

CanBIO: Candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas (GIC21/24 IT1607-22)

GUILLERMO QUINDÓS, ELENA ERASO, ESTIBALIZ MATEO, NEREA JAUREGIZAR, LUCILA MADARIAGA, ELENA SEVILLANO, LETICIA ABECIA, CRISTINA MARCOS, ESTHER TAMAYO, ANDREA GURIDI, KATHERINE MIRANDA, SANDRA GIL, IKER DE LA PINTA, AITZOL PÉREZ-RODRÍGUEZ Y AINIZE PEÑA

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Bizkaia.

✉ Guillermo.Quindos@ehu.es | Elena.Eraso@ehu.es

<https://www.ehu.es/canbio>



Fotografía Grupo de Investigación. Algunos componentes del Grupo de investigación CanBIO. De pie (de izquierda a derecha): Leticia Abecia, Lucila Madariaga, Cristina Marcos, Guillermo Quindós, Elena Eraso, Andrea Guridi, Katherine Miranda y Nerea Jauregizar. Debajo (de izquierda a derecha): Aitzol Pérez, Ainize Peña, Esther Tamayo, Elena Sevillano y Estibaliz Mateo.

Breve historia del Grupo de investigación CanBIO

El grupo CanBIO tiene un carácter multidisciplinar y transversal con profesorado universitario y personal investigador clínico y de la industria farmacéutica. Está liderado, desde su creación en 1990, por el Doctor en Medicina y Cirugía Guillermo Quindós, Catedrático de Microbiología y codirigido por la profesora Elena Eraso,

Doctora en Biología y Profesora Titular de Microbiología, 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) y el IIS Biobizkaia. Además, lideran las diferentes líneas de trabajo las profesoras Nerea Jauregizar (Doctora en Farmacia y Profesora Agregada de Farmacología), Estibaliz Mateo (Doctora en Biología y Profesora Titular de Microbiología), Elena Sevillano (Doctora en Farmacia

y Profesora Agregada de Microbiología) y la investigadora Leticia Abecia (Doctora en Veterinaria y Personal Investigador Permanente). Colaboran desde el origen del grupo las profesoras Lucila Madariaga (Doctora en Medicina, Especialista en Microbiología y Parasitología y Profesora Titular de Microbiología) y Cristina Marcos (Doctora en Bioquímica y Profesora Agregada de Microbiología). Las profesoras Esther Tamayo (Doctora en Biología y Profesora Agregada de Inmunología), Andrea Guridi

(Doctora en Bioquímica y Profesora Adjunta de Microbiología), Sandra Gil (Doctora en Farmacia y Profesora Adjunta de Microbiología), Katherine Miranda (Doctora en Inmunología, Microbiología y Parasitología y Personal Investigador Contratado), Iker de la Pinta, Aitzol Perez-Rodriguez y Ainize Peña (Profesores contratados en la UPV/EHU), son incorporaciones más recientes. Entre los colaboradores más estrechos del grupo se encuentran Leyre López Soria y Jesús Delgado Naranjo (Profesores Asociados de Medicina Preventiva y Salud Pública en la UPV/EHU, Hospital Universitario Cruces - IIS Biobizkaia), Piet de Groot (Universidad de Castilla-La Mancha), Milagrosa Montes y José María Marimón (Hospital Universitario Donostia - IIS Biogipuzkoa), Guillermo Ezpeleta (Instituto de Salud Pública de Navarra), Javier Pemán y Alba Ruíz-Gaitán (Hospital La Fe, Valencia), Eulogio Valentín (Universitat de València), Josep Guarro, Josep Cano y Josepa Gene (Universitat Rovira i Virgili, Reus), José Luis López-Ribot (Universidad de Texas en San Antonio, EEUU), Lourdes Villa Tanaca (Instituto Politécnico Nacional de México), Ferran Sánchez Reus (Hospital Sant Pau), Paula Sampaio y Celia Pais (Universidade do Minho), Oliver Bader (University Medical Center Goettingen, Alemania), Alicia Arechavala y Ricardo Negroni (Hospital FJ Muñiz, Argentina), Luis Octavio Sánchez Vargas (Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México), Jesús Guinea y Pilar Escribano (Hospital Gregorio Marañón), Ignacio Ortega (FAES Farma) y Alfonso J. Carrillo (ACIA-Microbiología, Barcelona). Además, nuestro grupo trabaja en estrecha colaboración con varios grupos de investigación de nuestra universidad como el grupo Candidiasis invasora: estrategias para la mejora del diagnóstico, tratamiento y prevención (GIU 21/017) y el grupo Análisis de marcadores clinicopatológicos y moleculares en Patología oral y maxilofacial (GIU 21/042).

Objetivos y las líneas principales de investigación

El objetivo principal del grupo es ampliar el conocimiento de las candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas con la producción de biopelículas y cuya patogenicidad se ve favorecida por alteraciones de la microbiota o disbiosis. Entre estas enfermedades se encuentran las infecciones por patógenos resistentes a los fármacos antimicrobianos como *Candidozyma*

auris (*Candida auris*), *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* (*Candida glabrata*), *Staphylococcus*, *Streptococcus*, enterobacterias, *Acinetobacter* o *Pseudomonas*.

El grupo CanBIO está estructurado en cinco líneas de investigación interdependientes: «Epidemiología, patogenicidad y diagnóstico de las candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas a biopelículas» (Elena Eraso y Guillermo Quindós), «Modelos in vivo para el estudio de la patogenicidad y la sensibilidad a los fármacos antimicrobianos de *Candida* y de otros patógenos productores de biopelículas» (Estibaliz Mateo), «Modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) para determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos» (Nerea Jauregizar), «Resistencia a los fármacos antimicrobianos de microorganismos patógenos productores de biopelículas» (Elena Sevilla) y «Microbiota y su asociación con la salud y la enfermedad» (Leticia Abecia).

Candidiasis y otras enfermedades infecciosas asociadas con biopelículas

Muchas de las candidiasis e infecciones bacterianas más graves y recalcitrantes se asocian a la formación de biopelículas en catéteres y prótesis y con alteraciones de la microbiota humana (disbiosis). Estas enfermedades infecciosas son un grave y creciente problema de salud que se agrava por el mayor número de personas con inmunodeficiencias, estados médicos críticos o edades extremas. Dentro de las candidiasis, *Candida albicans* continúa siendo la especie etiológica predominante, pero se está produciendo un cambio etiológico importante, con el aumento de otras especies fúngicas, como *Candida parapsilosis*, *Nakaseomyces glabratus* o *Candidozyma auris*, menos sensibles a los fármacos antifúngicos.

Es importante conocer la importancia de la microbiota humana en los estados de salud y enfermedad y su asociación con el desarrollo de biopelículas microbianas. Nuestro grupo colabora en los estudios sobre los cambios epidemiológicos de las micosis y las características biológicas de las especies fúngicas emergentes con el objetivo de mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estas enfermedades. Además está implicado en la investigación



Figura 1. Colonia de *Candida parapsilosis* en agar glucosado de Sabouraud.

de la importancia de la microbiota humana en los estados de salud y enfermedad y su asociación con el desarrollo de biopelículas microbianas. En este sentido, estamos desarrollando y evaluando técnicas moleculares de identificación y caracterización de varios microorganismos patógenos asociados al desarrollo de biopelículas. También estudiamos la resistencia a los fármacos antimicrobianos y sus mecanismos moleculares, los factores de virulencia o patogenicidad o los datos epidemiológicos que mejoren la comprensión de la patogenicidad y de la epidemiología de estas enfermedades. Estos conocimientos deberían permitirnos discernir las infecciones asociadas a biopelículas para poder afinar el tratamiento dirigido y la prevención de su desarrollo.

El interés por determinar y predecir la eficacia de los fármacos antimicrobianos contra especies emergentes de *Candida* y 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 estudios de FC/FD de los fármacos en el tratamiento de las candidiasis causadas por *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candidozyma auris* y *Nakaseomyces glabratus*. Además, nuestro grupo está participando en la evaluación de la actividad in vitro de nuevos fármacos o biomoléculas antimicrobianas, que pueden ser alternativas terapéuticas para las micosis invasoras resistentes a otros fármacos.

CanBIO promociona por convicciones éticas y filosóficas, la equidad y la igualdad de

género y oportunidades, apoya y estimula la carrera investigadora de personas con discapacidad: una de nuestras colaboradoras, Cristina Marcos Arias, ha disfrutado de la prestigiosa beca «Oportunidad al Talento» de la Fundación ONCE en la modalidad de Investigación.

Publicaciones relevantes de los últimos cinco años en el área de la micología

- Carton JD, de-la-Fuente I, Sevillano E, Jauregizar N, Quindós G, Eraso E, Guridi A.** (2025) In vitro assessment of fluconazole and cyclosporine A antifungal activities: A promising drug combination against different *Candida* species. *J Fungi* (Basel) 11:133. doi: <https://doi.org/10.3390/jof11020133>
- Hernando-Ortiz A, Eraso E, Jauregizar N, de Groot PW, Quindós G, Mateo E.** (2024) Efficacy of the combination of amphotericin B and echinocandins against *Candida auris* in vitro and in the *Caenorhabditis elegans* host model. *Microbiol Spectr* 12:e0208623. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02086-23>
- Caballero U, Eraso E, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N.** (2023) PK/PD modeling and simulation of the *in vitro* activity of the combinations of isavuconazole with echinocandins against *Candida auris*. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 12:770-782. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12949>
- de-la-Fuente I, Guridi A, Jauregizar N, Eraso E, Quindós G, Sevillano E.** (2023) In vitro and in vivo activity of citral in combination with amphotericin B, anidulafungin and fluconazole against *Candida auris* isolates. *J Fungi* (Basel) 9:648. doi: <https://doi.org/10.3390/jof9060648>
- Lafuente-Ibáñez-de-Mendoza I, Marichalar-Mendia X, García-De-La-Fuente AM, Quindós-Andrés G, Eraso-Barrio E, Martínez-Conde-Llamas R, Fernández-Jiménez A, Aguirre-Urizar JM.** (2023) Presence and implication of *Candida* spp. in patients with peri-implantitis enrolled in a supportive peri-implant therapy program of the Basque Country (Spain). A case-control study. *Clin Implant Dent Relat Res* 25:938-947. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.13226>
- Ramos-Pardo A, Castro-Álvarez R, Quindós G, Eraso E, Sevillano E, Kaberdin VR.** (2023) Assessing pH-dependent activities of virulence factors secreted by *Candida albicans*. *Microbiologyopen* 12:e1342. doi: <https://doi.org/10.1002/mbo3.1342>
- Jauregizar N, Quindós G, Gil-Alonso S, Suárez E, Sevillano E, Eraso E.** (2022) Postantifungal effect of antifungal drugs against *Candida*: What do we know and how can we apply this knowledge in the clinical setting? *J Fungi* (Basel) 8:727. doi: <https://doi.org/10.3390/jof8070727>
- Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Perez-Rodriguez A, Cabello-Beitia I, Mateo E, Sevillano E, Madariaga L, Quindós G, Eraso E.** (2022) In vitro and in vivo anti-*Candida* activity of citral in combination with fluconazole. *J Oral Microbiol* 14:2045813. doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2045813>
- Perez-Rodriguez A, Eraso E, Quindós G, Mateo E.** (2022) Antimicrobial peptides with anti-*Candida* activity. *Int J Mol Sci* 23:9264. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23169264>
- Quindós G, Miranda-Cadena K, San-Millán R, Borroto-Esoda K, Cantón E, Linares-Sicilia MJ, Hamprecht A, Montesinos I, Tortorano AM, Prigittano A, Vidal-García M, Marcos-Arias C, Guridi A, Sanchez-Reus F, Machuca-Bárcena J, Rodríguez-Iglesias MA, Martín-Mazuelos E, Castro-Méndez C, López-Soria L, Ruiz-Gaitán A, Fernandez-Rivero M, Lorenzo D, Capilla J, Rezusta A, Pemán J, Guarro J, Pereira J, Pais C, Romeo O, Ezpeleta G, Jauregizar N, Angulo D, Eraso E.** (2022) In vitro antifungal activity of ibrexafungerp (SCY-078) against contemporary blood isolates from medically relevant species of *Candida*: A European Study. *Front Cell Infect Microbiol* 12:906563. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.906563>
- Caballero U, Eraso E, Pemán J, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N.** (2021) In vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and simulation of amphotericin B against *Candida auris*. *Pharmaceutics* 13:1767. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111767>
- Caballero U, Eraso E, Quindós G, Jauregizar N.** (2021) In vitro interaction and killing-kinetics of amphotericin B combined with anidulafungin or caspofungin against *Candida auris*. *Pharmaceutics* 2021:1333. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091333>
- Caballero U, Kim S, Eraso E, Quindós G, Vozmediano V, Schmidt S, Jauregizar N.** (2021) In vitro synergistic interactions of isavuconazole and echinocandins against *Candida auris*. *Antibiotics* (Basel) 10:355. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040355>
- Hernando-Ortiz A, Eraso E, Quindós G, Mateo E.** (2021) Candidiasis by *Candida glabrata*, *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in *Galleria mellonella*: virulence and therapeutic responses to echinocandins. *J Fungi* (Basel) 7:998. doi: <https://doi.org/10.3390/jof7120998>
- Hernando-Ortiz A, Mateo E, Perez-Rodriguez A, de Groot PWJ, Quindós G, Eraso E.** (2021) Virulence of *Candida auris* from different clinical origins in *Caenorhabditis elegans* and *Galleria mellonella* host models. *Virulence* 12:1063-1075. doi: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1908765>
- Miranda-Cadena K, Dias M, Costa-Barbosa A, Collins T, Marcos-Arias C, Eraso E, Pais C, Quindós G, Sampaio P.** (2021) Development and characterization of monoolein-based liposomes of carvacrol, cinnamaldehyde, citral, or thymol with anti-*Candida* activities. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e01628-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01628-20>
- Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre-Urizar JM, Quindós G, Eraso E.** (2021) In vitro activities of carvacrol, cinnamaldehyde and thymol against *Candida* biofilms. *Biomed Pharmacother* 143:112218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112218>
- Hernando-Ortiz A, Mateo E, Ortega-Riveros M, De-la-Pinta I, Quindós G, Eraso E.** (2020) *Caenorhabditis elegans* as a model system to assess *Candida glabrata*, *Candida nivariensis*, and *Candida bracarensis* virulence and antifungal efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e00824-20. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00824-20>
- Jurado-Martín I, Marcos-Arias C, Tamayo E, Guridi A, de Groot PWJ, Quindós G, Eraso E.** (2020) *Candida duobushaemulonii*: An old but unreported pathogen. *J Fungi* (Basel) 6:374. doi: <https://doi.org/10.3390/jof6040374>
- Marcos-Arias C, Mateo E, Jurado-Martín I, Pena-Fernández N, Cantón E, Pemán J, Quindós G, Eraso E.** (2020) Utility of two PCR-RFLP-based techniques for identification of *Candida parapsilosis* complex blood isolates. *Mycoses* 63:461-470. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13061>