugiere que los D-aminoácidos ayudan a coordinar el “ralenti” metabólico entre la envoltura y el interior de la célula cuando los recursos escasean.

Además, hemos visto que los D-aminoácidos se liberan al medio en altas concentraciones por una gran variedad de bacterias, lo que les otorga un papel relevante en comunidades polimicrobianas. Estas moléculas pueden ser incorporadas por especies que no las producen, generando efectos beneficiosos o perjudiciales según el contexto. Así, los D-aminoácidos funcionan como señales de comunicación que modulan la cooperación y la compe-



Foto de grupo. De pie (de izquierda a derecha): Ilyas Mohammad, Gabriel Torrens, Diamond Jain, Neeraj Kumar, Michael Gilmore, Emilio Bueno, Barbara Walenkiewicz, Francisco-Javier Contreras, Megha Megha, Martina Wölflingseder. Agachados (de izquierda a derecha): Daniel Rea, Yin Cheung, Felipe Cava, Yingzheng Liu. * No sale en la foto: Laura Alvarez.

tencia entre especies (Figura 1) (Alvarez *et al.*, 2018).

Un ejemplo fascinante es la D-arginina, que identificamos como un potente agente bactericida para muchas especies y capaz de inducir una respuesta quimiotáctica en *V. cholerae*, permitiéndole así escapar de ambientes hostiles (Alvarez *et al.* 2018, Irazoki *et al.*, 2023). Hemos caracterizado los componentes moleculares de esta vía, incluido un receptor específico de *Vibrio*, y resuelto su estructura en complejo con D-arginina (Figura 1). De este modo, la producción de D-arginina por parte de *V. cholerae* desencadena respuestas de “lucha y huida” que influyen en la dinámica de las comunidades microbianas. Además, su producción está regulada

por estímulos que activan el regulador del estrés RpoS, el mismo que controla la formación de biopelículas en *V. cholerae* (del Peso Santos *et al.*, 2021). Esto nos lleva a pensar que los D-aminoácidos podrían estar implicados en la dispersión de biopelículas, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas.

Durante el crecimiento bacteriano, también se liberan fragmentos de pared celular modificados con D-aminoácidos. Estos fragmentos, actúan como señales y mediadores de regulación cruzada entre especies (Hernández *et al.*, 2020). Actualmente, investigamos si estas moléculas pueden transmitir información específica en la comunicación entre distintos reinos biológicos, como plantas, animales y bacterias.

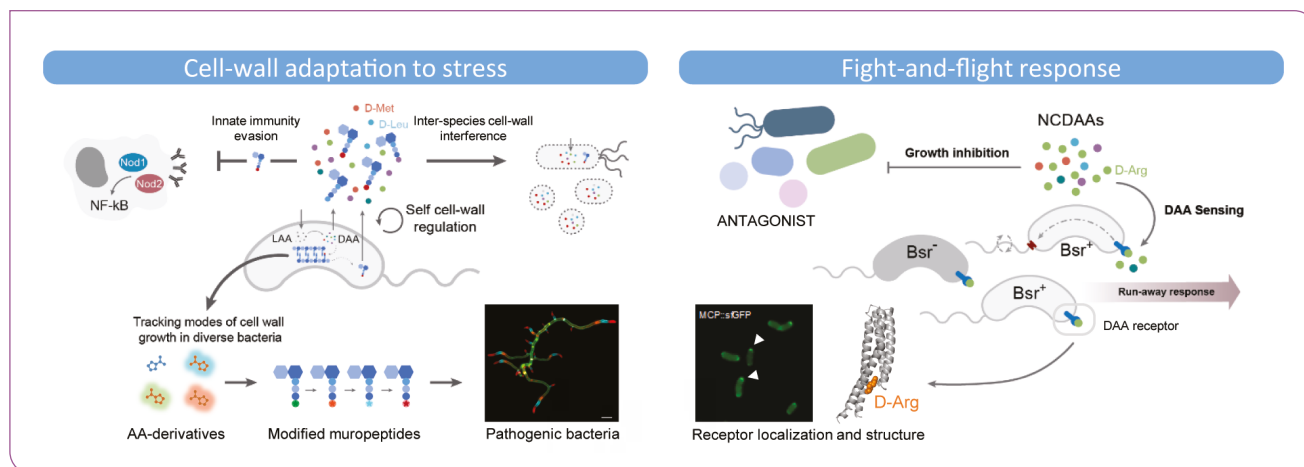


Figura 1. Funciones biológicas de los D-aminoácidos. LAA: L-aminoácidos; DAA: D-aminoácidos; MCP: proteína quimiorreceptora; Bsr: racemasa de Amplio espectro.

➤ Nuevos puntos de vulnerabilidad en la pared celular

Motivados por el impacto de los D-aminoácidos en la arquitectura bacteriana, nos propusimos investigar cómo varía el ensamblaje de la envoltura celular entre distintas especies. Para ello, desarrollamos innovaciones tecnológicas que han hecho posible, por primera vez, estudios ómicos de la pared bacteriana, permitiendo así comprender mejor los principios que rigen su homeostasis y facilitando la identificación de nuevos blancos antimicrobianos en una gran diversidad de especies.

Uno de los avances más recientes de nuestro grupo ha sido la identificación de dos familias de transportadores que fueron un enigma durante décadas. Estos transportadores son esenciales para el reciclaje del undecaprenol (también conocido como bacteroprenol), un lípido clave en la biogénesis del peptidoglicano y de otros polímeros de la superficie bacteriana (Sit, Srisuknimit, Bueno *et al.*, 2023). Además, hemos descubierto un nuevo importador de fragmentos de peptidoglicano, implicado en la inducción de β -lactamasas en patógenos intracelulares facultativos (Gilmore *et al.*, 2022), así como una nueva familia de sintetetas de peptidoglicano conservada en numerosas bacterias (Espaillat, Alvarez, Torrens *et al.*, 2024) que produce un tipo de entrecruzamiento que es capaz de inhibir la actividad de proteínas degradativas exógenas, aumentando así la resiliencia bacteriana frente a amenazas ambientales, incluidos

los ataques de fagos (Alvarez, Hernandez *et al.*, 2024). Estos hallazgos, junto con los proyectos en marcha, están revelando vulnerabilidades inéditas en la pared bacteriana y abren nuevas oportunidades para el desarrollo de antimicrobianos innovadores.

Para potenciar el avance de la comunidad científica, estamos desarrollando *The MUREINome*, la primera base de datos integral dedicada a la pared celular bacteriana. Este recurso ya está inspirando nuevas hipótesis en biología, evolución y adaptación bacteriana, y abre caminos para diseñar estrategias antimicrobianas específicas para distintos grupos bacterianos.

Referencias

- Alvarez L, Aliashkevich A, de Pedro MA, Cava F. Bacterial secretion of D-arginine controls environmental microbial biodiversity. *ISME J.* 2018;12(2):438-450.
- Alvarez L, Hernandez SB, Torrens G, Weaver AI, Dörr T, Cava F. Control of bacterial cell wall autolysins by peptidoglycan crosslinking mode. *Nature Communications.* 2024;15(1):7937.
- Cava F, Lam H, de Pedro MA, Waldor MK. Emerging knowledge of regulatory roles of D-amino acids in bacteria. *EMBO J.* 2011;30(16):3442-3453.
- Espaillat A, Alvarez L, Torrens G, ter Beek J, Miguel-Ruano V, Irazoki O, Gago F, Hermoso JA, Berntsson R, Cava F. A distinctive family of L,D-transpepti-

dases catalyzing L-Ala-mDAP crosslinks in Alpha- and Betaproteobacteria. *Nature Communications.* 2024;15(1):7937.

Gilmore MC, Cava F. Peptidoglycan recycling mediated by an ABC transporter in the plant pathogen *Agrobacterium tumefaciens*. *Nature Communications.* 2022;13(1):7927.

Hernández SB, Dörr T, Waldor MK, Cava F. Modulation of Peptidoglycan Synthesis by Recycled Cell Wall Tetrapeptides. *Cell Reports.* 2020;31(4):107578.

Irazoki O, ter Beek J, Alvarez L, Mateus A, Colin R, Typas A, Savitski MM, Sourjik V, Berntsson R, Cava F. D-amino acids signal a stress-dependent run-away response in *Vibrio cholerae*. *Nature Microbiology.* 2023;8:1549-1560.

Lam H*, Oh DC*, Cava F*, Takacs CN, Clardy J, de Pedro MA, Waldor MK. D-amino acids govern stationary phase cell wall re-modeling in bacteria. *Science.* 2009;325(5947):1552-5.

del Peso Santos T, Alvarez L, Sit B, Irazoki O, Blake J, Warner BR, Warr AR, Bala A, Benes V, Waldor MK, Fredrick K, Cava F. BipA exerts temperature-dependent translational control of bio-film-associated colony morphology in *Vibrio cholerae*. *eLife.* 2021;10:e60607.

Sit B, Srisuknimit V, Bueno E, Zingl FG, Hullahalli K, Cava F, Waldor MK. Undecaprenyl phosphate translocases confer conditional microbial fitness. *Nature.* 2023;613(7945):721-728.

INFORMACIÓN DE OTROS EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN DE MICROBIOLOGÍA MOLECULAR EN VERSIÓN REDUCIDA

Sistemas de secreción tipo VI y vesículas extracelulares de membrana bacterianas

✉ pbguzman@us.es🌐 <https://personal.us.es/pbguzman><https://www.sem microbiologia.org/subgrupos-especializados/sistemas-de-secrecion-de-tipo-vi-y-vesiculas-extracelulares-de-membrana-bacterianas>

Foto de Grupo. De izquierda a derecha: Alejandro Arce, José Manuel Borrero, Andony Flores, Camilo Vásquez, Cristina Civantos, Patricia Bernal, Javier de la Peña, Adrián Ruiz y María Olmo.

Desarrollo procariótico

✉ fjmarcos@ugr.es🌐 <https://t.co/CnNJBRNFq4><https://www.sem microbiologia.org/subgrupos-especializados/desarrollo-procariotico>

Foto de Grupo. De izquierda a derecha: Iván Butrón Olló, Diego Vizcaino Sáez, José Muñoz Dorado, Silvia María Conde Sánchez, Gisela García Ruiz, Juana Pérez Torres, Andrea Pradillo López, Francisco Javier Marcos Torres, Aurelio Moraleda Muñoz.



Epigenética bacteriana

✉ mtsanchez@us.es

🌐 <https://www.semicrobiologia.org/subgrupos-especializados/epigenetica-bacteriana>



Foto de Grupo. De izquierda a derecha: Cristina Andrés Gil, Rocío de la Encarnación Fernández-Fernández, María Antonia Sánchez Romero y Rocío Carvajal Holguera

Grupo de señalización celular en *Saccharomyces cerevisiae* y modelos sintéticos para el estudio de patologías humanas

✉ molmifa@farm.ucm.es

🌐 <https://www.semicrobiologia.org/subgrupos-especializados/grupo-de-senalizacion-celular-en-saccharomyces-cerevisiae-y-modelos-sinteticos-para-el-estudio-de-patologias-humanas>



Foto de Grupo. De izquierda a derecha: Óscar Barbero-Úriz, Humberto Martín, María Molina, Víctor J. Cid, Graciela Alonso, Alejandro Fernández-Vega, Beatriz Lavilla-García, Teresa Fernández-Acero, Isabel Rodríguez-Escudero y Sara López-Montesino.



Información de otros equipos puede encontrarse en:

<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-molecular>

A novel peptidoglycan deacetylase modulates daughter cell separation in *E. coli*

AITANA BELLOSO¹, DANIEL BALLESTEROS¹, MANUEL PAZOS^{1,2}

¹Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM), CSIC – Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

²Instituto Universitario de Biología Molecular (IUBM) y Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid (España)

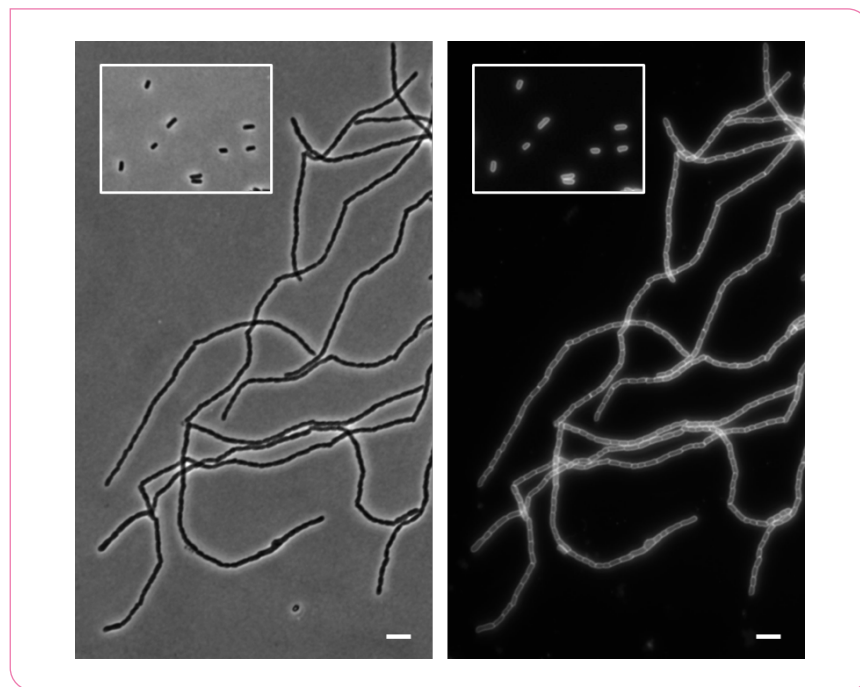
✉ aitana.belloso@estudiante.uam.es | manuel.pazosd@uam.es

Las bacterias Gram-negativas poseen una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática rodeada por un sáculo de peptidoglicano (PG), formado por cadenas de glicanos entrecruzadas por péptidos. Este sáculo, recubierto a su vez por la membrana externa, es esencial para la viabilidad celular, y su síntesis constituye una de las principales dianas de los antibióticos actuales.

Durante el crecimiento de *Escherichia coli*, el PG se remodela continuamente para permitir la elongación y la división de la bacteria. Este proceso depende de complejos multienzimáticos especializados: el elongosoma, responsable de alargar la célula, y el divisoma, que construye el septo —pared transversal entre las células hijas—. Para que estas células hijas puedan separarse, el PG septal debe escindirse mediante enzimas hidrolíticas, entre las que destacan las amidasas. Estas enzimas rompen los enlaces amida que conectan péptidos y glicanos, generando cadenas de glicanos sin péptidos o *cadena desnuda*. La actividad de las amidasas está estrictamente regulada, ya que su descontrol compromete la integridad de la envoltura celular y resulta letal para la bacteria.

En este estudio identificamos SddA, la primera desacetilasa de PG descrita en *E. coli*, y demostramos su función como regulador de la actividad amidasa y, por tanto, de la separación de las células hijas durante la división.

Mediante un análisis genómico identificamos *yibQ*, gen conservado en bacterias Gram-negativas, y relacionado genéticamente con *envC* (activador de amidasas). La proteína periplásmica codificada por *yibQ*, renombrada como SddA (*Septal denuded strand deacetylase A*), elimina grupos



Un exceso de SddA impide la correcta separación de las células de *E. coli*. Imágenes de microscopía de contraste de fases (izquierda) y microscopía de fluorescencia (tinción de membranas, derecha) de las cadenas de células formadas tras la producción en exceso de SddA (imagen principal), en comparación con la apariencia de células individuales de *E. coli* (recuadro). La barra de escala equivale a 5 μ m.

N-acetilo de las cadenas desnudas de PG generadas tras la acción de las amidasas. SddA se localiza en el sitio de división celular de manera dependiente de la síntesis de PG septal. Mientras que su delección alivia parcialmente los defectos de división cuando la actividad amidasa está reducida, su sobreexpresión provoca la formación de largas cadenas celulares.

Estos resultados indican que SddA modula negativamente la activación de amidasas, dificultando la separación celular. Por ello, proponemos un modelo en el que la

actividad deacetilasa de SddA en el septo regula la escisión del PG septal, asegurando una activación secuencial de las amidasas desde la membrana citoplasmática hacia la externa.

Este trabajo revela un nuevo nivel de control en la separación de las células hijas durante la división bacteriana, ampliando nuestra comprensión de los mecanismos de síntesis de la envoltura celular y abriendo la puerta a explorar su relación con la virulencia bacteriana y la acción de los antibióticos.

Quimiotaxis a la acetilcolina en fitopatógenos bacterianos de relevancia global

JOSE A. GAVIRA¹, MANUEL J. GILABERT², SARAY SANTAMARÍA-HERNANDO^{3,4}, ANA MOLINA-OLLERO², MIRIAM RICO-JIMÉNEZ², JUAN J. CABRERA², EMILIA LÓPEZ-SOLANILLA^{3,4}, MIGUEL A. MATILLA²

¹Laboratorio de estudios cristalográficos, IACT (CSIC), Armilla (España)

²Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada (España)

³Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas, Universidad Politécnica de Madrid (UPM)-Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC), Pozuelo de Alarcón, Madrid (España)

⁴Departamento de Biotecnología-Biología Vegetal, Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica, Alimentaria y de Biosistemas, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid (España)

✉ miguel.matilla@eez.csic.es

Las plantas y sus microbiomas asociados forman una unidad ecológica compleja e interdependiente, el holobionte vegetal, en la que los microorganismos desempeñan un papel crucial en la salud, el crecimiento y la adaptación de las plantas a los cambios ambientales. Las interacciones en este holobionte están reguladas por una compleja red de señales químicas, procedentes tanto de las plantas como de sus microbiomas. Sin embargo, los mecanismos que sustentan estas interacciones son, en gran medida, desconocidos.

La quimiotaxis permite a las bacterias desplazarse de forma direccional en gradientes químicos. La cascada de señalización que la regula se inicia con el reconocimiento de una molécula señal, ya sea un quimioatrayente o un quimiorrepelente, por el dominio sensor de una proteína quimiorreceptora (Matilla *et al.*, 2025). Este reconocimiento genera un estímulo molecular que finalmente desencadena la respuesta quimiotáctica. La quimiotaxis constituye un determinante clave para la colonización e infección de las plantas por bacterias fitopatógenas, especialmente en las etapas iniciales de la interacción (Matilla and Krell 2018). De hecho, su interferencia se ha propuesto como una terapia anti-virulenta para combatir fitopatógenos (Matilla and Krell 2023). Por ello, el estudio de la quimiotaxis resulta de gran interés en el contexto de la interacción planta-bacteria.

La acetilcolina, una amina cuaternaria ancestral conocida principalmente por su papel como neurotransmisor, está emergiendo como una molécula señal en plantas y bacterias. Sin embargo, se desconocen en gran medida los mecanismos

mediante los cuales ejerce sus funciones en sistemas no animales. Nuestras investigaciones previas revelaron que varias bacterias fitopatógenas de los géneros *Agrobacterium* y *Dickeya* presentan fuertes respuestas quimiotácticas hacia la acetilcolina (Fig. 1A) (Matilla *et al.*, 2022), sugiriendo un papel importante en la interacción planta-fitopatógeno. Dando continuidad a este hallazgo, un estudio reciente nos ha permitido avanzar en la caracterización de los mecanismos moleculares responsables de estas respuestas y explorar la relevancia funcional de la acetilcolina en la fisiología, el metabolismo y la virulencia de estos fitopatógenos globales (Gavira *et al.*, 2025).

Los resultados obtenidos demuestran que *Agrobacterium fabrum*, *Dickeya solani* y *Dickeya dadantii* responden quimiotácticamente a la acetilcolina con intensidades comparables a las inducidas por aminoácidos y ácidos orgánicos - quimioatrayentes habituales presentes en exudados vegetales. Los genomas de estas especies codifican un amplio repertorio de quimiorreceptores. Análisis bioinformáticos encaminados a la detección de residuos de aminoácidos previamente reconocidos como implicados en el reconocimiento de aminas cuaternarias por receptores bacterianos (Matilla *et al.*, 2022), nos permitieron identificar tres quimiorreceptores candidatos a mediar quimiotaxis hacia la acetilcolina. La posterior purificación y caracterización bioquímica de los dominios sensores de los quimiorreceptores AtuA, MkcA y DdaA de *A. fabrum*, *D. solani* y *D. dadantii*, respectivamente, confirmaron su capacidad para reconocer acetilcolina. Los receptores MkcA y DdaA también unieron colina, mientras que AtuA reconoció

un espectro más amplio de aminas cuaternarias (Fig. 1B).

Se cristalizó y determinó la estructura tridimensional del dominio sensor de MkcA a una resolución de 1,5 Å (Fig. 1C), lo que nos permitió identificar los determinantes moleculares del reconocimiento de aminas cuaternarias por los quimiorreceptores de las especies de *Dickeya*. Se pudo constatar que este reconocimiento se basa principalmente en interacciones catión- π , junto con varias interacciones adicionales mediadas por puentes de hidrógeno, que estabilizan y posicionan los ligandos en el bolsillo de unión. La mutagénesis puntual de varios de estos residuos confirmó su papel en el reconocimiento de acetilcolina.

Mutantes en los genes *atuA* y *ddaA* perdieron la capacidad de responder quimiotácticamente a la acetilcolina en *A. fabrum* y *D. dadantii*, respectivamente. Sin embargo, un mutante en *mkcA* de *D. solani* no mostró variaciones en sus propiedades quimiotácticas, lo que sugiere la existencia de receptores adicionales en esta especie para el reconocimiento de acetilcolina. Ensayos *in planta* permitieron determinar que *ddaA* contribuye a la competitividad bacteriana durante la infección de plantas de patata (Fig. 1D). Además, la acetilcolina soportó el crecimiento de *A. fabrum* como fuente de carbono y de nitrógeno, aunque no el de *D. solani* ni *D. dadantii*. De forma notable, se mostró que la acetilcolina exhibió propiedades osmoprotectoras, promoviendo el crecimiento de *A. fabrum*, *D. solani* y *D. dadantii* en condiciones de alta salinidad (Fig. 1E). Considerando la ubicuidad de la acetilcolina en plantas, la capacidad de detectar y responder a

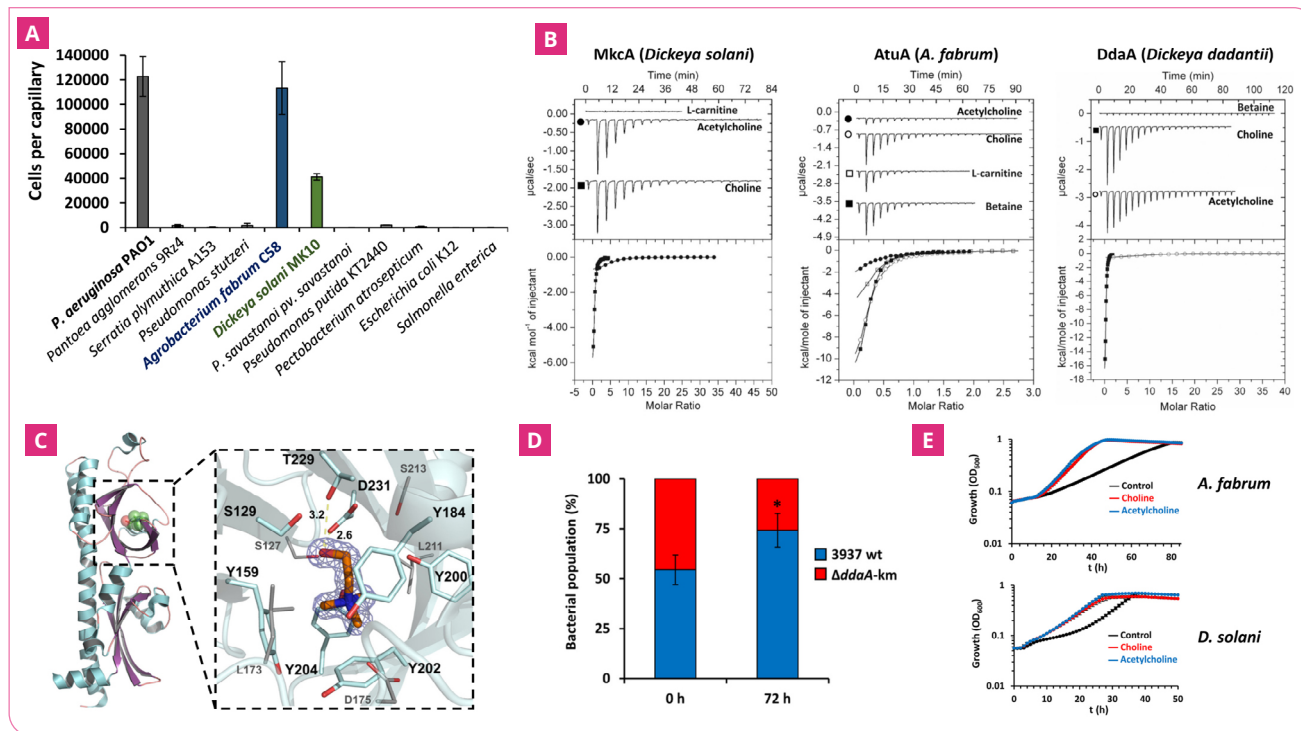


Figura 1. La acetilcolina como molécula señal en la modulación de procesos quimiotácticos de bacterias fitopatógenas. **A.** Quimiotaxis hacia la acetilcolina en diferentes especies bacterianas de distintos orígenes. **B.** Ensayos de microcalorimetría que muestran la unión de distintas aminas cuaternarias a los dominios sensores de los quimiorreceptores MkcA, AtuA y DdaA de *Dickeya solani*, *Agrobacterium fabrum* y *Dickeya dadantii*, respectivamente. **C.** La estructura tridimensional del dominio sensor de MkcA con colina unida. **D.** Papel del quimiorreceptor DdaA de *D. dadantii* en la capacidad competitiva in planta. Se muestran las proporciones bacterianas al inicio del experimento y 72 h después de la co-inoculación en hojas de patata de mezclas 1:1 de la cepa silvestre de *D. dadantii* y un mutante en *ddaA*. **E.** Efectos osmoprotectores de la acetilcolina y la colina en *A. fabrum* y *D. solani*.

esta amina cuaternaria podría representar una estrategia adaptativa frente al estrés osmótico, y sugiere dinámicas co-evolutivas entre las plantas y sus microbiomas asociados.

Referencias

➤ Gavira, J.A., Gilabert, M.J., Santamaría-Hernando, S., Molina-Ollero, A., Rico-Jiménez, M., Cabrera, J.J., López-Solanilla, E., Matilla, M.A. (2025) Acetylcholine chemotaxis in global bacterial plant pathogens. *Microbiological Research* 300: 128294.

➤ Matilla, M.A., Gavira, J.A., Monteagudo-Cascales, E., Zhulin, I.B., Krell, T. (2025) Structural and functional diversity of sensor domains in bacterial transmembrane receptors. *Trends in Microbiology* 33: 796-809.

➤ Matilla, M.A., Krell, T. (2018) The effect of bacterial chemotaxis on host infection and pathogenicity. *FEMS Microbiology Reviews* 42: fux052.

➤ Matilla, M.A., Krell, T. (2023) Targeting motility and chemotaxis as a strategy to combat bacterial pathogens. *Microbial Biotechnology* 16: 2205-2211.

➤ Matilla, M. A., Velando, F., Tajuelo, A., Martín-Mora, D., Xu, W., Sourjik, V., Gavira, J.A., Krell, T. (2022) Chemotaxis of the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* to the neurotransmitter acetylcholine. *mBio* 13: e0345821.

Respuesta global al cobre en la bacteria depredadora *Myxococcus xanthus* y su vínculo con la resistencia a antibióticos

FRANCISCO JAVIER MARCOS-TORRES, JUANA PÉREZ, DAVID TORRENS-GONZÁLEZ, MIGUEL ÁNGEL GARCÍA-PEDROSA, FRANCISCO JAVIER CONTRERAS-MORENO, AURELIO MORALEDA-MUÑOZ

Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada 18071 (España)

✉ fjmarcos@ugr.es | aureliom@ugr.es

El suelo es un entorno dinámico donde multitud de microorganismos de distintas especies interactúan entre sí en un ambiente de condiciones fluctuantes. Una de estas interacciones es la depredación bacteriana, la cual ejerce un papel fundamental en la diversidad y composición microbiana de los suelos. No obstante, estas interacciones se ven afectadas en gran medida por los cambios medioambientales que ocurren en el suelo, como puede ser la presencia de metales como el cobre, que se está acumulando de forma desmesurada por su uso como biocida en suelos agrícolas. Esta acumulación de cobre, no sólo altera la composición de las comunidades microbianas, sino que también actúa como presión selectiva que favorece la presencia y diseminación de ciertos genes, como los que confieren resistencia a los antibióticos.

Myxococcus xanthus es un depredador bacteriano del suelo conocido por su comportamiento social y su capacidad de respuesta a estímulos. Con más de 750 proteínas implicadas en la transducción de señales, *M. xanthus* es una especie modelo para estudiar los mecanismos de señalización bacteriana. La respuesta de *M. xanthus* al cobre y otros metales pesados ha sido estudiada de manera exhaustiva por nuestro grupo de investigación identificando, entre otros, tres sistemas reguladores, tres ATPasas de cobre, tres oxidasas multicobre y seis sistemas de eflujo de metales pesados. Los genes de resistencia al cobre se encuentran, en su mayoría, agrupados en dos regiones del genoma y regulados por un sistema de dos componentes dependiente de sigma 54 y un factor sigma de tipo ECF.

En nuestra reciente publicación en *Microbiological Research*, se recogen los resultados del estudio global de los cambios transcripcionómicos que tienen lugar en *M. xanthus* en respuesta al cobre, confirmando la participación de muchos de los sistemas previamente identificados en la detoxificación de

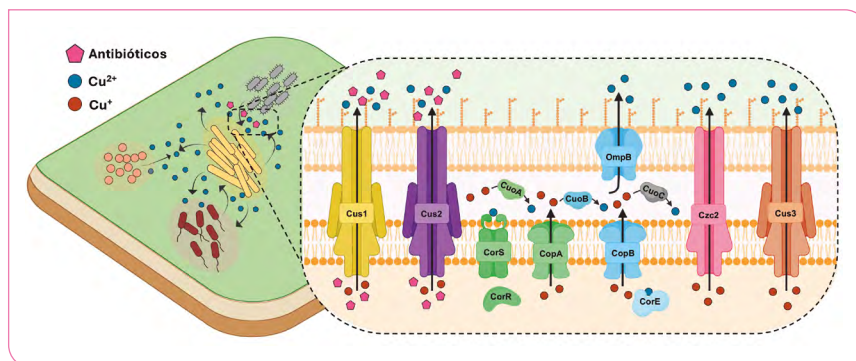


Figura 1. Respuesta al cobre en *M. xanthus* durante la depredación incluyendo los genes involucrados en la resistencia a antibióticos. En la región ampliada se representa la función y localización subcelular de las proteínas implicadas en la detoxificación del cobre; bombas de eflujo: Cus1, Cus2, Cus3 y Czc2; oxidasas multicobre: CuoA, CuoB y CuoC; ATPasas tipo P1B: CopA y CopB; proteína de membrana externa: OmpB. Las bombas de eflujo Cus1 y Cus2 también proporcionan resistencia a antibióticos como la kanamicina y las tetraciclinas. El sistema de dos componentes CorSR regula los genes que codifican CopA y CuoA (en verde), mientras que el factor sigma CorE controla los genes que codifican CopB, CuoB y OmpB (en azul).

este metal (Figura 1). Además, una de las tres ATPasas de cobre que previamente habíamos identificado parece participar en un nuevo sistema de adquisición del cobre en lugar de intervenir en la resistencia a este metal.

Dado que previamente habíamos observado que el cobre juega un papel importante en la actividad depredadora de *M. xanthus*, hemos analizado también los cambios transcripcionales inducidos por el cobre durante el proceso de depredación. Si bien, los actores principales de la respuesta al cobre son los mismos que durante los monocultivos, hay una gran cantidad de genes que responden a la presencia de cobre de manera diferencial durante la depredación. El estudio funcional de estos genes parece indicar que la activación de la respuesta al cobre durante la depredación mejora el estado fisiológico del depredador, resultando en menores niveles de estrés oxidativo interno y mejor tráfico de metales

a través de las membranas que durante la depredación en ausencia de cobre.

Finalmente, hemos investigado qué genes relacionados con la respuesta al cobre podrían estar implicados en la resistencia cruzada a antibióticos, favoreciendo así la propagación de resistencia a los mismos en las comunidades microbianas del suelo. En nuestro estudio hemos identificado dos sistemas de eflujo de cobre que confieren resistencia a tetraciclinas y a la kanamicina, y un tercer sistema de eflujo que confiere a *M. xanthus* una llamativa sensibilidad al ácido nalidíxico. Estos resultados aportan una nueva evidencia de que, pese a que se está extendiendo el uso del cobre como alternativa a los antibióticos (no sólo en los suelos, sino también en hospitales y material sanitario), este metal es un promotor eficiente de la selección de genes de resistencia a antibióticos.

Marcos-Torres F.J., Pérez J., Torrens-González D., García-Pedrosa M.A., Contreras-Moreno F.J., Moraleda-Muñoz, M. (2025).

Global copper response of the soil bacterial predator *Myxococcus xanthus* and its contribution to antibiotic cross-resistance. *Microbiol Res.* 128357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128357>

Hongos patógenos heredan resistencia al tratamiento sin cambiar su ADN

MARÍA ISABEL NAVARRO-MENDOZA¹ Y CARLOS PÉREZ-ARQUES^{2,3}

¹Departamento de Producción Vegetal y Microbiología, Universidad Miguel Hernández, Elche, España.

²Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University, Durham, NC, USA.

³Departamento de Genética y Microbiología, Universidad de Murcia, España.

✉ maribel.navarro@umh.es | carlos.parq@um.es

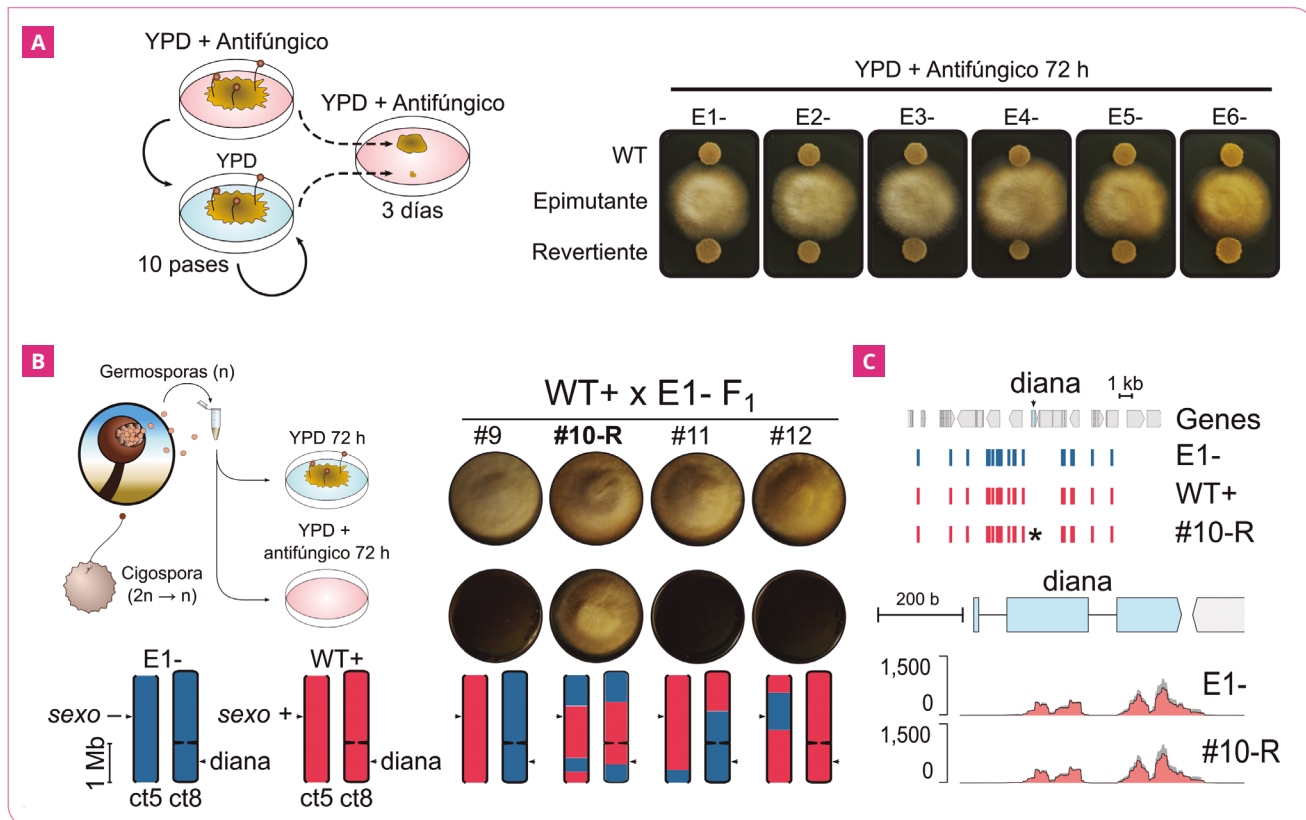


Figura 1. Epimutaciones basadas en ARN de interferencia confieren resistencia a antifúngicos y son heredables. **A.** Los Epimutantes resistentes a antifúngicos mantienen su resistencia y crecen normalmente mientras el antifúngico está presente, pero vuelven a ser susceptibles (Revertientes) tras 10 pases sin el fármaco. **B.** Tras cruzar un epimutante resistente (E1, sexo -) con un aislado silvestre y susceptible (WT, sexo +), una proporción no mendeliana de la descendencia hereda la resistencia (progenie #10-R). Como evidencia de recombinación meiótica durante la reproducción sexual, se muestran dos grandes regiones cromosómicas: ct5, que contiene el gen que determina el sexo (+ o -); y ct8, que contiene el gen diana del antifúngico. En ambos, se observa la distribución de distintos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) heredados del padre de sexo + (rojo) o - (azul). **C.** La progenie #10-R heredó el locus que contiene la diana del antifúngico del padre susceptible (WT, sexo +, indicado con un asterisco), pero adquirió la resistencia del padre epimutante (E1, sexo -), como indican sus perfiles de pequeños ARN idénticos.

Investigadores de la UMH y la Universidad de Duke han demostrado que los hongos patógenos pueden resistir a fármacos antifúngicos sin necesidad de mutar su ADN. En lugar de cambios genéticos permanentes, estos hongos *Mucorales* utilizan un mecanismo sorprendente: epimutaciones, generadas por moléculas pequeñas de ARN de interferencia. Estas

epimutaciones funcionan como un interruptor (Fig. 1a):

Aparecen cuando el hongo se enfrenta al antifúngico, silenciando la expresión de su proteína diana.

Desaparecen paulatinamente cuando el fármaco deja de estar presente, reactivándose la expresión de esa proteína.

Pero lo más sorprendente es que las epimutaciones pueden transmitirse a la descendencia sin cambios en el genoma, simplemente mediante la transferencia de las moléculas de ARN de padres a hijos. El trabajo confirma que estos mecanismos de herencia epigenética no siguen las leyes mendelianas clásicas. Tras la meiosis, aunque parte de la descendencia recibía

la copia del gen diana del antifúngico del progenitor sensible (Fig. 1b), podía heredar la resistencia gracias a los pequeños ARN transmitidos por el progenitor resistente (Fig. 1c).

Este hallazgo tiene enormes implicaciones médicas. Las infecciones por hongos multi- y panresistentes son especialmente peligrosas en pacientes inmunocomprometidos y representan un reto creciente para la salud mundial. Ahora sabemos que la resistencia puede surgir de manera transitoria y reversible, y transmitirse a generaciones posteriores, lo que ayuda a

explicar por qué es tan difícil combatir las infecciones fúngicas invasivas.

Pero la investigación va más allá de las enfermedades infecciosas. Estos resultados muestran que el ARN, por sí mismo, puede portar información hereditaria a lo largo de generaciones. Este fenómeno se conecta con la hipótesis del mundo de ARN, que plantea que las primeras formas de vida se basaban en esta molécula, capaz de almacenar información y de catalizar reacciones químicas. El hecho de que, en organismos actuales, el ARN aún pueda transmitir información hereditaria recuer-

da ese posible pasado ancestral y sugiere que el papel del ARN en la biología es mucho más versátil y duradero de lo que se pensaba.

Este trabajo no solo amplía nuestro conocimiento sobre el tratamiento de las micosis, sino que también abre nuevas preguntas sobre los límites de la herencia epigenética y sobre cómo diseñar estrategias innovadoras para frenar la resistencia a los antifúngicos.

Pérez-Arques, C., Navarro-Mendoza, M.I., Xu, Z., Walther, G., Heitman, J. (2025). RNAi epimutations conferring antifungal drug resistance are inheritable. *Nat Commun* 16, 7293. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62572-6>

XXIV Congreso Nacional de Microbiología de los Alimentos



Es un placer comunicar la próxima celebración del **congreso de Microbiología de los Alimentos** que tendrá lugar en el Principado de Asturias del **14 al 17 de septiembre de 2026**.

Sede: Recinto Ferial de Asturias Luís Adaro. Paseo Doctor Fleming, 481. 33201 Gijón.

Organizado por el grupo especializado de Microbiología de los Alimentos-SEM y el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC) con la colaboración de la Delegación del CSIC en Asturias.



Más información en:

<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-delos-alimentos>

¡Esperamos contar con tu presencia!

Estatutos del ICSP (revisión de julio 2025)

DAVID R. ARAHAL

Departamento de Microbiología y Ecología, Universitat de València, 46100 Burjassot (Valencia), España

✉ arahal@uv.es

Como se desprende del título, esta publicación no se corresponde con un trabajo de investigación, pero es una ocasión excelente para explicar con palabras llanas qué hay detrás de las siglas ICSP. También para dar visibilidad a los miembros de SEM que participamos en este comité y, naturalmente, comentaré qué novedades trae esta edición respecto a la anterior, que se acordó en Valencia en 2017.

➤ ¿Qué es el ICSP?

Son unas siglas inglesas cuya equivalencia traducida es Comité Internacional de Sistemática de Procariotas. Para darle más contexto voy a hacer un camino ascendente y otro descendente. El punto de partida es la SEM. Sociedades como la SEM se agrupan en paraguas mayores, ya sea para ampliar cobertura temática o geográfica. Un ejemplo de lo primero sería la COSCE y de lo segundo FEMS (Europa) e IUMS (a nivel mundial). IUMS tiene casi un siglo de antigüedad (se fundó en 1927) y como declara su logo (Figura 1), es la voz global de la Microbiología. Por tanto, IUMS es una unión de sociedades, el punto más alto del camino ascendente que comentaba. Para llevar a cabo sus fines científicos se organiza en tres divisiones bastante coherentes: procariotas, eucariotas y virus (no es una traducción literal del inglés, pero recoge la idea: Bacteriology and Applied Microbiology (BAM), Mycology and Eukaryotic Microbiology (MEM), Virology). Siguiendo el camino descendente, por debajo de las divisiones hay más estructuras de organización y una de ellas es el ICSP. Como comité que es, lo constituyen personas (mientras escribo estas líneas son 58 miembros); microbiólogos que a su vez son miembros de decenas de sociedades como la SEM.

➤ ¿Debería importarme el ICSP?

En su justa medida por supuesto, tanto para nuestras labores de investigación

como docentes. No se trata de que de repente todos seamos expertos en su funcionamiento, pero al menos tener unas nociones básicas de su existencia y conocer a algunos de los que están ahí.

➤ Nuestra representación actual en el ICSP

Como delegado de SEM tenemos a Antonio Ventosa y como miembros cooptados a Rafael Ruiz de la Haba, Jonatan Martín Rodríguez y Carmen Montero Calasanz. Por otra parte, Martha E. Trujillo es editora-jefa del *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, publicación oficial del ICSP, y en cuyo panel editorial hay algunos compañeros más. Yo mismo presido la Comisión Judicial del ICSP, que se encarga de dirimir dudas en la interpretación del código de nomenclatura procariota, el ICNP. Finalmente, también en los subcomités de taxonomía y grupos de trabajo se encuentran socios de la SEM que forman parte de los mismos.

➤ Novedades de esta revisión de los estatutos

Como parte del proceso hubo una publicación previa para dar a conocer las propuestas y una fase de debate público que estuvo abierta seis meses antes de pasar a la votación. Los miembros podían votar colectivamente sobre todas las enmiendas propuestas o por separado sobre bloques de enmiendas que abarcaban diferentes temas. Los principales cambios incluyen: (1) dar a las Sociedades Miembros de la IUMS el derecho de designar más de un delegado, dependiendo del número de socios de las mismas; (2) dar a los Miembros Vitalicios los mismos derechos de voto que a los Miembros Cooptados; (3) separación de poderes entre las ramas legislativa y judicial; (4) regulación formal del trabajo de los Subcomités Ad Hoc en analogía con el trabajo de los Subcomités de Taxonomía; (5) aclaración y agilización de los debates, revisiones y

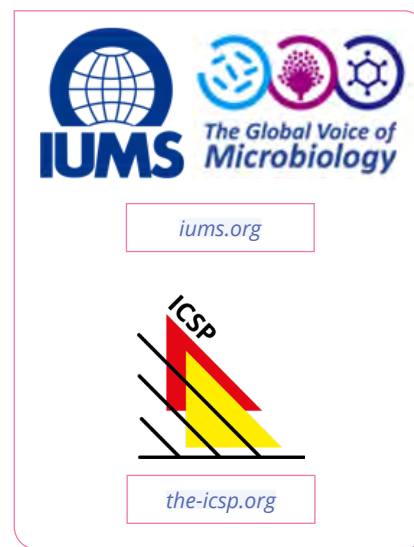


Figura 1. Logos y direcciones de la página web de IUMS y del ICSP.

procedimientos de votación; y (6) extender el tiempo durante el cual los miembros del Comité pueden servir en la Junta Ejecutiva y ampliar la gama de miembros que pueden servir como Miembros Generales. Además, se han introducido aclaraciones diversas y mejoras de redacción.

La participación fue superior al 87 % y los diferentes bloques recibieron un amplio respaldo con entre 85 y 98 % de votos a favor. La SEM está entre la docena de sociedades que suben de uno a tres delegados (y otras ocho sociedades suben a dos delegados).

Desde aquí animo a cualquier interesado a contactar conmigo si desea participar de alguna forma o resolver alguna duda.

Microbiología positiva en el cine y la televisión

MANUEL SÁNCHEZ ANGULO^{1,2}

¹ISABIAL - Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (España)

²Dpto. Producción Vegetal y Microbiología, Universidad Miguel Hernández, Elche (España)

✉ m.sanchez@umh.es

Los microbios son esenciales para el mantenimiento de la vida en nuestro planeta. Además, usamos los microbios en diferentes procesos industriales como las fermentaciones alimentarias, la producción de medicamentos como los antibióticos, la biominería, la producción de biocombustibles, etc. Pero su papel esencial es escasamente representado en el cine o en las series de televisión, ya que la mayor parte de las apariciones de los microbios en la gran pantalla son como causantes de enfermedades infecciosas, devastadoras epidemias o terribles armas biológicas, fijando en la percepción pública el cliché de que “los microbios son malos” y contribuyendo a un sesgo social y cultural conocido como germofobia.

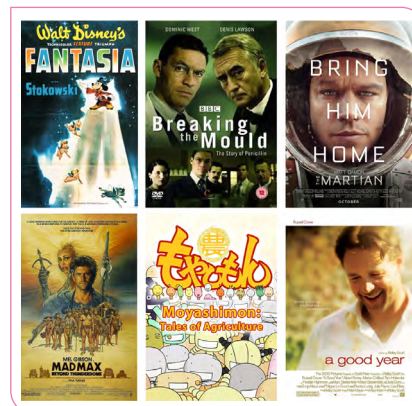
Sin embargo, existen películas y producciones televisivas que sí representan el papel beneficioso de los microbios, ya sea como parte principal de la trama o de manera breve. Dichas películas pueden usarse como una herramienta para captar la atención del público, especialmente los jóvenes, y fomentar la reflexión sobre la microbiología. Para fines didácticos, las películas se pueden usar íntegramente o mediante la proyección de secuencias cortas (micro-clips) de duración inferior a los 5 minutos.

Un tipo de películas que puedes ser proyectadas de manera completa son los *biopics* dedicados a los “padres de la microbiología” como pueden ser “La tragedia de Louis Pasteur” (1936) o “La bala mágica del doctor Ehrlich” (1940). Una producción más actual es “Breaking the Mould” (2009), donde se relata los trabajos de Howard Walter Florey, Ernst Boris Chain y Norman Heatley para purificar y producir la penicilina en cantidad suficiente para ser usada como

medicamento. Es llamativo que en esta película la figura de Alexander Fleming no sale muy bien parada.

Pero desde el punto de vista didáctico y divulgativo son mucho más útiles utilizar los micro-clips para explicar conceptos complejos de la microbiología y la biotecnología microbiana, no solo a los estudiantes de carreras científicas, sino también a estudiantes de carreras humanísticas y al gran público. Para usarlas con eficacia, el educador o el divulgador deben analizar las películas antes de manera crítica, para así diseñar actividades pedagógicas e identificar posibles errores científicos para su corrección.

En mi propia experiencia docente he utilizado los micro-clips al inicio de las clases para introducir diversos temas de la microbiología industrial y mejorar la asistencia. A lo largo de los años se realizaba una encuesta anónima al finalizar el curso y se encontró que el 62% de los estudiantes pensaban que el uso de micro-clips era muy interesante y útil para entender la materia. Dos años más tarde, durante el último curso del grado, se repetía la encuesta y el 85% de los estudiantes recordaba que las secuencias filmadas les ayudaban a recordar la materia. Algunos ejemplos de micro-clips utilizados en clase incluyen la secuencia de la fermentación del vino en “Un buen año” (2006), la producción de biometano a partir de purines de cerdo como ejemplo de bioeconomía circular en “Mad Max. Más allá de la Cúpula del Trueno” (1985), la biorremediación utilizando hongos en “Nausicaä del Valle del Viento” (1984) o el compostaje de excrementos humanos para crecer patatas en otro planeta como vemos en “Marte” (2015).



Carteles de películas en las que se muestra algún aspecto de la microbiología positiva.

Una gran parte de las películas en las que aparece la son obras del género de la Ciencia-Ficción, lo que indica que la industria del cine ve las capacidades microbianas como la base de tecnologías prometedoras. El cine es un arte y como tal apela a las emociones, así que es un poderoso elemento de comunicación muy atractivo para el público, sobre todo el más joven. Aunque escasas, hay películas que muestran el “lado positivo” de los microbios y pueden ser usadas para captar la atención y estimular la capacidad de reflexión y análisis, fomentando la alfabetización microbiológica dentro de las directrices de la International Microbiology Literacy Initiative (<https://imili.org/>), contrarrestando la germofobia y promoviendo la “microbiología positiva”.

Tesis

Desarrollo de Metodologías Experimentales para el Modelaje de Infecciones Bacterianas

➤ Autora

Joana Admella Pedrico

jadmella@ibecbarcelona.eu

➤ Director:

Eduard Torrents Serra

➤ Centro de realización:

Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC). Bacterial infections and antimicrobial therapies group.

➤ Resumen:

El incremento de la resistencia antimicrobiana ha convertido las infecciones bacterianas en un problema de salud global. Las infecciones asociadas a biopelículas suelen ser persistentes, dificultando tanto la penetración como la eficacia de los antibióticos. Por ello, el desarrollo de nuevas terapias requiere un conocimiento profundo de la patogénesis bacteriana, así como modelos experimentales fiables.

En esta tesis se han desarrollado y optimizado modelos *in vitro* para simular infecciones pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, abordando aspectos como formación de biopelículas, virulencia, interacciones huésped-patógeno y respuesta a antibióticos. Dado que las infecciones respiratorias suelen ser polimicrobianas, también se han modelado coinfecciones con *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, analizando cómo sus inte-

racciones afectan la virulencia y la susceptibilidad antimicrobiana.

Paralelamente, se ha optimizado el modelo *in vivo* de infección *Galleria mellonella*. Este organismo ha permitido estudiar la patogénesis y diseminación bacterianas, así como la expresión génica mediante un sistema basado en bioluminiscencia. Además, se ha desarrollado un protocolo para el cultivo primario de hemocitos, útil para evaluar la toxicidad de nanomateriales.

En conjunto, esta tesis presenta la optimización de modelos *in vitro* e *in vivo* para el estudio de infecciones bacterianas, y ofrece herramientas valiosas para la evaluación de nuevas terapias antimicrobianas.

Culturómica y genómica comparativa de haloarqueas de suelos hipersalinos del Paraje Natural Marismas del Odiel

➤ Autora:

Dáša Straková

dstrakova@us.es

➤ Directores:

Antonio Ventosa Ucero
Rafael Ruiz de la Haba

➤ Centro de realización:

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

➤ Resumen:

Los suelos hipersalinos son ecosistemas extremos con altas concentraciones de sales y diversos factores de estrés, como la temperatura, el pH, la radiación UV y los compuestos tóxicos. A pesar de su relevancia ecológica, estos ambientes han sido poco estudiados en comparación con los sistemas acuáticos hipersalinos. En esta Tesis Doctoral se investigó la diversidad microbiana, las características genómicas y las estrategias adaptativas de haloarqueas aisladas de los suelos hipersalinos del Paraje Natural Marismas del Odiel (suroeste de España).

Mediante culturómica se aislaron arqueas halófilas extremas, y se realizaron análisis de genómica comparativa con representantes de géneros relacionados. Se describieron seis nuevas especies y se propusieron varias reclasificaciones dentro de la familia *Haloarculaceae*. La anotación funcional reveló rutas implicadas

en la osmorregulación, el metabolismo, la biosíntesis de tiamina (vitamina B₁), la resistencia a metales pesados y otras adaptaciones a condiciones extremas. El reclutamiento genómico reveló que varias de las nuevas especies descritas en esta Tesis están presentes de manera significativa tanto en los suelos del Odiel como en los estanques de las salinas de Santa Pola, reforzando su clasificación como arqueas halófilas extremas.

Este trabajo amplía nuestro conocimiento sobre la diversidad microbiana en ecosistemas poliextremos terrestres y demuestra el valor de la taxonomía integrativa y la genómica para descubrir y caracterizar nuevas especies con potencial biotecnológico, especialmente en la biorremediación de ambientes contaminados por metales pesados.

Better together: electron-directed synergistic interactions in *Clostridium* co-cultures for improved alcohol production

➤ Autor:

Laura Feliu Paradedá

laura.feliu@udg.edu

laura.feliup@gmail.com

➤ Directores:

Dr. Lluís Bañeras Vives

Dr. Sebastià Puig Broch

Mecanismos de respuesta al daño de la pared celular en *Lactococcus lactis* y su interferencia en la infección por bacteriófagos

➤ Autor:

Claudia Rendueles Martínez

claudia.rendueles@ipla.csic.es

➤ Directores:

Beatriz Martínez Fernández

Ana Rodríguez González



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

➤ Centro de realización:

Universitat de Girona, Facultat de Ciències, Àrea de Microbiologia – Grupo de Ecología Microbiana Molecular.

➤ Resumen:

La necesidad de fuentes de energía alternativas a los combustibles fósiles impulsa el desarrollo de nuevas tecnologías y procesos para producir energía de manera limpia y eficiente. Uno de estos procesos es la fermentación anaerobia, en la que los microorganismos transforman carbono (orgánico o inorgánico) en productos de interés – como etanol o butanol, combustibles con huella cero de carbono. Esta tesis se centró en mejorar la fermentación alcohólica en tres *Clostridium* spp. mediante su co-cultivo en consorcios de

dos o tres especies, aprovechando sus distintos metabolismos. Combinando una cepa celulolítica que degrada la celulosa en azúcares simples (*C. cellulovorans*), con una productora de alcoholes (*C. acetobutylicum*) y una fijadora de CO₂ (*C. carboxidivorans*), se pudo ampliar y aprovechar al máximo la energía del sustrato, incrementando al mismo tiempo el rendimiento de producción al minimizar las pérdidas de carbono en forma de gas. Finalmente, también se exploró el efecto de la adición de materiales electroactivos para mejorar la cooperación entre las especies co-cultivadas, determinada mediante la producción de butanol y la expresión de genes de interés. Los resultados brindan nuevos conocimientos sobre el funcionamiento de los consorcios sintéticos y su potencial para una producción de biocombustibles más eficiente.

➤ Centro de realización:

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC).

➤ Centro de presentación:

Universidad de Oviedo.

➤ Resumen:

Lactococcus lactis y *Lactococcus cremoris* son bacterias clave como cultivos iniciadores en la industria láctea. La integridad de su pared celular resulta esencial para garantizar fermentaciones exitosas. En esta tesis se planteó la hipótesis de la existencia de interacciones entre bacteriocinas y bacteriófagos, ambos capaces de desencadenar mecanismos de respuesta al daño de la pared celular (respuesta CES).

Demostramos que las bacteriocinas favorecen el ciclo infectivo de fagos en lactococos, tanto *in vitro* como en leche,

fenómeno poco explorado en bacterias no patógenas. Asimismo, identificamos que la pérdida de un plásmido que codifica un exopolisacárido explica la sensibilidad a fagos tras la adaptación de *L. lactis* a la bacteriocina Lcn972. También hemos verificado que el grado de acetilación del peptidoglicano y la activación de la respuesta CES modulan la actividad exolítica de endolisinas, sin inhibir la propagación fágica. El estudio de mutantes de delección de FtsH (proteasa implicada en la respuesta CES) permitió identificar Tex como el primer sustrato de FtsH en lactococos. En ausencia de FtsH, se evidenció inhibición parcial de algunos fagos, aunque mutaciones secundarias han impedido explicar el posible papel de FtsH.

Los resultados amplían el conocimiento sobre la respuesta CES y ofrecen nuevas perspectivas para optimizar cultivos iniciadores lácteos.

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 rea-

lización, 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 a la directora editorial (Magdalena Martínez Cañamero, correo: canamero@ujaen.es)

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

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

BACTERIAS

PRESENTA: *PSEUDOMONAS DECEPTIONENSIS* Y LA OXIDACIÓN DEL MANGANESO

¡HOLA A TODOS!

SOMOS COCO Y FRAN, Y LES DAMOS LA BIENVENIDA A UNA NUEVA EDICIÓN DE *BACTEEY TV*, EL STREAMING MÁS POPULAR DE CIUDAD BACTERIA.

Y USTEDES SE ESTARÁN PREGUNTANDO: ¿CON CUÁL DE MIS TRADICIONALES PAVADAS LOS DIVERTIRÉ HOY?

¿ME PELLIZCARÉ CON PALILLOS? ¿COMERÉ PAPAS FRITAS CON DULCE DE LECHE?

NO, NO. HOY NO VAS A HACER NADA DE ESO, COCO.

¿CÓMO QUE NO?

LAS PAVADAS QUE HAGO EN MI PROGRAMA, "COCO RALLADO", SON LO MÁS POPULAR DEL CANAL.

ES QUE HOY TENDREMOS UN PROGRAMA ESPECIAL EN DIRECTO DESDE LA ANTÁRTIDA, DONDE NUESTRAS INTRÉPIDAS CARSI Y RUDII, ESTRELLAS DEL PROGRAMA "POR EL MUNDO MICROSCÓPICO" HABLARÁN CON ALGUNAS BACTERIAS LOCALES.

CARSI Y RUDII, ¿ESTÁN AHÍ?

ACÁ ESTAMOS, FRAN, EN LA BASE URUGUAYA.

Y NOS ACOMPAÑA *PSEUDOMONAS DECEPTIONENSIS*, UNA BACTERIA QUE ACTUALMENTE ESTÁ SIENDO ESTUDIADA POR CIENTÍFICAS Y CIENTÍFICOS DE URUGUAY.

¿QUÉ PODES CONTARNOS DEL ESTUDIO QUE TE ESTÁN HACIENDO?

LES INTERESA MI HABILIDAD PARA TRANSFORMAR, MEDIANTE OXIDACIÓN, A UN METAL LLAMADO MANGANESO EN UNA FORMA DIFERENTE.

¡POR FIN TENDREMOS EN EL CANAL A UNA BACTERIA CON SÚPER PODERES REALES!

ESPEREMOS QUE SALGA MEJOR QUE LA ÚLTIMA VEZ.

¿TE ACORDÁS CUANDO VINO AQUELLA BACTERIA QUE DECÍA QUE ERA INVULNERABLE A LOS CUCHILLOS?

POR SUERTE LA AMBULANCIA LLEGÓ RÁPIDO...

AUNQUE HAY QUE DECIR QUE FUE EL RÉCORD DE AUDIENCIA DE "COCO RALLADO"...

BUENO, LO MIO NO ES EXACTAMENTE UN SÚPER PODER...

UH, QUE DECEPCIÓN...

¿DE AHÍ TU NOMBRE "DECEPTIONENSIS"?

NO, NO. ME PUSIERON ASÍ PORQUE ME IDENTIFICARON POR PRIMERA VEZ EN LA ISLA DECEPCIÓN, ACÁ EN LA ANTÁRTIDA.

PERO PESE A TU DECEPCIÓN, SOY DE MUCHO INTERÉS PARA CIENTÍFICAS Y CIENTÍFICOS QUE QUIEREN ENTENDER CÓMO ES QUE HAGO ESA TRANSFORMACIÓN, EN QUÉ CONDICIONES TRABAJO MEJOR, Y QUÉ POSIBLES APLICACIONES TECNOLÓGICAS PUEDE TENER.

ES QUE *PSEUDOMONAS DECEPTIONENSIS* OXIDA MUY BIEN EL MANGANESO A TEMPERATURA AMBIENTE, LO QUE LA HACE MUY INTERESANTE PARA DISTINTAS APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS.

POR EJEMPLO, PUEDEN USARSE COMO "BIOFILTROS" PARA ELIMINAR EL MANGANESO DEL AGUA POTABLE. ESTO GRACIAS A QUE PRODUCEN ENZIMAS QUE FUNCIONAN MUY BIEN A BAJAS TEMPERATURAS.

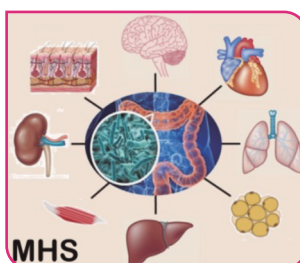
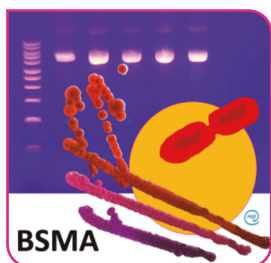




SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
MICROBIOLOGÍA



OFERTA CURSOS SEM ONLINE MARZO 2026



El próximo mes de **MARZO** comienzan los **CURSOS DE FORMACIÓN A DISTANCIA** a través de la **SEM** sobre:

- Biotecnología y seguridad microbiológica de los alimentos (BSMA).
- Microbioma humano: su implicación en la salud (MHS).
- Microbiología y conservación de cosméticos (MCC).

Los detalles de cada uno de estos cursos así como la información general del programa de formación continua de la SEM están disponibles en la pestaña de cursos de la página web de la sociedad.

<https://www.semicrobiologia.org/cursos-online>



El precio de los cursos para los socios de la SEM es de 150 Euros. Además, por cada curso se otorgan un 10% de becas de 150 euros (1 beca por cada 10 alumnos matriculados) a aquellos participantes que mejores resultados hayan obtenido al finalizar el curso.

Como las plazas son limitadas, si estás interesado/a, debes realizar la preinscripción cuanto antes. Para ello solo tienes que enviar un correo electrónico a Ana M. García (ana.garcia.ruiz@upm.es).