

Interacción microorganismo-hospedador. Proteómica de la microbiota humana

CONCHA GIL, GLORIA MOLERO, LUCÍA MONTEOLIVA, AÍDA PITARCH.

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

✉ conchagil@ucm.es

🌐 <https://www.ucm.es/candida>

✂ @microU1UCM

📷 @candida_micro_UCM



Miembros del grupo de investigación y de la Unidad de Proteómica.

El Grupo de Investigación **Interacción microorganismo-hospedador. Proteómica de la microbiota humana** (<https://produccioncientifica.ucm.es/grupos/5197/detalle>) 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, Aída Pitarch, Raquel Martínez, y Victoria Mascaraque, una contratada Ramón y Cajal, Ana Borrajo, y 3 estudiantes predoctorales. Se creó en el año 1995, trabajando en las áreas de

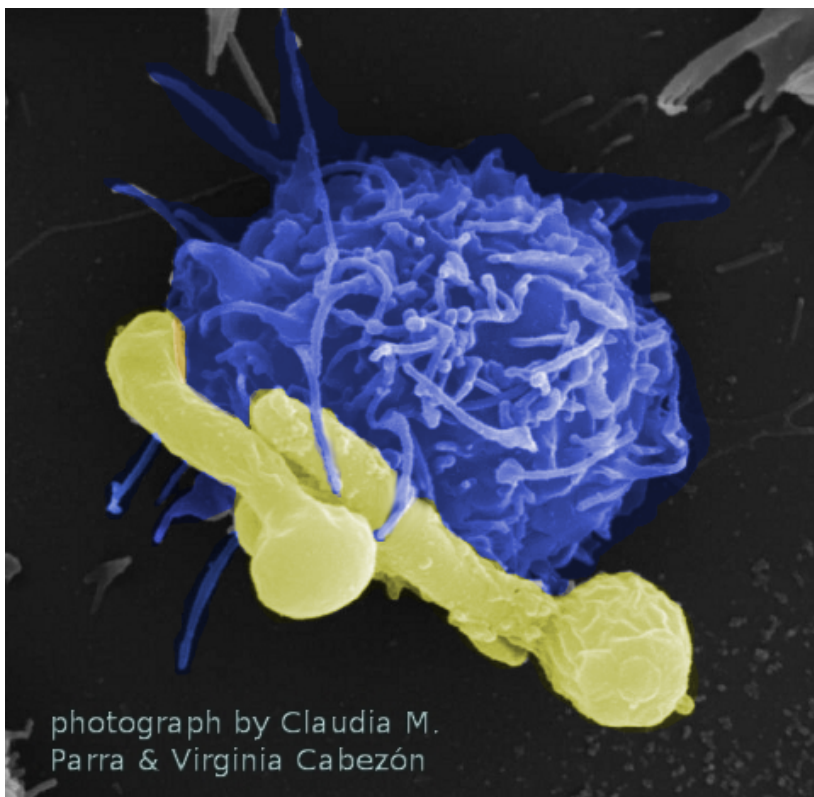
las infecciones fúngicas y de la proteómica, con **financiación continuada pública y privada, nacional, de la UE y del NIH**. El grupo ha sido promotor de la creación de la **Unidad de Proteómica de la UCM** en 2001 (<https://cai.ucm.es/tecnicas-biologicas/proteomica/>), de la que Concha Gil es la directora. Dicha Unidad, constituida por cuatro técnicos y un bioinformático, da servicio a numerosos investigadores de diversas entidades públicas y privadas. Se han puesto a punto numerosas estrategias proteómicas de gran interés para los microbiólogos. Recientemente se ha implementado el estudio metaproteómico

de la microbiota fecal para la realización de estudios taxonómicos y funcionales en muestras de individuos con determinadas enfermedades. Además, nuestro grupo formó parte de **ProteoRed** (Red de Servicios de Proteómica en España) desde sus inicios en 2004 hasta su finalización en 2021. A nivel internacional, los miembros del grupo pertenecen a diferentes comités de la **HUPO** (Human Proteome Organization) (<https://www.hupo.org/>), del **π HuB Project** (<https://www.pi-hub.org.cn/index/index/1>) y del **Proyecto Internacional Proyecto Proteoma Humano** (HPP), siendo Concha Gil la co-chair del cromos-

soma 16, cuyos objetivos son estudiar las proteínas codificadas por el cromosoma 16 y detectar las proteínas desconocidas (Chromosome-centric HPP, o C-HPP). Además, C. Gil también es 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 (Biology/Disease HPP, o B/D-HPP).

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, en el estudio de nuevas dianas para agentes antifúngicos, así como diferentes 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* con el objetivo de conocer mejor tanto los mecanismos moleculares implicados en su virulencia, como 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 inmunitarias adaptativa e innata del hospedador frente a las candidiasis invasivas. Para ello, usamos como modelo in vivo el modelo murino de candidiasis invasiva y como modelo in vitro de células del hospedador los macrófagos murinos y humanos, por ser actores principales en la destrucción del microorganismo durante la infección. 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*. Para el primer objetivo utilizamos las técnicas inmunitarias combinadas con el análisis proteómico. Para el segundo probamos la capacidad protectora de células de mutantes de *C. albicans* y fracciones celulares de los mismos en el modelo de candidiasis invasora.

Nos apoyamos en **técnicas proteómicas de alto rendimiento, o shotgun**, para obtener una visión global e integrada del proteoma de las células de *Candida* o del **macrófago** a lo largo de su interacción.



Macrófago interaccionando con *C. albicans*.

Estudiamos proteomas particulares de gran interés clínico, como los proteomas y fosfoproteomas en respuesta al **estrés oxidativo y el estrés nitrosativo** y también las proteínas implicadas en la **apoptosis**. Actualmente estamos estudiando en profundidad las **vesículas extracelulares** de *C. albicans*, su proteoma y sus tipos, así como la utilidad de estas como vacuna frente a la candidiasis sistémica en el modelo murino. Todos estos estudios son de gran interés para desarrollar nuevas terapias contra la levadura y para estimular la respuesta inmunitaria del hospedador.

También utilizamos estrategias de **Proteómica Dirigida**, que nos permiten seleccionar un conjunto de proteínas de interés y cuantificarlas en distintas 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.

Por otro lado, fruto de nuestra colaboración con grupos clínicos expertos en microbiota, estamos estudiando la proteómica

de la **microbiota fecal humana**, tanto de individuos sanos, como de pacientes con fibrosis quística o COVID persistente.

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.

Asimismo, al estar nuestro grupo integrado en un departamento universitario, la labor docente es importante, participando todos los miembros del grupo 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, del que se han tutorizado numerosos TFMs. También participa en el programa de Doctorado en Microbiología y Parasitología de la UCM, formando a numerosos estudiantes predoctorales (28 tesis doctorales dirigidas).

Publicaciones más relevantes (últimos 6 años)

Amador-García A, Zapico I, Borrajo A, Malmström J, Monteoliva L, Gil C. Extending the Proteomic Characterization of *Candida albicans* Exposed to Stress and Apoptotic Inducers through Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry. *mSystems*. 2021 Oct 26;6(5):e0094621. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00946-21>

Arribas V, Monteoliva L, Hernández ML, Gil C, Molero G. Unravelling the Role of *Candida albicans* Prn1 in the Oxidative Stress Response through a Proteomics Approach. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Apr 26;13(5):527. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13050527>

Ceballos-Garzon A, Monteoliva L, Gil C, Alvarez-Moreno C, Vega-Vela NE, Engelthaler DM, Bowers J, Le Pape P, Parra-Giraldo CM. Genotypic, proteomic, and phenotypic approaches to decipher the response to caspofungin and calcineurin inhibitors in clinical isolates of echinocandin-resistant *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Feb 23;77(3):585-597. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab454>

García-Durán C, Martínez-López R, Monteoliva L, Gil C. Sample Processing for Metaproteomic Analysis of Human Gut Microbiota. *Methods Mol Biol*. 2022;2420:53-61. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1936-0_5

García-Durán C, Martínez-López R, Zapico I, Pérez E, Romeu E, Arroyo J, Hernández ML, Pitarch A, Monteoliva L, Gil C. Distinct Human Gut Microbial Taxonomic Signatures Uncovered With Different Sample Processing and Microbial Cell Disruption Methods for Metaproteomic Analysis. *Front Microbiol*. 2021 Jul 5;12:618566. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.618566>. eCollection 2021

García-Durán C, Saralegui C, Romeu E, Hernández ML, Maruri A, Bastón-Paz N, Lamas A, Vicente S, Perez-Ruiz E, Delgado I, Luna-Paredes C, Caballero JD, Zamora J, Monteoliva L, Del Campo R, Gil C. Human gut microbiota analysis of cystic fibrosis infants using metaproteomics. *Microbiol Resour*

Announc. 2024 Aug 13;13(8):e0005924. doi: <https://doi.org/10.1128/mra.00059-24>

Gomez-Artiguez L, de la Cámara-Fuentes S, Sun Z, Hernández ML, Borrajo A, Pitarch A, Molero G, Monteoliva L, Moritz RL, Deutsch EW, Gil C. *Candida albicans*: A Comprehensive View of the Proteome. *J Proteome Res*. 2025 Apr 4;24(4):1636-1648. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c01020>

Hernández ML, Gil C. SILAC-Based Quantitative Phosphoproteomics in Yeast. *Methods Mol Biol*. 2023;2603:103-115. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2863-8_8

Llopis-Torregrosa V, Vaz C, Monteoliva L, Ryman K, Engstrom Y, Gacser A, Gil C, Ljungdahl PO, Sychrová H. Trk1-mediated potassium uptake contributes to cell-surface properties and virulence of *Candida glabrata*. *Sci Rep*. 2019 May 17;9(1):7529. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43912-1>

Martínez-López R, Hernández ML, Redondo E, Calvo G, Radau S, Pardo M, Gil C, Monteoliva L. *Candida albicans* Hyphal Extracellular Vesicles Are Different from Yeast Ones, Carrying an Active Proteasome Complex and Showing a Different Role in Host Immune Response. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0069822. doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00698-22>

Martínez-López R, Molero G, Parra-Giraldo CM, Cabeza MS, Castejón G, García-Durán C, Clemente LF, Hernández ML, Gil C, Monteoliva L. From High Protection to Lethal Effect: Diverse Outcomes of Immunization Against Invasive Candidiasis with Different *Candida albicans* Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 30;26(1):244. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26010244>

Pinto L, Torres C, Gil C, Nunes-Miranda JD, Santos HM, Borges V, Gomes JP, Silva C, Vieira L, Pereira JE, Poeta P, Igrejas G. Multiomics Assessment of Gene Expression in a Clinical Strain of CTX-M-15-Producing ST131 *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019 May 3;10:831. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00831>. eCollection 2019

Reales-Calderón JA, Sun Z, Mascaraque V, Pérez-Navarro E, Vialás V, Deutsch EW, Moritz RL, Gil C, Martínez JL,

Molero G. A wide-ranging *Pseudomonas aeruginosa* PeptideAtlas build: A useful proteomic resource for a versatile pathogen. *J Proteomics*. 2021 May 15;239:104192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2021.104192>

Vargas-Casanova Y, Bravo-Chaucanés CP, Fuentes SC, Martínez-Lopez R, Monteoliva L, Gil C, Rivera-Monroy ZJ, Costa GM, Castañeda JEG, Parra-Giraldo CM. Antifungal Synergy: Mechanistic Insights into the R-1-R Peptide and *Bidens pilosa* Extract as Potent Therapeutics against *Candida* spp. through Proteomics. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 16;25(16):8938. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25168938>

Vaz C, Reales-Calderon JA, Pitarch A, Vellosillo P, Trevisan M, Hernández ML, Monteoliva L, Gil C. 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 May 3;18(5):2139-2159. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00032>. Epub 2019 Apr 23

Vaz C, Pitarch A, Gómez-Molero E, Amador-García A, Weig M, Bader O, Monteoliva L, Gil C. Mass Spectrometry-Based Proteomic and Immunoproteomic Analyses of the *Candida albicans* Hyphal Secretome Reveal Diagnostic Biomarker Candidates for Invasive Candidiasis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Jun 23;7(7):501. doi: <https://doi.org/10.3390/jof7070501>

Vélez N, Monteoliva L, Sánchez-Quitian ZA, Amador-García A, García-Rodas R, Ceballos-Garzon A, Gil C, Escandón P, Zaragoza Ó, Parra-Giraldo CM. The Combination of Iron and Copper Increases Pathogenicity and Induces Proteins Related to the Main Virulence Factors in Clinical Isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jan 6;8(1):57. doi: <https://doi.org/10.3390/jof8010057>