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/10.1080/21505594.2018.1526528).

Interacción microorganismo hospedador. Proyecto Proteoma Humano

Concha Gil, Gloria Molero, Lucía Monteoliva, Aída Pitarch

conchagil@ucm.es

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

Molero, Lucía Monteoliva y Aída Pitarch, así como por 2 estudiantes predoctorales y 2 investigadores post-doctorales. Se creó en el año 1995, trabajando en las áreas de las infecciones fúngicas y de la proteómica, con financiación continuada pública y privada, nacional, de la UE y del NIH. Desde el año 2010, se une al Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS), en el Grupo de Reprogramación de Sistemas y Procesos Microbianos, Eucariotas y Procariotas (http://www.irycis.org/area2_reprogramacion.htm). El grupo ha sido promotor de la creación de la Unidad de Proteómica de la UCM en 2001 (http://www.ucm.es/cais), de la que Concha Gil es la responsable científica. Además, forma parte de ProteoRed (Red de Proteómica Española, http://www.proteored.org/) y de REIPI (Red Española de Investigación en Patología Infecciosa, http://reipi.org/). La inclusión del grupo en la REIPI y en el IRYCIS le permite realizar colaboraciones con grupos clínicos. A nivel internacional, los miembros del grupo están en diferentes comités de HUPO (Human Proteome Organization (https://www.hupo.org/) y EuPA (European Proteomics Association, http://www.eupa.org). Participa, además, en el Proyecto Internacional Proyecto Proteoma Humano (HPP), siendo Concha Gil la coordinadora de la iniciativa de Enfermedades infecciosas dentro de este proyecto, cuya finalidad es buscar marcadores de diagnóstico y pronóstico de las enfermedades infecciosas, así como de nuevas dianas terapéuticas (https://www.hupo.org/Infectious-Disease-Initiative).

Al estar integrado en un departamento universitario, la labor docente es importante, participando en la docencia de asignaturas de diversas facetas de la Microbiología en el Grado en Farmacia y otros 3 grados de Ciencias de la Salud, así como en diferentes Másteres oficiales, entre los que destaca el Máster en Microbiología y Parasitología: Investigación y desarrollo. También participa en el programa de Doctorado de Microbiología y Parasitología de la UCM, formando a numerosos estudiantes predoctorales (20 tesis doctorales dirigidas).

Nuestras actuales líneas de investigación están centradas en el estudio de la interacción de microorganismos patógenos con el hospedador y en el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y de pronóstico de las enfermedades infecciosas, así como en el estudio de nuevas estrategias de vacunación. El estudio de la interacción microorganismo - hospedador se realiza desde la perspectiva de la Proteómica. Utilizamos como modelo de estudio el hongo patógeno oportunista *Candida albicans* y macrófagos humanos, con el objetivo de conocer mejor tanto los mecanismos moleculares implicados en su virulencia, como en la respuesta del hospedador para destruir a la levadura patógena, con el fin de descubrir nuevas dianas para posibles agentes antifúngicos. Asimismo, estudiamos también las respuestas inmunes adaptativa e innata del hospedador frente a las candidiasis invasoras. Para ello, usamos como modelo de hospedador el modelo murino de candidasis invasiva y diversas líneas de macrófagos. Entre nuestros objetivos se encuentran la búsqueda de nuevos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de las candidiasis invasivas y la búsqueda de vacunas frente a *C. albicans.* Por otro lado, desde el punto de vista del hospedador, estudiamos la activación de rutas de señalización en células inmunes durante la interacción con *C. albicans*.

Nos apoyamos en técnicas proteómicas de alto rendimiento, o shotgun, para adquirir una visión global del proteoma de las células de *Candida* o del macrófago a lo largo de su interacción. Estudiamos proteomas particulares de gran interés clínico. Nos interesa estudiar el perfil fosfoproteómico de la activación inmune en el hospedador; también el surfoma (el conjunto de proteínas presentes en la superficie del hongo que contactan con el hospedador en primer lugar); el proteoma de las vesículas extracelulares secretadas por la levadura, y también las proteínas implicadas en la apoptosis. Todos estos proteomas pueden tener un interés para desarrollar nuevas terapias contra la levadura y para estimular la respuesta inmunitaria del hospedador.

También utilizamos estrategias de Proteómica Dirigida, basada en la técnica Selected Reaction Monitoring (SRM), que nos permiten seleccionar un conjunto de proteínas de interés y cuantificarlas en distinta condiciones. El uso combinado de ambas aproximaciones, shotgun y proteómica dirigida, es de gran utilidad para el estudio de nuestro modelo de interacción patógeno - hospedador.

Además, estamos implicados en el Proyecto Proteoma Humano, en el que desarrollamos, en colaboración con otros grupos en España, para estudiar proteínas codificadas por cromosma 16 y detectar proteínas desconocidas (Chromosome-centric HPP, or C-HPP). Paralelamente, participamos en el Biology/Disease HPP (B/D-HPP) desarrollando métodos SRM para la detección y cuantificación de proteínas humanas y de microorganismos relacionadas con las enfermedades infecciosas.

El grupo ha conseguido proyectos nacionales (FECYT) de forma ininterrumpida desde su creación en 1995, además de participar en redes nacionales financiadas por el ISCIII y Genoma España. También ha participado en grupos estratégicos de la Comunidad de Madrid desde el año 2000. Recientemente ha participado en un proyecto europeo: una ITN (Immune response to Human Fungal Pathogens, IMRESFUN, FP7-PEOPLE-2013-ITN) del programa Marie Curie.

PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES

Vaz C, Reales-Calderon JA, Pitarch A, Vellosillo P, Trevisan M, Hernáez ML, Monteoliva L, Gil C. (2019). Enrichment of ATP binding proteins unveils proteomic alterations in human macrophage cell death, inflammatory response, and protein synthesis after interaction with *Candida albicans*. J Proteome Res. 2019 doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00032.

Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2018) Diagnosis of invasive candidiasis: from gold standard methods to promising leading-edge technologies. Curr Top Med Chem 18(16):1375-1392.

Marín E, Haesaert A, Padilla L, Adán J, Hernáez ML, Monteoliva L, Gil C. (2018) Unraveling *Gardnerella vaginalis* surface proteins using cell shaving proteomics. Front Microbiol 9:975.

Gil-Bona A, Amador-García A, Gil C, Monteoliva L. (2018) The external face of *Candida albicans*: A proteomic view of the cell surface and the extracellular environment. J Proteomics. 180:70-79.

Reales-Calderón JA, Vaz C, Monteoliva L, Molero G, Gil C. (2017) *Candida albicans* modifies the protein composition and size distribution of THP-1 macrophage-derived extracellular vesicles. J Proteome Res 16(1):87-105.

Reales-Calderón JA, Molero G, Gil C, Martínez JL. (2016) The fungal resistome: a risk and an opportunity for the development of novel antifungal therapies. Future Med Chem 8(12):1503-20.

Cabezón V, Vialás V, Gil-Bona A, Reales-Calderón JA, Martínez-Gomariz M, Gutiérrez-Blázquez D, Monteoliva L, Molero G, Ramsdale M, Gil C. (2016) Apoptosis of *Candida albicans* during the interaction with murine macrophages: proteomics and cell-death marker monitoring. J Proteome Res 15(5):1418-34.

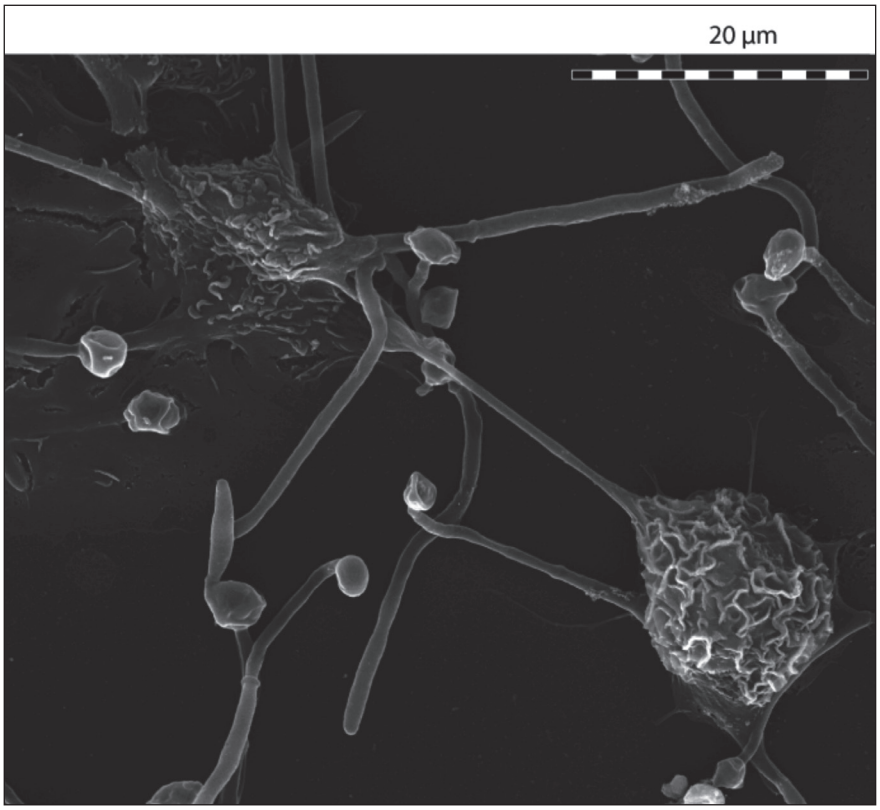

Fig. 1. Macrófagos humanos interaccionando con *C. albicans* (Microscopía electrónica de barrido)

Gil-Bona A, Reales-Calderon JA, Parra-Giraldo CM, Martínez-Lopez R, Monteoliva L, Gil C. (2016). The cell wall protein Ecm33 of *Candida albicans* is involved in chronological life span, morphogenesis, cell wall regeneration, stress tolerance, and host-cell interaction. Front Microbiol 7:64.

Marín E, Parra-Giraldo CM, Hernández-Haro C, Hernáez ML, Nombela C, Monteoliva L, Gil C. (2015) *Candida albicans* shaving to profile human serum proteins on hyphal surface. Front Microbiol 6:1343.

Vialas V, Sun Z, Reales-Calderón JA, Hernáez ML, Casas V, Carrascal M, Abián J, Monteoliva L, Deutsch EW, Moritz RL, Gil C. (2016) A comprehensive *Candida albicans* PeptideAtlas build enables deep proteome coverage. J Proteomics 131:122-130.

Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2016) Seroprofiling at the *Candida albicans* protein species level unveils an accurate molecular discriminator for candidemia. J Proteomics 134:144-162.

Gil-Bona A, Monteoliva L, Gil C. (2015) global proteomic profiling of the secretome of *Candida albicans ecm33* cell wall mutant reveals the involvement of Ecm33 in Sap2 secretion. J Proteome Res 14(10):4270-81.

Gil-Bona A, Parra-Giraldo CM, Hernáez ML, Reales-Calderon JA, Solis NV, Filler SG, Monteoliva L, Gil C. (2015) *Candida albicans* cell shaving uncovers new proteins involved in cell wall integrity, yeast to hypha transition, stress response and host-pathogen interaction. J Proteomics 127(PtB):340-351.

Gil-Bona A, Llama-Palacios A, Parra CM, Vivanco F, Nombela C, Monteoliva L, Gil C. (2015) Proteomics unravels extracellular vesicles as carriers of classical cytoplasmic proteins in *Candida albicans*. J Proteome Res 14(1):142-53.

Hernández-Haro C, Llopis S, Molina M, Monteoliva L, Gil C. (2015) Immunoproteomic profiling of Saccharomyces cerevisiae systemic infection in a murine model. J Proteomics 112:14-26.

Pitarch A, Nombela C, Gil C. (2014) Serum antibody signature directed against *Candida albicans* Hsp90 and enolase detects invasive candidiasis in non-neutropenic patients. J Proteome Res 13(11):5165-84.

Reales-Calderón JA, Aguilera-Montilla N, Corbí ÁL, Molero G, Gil C. (2014) Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans*. Proteomics 14(12):1503-18.

Vialas V, Sun Z, Loureiro y Penha CV, Carrascal M, Abián J, Monteoliva L, Deutsch EW, Aebersold R, Moritz RL, Gil C. (2014) A *Candida albicans* PeptideAtlas. J Proteomics 97:62-8.

Reales-Calderón JA, Sylvester M, Strijbis K, Jensen ON, Nombela C, Molero G, Gil C. (2013) *Candida albicans* induces pro-inflammatory and anti-apoptotic signals in macrophages as revealed by quantitative proteomics and phosphoproteomics. J Proteomics 91:106-35.