

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

Guillermo Quindós, Elena Eraso y Nerea Jauregizar



Guillermo.Quindos@ehu.eus
@ErnestoQA

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



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

BREVE HISTORIA DEL EQUIPO

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

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

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

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

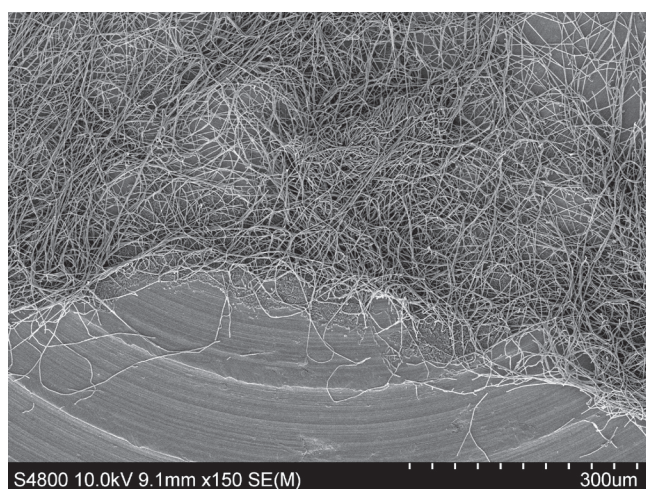


Fig 1. Biopelícula desarrollada por *Candida albicans* sobre titanio. Microscopía electrónica de barrido.

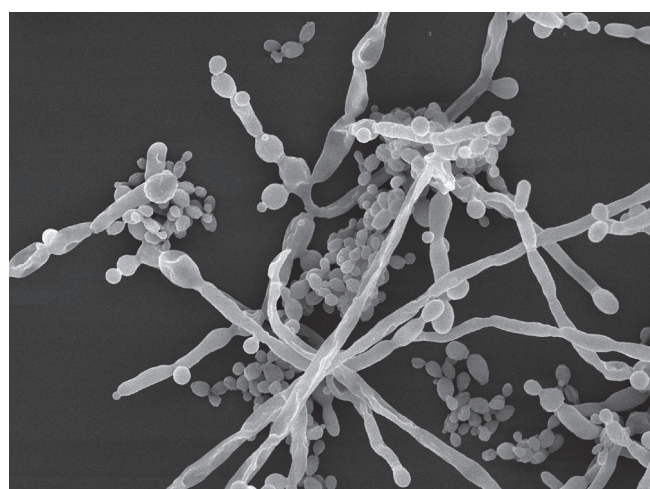


Fig 2. Biopelícula mixta de *Candida albicans* y *Candida glabrata* sobre poliestireno. Se aprecian pseudohifas de *Candida albicans* y blastoconidias de *Candida glabrata* de menor tamaño. Microscopía electrónica de barrido.

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

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

CANDIDIASIS Y OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS A MATERIALES BIOMÉDICOS

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

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

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

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

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

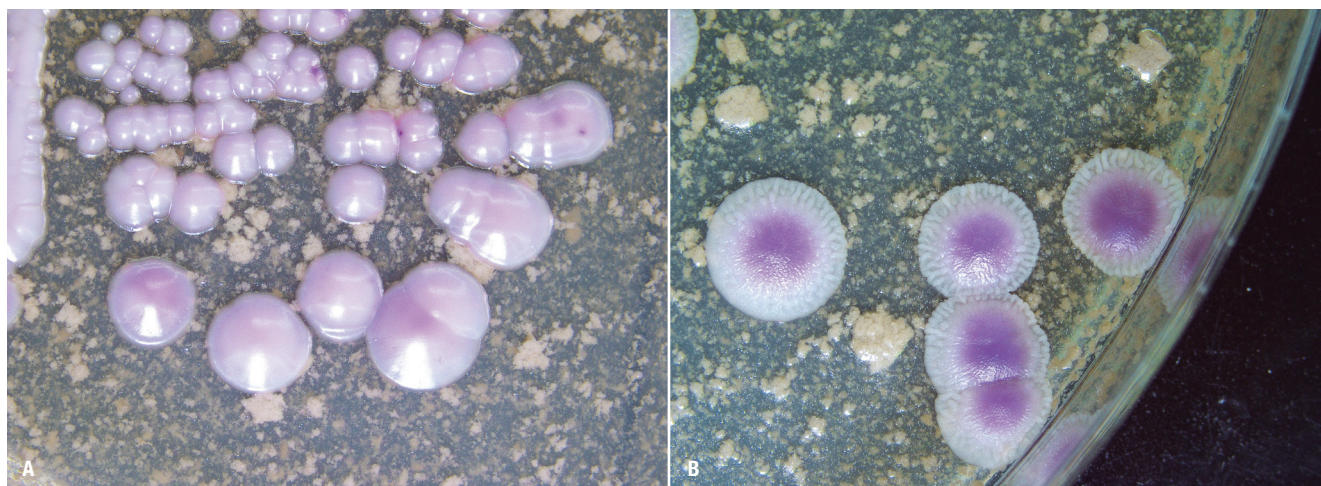


Fig 3. Colonias de *Candida auris* (A) y de *Candida lusitanae* (B) en medio cromógeno CHROMagar suplementado con medio de Pal. Microscopía estereoscópica.

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

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

PUBLICACIONES RELEVANTES DEL GRUPO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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