



Mecanismos de resistencia a antifúngicos y nuevos antifúngicos en desarrollo

Beatriz Valencia Torres. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción y antecedentes

1,6M de personas fallecen por infecciones fúngicas invasoras (IFIS)

Principal grupo de riesgo

Pacientes inmunodeprimidos, que son infectados especialmente por tres géneros fúngicos:

Candida spp: Tercer agente microbiano aislado de hemocultivos en las UCI

A. fumigatus: En pacientes receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Cryptococcus spp: Está en incremento en pacientes con SIDA

Causas principales

❑ Poca clase de antifúngicos disponibles:

Azoles
Inhibe síntesis ergosterol

Equinocandinas
Inhibe síntesis de pared

Polienos
Alteran la membrana plasmática

Pirimidinas (5-FU)
Formación de ARN aberrante

❑ Uso precoz y generalizado de dichos antifúngicos

Efecto

aparición **de cepas resistentes** a terapia de primera línea: azoles y equinocandinas

Objetivos

- ❖ Hacer una revisión bibliográfica detallada de los mecanismos moleculares actuales de resistencia a azoles y equinocandinas que presentan varios géneros de hongos (*Candida* spp, *Cryptococcus* spp y *A. fumigatus*).
- ❖ Recoger los nuevos antifúngicos en desarrollo para combatir los mecanismos de resistencia ya mencionados.

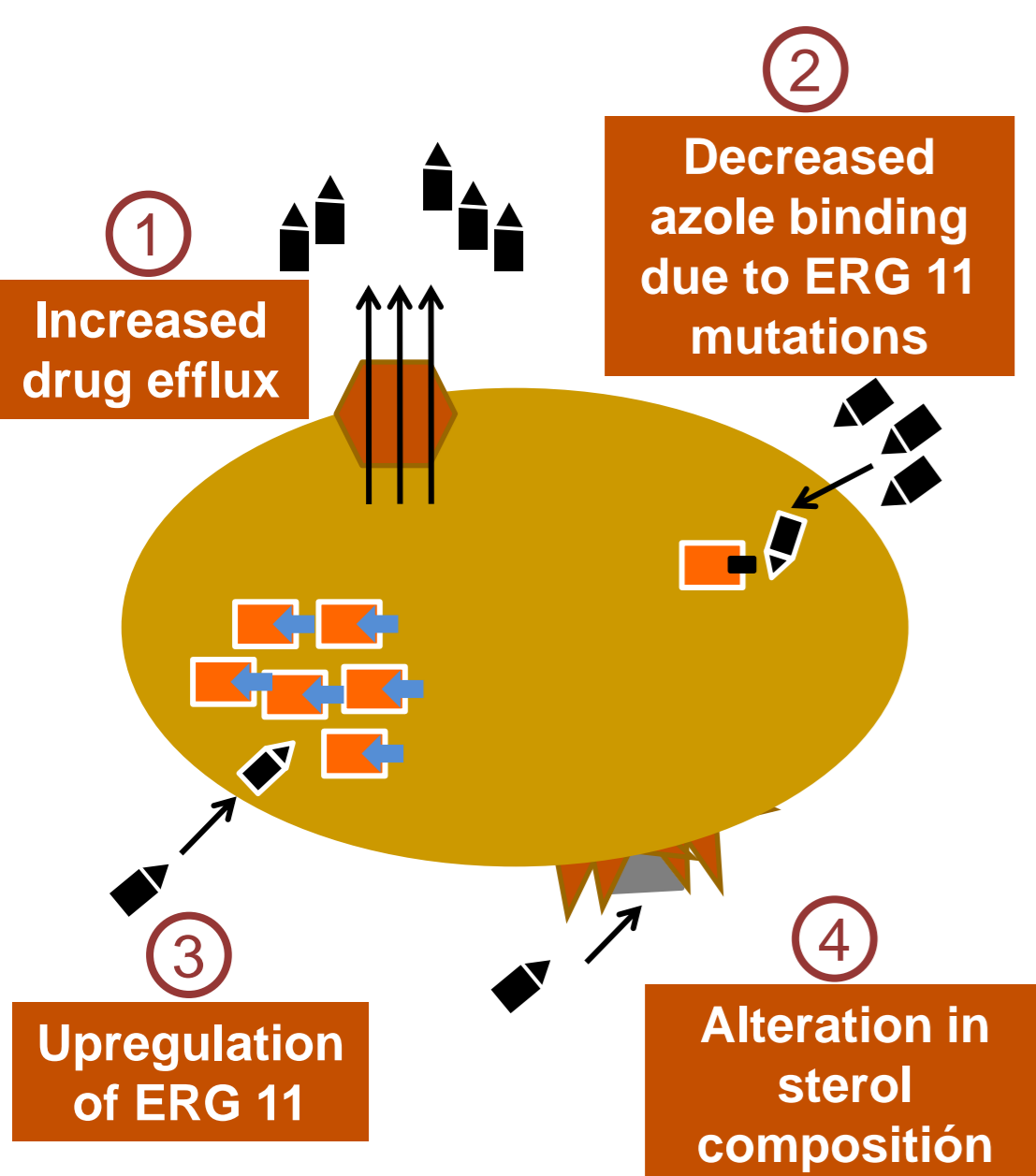
Material y métodos

Revisión bibliográfica de artículos de actualidad obtenidos a partir de bases de datos (Pubmed)

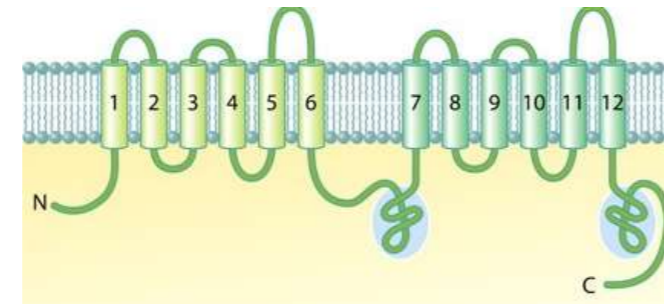
Resultados y Discusión

Mecanismos moleculares de Resistencia azoles

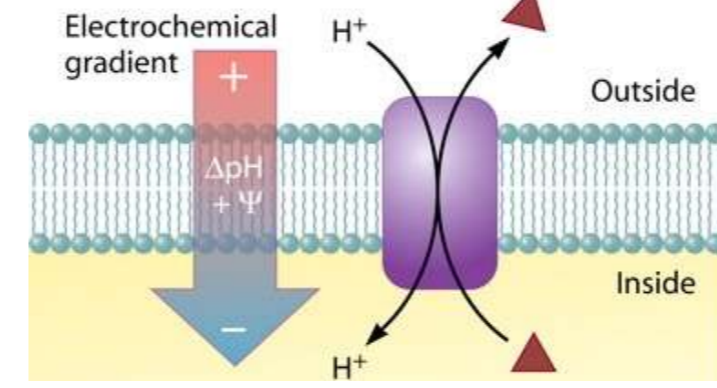
1 Activación de Bombas de eflujo
Disminuye concentración de fármaco
Dos familias:



Superfamilia del cassette de unión al ATP (ABC) >> Genes CDR que producen resistencia a todos los azoles. Topología [(NBD-TMD₆)₂]



Superfamilia del facilitador principal (MFS) >> Genes MDR, que media solo resistencia a FLZ*



Especie	Tipo de Bomba	Gen que la codifica y se sobreexpresa	Mutación culpable de la sobreexpresión del gen
<i>C.albicans</i>	ATP	<i>CDR1</i> Y <i>CDR2</i> (resistencia a todos los azoles)	Mutación GOF en el factor de transcripción Tac1p
	MFS	<i>MDR1</i> (<i>BENR</i>) (resistencia a FLZ*) y <i>FLU</i>	Mutación de GOF en Mir1p, Cap1p (en condiciones de estrés oxidativo) y Mcm1p
<i>C.glabrata</i>	ATP	<i>CgCDR1</i> , <i>CgCDR2</i> y <i>CgSNQ2</i> (resistencia FLZ* y VCZ*)	Mutación en el factor de transcripción Pdr1p
	MFS	<i>CgFLR1</i>	No demostrado
<i>C.dublinensis</i> y <i>C.tropicalis</i>	MFS	<i>MDR1</i>	No demostrado
<i>A.fumigatus</i>	ATP	<i>CDR1B</i> (↑ resistencia a ITZ*)	Tras el tratamiento de VVZ*
<i>C.neoformans</i>	ATP	<i>AFR1</i> (resistencia a FLZ*) y <i>AFR2</i> (a todos los azoles)	No demostrado

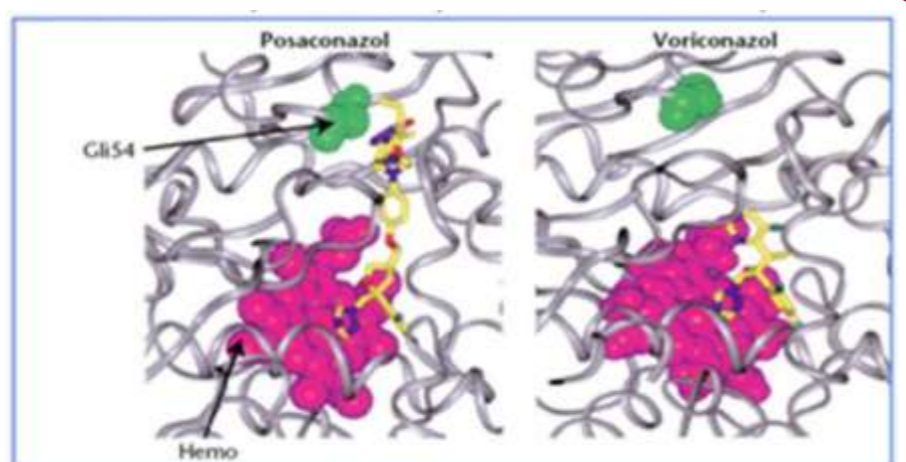
2 Mutación de la enzima diana (Cyp51Ap)

Modificación en secuencia de aminoácidos de *ERG11* provoca cambios en la estructura de la enzima

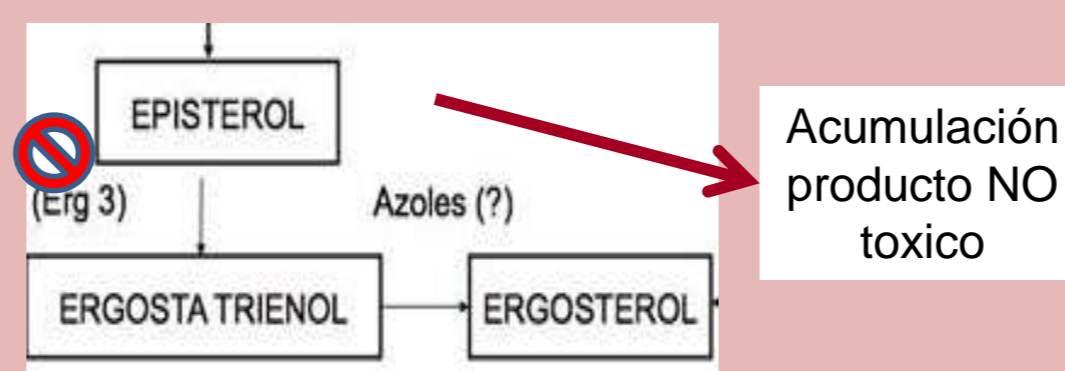
3 Sobreexpresión enzima diana por dos mecanismos:

- Amplificación *ERG 11*
- Mutación en el gen que codifica el factor de transcripción de Zn (Upc2p) (demostrado solo en *C. albicans*)

Principal mecanismo de resistencia en A. fumigatus: HS en Gly54Trp → resistencia a ITZ*, PSZ* no VCZ* → posición y naturaleza de la alteración dentro de la estructura proteica (Cyp51Ap) determinan el patrón de resistencia cruzada de azol

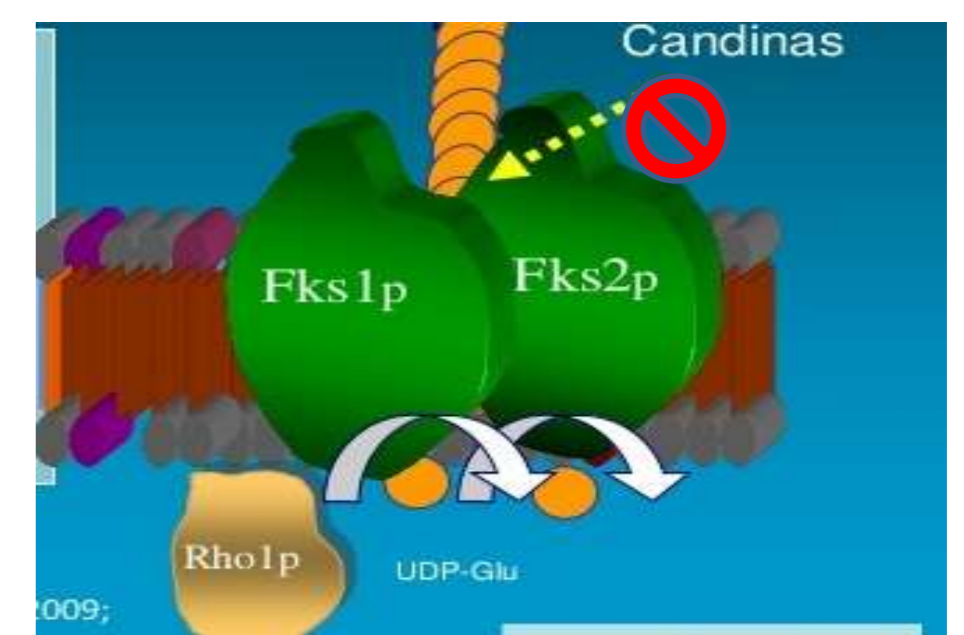


4 Alteración de ruta de la biosíntesis del ergosterol
Inactivación de la enzima **esterol Δ5,6-desaturasa (Erg3p)**



*FLZ: Fluconazol
*ITZ: Itraconazol
*VCZ: Voriconazol

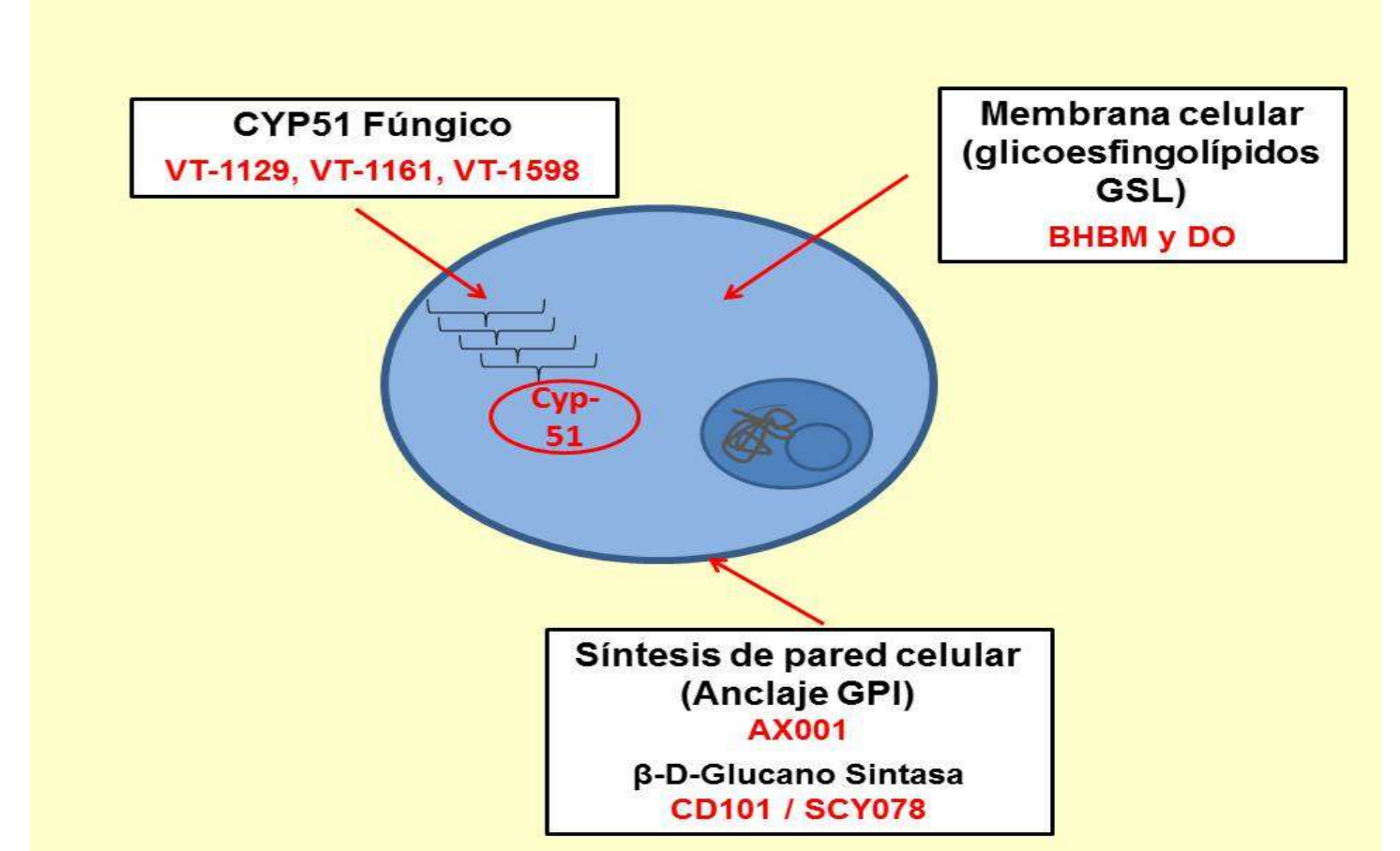
Mecanismo molecular de resistencia a equinocandinas



Alteración de subunidades de glucan sintasa por mutación en HS1 y HS2 (*hot spots*) de los genes *FKS1* y *FKS2*

- *C. albicans*
- *C. glabrata*

Antifúngicos en desarrollo



AX001: potente actividad en candidiasis invasora resistente a azoles y equinocandinas

CD101 y **SCY078:** nuevas equinocandinas de administración oral. Actividad in vitro contra *C. auris*

VT129, **VT1161** y **VT 1598:** Actividades in vitro contra *Candida* spp y *Cryptococcus* spp resistentes a FLZ*

Conclusiones

- ❑ La sobreexpresión de bombas de tipo ATP tienen especial importancia en las especies *C. albicans* y *A. fumigatus*, los transportadores MFS aparecen más en las especies *C. dubliniensis* y *C. tropicalis* y sólo producen resistencia a fluconazol.
- ❑ La mutación de la enzima lanosterol-14- α -desmetilasa (Cyp51Ap) podría considerarse el principal mecanismo de resistencia de *A. fumigatus*, debido a un cambio del aminoácido Gly54 por triptófano que ocasiona una alteración en la unión del grupo hemo de Cyp51Ap a los azoles.
- ❑ La alteración de la ruta de la biosíntesis del ergosterol por la inactivación de la enzima estero Δ 5,6-desaturasa (Erg3p) está asociada a resistencias de bajo nivel.
- ❑ Las equinocandinas se encuentran entre las clases más nuevas de antifúngicos, sin embargo cada vez hay más especies resistentes a ellas, cómo *C. albicans* y *C. glabrata* que sufren alteraciones de la glucan sintasa.
- ❑ La investigación por la comunidad científica de nuevas estrategias para combatir la resistencia de estos hongos se resume principalmente en: la interrupción de la maduración de las proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) en la pared; disminución de los glicoesfingolípidos (GSL) de membrana; e inhibición específica del Cyp51p fúngico.

BIBLIOGRAFÍA

- Campoy, S., Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical Pharmacology*, 133, 86-96.
- Scorzoni, L., de Paula e Silva, A., Marcos, C., Assato P.A. (2017). Antifungal Therapy: New Advances in the Understanding and Treatment of Mycosis.
- Fuentefria, A., Pippi, B., Dalla Lana, D., Donato, K. and Andrade, S. (2018). Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Applied microbiology*, 66, 12-13.
- Sanglard, D. (2016). Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens. *Front. Med. (Lausanne)*, 3, 11.
- McCarthy, M.W., Kontoyiannis, D.P., Cornely, O.A., Perfect, J-R. and Walsh, T.J. (2017). Novel Agents and Drug Targets to Meet the Challenges of Resistant Fungi. *The Journal of Infectious Diseases*, 216, (3), 474-483.