

MicrobiomicsEHU Research Group

AITOR REMENTERIA, AITZIBER ANTORAN, IDOIA BULDAIN, LEIRE APARICIO, SAIOA CENDÓN, OIER RODRIGUEZ, LUCIA ABIO, NAHIA CAZALIS, EDUARDO PELEGRI, MAIALEN AREITIO, LEIRE MARTIN-SOUTO, ANDONI RAMIREZ-GARCIA

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

✉ aitor.rementeria@ehu.es



Miembros del grupo MicrobiomicsEHU.

El grupo de investigación MicrobiomicsEHU de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) lleva más de 25 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 estas infecciones está aumentando a nivel mundial. De hecho, cada año afectan a millones de personas, principalmente inmunodeprimidas, con tasas de mortalidad que suelen superar el 50%. Entre los factores principales de esta elevada mortalidad se encuentran el retraso en el diagnóstico por una falta de métodos de detección rápidos, específicos y sensibles, y las resistencias de muchos de estos hongos a los fármacos antifúngicos comúnmente utilizados en los tratamientos.

Nuestro grupo pone especial énfasis en la caracterización de las bases celulares, mole-

culares y genéticas implicadas en la génesis y desarrollo de diferentes enfermedades fúngicas desde un enfoque multidisciplinar y aplicado. Centramos nuestros esfuerzos principalmente en las especies *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida auris* y las especies de los géneros *Scedosporium/Lomentospora*, todas ellas incluidas en la lista de patógenos fúngicos prioritarios de la OMS (2022). El objetivo principal de nuestros estudios es aumentar la comprensión de sus mecanismos de virulencia y la relación que establecen con el hospedador y su sistema inmunológico, y aplicar estos conocimientos en el diagnóstico rápido y/o el tratamiento de las enfermedades infecciosas que causan. En la actualidad, estamos investigando principalmente en las líneas que se describen a continuación.

La primera línea de investigación estudia el patógeno de transmisión aérea más fre-

cuenta entre los hongos filamentosos, *A. fumigatus*. En esta línea, nuestro propósito es rellenar las brechas del conocimiento profundizando en la Biología, la virulencia, y sus resistencias antifúngicas. Para ello, realizamos estudios transcriptómicos utilizando técnicas de RT-qPCR y un microchip de expresión de genoma completo diseñado por nuestro grupo (AWAFUGE v.1, Agilent Technologies). También generamos cepas mutantes en genes seleccionados mediante CRISPR-Cas9 y los estudiamos en profundidad con técnicas fenotípicas, genotípicas, proteómicas, y transcriptómicas. Además, realizamos estudios de virulencia con el uso de diferentes modelos tanto animales (*Mus musculus* y *Galleria mellonella*) como de líneas celulares para detectar cambios de virulencia, aplicando diferentes técnicas inmunológicas e histológicas. También estamos analizando sus resistencias a antifúngicos y cómo *A. fumigatus* puede

desarrollarlas. Todos los datos obtenidos permiten conocer mejor la Biología de este hongo y sus capacidades de virulencia pudiendo contribuir a mejorar su diagnóstico rápido o detectar nuevas dianas para el tratamiento de sus infecciones.

Los hongos de los géneros *Scedosporium* y *Lomentospora* son el objeto de estudio en la segunda de nuestras líneas de investigación. Estos hongos filamentosos están asociados a infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y son de especial relevancia por su elevada frecuencia en pacientes con fibrosis quística (pFQ), donde representan los segundos hongos filamentosos más prevalentes, solo por detrás del género *Aspergillus*. En estos pacientes, la colonización del tracto respiratorio puede volverse persistente y, en algunos casos, derivar en una neumonía broncopulmonar alérgica (Allergic Bronchopulmonary *Scedosporium* Pneumonia, ABSP), cuyo tratamiento es especialmente complejo debido a la elevada resistencia de estos hongos a los antifúngicos disponibles. Esta resistencia también se asocia con altas tasas de mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones, trabajamos en la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas mediante diversas tecnologías inmunoproteómicas. Hemos identificado varios antígenos de *Scedosporium boydii* que son reconocidos específicamente por pFQ infectados con *Scedosporium/Lomentospora*, los cuales presentan un alto potencial diagnóstico. Hasta la fecha, hemos desarrollado diferentes sistemas diagnósticos: un sistema ELISA que permite monitorizar la respuesta humoral específica de los pFQ frente a *Scedosporium/Lomentospora*, y un test serológico rápido tipo DIA (*Dot Immunobinding Assay*) que permite detectar anticuerpos específicos en menos de 15 minutos. Actualmente, continuamos profundizando en la caracterización de estos antígenos e investigando nuevas moléculas clave que puedan contribuir a mejorar las herramientas serológicas disponibles.

Nuestro grupo también lleva varios años investigando dos especies clínicamente relevantes del género *Candida*: *C. albicans* y *C. auris*. Por un lado, estudiamos la resistencia intrínseca de *C. auris* frente a diversos tipos de estrés, tanto ambientales como inducidos por tratamientos antifúngicos. Para ello, aplicamos técnicas ómicas avanzadas con el objetivo de identificar y caracterizar las moléculas y rutas implicadas en

estos mecanismos de resistencia, generando posteriormente mutantes de delección que analizamos tanto in vitro como en modelos animales in vivo.

Finalmente, estamos especialmente interesados en el papel de *C. albicans* en la adhesión tumoral y el desarrollo de metástasis. En este contexto, hemos demostrado que la respuesta inflamatoria inducida por *C. albicans* en el endotelio hepático favorece la adhesión de células tumorales a las células endoteliales hepáticas, tanto en modelos in vitro como in vivo, lo que conduce a la formación de metástasis hepáticas en infecciones experimentales. Asimismo, hemos identificado varias moléculas que son potencialmente mediadores y/o receptores implicados en este proceso, y hemos desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear su efecto. Actualmente, también exploramos el impacto directo del hongo sobre el fenotipo maligno de distintos tipos de células tumorales, como las de melanoma o cáncer colorrectal (CCR). Paralelamente, estudiamos el papel de *C. albicans* como comensal habitual de la microbiota intestinal, analizando su influencia en el desarrollo y metástasis del CCR en comparación con otras levaduras más asociadas a una microbiota intestinal saludable, como *Saccharomyces cerevisiae*.

En cuanto a nuestras colaboraciones, participamos activamente en grupos de trabajo internacionales, como el de *Aspergillus terreus* y el grupo sobre Infecciones Fúngicas Respiratorias en Fibrosis Quística (Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis) de la ISHAM (*International Society for Human and Animal Mycology*), siendo este último co-coordinado por uno de nuestros investigadores. Además, mantenemos colaboraciones estables con grupos de investigación de múltiples instituciones en países como Francia, Austria, Estados Unidos, Brasil, Alemania, Suiza y Reino Unido.

Actividades y publicaciones relevantes del grupo en los últimos años

Entre los logros del grupo podemos indicar la organización en 2016 del 5th International Workshop on *Scedosporium*. Así mismo hemos publicado los siguientes artículos de investigación y de revisión en los últimos 3 años:

Uribe U.; Yaldebere A.; González O.; Guruceaga X.; Ramirez-Garcia A.; Rementeria A.; Ba BB.; Gaudin K.; Alonso RM. (2022) Study of antifungal agent caspofungin adsorption to laboratory materials. *J. Chromatogr. B* 1188: 123060.

Pelegri-Martinez E.; Guruceaga X.; Martin-Souto L.; Abad-Diaz-de-Cerio A.; Rementeria A.; Dominguez-Monedero A.; Gallego M.; Martinez O.; Arana-Arri E.; Aranzamendi M.; Ramirez-Garcia A. (2022) Flexible multiplex PCR to detect SARS-CoV-2, coronavirus OC43 and influenza A virus in nasopharyngeal swab samples. *J. Appl. Microbiol.* 133: 3534-45.

Martin-Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Gomez M.T.; Fernandez R.; Astigarraga E.; Barreda-Gómez G.; Schwarz C.; Rickerts V.; Hernando F.L.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Dot Immunobinding Assay for the Rapid Serodetection of *Scedosporium/Lomentospora* in Cystic Fibrosis Patients. *J. Fungi* 9: 158.

Santos-Fernandez E.; Martin Souto L.; Antoran A.; Areitio M.; Aparicio-Fernandez L.; Bouchara J.P.; Schwarz C.; Rementeria A.; Buldain I.; Ramirez-Garcia A. (2023) Microbiota and fungal-bacterial interactions in the cystic fibrosis lung. *FEMS Microbiol. Rev.* 47: 1-25

Guruceaga Sierra X.; Perez-Cuesta U.; Martin-Vicente A.; Pelegri-Martinez E.; Thorn H.I.; Cendon-Sanchez S.; Xie J.; Nywening A.V.; Ramirez-Garcia A.; Fortwendel J.R.; Rementeria A. (2024) The *Aspergillus fumigatus maiA* gene contributes to cell wall homeostasis and fungal virulence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14: 1327299.

Aparicio-Fernandez L.; Antoran A.; Areitio M.; Rodriguez-Erenaga O.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Márquez J.; Benedicto A.; Arteta B.; Pellon A.; Moyes D.L.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) *Candida albicans* increases the aerobic glycolysis and activates MAPK-dependent inflammatory response of liver sinusoidal endothelial cells. *Microbes Infect.* 26: 105305.

Areitio M.; Antoran A.; Rodriguez-Erenaga O.; Aparicio-Fernandez L.; Martin-Souto L.; Buldain I.; Zaldibar B.; Ruiz-Gaitan A.; Peman J.; Rementeria A.; Ramirez-Garcia A. (2024) Identification of the most immunoreactive antigens of *Candida auris* to IgGs from systemic infections in mice. *J. Proteome Res.* 23 (5): 1634-48.