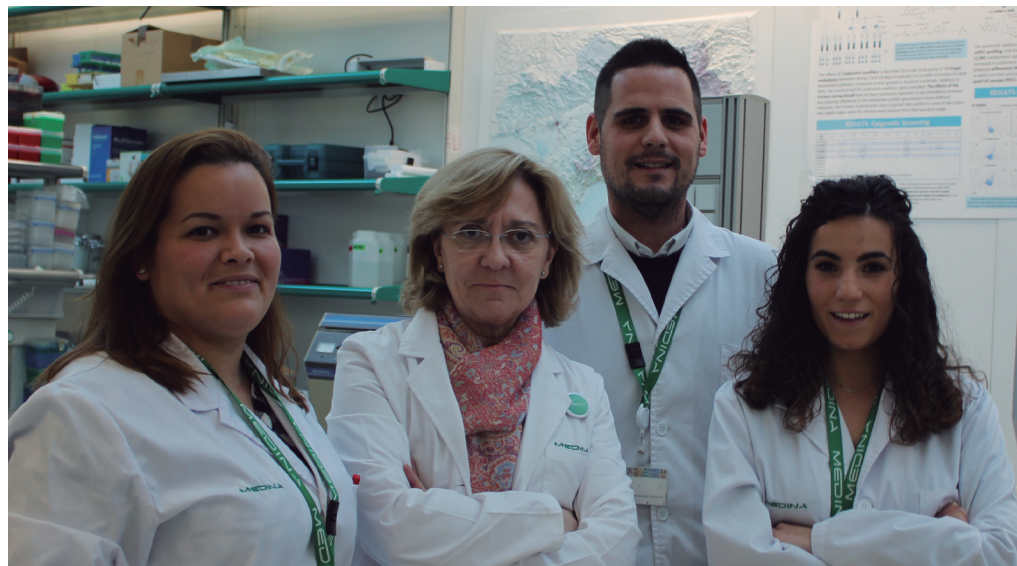


La colección de hongos de la Fundación MEDINA fuente de diversidad química con gran potencial para el descubrimiento de nuevos fármacos y otras aplicaciones biotecnológicas

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

Fundación MEDINA. Avenida del Conocimiento 34, Parque Tecnológico de la Salud, Granada, 18016 España, www.medinadiscovery.com

victor.gonzalez@medinaandalucia.es
olga.genilloud@medinaandalucia.es



Grupo de Micología de la Fundación MEDINA.

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

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

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

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

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

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

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

MEDINA FUNGAL COLLECTION

72.000 strains from different Environmental Sources

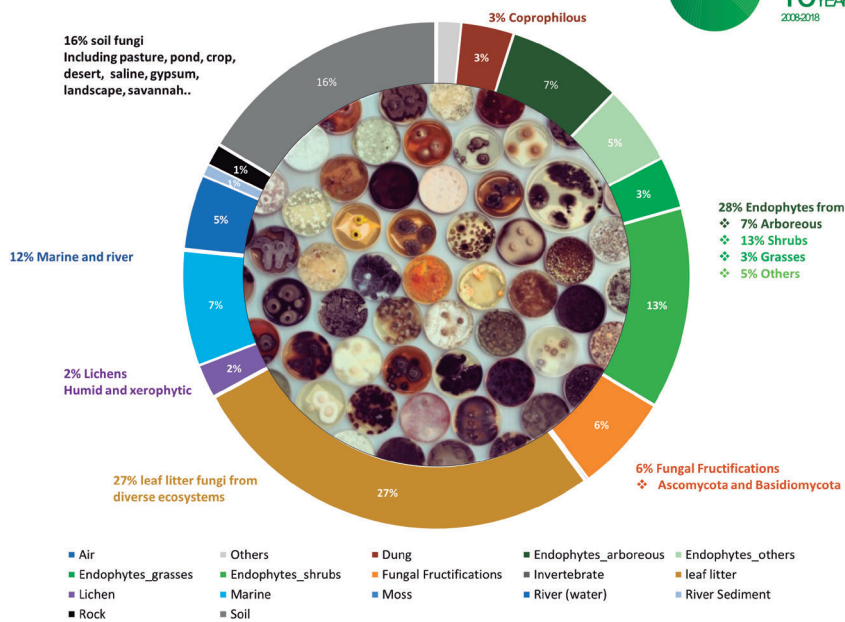


Fig. 1. Distribución de la colección de hongos de la Fundación MEDINA según su origen de procedencia.

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

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

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

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

PRINCIPALES PUBLICACIONES 2017-2018

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

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

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

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

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

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

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

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

PATENTES

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

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

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

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

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