

La Micología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León

REDERMIC R UV

Welsh-Lozano O¹, Salinas-Carmona MC², Ocampo-Candiani J³, Vera-Cabrera L⁴

Resumen

El estudio de la micología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León tiene sus inicios en los decenios de 1950 y 1970 por catedráticos egresados de la Universidad de Michigan. El primer laboratorio de Micología se inauguró en 1974. En él se ha sistematizado el estudio de hongos y actinomicetos, así como hongos patógenos y contaminantes, con lo que se ha organizado una micoteca. Se iniciaron estudios con los primeros antifúngicos de tipo azólico en *Candida* y posteriormente, en 1998, se fundó el Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, en el que se realizaron todos los estudios de doctorado en medicina y ciencias, así como de maestrías que se han publicado en revistas arbitradas de alto impacto. En la actualidad la investigación en actinomicetos, micobacterias y hongos se realiza con la ayuda de técnicas de biología molecular y genómica.

PALABRAS CLAVE: micología, laboratorio de micología, actinomicetos, micobacterias.

Dermatol Rev Mex 2016 November;60(6):545-550.

Micology in the School of Medicine of the Nuevo Leon Autonomous University.

Welsh-Lozano O¹, Salinas-Carmona MC², Ocampo-Candiani J³, Vera-Cabrera L⁴

Abstract

The study of mycology at the School of Medicine of the Autonomous University of Nuevo Leon began in the decade of the 50s and 70s by professors graduated from the University of Michigan. The first mycology laboratory was inaugurated in 1974. In it, the study of fungi and actinomycetes as well as fungal pathogens and contaminants has been systematized organizing a mycology library. Studies with the first azole type antifungals were initiated in *Candida* and later, in 1998, the Interdisciplinary Laboratory of Dermatological Research was founded, where all doctoral studies in medicine and science as well as master's degrees have been performed and published in high impact peer-reviewed journals. Currently, research on actinomycetes, mycobacteria and fungi are carried out with the help of molecular biology and genomics.

KEYWORDS: mycology; mycology laboratory; actinomycetes; mycobacteria

¹ Dermatólogo. Doctor en Medicina. Profesor emérito activo del servicio de Dermatología.

² Internista. Doctor en Inmunología. Jefe del Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina.

³ Dermatólogo. Jefe del servicio de Dermatología.

⁴ Químico Clínico Biólogo. Doctor en Ciencias. Director del Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: julio 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Med. Oliverio Welsh Lozano
owelsh@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Welsh-Lozano O, Salinas-Carmona MC, Ocampo-Candiani J, Vera-Cabrera L. La Micología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Dermatol Rev Mex. 2016 nov;60(6):545-550.



La Micología en la Facultad de Medicina tuvo sus inicios en el decenio de 1950, cuando el MC QFB Manuel Rodríguez Quintanilla, egresado de la Facultad de Ciencias Químicas y con maestría en Ciencias en la Universidad de Michigan, y posteriormente doctorado en Ciencias del Instituto Politécnico Nacional, inició el Departamento de Microbiología en 1957. El estudio de los hongos se desarrolló como una sección de la Microbiología y Parasitología. El Dr. Rodríguez recibió su preparación en Micología durante su maestría en la Universidad de Michigan bajo la dirección del subjefe del departamento de Dermatología, el Dr. Richard Harrell, discípulo del eminente micólogo estadounidense Francis Norman Conant, PhD, egresado de la Universidad de Duke, con maestría y doctorado en la Universidad de Harvard. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, el Dr. Harrell desarrolló durante los decenios de 1950 y 1960 un excelente laboratorio para el diagnóstico, estudio e investigación en el área de la Micología; en él laboraban químicos y doctorados y fue en este sitio donde los residentes de Dermatología y los estudiantes de maestría en Microbiología se preparaban en el área de la Micología. En ese laboratorio se realizaban estudios de diversos cultivos y subcultivos, así como estudios de investigación en animales. En ese sitio el maestro en Ciencias Manuel Rodríguez y el Dr. Oliverio Welsh, dermatólogo egresado de la Universidad de Michigan, recibieron su preparación micológica.

En 1974, el Dr. Welsh acordó con el Dr. Rodríguez el desarrollo de un laboratorio de Micología que se realizaría en el Departamento de Microbiología. El laboratorio se construyó en el espacio de un salón para las clases de Microbiología, localizado en el segundo piso del ala poniente del Departamento de Microbiología. La adaptación de este espacio se realizó tomando en consideración las recomendaciones del Dr. Antonio González Ochoa, el Dr. Pedro Lavalle y la QCB Amanda Trujillo. El presupuesto para

realizar el laboratorio se obtuvo de un remanente de un donativo que la Fundación Kellogg había otorgado a la Subdirección de Posgrado, entonces dirigida por el jefe del departamento de Patología, el Dr. Sergio de la Garza.

El laboratorio inició sus funciones en septiembre de 1974, dirigido por el Dr. Oliverio Welsh, con un pasante de la carrera de QCB, Alejandro Garza Osuna, primer lugar de su generación. En los primeros cinco años, en el laboratorio se realizaron todos los cultivos, microcultivos y otros estudios de infecciones micóticas superficiales, subcutáneas y sistémicas, así como la preparación de antígeno de Mitsuda. En 1980 se iniciaron estudios *in vitro* con azoles en *Candida albicans*. En esa década se incorporó al laboratorio el QCB Lucio Vera Cabrera, primer lugar de su generación y con interés en la investigación, quien colaboró adscrito al laboratorio. El Dr. Vera terminó el doctorado en Ciencias en Microbiología en la UANL en 1990, con su tesis titulada "Antígenos inmunodominantes de *Nocardia brasiliensis*". En 1994 terminó un posdoctorado en el *National Reference Centre for Tuberculosis* en Ottawa, Canadá. Su director de tesis doctoral fue el Dr. C Mario César Salinas Carmona y el codirector, el Dr. Med. Oliverio Welsh. El Dr. Salinas obtuvo su posgrado en Medicina Interna en el Hospital Salvador Zubirán, el doctorado en Ciencias en Inmunología del Instituto Politécnico Nacional y un posdoctorado en los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, Maryland. El Dr. Salinas contribuyó al desarrollo de la línea de investigación inmunológica acerca de infecciones intracelulares con insistencia en la fisiopatogenia de *Nocardia brasiliensis*, acerca de este tema publicó numerosos artículos en revistas arbitradas con factor de impacto.¹⁻¹⁹

El Dr. Welsh estructuró la micoteca de dermatofitos, cándidas, eumicetos y actinomicetos, así como otros hongos patógenos y no patógenos para estudios posteriores. También inició los cursos teórico-prácticos de Micología bianua-

REDERMIC R UV

les en la Facultad de Medicina para el personal que laboraba en los laboratorios de la ciudad de Monterrey. En 1991, durante su jefatura en el servicio de Dermatología, el Laboratorio de Micología del Departamento de Microbiología fue reestructurado y ocupó la jefatura del laboratorio la Dra. en Ciencias Gloria María González González, actual jefa del Departamento de Microbiología, quien continuó los estudios de investigación en el área de la Micología a nivel morfológico con insistencia en estudios moleculares y de sensibilidad a antifúngicos.

En 1997, el Dr. Welsh ideó el desarrollo del Laboratorio Interdisciplinario para Investigación Dermatológica en el segundo piso del antiguo edificio de Enfermería de la Facultad de Medicina de la UANL, actualmente el edificio Rodrigo Barragán Villarreal, con el propósito de desarrollar investigación de punta acerca de la fisiopatogenia y terapéutica de los actinomicetomas y otras enfermedades intracelulares. El laboratorio se inauguró el 12 de julio de 1998 (Figura 1) y desde entonces se han realizado en él numerosas tesis de maestría y doctorado que

se han publicado en revistas internacionales de alto prestigio.²⁰⁻⁴⁴

Durante el periodo en el que el Dr. Welsh fungió como titular de la Subdirección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL (1979-1986), inició y reglamentó el Programa de Doctorados: doctorado en Medicina, cinco doctorados en Ciencias y 42 especialidades y subespecialidades, en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Asimismo, desarrolló una Secretaría de Investigación para apoyar los proyectos elaborados por los profesores y estudiantes de posgrado de la Facultad. Esto impulsó el desarrollo de la investigación y permitió que se mostraran avances de sus investigaciones en un foro denominado: "Encuentro Regional de Investigación", que desde 1980 se organiza, la mayor parte de las veces bianualmente, para la divulgación de la investigación científica en el área biomédica.

Desde el inicio del Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica se determinaron las líneas de investigación del servicio de Dermatología. Éstas incluyeron: infecciones intracelulares con insistencia en actinomicetomas aerobios (actinomicetomas), tuberculosis cutánea, lepra, infecciones por hongos y terapéutica dermatológica.

En enero de 2004, al terminar el Dr. Welsh su gestión como jefe del servicio de Dermatología, el Dr. Lucio Vera Cabrera fue nombrado director del Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica, quien continuó con la producción científica en las líneas descritas.⁴⁰⁻⁴⁴ Desde esa fecha, y bajo la gestión del Dr. Jorge Ocampo Candiani como jefe del servicio de Dermatología, el Laboratorio continúa su progreso y está por concluir un proceso de expansión de 100% en el área física y en el equipamiento, que será terminado en el segundo semestre de 2016. En él se incorporarán los adelantos tec-



Figura 1. Inauguración del Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica en julio de 1998.



nológicos para innovar el estudio del genoma de los actinomicetos, micobacterias y hongos; además, permitirá ahondar en la fisiopatogenia y evaluación de nuevos tratamientos en esta línea de investigación. Además del personal inicial del laboratorio en 1998, la Maestra QFB Wendy Escalante y la QFB Adriana Pizaña, se han incorporado nuevos elementos, como la Dr. C. QFB María del Carmen Molina, profesora del servicio de Dermatología, la QFB Anabel Gallardo Rocha y otros más (Figura 2).

Todo lo anterior ha sido posible gracias a la colaboración estrecha entre los departamentos del área básica de la Facultad de Medicina, las jefaturas del servicio de Dermatología, los profesores de Dermatología, las autoridades de la Facultad, los estudiantes de investigación de pre y posgrado y el personal de apoyo y administrativo.

Los antecedentes históricos descritos ofrecen una secuencia de los eventos que originaron

el desarrollo de la Micología y la investigación dermatológica en la Facultad de Medicina de la UANL. El siglo XXI nos reta a mejorar lo hecho en el pasado y a aprovechar la oportunidad de tomar nuevos retos con el propósito de avanzar en el conocimiento en esta apasionante área de la Microbiología y la Dermatología. Esto podrá aportar nuevas alternativas en el origen, diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades micóticas y micobacterianas para beneficio de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Lira RM, Flores AY, Carmona MC, Stern AO. Experimental granulomatous pulmonary nocardiosis in BALB/C Mice. *PLoS One* 2016;11:e0157475.
2. Welsh O, Al-Abdely HM, Salinas-Carmona MC, Fahal AH. Mycetoma medical therapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3218.
3. Meester I, Rosas-Taraco AG, Salinas-Carmona MC. *Nocardia brasiliensis* induces formation of foamy macrophages and dendritic cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2014;9:6.
4. Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC. Current treatment for *Nocardia* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2387-2398.
5. Meester I, Rosas-Taraco AG, Salinas-Carmona MC. Retnla down-regulation and IL-13-rich environment correlate with inflammation severity in experimental actinomycetoma by *Nocardia brasiliensis*. *Pathog Dis* 2013;67:214-220.
6. Trevino-Villarreal JH, Vera-Cabrera L, Valero-Guillén PL, Salinas-Carmona MC. *Nocardia brasiliensis* cell wall lipids modulate macrophage and dendritic responses that favor development of experimental actinomycetoma in BALB/c mice. *Infect Immun* 2012;80:3587-3601.
7. Salinas-Carmona MC, Rosas-Taraco AG, Welsh O. Systemic increased immune response to *Nocardia brasiliensis* co-exists with local immunosuppressive microenvironment. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2012;102:473-480.
8. Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona MC, Waksman N, Messeguer-Pérez J, et al. Host defenses in subcutaneous mycoses. *Clin Dermatol* 2012;30:382-388.
9. Rosas-Taraco AG, Perez-Liñan AR, Bocanegra-Ibarias P, Perez-Rivera LI, Salinas-Carmona MC. *Nocardia brasiliensis* induces an immunosuppressive microenvironment that favors chronic infection in BALB/c mice. *Infect Immun* 2012;80:2493-2499.
10. Salinas-Carmona MC, Rocha-Pizaña MR. Construction of a *Nocardia brasiliensis* fluorescent plasmid to study actinomycetoma pathogenicity. *Plasmid* 2011;65:25-31.



Figura 2. Personal del Laboratorio Interdisciplinario de Investigación Dermatológica. **A.** Dr. C QCB Lucio Vera Cabrera con el personal del laboratorio. **B.** Dra. C QFB María del Carmen Molina. **C.** QFB Anabel Gallardo Rocha. **D.** Dra. Cecilia García, residente de cuarto año de nuestro servicio, analizando laminillas como parte de su tesis.

REDERMIC R UV

11. Gonzalez-Suárez ML, Salinas-Carmona MC, Pérez-Rivera I. IgM but not IgG monoclonal anti-*Nocardia brasiliensis* antibodies confer protection against experimental actinomycetoma in BALB/c mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;57:17-24.
12. Licón-Trillo A, Castro-Corona MA, Salinas-Carmona M. Immunogenicity and biophysical properties of a *Nocardia brasiliensis* protease involved in pathogenesis of mycetoma. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2003;37:37-44.
13. Vera-Cabrera L, Johnson W, Welsh O, Resendiz-Uresti F, Salinas-Carmona M. Distribution of a *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordonia*, and *Rhodococcus*. *J Clin Microbiol* 1999;37:1971-1976.
14. Salinas-Carmona M, Torres-López E, Ramos A, Licon-Trillo A, González-Spencer D. Immune response to *Nocardia brasiliensis* antigens in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c mice. *Infect Immun* 1999;67:2428-2432.
15. Salinas-Carmona M, Castro-Corona M, Sepúlveda-Saavedra J, Pérez L. Monoclonal antibodies to P24 and P61 immunodominant antigens from *Nocardia brasiliensis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:133-137.
16. Salinas-Carmona M, Torres-López E. Role of passive humoral immunity in experimental mycetoma by *Nocardia brasiliensis*. *Ann N Y Acad Sci* 1996;25:263-265.
17. Salinas-Carmona M, Welsh O, Casillas S. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. *J Clin Microbiol* 1993;31:2901-2906.
18. Vera-Cabrera L, Salinas-Carmona M, Welsh O, Rodríguez M. Isolation and purification of two immunodominant antigens from *Nocardia brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 1992;30:1183-1188.
19. Salinas-Carmona MC, Vera L, Welsh O, Rodríguez M. Antibody response to *Nocardia brasiliensis* antigens in man. *Zentralbl Bakteriol* 1992;276:390-397.
20. Zijlstra EE, van de Sande WW, Welsh O, Mahgoub ES, et al. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis* 2016;16:100-112.
21. Welsh O, Vera-Cabrera L. Red face and fungi infection. *Clin Dermatol* 2014;32:734-738.
22. Molina-Torres CA, Barba-Marines A, Valles-Guerra O, Ocampo-Candiani J, et al. Intracellular activity of tedizolid phosphate and ACH-702 versus mycobacterium tuberculosis infected macrophages. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:13.
23. Wendy WJ, van de Sande, Maghoub ES, Fahal AH, et al. The mycetoma knowledge gap: identification of research priorities. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:2667.
24. Vera-Cabrera L, Ortiz-Lopez R, Elizondo-Gonzalez R, Perez-Maya AA, Ocampo-Candiani J. Complete genome sequence of *Nocardia brasiliensis* HJEG-1. *J Bacteriol* 2012;194:2761-2762.
25. Almaguer-Chávez JA, Welsh O, Lozano-Garza HG, Said-Fernández S, et al. Decrease of virulence for BALB/c mice produced by continuous subculturing of *Nocardia brasiliensis*. *BMC Infect Dis* 2011;11:290.
26. Espinoza-Gonzalez N, Welsh O, Ocampo-Candiani J, Said-Fernandez S, et al. Evaluation of the combined therapy of DA-7218, a new oxazolidinone, and trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of experimental actinomycetoma by *Nocardia brasiliensis*. *Current Drug Delivery* 2010;7:225-229.
27. Vera-Cabrera L, Campos-Rivera MP, Escalante-Fuentes WG, Pucci MJ, et al. *In vitro* activity of ACH-702, a new isothiazoloquinolone, against *Nocardia brasiliensis* compared with econazole and the carbapenems imipenem and meropenem alone or in combination with clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2191-2193.
28. Vera-Cabrera L, Espinoza-Gonzalez NA, Welsh O, Ocampo-Candiani J, Castro-Garza J. Activity of novel oxazolidinones against *Nocardia brasiliensis* growing within THP-1 macrophages. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1013-1017.
29. Chacon-Moreno BE, Welsh O, Cavazos-Rocha N, Salazar-Cavazos MD, et al. Efficacy of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Nocardia brasiliensis* *in vitro* and in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;53:295-297.
30. Vera-Cabrera L, Daw-Garza A, Said-Fernández S, Lozano-Garza HG, et al. Therapeutic effect of a novel oxazolidinone, DA-7867, in BALB/c mice infected with *Nocardia brasiliensis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:289.
31. Daw-Garza A, Welsh O, Said-Fernandez S, Lozano-Garza HG, et al. *In vivo* therapeutic effect of gatifloxacin on BALB/c mice infected with *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1549-1550.
32. Espinoza-González NA, Welsh O, Torres NW, Cavazos-Rocha N, et al. Efficacy of DA-7218, a new oxazolidinone prodrug, in the treatment of experimental actinomycetoma produced by *Nocardia brasiliensis*. *Molecules* 2008;13:31-40.
33. Cavazos-Rocha N, Vera-Cabrera L, Welsh-Lozano O, Waksman-De-Torres N, Salazar-Cavazos MD. Simultaneous determination and validation of antimicrobials in plasma and tissue of actinomycetoma by high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43:1775-1781.
34. Vera-Cabrera L, Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Ocampo-Candiani J, et al. *In vitro* activities of the novel oxazolidinones DA-7867 and DA-7157 against rapidly and slowly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4027-4029.
35. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Rendon A, Ocampo-Candiani J, et al. *In vitro* activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2006;50:3170-3172.
36. Vera-Cabrera L, Ochoa-Felix EY, Gonzalez G, Tijerina R, et al. *In vitro* activities of new quinolones and oxazolidinones



- against *Actinomadura madurae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1037-1039.
37. Gomez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, Lozano-Garza G, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:832-837.
 38. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Choi SH, Welsh O. *In vitro* activities of new antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:602-604.
 39. Vera-Cabrera L, Gomez-Flores A, Escalante-Fuentes WG, Welsh O. *In vitro* activity of PNU-100766 (Linezolid), a new oxazolidinone antimicrobial, against *Nocardia brasiliensis*. Antimicrob Agents Chemotherapy 2001;45:3629-3630.
 40. Welsh O, Gómez M, Mancias C, Ibarra-Leal S, Millikan LE. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. Int J Dermatol 1999;38:931-933.
 41. Gonzalez-Carrillo C, Millan-Sauceda C, Lozano-Garza HG, Ortiz-Lopez R, et al. Genomic changes associated with the loss of *Nocardia brasiliensis* virulence in mice after 200 *in vitro* passages. Infect Immun 2016;84:2595-2606.
 42. González-Martínez NA, Lozano-Garza HG, Castro-Garza J, Osio-Cortez AD, et al. *In vivo* activity of the benzothiazinones PBTZ169 and BTZ043 against *Nocardia brasiliensis*. PLoS Negl Trop Dis 2015;9:4022.
 43. Vera-Cabrera L, Escalante-Fuentes W, Ocampo-Garza SS, Ocampo-Candiani J, et al. *Mycobacterium lepromatosis* infections in Nuevo León, Mexico. J Clin Microbiol 2015;53:1945-1946.
 44. Vera-Cabrera L, Ortiz-López R, Elizondo-González R, Campos-Rivera MP, et al. Draft genome sequence of *Actinomadura madurae* LIID-AJ290, isolated from a human mycetoma case. Genome Announc 2014;2:201-214.