SEM@FORO

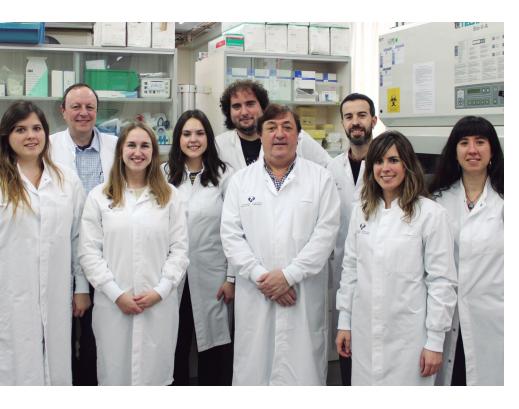
NUM. 67 | JUNIO 2019

## **Fungal and Bacterial Biomics Research Group**

Aitor Rementeria, Aitziber Antoran, Idoia Buldain, Xabier Guruceaga, Leire Martin-Souto, Leire Aparicio, Uxue Perez-Cuesta, Ana Abad-Díaz-de-Cerio, Andoni Ramirez-Garcia, Fernando Luis Hernando



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



Algunos de los componentes del Grupo, por orden de izquierda a derecha: Uxue Perez-Cuesta, Aitor Rementeria, Leire Aparicio-Fernandez, Leire Martin-Souto, Xabier Guruceaga, Fernando L. Hernando, Andoni Ramirez-Garcia, Idoia Buldain, Aitziber Antoran.

El grupo de investigación Fungal and Bacterial Biomics Research Group de la UPV/EHU lleva más de 20 años estudiando las infecciones micóticas mediante diferentes técnicas ómicas, moleculares, inmunológicas y bioquímicas, y el uso de plataformas bioinformáticas para el análisis de datos.

La incidencia de infecciones causadas por hongos está aumentando a nivel mundial en los últimos años. De hecho, cada año afectan a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Los principales factores que originan estos resultados fatales son el retraso en el diagnóstico debido a la falta de métodos de detección rápidos, específicos y sensibles, y las resistencias de

muchos de estos hongos a los fármacos antifúngicos comúnmente utilizados.

Nuestro grupo pone especial énfasis en la caracterización de las bases celulares, moleculares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas desde un enfoque multidisciplinar para su aplicación al estudio de la patología. Más concretamente, centramos nuestros esfuerzos en los géneros *Candida, Aspergillus*, y *Scedosporium/Lomentospora*, con el objetivo principal de aumentar la comprensión de sus mecanismos de virulencia y aplicar estos conocimientos en el diagnóstico rápido y/o el tratamiento de sus infecciones. En la actualidad, estamos investigando principalmente en las tres líneas que se describen a continuación.

Por un lado, estudiamos el patógeno aéreo más frecuente dentro de los hongos filamentosos, Aspergillus fumigatus. En esta línea, nuestro propósito es profundizar en el proceso de infección por *A. fumigatus* y contribuir al conocimiento general de este hongo. Realizamos estudios de transcriptómica utilizando un microchip de ADN de su genoma completo, AWAFUGE v.1 (Agilent Technologies), diseñado por nuestro Grupo. Además, estamos utilizando diferentes modelos tanto animales (Mus musculus y Galleria mellonella) como de líneas celulares, así como técnicas inmunológicas e histológicas, análisis de expresión mediante RT-qPCR, generación de cepas mutantes, secuenciación y análisis bioinformáticos. Todas estas técnicas nos han permitido profundizar en la virulencia de este hongo y seleccionar



nuevas dianas tanto terapéuticas para el desarrollo de nuevos antifúngicos, como diagnósticas para el desarrollo de nuevos sistemas de detección rápida y monitorización.

Los hongos de los géneros Scedosporium v Lomentospora (antes Scedosporium), están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial importancia por su frecuencia en pacientes con fibrosis quística donde son los segundos hongos filamentosos, sólo por detrás de Aspergillus. La colonización del tracto respiratorio de estos pacientes puede ser permanente y, en algunos casos originar una neumonía broncopulmonar alérgica (Allergic Bronchopulmonary Scedosporium Pneumonia, ABSP) cuyo tratamiento resulta muy complejo debido a la alta resistencia que presentan a los antifúngicos disponibles. Esta resistencia está también relacionada con altas tasas de mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, actualmente buscamos la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas utilizando diversas tecnologías como la electroforesis multidimensional y la espectrometría de masas que nos permiten identificar y caracterizar las más interesantes para diseñar un método serológico de detección y monitorización de la presencia de Scedosporium/Lomentospora en pacientes con fibrosis quística.

Finalmente, también llevamos estudiando durante varios años el papel de Candida albicans en la adhesión tumoral y el desarrollo de metástasis. En este sentido, hemos demostrado que la respuesta inflamatoria producida por *C. albicans* en el endotelio hepático favorece la adhesión de las células tumorales a las células endoteliales hepáticas tanto in vitro como in vivo, dando lugar a metástasis en este órgano en infecciones animales. Además, identificamos varias moléculas como posibles candidatos para ser potenciadores de la respuesta y receptores involucrados en el proceso y hemos producido anticuerpos monoclonales para inhibir el efecto de las moléculas identificadas. Actualmente, también estamos estudiando el papel de las bacterias que más frecuentemente causan infecciones nosocomiales, tales como Escherichia coli,

Fig. 3. Inmunofluorescencia indirecta de *Candida albicans*. Izquierda: en verde reconocimiento del hongo por parte de un anticuerpo monoclonal específico; Centro: en rojo todas la células teñidas con azul de Evans; Derecha: confluencia de las imágenes anteriores.

Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis y Staphylococcus aureus y su relación con la carcinogénesis y la metástasis.

## COLABORACIONES CON DIFERENTES GRUPOS DE INVESTIGACIÓN NACIONALES E INTERNACIONALES

Somos miembros de los Grupos de trabajo sobre Aspergillus terreus y de Pseudallescherial Scedosporium Infections de la ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology). Tenemos colaboraciones con diferentes Investigadores de nuestro ámbito a nivel estatal como los Dres. en Medicina y Cirugía Andrés Canut del Hospital Universitario de Álava v Maria Teresa Martin-Gomez del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, También tenemos relaciones internacionales consolidadas con el Prof. Jean Phillipe Bouchará del Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (Francia), la Dra. Michaela. Lackner (Innsbruck Medical University, Austria), la Dra. Nancy P. Keller de la Universidad de Wisconsin – Madison (Estados Unidos), el Dr. Scott Filler de la División de Enfermedades Infecciosas del Centro Médico de Harbour-UCLA (Estados Unidos), el Dr. Jarrod R. Fortwendel de la Universidad de Tennessee Health Science Center (Estados Unidos), el Dr. Mahmoud A. Ghannoum de la Universidad Case Western Reserve (Estados Unidos) y el Dr. Eleftherios Mylonakis de la Universidad de Brown (Estados Unidos).



Entre los logros del grupo podemos indicar la organización en 2016 del **5th International Workshop on** *Scedosporium*. Así mismo

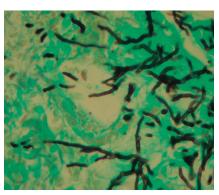


Fig. 1. Histología de un pulmón infectado por *Aspergillus fumigatus* (Tinción metenamina de plata de Grocott)

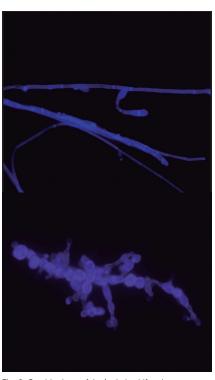
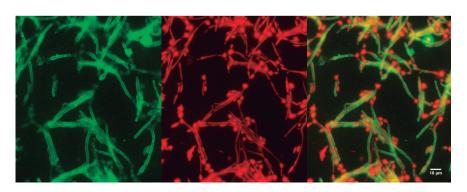


Fig. 2. Cambio de morfología de las hifas de Lomentospora prolificans tras someter al hongo a estrés por falta de nutrientes (Arriba: hifas no estresadas; Abajo: hifas estresadas) Tinción de calcofluor.





SEM@FORO

NUM. 67 | JUNIO 2019

hemos publicado los siguientes artículos de investigación y de revisión en los últimos 3 años:

Ramirez-Garcia et al. (2016) Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer. Critical Reviews in Microbiology 42:181-193 (https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.913004).

**Pellon et al.** (2016) Immunoproteomics-based analysis of the immunocompetent serological response to *Lomentospora prolificans*. Journal of Proteome Research 15:595-607 (https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00978).

**Buldain et al.** (2016) Cyclophilin and enolase are the most prevalent conidial antigens of *Lomentospora* 

prolificans recognized by healthy human salivary IgA and cross-react with *Aspergillus fumigatus*. Proteomics Clinical Applications 10:1058-1067 (https://doi.org/10.1002/prca.201600080).

**Pellon et al.** (2017) Molecular and cellular responses of the pathogenic fungus *Lomentospora prolificans* to the antifungal drug voriconazole. Plos ONE 12: e0174885 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174885).

Ramirez-Garcia et al. (2018) Proteomics as a tool to identify new targets against Aspergillus and Scedosporium in the context of cystic fibrosis. Mycopathologia 183:273-289 (https://doi.org/10.1007/s11046-017-0139-3).

**Pellon et al.** (2018) Pathobiology of *Lomentospora prolificans*: could this species serve as a model of primary antifungal

resistance? International Journal of Antimicrobial Agents 51:10-15 (https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017. 06.009)

Ramirez-Garcia et al. Scedosporium and Lomentospora: an updated overview of underrated opportunists. Medical Mycology 56:S102-S125 (https://doi. org/10.1093/mmy/myx113).

Pellon et al. (2018) Microglial immune response is impaired against the neurotropic fungus *Lomentospora prolificans*. Cellular Microbiology 20:e12847 (https://doi.org/10.1111/cmi.12847).

**Guruceaga et al.** (2018) A possible role for fumagillin in cellular damage during host infection by *Aspergillus fumigatus*. Virulence 9:1548-1561 (https://doi.org/1 0.1080/21505594.2018.1526528).

## Interacción microorganismo hospedador. Proyecto Proteoma Humano

Concha Gil, Gloria Molero, Lucía Monteoliva, Aída Pitarch

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





Algunos de los componentes del grupo. De pie (de izquierda derecha): Nórida Vélez, Ahinara Amador, Catarina Vaz, Raquel Martínez, Carmen García, Alberto Bottos Sentados: Cristina Navas, Victoria Masacaraque, Lucía Monteoliva, Concha Gil, Aida Pitarch y Gloria Molero.

El Grupo de Investigación Interacción microorganismo-hospedador. Proyecto Proteoma Humano (https://bibliometria.

ucm.es/fichaGrupo/dp/389) está integrado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Está coordinado por la profesora Concha Gil y formado por las profesoras de universidad Gloria

