

Hongos: ¿nobles o infames?

Martha Eugenia Urán Jiménez

*Docente, Departamento de Microbiología y Parasitología
Grupo de Micología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
martha.uran@udea.edu.co*

La micología es una de las ramas de la microbiología que se encarga del estudio de los hongos, una de las más antiguas y exploradas por el ser humano, y sin embargo también ajena al conocimiento popular. Estos microorganismos eucariotas incluyen especies unicelulares y multicelulares, representadas por dos formas principales: mohos y levaduras, sin embargo, de acuerdo con su composición pueden aparecer muchas otras, entre ellas los llamados “macromicetos” que solo son la expresión de su reproducción. Hace no más de 50 años, este grupo de microorganismos fue el último en ser clasificado como un grupo independiente y ser incluido en el reino Fungi, debido a sus características taxonómicas y filogenéticas, entre ellas, su capacidad ancestral de generar una pared celular compuesta de quitina. Es de anotar, que este es uno de los grupos con mayor diversidad, incluyendo al menos seis millones de especies eucariotas con amplia distribución mundial, de las cuales se sabe que no más de unas 500 especies infectan vertebrados y de ellas unas 200 pueden estar asociadas con enfermedad en humanos, ya sea como miembros de nuestro microbioma, como comensales o como patógenos.

En general, los humanos y la mayoría de los mamíferos tienen resistencia a las infecciones fúngicas invasivas. Se cree que el origen de esta resistencia es una combinación de barreras mecánicas, inmunidad adaptativa y endotermia, que crea una zona térmica de restricción para a la mayoría de las especies de hongos. Sin embargo, las enfermedades fúngicas pueden aumentar cuando hay alteraciones

a nivel de respuesta inmune, así como también del medio ambiente. Un ejemplo claro es el aumento en la temperatura.

Existe la preocupación de que el calentamiento global induzca la selección de agentes con mayor tolerancia al calor que puedan evadir nuestras defensas y la endotermy; permitiendo que microorganismos que están en la naturaleza como los mohos puedan transformarse y adaptarse a las condiciones térmicas de los mamíferos generando así nuevas enfermedades. Así es el caso de los hongos dimórficos térmicos, aquellos que sobreviven en el ambiente y se aprovechan del deterioro de la inmunidad de su posible hospedero; no solo por presencia de enfermedades como el VIH-SIDA, sino también por el uso de quimio y radioterapias como tratamientos alternativos en otras patologías y de terapias de inducción en trasplantes permiten el establecimiento de nuevas enfermedades infecciosas conocidas como infecciones fúngicas emergentes, al igual que el incremento en la prevalencia de alergias a hongos ambientales y, por supuesto, la evolución de patógenos fúngicos resistentes a algunas o todas las clases de antifúngicos. Estos son solo algunos de los retos a los cuales nos enfrentamos. Recientemente, una nueva especie de *Candida* (una levadura que hace parte de nuestra microbiota y está presente en muchos organismos como las aves o incluso en ambientes húmedos) se encuentra asociada con infección y enfermedad de pacientes con compromisos inmunitarios hospitalizados en tres continentes, y que además parece ser un clado genéticamente diferente que presenta una amplia resistencia a los antifúngicos de uso convencional, lo que pone en alerta los organismos de vigilancia en salud.

Por otro lado, y debido a su alta diversidad y ubicuidad los hongos diezman los huertos frutales y bosques y logran destruir un tercio de la producción agrícola alimentaria cada año (lo suficiente para alimentar a 600 millones de personas), poniendo en riesgo el abastecimiento de estos productos a nivel mundial. Cabe mencionar que adicional a los efectos devastadores que tienen estas epidemias en los cultivos agrícolas, algunos de estos microorganismos producen micotoxinas que son consideradas carcinógenos naturales primarios potentes, que mediante su ingestión contribuyen al deterioro de la salud y al desarrollo del cáncer. Igualmente, se han visto involucrados en la mayor pérdida de biodiversidad reportada en anfibios, causan la mortalidad masiva de murciélagos, abejas y otros

animales. Su capacidad de generar daño en hábitats tan diversos se deriva de diferentes mecanismos, entre estos se encuentra la explotación del endosimbionte, es decir, el uso del microbioma endosimbiótico, como las bacterias endofúngicas y los virus.

La atención a estas nuevas necesidades requiere esfuerzos mancomunados coordinados, por parte de redes de investigación interdisciplinarias internacionales para abordar los grandes retos presentados por los hongos: a) comprender mejor los mecanismos de evolución, propagación e infección que afectan plantas, animales y humanos; b) identificar mecanismos de adaptación en diferentes hospederos y las relaciones con otros microorganismos; c) comprender la evolución de la resistencia a los antifúngicos y fungicidas transreino, y d) promover adelantos diagnósticos que permitan anticipar y priorizar el control de las enfermedades fúngicas en todas las áreas de estudio, en la medicina moderna, en el medio ambiente como consecuencia del cambio climático, en la biodiversidad de la vida silvestre, en la agricultura y la seguridad alimentaria, con el objetivo de mitigar su impacto.

De la misma manera, una mejor “traducción” de la tecnología, así como un mayor alcance de las políticas por parte de los gobiernos y los científicos se hace necesario para comprender plenamente la biología y los motores que subyacen a la emergencia de enfermedades fúngicas. Darnos cuenta del potencial biotecnológico de los hongos requiere una apreciación completa de la biología molecular y la genética de este reino, incluyendo: los intrones, el splicing alternativo de transcritos primarios, los transposones (elementos transponibles), la heterocariosis, ploidías y las variaciones genómicas. Gran cantidad de hongos tienen un metabolismo secundario bien desarrollado, la diversidad de genes biosintéticos resalta el potencial ilimitado de variaciones metabólicas, en gran parte el éxito ecológico de los mohos ambientales y la colonización del planeta se debe a su sensacional capacidad metabólica para mantener su forma de vida, lo que ha dado paso a la creación de medicamentos e incluso agroquímicos basados en estos metabolitos.

Uno de los hongos más usados en aplicaciones industriales es *Aspergillus*, este género consta de más de 340 especies reconocidas oficialmente. Algunos de estos se utilizan principalmente para la fermentación de alimentos y la producción a gran escala de enzimas, ácidos orgánicos y compuestos

bioactivos. Las especies de *Aspergillus* de mayor importancia industrial pertenecen principalmente a las secciones *Nigri* y *Flavi*. Por ejemplo: *Aspergillus niger* (sección *Nigri*) se utiliza en la producción industrial de diversas enzimas y ácidos orgánicos, incluido el 99% (1,4 millones de toneladas por año) del ácido cítrico producido en todo el mundo.

Trichoderma es otro de los hongos más estudiados y cultivados industrialmente, perteneciente a la familia Hypocreaceae, que comprende más de 200 especies genéticamente definidas. Este es un hongo filamentosos que tiene una fuerte maquinaria génica responsable de síntesis de enzimas (pectinasa, celulasa, xilanasas, quitinasas, lipasa, proteasa, amilasa, peroxidasa de manganeso, lacasa) que son secretadas extracelularmente para la degradación de paredes celulares de plantas, parásitos, bacterias y otros hongos en el medio ambiente, por lo que ha sido considerado como uno de los hongos más polivalentes enzimáticamente, lo que ha permitido su uso y aplicación, ya sea como agentes de biocontrol, promotores de crecimiento de plantas, adaptaciones ambientales frente a condiciones extremas como sequías, halotolerancia y tolerancia a metales pesados. Además de esto, sus genes pueden clonarse con éxito en otros microorganismos (bacterias o levaduras) para la producción eficiente de enzimas a nivel industrial.

La asociación de la biotecnología con los enfoques de bioingeniería y biología sintética en la transformación del metabolismo fúngico nos ha permitido algunas aproximaciones, como por ejemplo el uso de células de levadura como vehículo de encapsulación y distribución de metabolitos encerrados por una bicapa lipídica, la administración de fármacos a base de levadura ofrece una plataforma prometedora para el tratamiento de diversas afecciones médicas, incluso los sistemas de suministro de nanopartículas más prometedoras tienen desafíos derivados de las barreras gastrointestinales, por tanto, las microcápsulas de levaduras permiten aplicaciones orales y tópicas. También es posible que las vesículas extracelulares de los hongos (que sirven como un mecanismo de excreción, es decir, que aíslan los desechos celulares nocivos para que puedan excretarse rápidamente), tengan el potencial de ser aprovechadas para el diagnóstico y como vehículos de vacunas. Sin embargo, convertir las células fúngicas en fábricas eficientes es aún un desafío, puesto que estas células han desarrollado redes

metabólicas robustas con líneas de comunicación estrictamente reguladas y conectadas entre las vías moleculares que resisten los esfuerzos por desviar sus propios recursos metabólicos.

Estas características propias de los hongos, de la mano de herramientas como la genómica (el "estudio sistemático" de grandes secuencias de DNA, su análisis y comparaciones que abarcan una amplia gama de actividades tanto estructurales como funcionales), la química analítica, la bioquímica, la proteómica, el metaboloma y la ingeniería metabólica buscan mejorar la producción de algunos metabolitos nativos o dotar a las células de la capacidad de producir nuevos productos comparando genomas fúngicos y editando genes para permitir la conexión rápida de grupos de genes con sus productos metabólicos.

Lo anterior ofrece oportunidades para desarrollar nuevas estrategias para el manejo de los hongos a nuestro favor, con grandes implicaciones potenciales en los sectores alimentarios, medioambientales, medicina, farmacología, agricultura y bioindustria entre otros, y aunque ya se comienzan a ver los avances en el desarrollo de la biotecnología con base en los hongos, nos espera un largo camino hasta la completa comprensión del reino Fungi.

Lecturas recomendadas

- Hesham, A.E.-L., Upadhyay, R.S., Sharma, G.D., Manoharachary, C., Gupta, V.K. (Eds.)(2020) *Fungal Biotechnology and Bioengineering, Fungal Biology*.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-41870-0_1
- Ancheeva, E., Daleto, G., Proksch, P. Bioactive Secondary Metabolites from Endophytic Fungi. (2020). *Curr Med Chem*. 27(11):1836-1854. doi: 10.2174/0929867326666190916144709. PMID: 31526342.
- Araldi-Brondolo, S.J., Spraker, J., Shaffer, JP, Woytenko EH, Baltrus, D. A., Gallery, R. E., Arnold, A. E. (2017). Bacterial Endosymbionts: Master Modulators of Fungal Phenotypes. *Microbiol Spectr*. Sep;5(5). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0056-2016. PMID: 28936944.
- Bao, X., Roossinck, M.J. (2013). Multiplexed interactions: viruses of endophytic fungi. *Adv Virus Res*. 86:37-58. doi: 10.1016/B978-0-12-394315-6.00002-7. PMID: 23498902.

- Bills, G. F., Gloer, J. B. (2016) Biologically Active Secondary Metabolites from the Fungi. *Microbiol Spectr.* Nov; 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0009-2016. PMID: 27809954.
- Fisher, M. C.; Gurr, S. J.; Cuomo, C. A.; Blehert, D. S.; Jin. H.; Stukenbrock, E. H.; *et al* (2020). Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, *Wildlife, and Agriculture*. *mBio.* 5;11(3):e00449-20. doi: 10.1128/mBio.00449-20. PMID: 32371596; PMCID: PMC7403777.
- Frey-Klett, P., Burlinson. P., Deveau, A., Barret, M., Tarkka, M., Sarniguet, A. (2011) Bacterial-fungal interactions: hyphens between agricultural, clinical, environmental, and food microbiologists. *Microbiol Mol Biol Rev.* Dec;75(4):583-609. doi: 10.1128/MMBR.00020-11. PMID: 22126995; PMCID: PMC3232736.