

## Artículo de revisión

# La pared celular de hongos patógenos: su importancia en la supervivencia del hongo y el establecimiento de las infecciones fúngicas

Gustavo A. Niño-Vega\*

*Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.*

Recibido 15 de mayo de 2021; aceptado 15 de julio de 2021

**Resumen:** La pared celular fúngica se compone de una red de polisacáridos y glucoproteínas en constante modificación en su composición y arquitectura durante el crecimiento, cambios morfológicos e interacciones hongo-hospedero, lo que le da plasticidad y dinamismo. Estas modificaciones constantes permiten la expansión y división de levaduras, así como formación de septos, ramificación de hifas y germinación de esporas en hongos filamentosos. En hongos patógenos de humanos, la pared celular es la primera interfase de contacto en la interacción hongo-hospedero, que definirá a través de diferentes mecanismos, si la micosis se desarrolla o no. La importancia de la pared celular para la supervivencia de la célula fúngica, así como el hecho de que los componentes estructurales de la misma requeridos para la integridad del hongo no se encuentran presentes en el hospedero humano, hacen de sus mecanismos de síntesis y remodelación el foco de estudios en busca de tratamientos antifúngicos más específicos y efectivos. En este trabajo, revisaremos aspectos generales de la importancia de este organelo para la supervivencia de hongos patógenos una vez que ingresan al hospedero, así como algunas estrategias relacionadas con cambios en su estructura, que permiten al patógeno burlar el sistema inmune y finalmente establecer la infección.

**Palabras clave:** pared celular fúngica; síntesis y remodelación; evasión del sistema inmune.

## The cell wall of pathogenic fungi: its importance in the fungal survival and its role in the fungal infection

**Abstract:** The fungal cell wall is a network of polysaccharides and glycoproteins that have plasticity and dynamism, in a constant modification of composition and architecture during growth, morphological changes, and host-fungus interactions. This allows cell expansion and division in yeast-like cells, as well as septum formation, hyphal branching, and spore germination in filamentous fungi. In human pathogenic fungi, the cell wall is the first cellular structure participating in the fungus-host interaction and could define, through different mechanisms, whether a mycosis is developed or not. The importance of the cell wall for the survival of the fungal cell, and the fact that most of the structural components required for the integrity of the fungal cell are not present in the human host, have made the mechanisms of synthesis and remodeling of this fungal structure the focus of research in pursuit of more specific and effective antifungal treatments. Here, we review general aspects of its importance for the survival of pathogenic fungus upon entrance into the host, as well as some of the survival mechanisms related to overcoming the host's immune system, and ultimately developing the infection.

**Keywords:** fungal cell wall; synthesis and remodeling; immune evasion.

\* Correspondencia:  
E-mail: gustavo.nino@ugto.mx

### Introducción

La pared celular fúngica es una estructura plástica y dinámica, esencial para la viabilidad, morfogénesis y patogénesis del hongo. Su capacidad de cambio constante en composición y arreglo de sus componentes estructurales, en respuesta a modificaciones en las condiciones del medio ambiente al que se expone la célula fúngica, le

permite al organismo enfrentarse y adaptarse rápidamente a condiciones de estrés, resultando en su supervivencia [1]. Esta capacidad de adaptación y variaciones estructurales en su pared celular le permite al organismo drásticos cambios en su ecología permitiéndole su paso desde una forma de vida saprófita a una parasítica. Sin embargo, durante ese proceso de adaptación a condiciones ambientales, la célula fúngica conserva componentes estructurales

básicos presentes de manera constante en la mayoría de los miembros del reino Fungi, mientras que otros de sus componentes poseen evolución divergente, presentándose como moléculas especie-específicas [1].

Su arreglo como estructura más externa de la célula fúngica, hace de la pared celular la interfase de intercambio entre el hongo y su espacio extracelular y, por tanto, no solo actúa como una estructura que protege a la célula, también interactúa con el hospedero durante los estadios iniciales de la infección y su desarrollo posterior [2]. Esta interacción inicial ocurre a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados al patógeno (PAMPs) presentes en la superficie de la pared celular, usualmente compuesta de moléculas no sintetizadas en el hospedero, mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) presentes en la superficie de las células fagocíticas del sistema inmune [1,2], y puede disparar cambios estructurales en la pared que determinarán si el hongo sobrevive el encuentro con el sistema inmune del hospedero y se establece la infección.

### Estableciendo las bases de la pared

**Polisacáridos:** Los polisacáridos son los componentes más abundantes de la pared celular, alcanzando en algunas especies de hongos más del 90% de todos los componentes de pared, y formando la estructura de soporte sobre la que se afianzan proteínas, lípidos y otras moléculas superficiales, que en conjunto conforman una estructura fuerte y flexible que determina la interacción de la célula fúngica con el exterior [1,3]. En la mayoría de los hongos, los polisacáridos de pared se presentan en capas, sin embargo, no siempre dichas capas se muestran bien definidas, pues sus componentes se encuentran estrechamente interconectados por enlaces glicosídicos y en algunos casos es difícil determinar una interfaz entre las capas de la pared [4]. Los diferentes polisacáridos de pared se clasifican según sus propiedades de solubilidad durante la extracción, en polisacáridos alcali-insolubles y alcali-solubles [4].

Los polisacáridos alcali-insolubles presentan características estructurales que dan fortaleza a la pared y se encuentran en la capa más interna de la pared celular, en contacto con el espacio periplásmico, presentándose como un esqueleto fibrilar compuesto principalmente de cadenas de  $\beta$ -(1,3)-glucano ramificado, interconectadas con microfibras de quitina a través de enlaces glicosídicos y formando complejos de microfibrillas. Los tipos de enlaces entre las cadenas de  $\beta$ -(1,3)-glucano y quitina sigue siendo materia de estudio en la mayoría de los hongos, siendo *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* las especies fúngicas más estudiadas al respecto [5–7]. En *S. cerevisiae*, el  $\beta$ -(1,3)-glucano se interconecta con las microfibras de quitina mediante enlaces  $\beta$ -(1,4), mientras que en *C. albicans* dicha conexión ocurre a través de cadenas cortas de  $\beta$ -(1,6)-glucano, interconectando al  $\beta$ -(1,3)-glucano y la quitina [7]. Por su parte, en *A. fumigatus* la quitina se une mediante enlaces  $\beta$ -(1,4) al  $\beta$ -(1,3)-glucano y a un  $\beta$ -glucano lineal con enlaces alternados  $\beta$ -(1,3)/(1,4) [6].

Las características físicas de esta capa interna fibrosa de polisacáridos insolubles dan a la pared celular su alta resistencia a la presión hidrostática que sobre ella ejerce el citoplasma celular, y la proporción  $\beta$ -(1,3)-glucano/quitina varía entre especies fúngicas e incluso con el morfotipo celular dentro de una misma especie (esporas, conidios, levaduras, micelio, etc.) [5].

Por el contrario, los polisacáridos solubles en álcali se arreglan en una matriz superficial amorfa, de composición química más heterogénea y variable dependiendo de la especie. En *C. albicans*, esta capa externa de la pared se compone de mananoproteínas altamente ramificadas, cuyas ramificaciones se unen a la cadena central de manano por enlaces  $\alpha$  y  $\beta$ . La mayor parte de las mananoproteínas de pared en *C. albicans* consisten en un centro de mananoproteínas *N*-glicosiladas, con un esqueleto lineal de  $\alpha$ -(1,6)-manano, con ramificaciones de cadenas cortas de mananos unidos por enlaces  $\alpha$ -(1,2) y  $\alpha$ -(1,3) a la cadena central [8].

En los hongos, las glicoproteínas *O*-glicosiladas consisten en cadenas cortas de  $\alpha$ -manano. Por su parte, en las hifas de *A. fumigatus*, las cadenas de manano se encuentran unidas directamente a la capa inferior de microfibrillas del complejo  $\beta$ -glucano/quitina, sin la intermediación de proteínas. Sin embargo, en este hongo la mayor parte de la capa externa de la pared celular está compuesta de galactosa amino galactano (GAG) y  $\alpha$ -(1,3)-glucano [6]. Éste último, se presenta en la capa de la pared celular de varias especies de hongos patógenos. En la pared celular de la levadura de *Cryptococcus neoformans* se encuentra anclando su cápsula externa, compuesta de glucuronoxilomanano (GXM) y galactoxilomanano (GalXM), a la capa fibrilar de la pared. Por otro lado, el  $\alpha$ -(1,3)-glucano es el principal componente de la capa amorfa externa de las paredes celulares de las levaduras de los hongos dimórficos *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides* spp., y *Blastomyces dermatitidis*, y tienen implicaciones en la virulencia de estos [1,9,10].

El arreglo en capas de la pared celular fúngica cumple importantes funciones en la interacción hongo-hospedero y en la supervivencia del hongo con la capa estructural compuesta de polisacáridos fibrilares hacia el interior, dando fortaleza a la pared celular y forma a la célula fúngica, así como a los polisacáridos hidrofóbicos amorfos en el exterior, cumpliendo un papel en la adhesión y protección de los componentes estructurales del medio externo [1].

**Proteínas de pared:** A diferencia de los polisacáridos, las proteínas representan una muy pequeña fracción de los componentes de la pared, sin embargo, tienen un papel fundamental durante la interacción hongo-hospedero, mediando en la adhesión y encubrimiento ante las células fagocíticas y en la protección de la célula contra amenazas medioambientales, así como en la remodelación de la pared durante el crecimiento, cambios morfológicos y adaptación ante cambios ambientales.

La habilidad de la célula fúngica de adherirse, y por ende colonizar a las células del hospedero, está mediada por proteínas de superficie de pared denominadas adhesinas.

Las adhesinas facilitan a la célula fúngica su unión a componentes de la matriz extracelular del hospedero tales como fibronectina, laminina, fibrinógeno, colágenos tipos I y IV, plasminógeno, así como a células epiteliales [1,11,12]. Las adhesinas mejor caracterizadas son la familia Als de *C. albicans* y la familia Epa de *C. glabrata* [1].

Otro grupo de proteínas de pared de importancia en la interacción hongo-hospedero son las hidrofobinas, una familia de proteínas hidrofóbicas que se auto ensamblan para formar estructuras parecidas a barras cortas que se organizan en manojos, y que se presentan principalmente en la superficie de la pared celular de hifas aéreas, esporas y conidios cumpliendo una función de protección de estas estructuras de enzimas, elementos oxidantes y fagocitosis, esto último al ser un compuesto inmunológicamente inerte [13,14].

Estas proteínas se caracterizan por ser muy pequeñas (menos de 200 aminoácidos), presentar alta hidrofobicidad, son secretadas y presentan baja homología en su estructura primaria, entre las diferentes hidrofobinas caracterizadas en diferentes especies fúngicas [1,13]. En hongos oportunistas como *A. fumigatus*, la presencia de una capa de hidrofobina compuesta por la proteína RodA sobre la superficie del conidio sin germinar, lo protege de macrófagos alveolares. Una vez que esta capa superficial de RodA se rompe durante la germinación del conidio, se exponen los componentes inmunógenos de la pared celular, como el GAG y  $\beta$ -(1,3) glucano, lo que inicia la respuesta del sistema inmune innato [14]. En este hongo, se ha identificado una segunda hidrofobina, RodB, sin embargo, esta no es esencial para la formación de la capa de hidrofobina presente en el conidio, pero sí para el mantenimiento de la estructura de su pared celular. Los conidios de mutantes  $\Delta rodA$  de *A. fumigatus* presentan una superficie granular debido a la falta de la capa de hidrofobinas, y son fácilmente fagocitados por macrófagos alveolares, mientras que la doble mutante  $\Delta rodA \Delta rodB$  presenta conidios con una superficie amorfa y fácil de romper [15].

La mayor parte de la síntesis de los componentes de la pared celular ocurre en el interior de la célula (glicosilación de glicoproteínas de pared) o la membrana citoplasmática, donde se ubican las quitina y glucano sintetas que sintetizan los polisacáridos de pared [1]. Sin embargo, los polisacáridos de reciente síntesis que se ubican en la pared, presentan inicialmente una estructura lineal o amorfa según su naturaleza, pero no permanecen sin cambios, los cuales continúan en la pared celular en procesos de síntesis, y estas modificaciones le permiten a la célula crecer, cambiar su morfología y, en fin, adaptarse a su entorno mediante transformación en la arquitectura de la pared [16,17].

Esta constante extensión, reticulación y modificación de la pared se da mediante la acción de transglucosidasas y glucosidasas presentes en la cara externa de la membrana citoplásmica o en la misma pared. Las primeras transglucosidasas se identificaron en *C. albicans* (PHP), *A. fumigatus* (GEL) y *S. cerevisiae* (GAS). Estas son proteínas de pared con ancla GPI, con actividad de endoglucanasa y

transglucosidas que rompen las cadenas lineales de  $\beta$ -(1,3) glucano de pared, y transfieren un extremo reductor de cadenas de nueva síntesis de  $\beta$ -(1,3) glucano al extremo no reductor de la molécula recién hidrolizada, lo que resulta en la elongación de las cadenas de  $\beta$ -(1,3) glucano [16,17].

En *S. cerevisiae*, Crh1 y Crh2 están involucradas en la unión de quitina al  $\beta$ -(1,6) glucano de pared [18–20]. Por otra parte, en *S. cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*, las quitinasas y endoglucanasas participan en los procesos de citocinesis [21,22]. En el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, una endoglucanasa secretada, Eng1, interviene en la remodelación de su pared celular, recortando las cadenas de  $\beta$ -(1,3) glucano (altamente inmunógena) que sobresalen de la capa de  $\alpha$ -(1,3) glucano externa (inmunológicamente inerte), lo que evita el reconocimiento del hongo por el sistema inmune del hospedero [23].

**Melaninas:** Las melaninas se encuentran presentes en la mayoría de los hongos, encontrándose en casi todos los hongos patógenos. Son pigmentos hidrofóbicos de alto peso molecular, cargados negativamente y muy estables. No tienen una estructura única, y se clasifican como melaninas por sus características comunes. Se producen por la polimerización oxidativa de compuestos fenólicos y/o indólicos [24]. En los hongos, se presentan embebidas en su pared celular y en su superficie, donde contribuyen aumentando su fortaleza mecánica y reducen la susceptibilidad de la célula fúngica a degradación enzimática (posiblemente secuestrando las enzimas hidrolíticas e inactivándolas). Además, absorben un amplio rango del espectro electromagnético lo que previene daños fotoinducidos a la célula fúngica, aumentando su resistencia a luz ultravioleta [24]. En los hongos, son dos los tipos de melaninas identificadas, las 1,8-dihidroxi-naftaleno (DHN) melaninas, sintetizadas a partir de acetyl-coenzima A (CoA), y las eumelanina (3,4-dihidroxyfenilalanina [DOPA]-melanina), sintetizadas a partir de L-DOPA a través de la lacasa (polifenol oxidasa). Las DHN-melaninas se han reportado en hongos oportunistas de los géneros *Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Wangiella*, y en los conidios de *A. fumigatus* y *A. niger*, mientras que las eumelaninas han sido reportadas en *C. albicans*, *Coccidioides posadasii*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis* y *Sporothrix schenckii* [24–26].

### Percibiendo al invasor: Reconocimiento inmune

Durante el establecimiento de la infección, el primer encuentro de la célula fúngica con el sistema inmune de mamíferos es con las células fagocíticas del sistema inmune innato, las cuales son muy eficientes en el reconocimiento de los componentes de la pared celular fúngica, siendo los polisacáridos de pared los principales PAMPs reconocidos por las células fagocíticas del sistema inmune [5]. De hecho, casi todos los polisacáridos presentes en las paredes celulares de hongos patógenos cuentan con sus respectivos PRRs de reconocimiento en la superficie de las células fagocíticas del sistema inmune, y estimulan una respuesta inmune

[5]. Entre ellos, todos los previamente mencionados: *O*- y *N*-mananos, galactomananos, galactosaminogalactanos, glucuronoxilomananos, galactoxilomananos,  $\beta$ -glucanos y quitina, pero también componentes presentes en la superficie celular tales como melanina y proteínas de pared celular [5]. Sin embargo, los hongos han desarrollado estrategias para escapar a este reconocimiento del sistema inmune, los cuales se revisaran más adelante.

Uno de los componentes de la pared celular más altamente inmunógeno es el  $\beta$ -(1,3)-glucano, y a diferencia de los otros componentes de la pared celular que cuentan con varios PRRs de reconocimiento, el  $\beta$ -(1,3)-glucano cuenta con un único PRR presente en la superficie de las células fagocíticas del sistema inmune, la Dectina-1 [27]. Esta especificidad de reconocimiento, y la importancia de este polisacárido en el mantenimiento de la estructura de la pared celular fúngica, hace entender el importante papel que juega el  $\beta$ -(1,3)-glucano de la pared en la supervivencia del hongo. Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la Dectina-1 media una variedad de respuestas celulares antifúngicas: fagocitosis, estallido respiratorio y producción de citoquinas, lo que contribuye a una fuerte respuesta inflamatoria, y en conjunto con los receptores tipo Toll, principalmente el receptor tipo 2 (TLR2) [28], contribuye al reconocimiento de otros polisacáridos presentes en la capa más externa de la pared, como el GXM,  $\alpha$ -(1,4)-glucanos y fosfolipomananos, dependiendo de la especie invasora [29]. Así, la Dectina-1 puede reconocer cualquier especie fúngica invasora que contenga  $\beta$ -(1,3)-glucano en su pared, y junto a otros PAMs que reconozcan otros polisacáridos de pared, el sistema inmune trabajará en el reconocimiento y erradicación del agente invasor.

Por su parte la quitina, el otro componente de importancia en el mantenimiento de la estructura de la pared celular, interactúa con diferentes PRRs. *In vitro*, se ha determinado que, dependiendo del tamaño de la partícula de quitina, la respuesta e interacción con el sistema inmune puede variar. Fragmentos de quitina grandes (entre 70 y 100  $\mu$ m de diámetro) y muy pequeños (< 2  $\mu$ m) no son reconocidos por el sistema inmune, mientras que partículas de quitina de tamaños intermedios, en el rango de 40 a 70  $\mu$ m de diámetro disparan la producción de TNF e IL-17, induciendo una respuesta proinflamatoria, mientras fragmentos en el rango de 2 a 10  $\mu$ m inducen una respuesta antiinflamatoria [30] por unión a los receptores de manosa junto al dominio de oligomerización, por unión de nucleótidos que contienen la proteína 2 (NOD2) y el receptor tipo 9 (TLR9), lo que dispara la secreción de IL-10 [30]. Lo anterior explicaría la respuesta del sistema inmune ante la entrada del patógeno, en la que inicialmente se producirían partículas de quitina de tamaño intermedio debido a la inflamación y eliminación del hongo, pero una vez eliminado el agente invasor, las partículas de quitina restantes serían de tamaños más pequeños, lo que induciría una respuesta antiinflamatoria mediada por IL-10, disminuyendo la inflamación y reduciendo así el daño tisular.

*Evasión y establecimiento de la infección:* El sistema inmune de mamíferos es altamente eficiente en el reconocimiento y eliminación de agentes infecciosos, especialmente en la primera línea de defensa mediante el sistema inmune celular. En general, mientras el hospedero se encuentre saludable, el establecimiento de una infección fúngica es poco probable una vez establecida la respuesta antifúngica. Sin embargo, los hongos han evolucionado estableciendo mecanismos que les permiten escapar al sistema inmune, y establecer infección. En la presente revisión solo consideraremos aquellas estrategias de evasión relacionadas con la pared celular, para una revisión más profunda de otros mecanismos de evasión se recomienda revisar otras investigaciones [1,2].

*Evasión por recubrimiento de PAMPs y cambios en la superficie celular:* Durante el ingreso del hongo en el hospedero, las células fagocíticas entran en contacto con el agente invasor mediante sus PRRs, que reconocen los PAMPs presentes en el hongo y los receptores de opsoninas marcan al hongo para su opsonización [2]. Como se mencionó en la sección anterior, dos de los componentes más importantes para el mantenimiento de la estructura de la pared celular y la viabilidad de la célula fúngica, el  $\beta$ -1,3-glucano y la quitina, son los componentes más inmunógenos presentes en la misma [1]. Entre las estrategias que permiten al hongo sobrepasar esta primera barrera, para el establecimiento de la infección, se encuentra el encubrimiento de los componentes estructurales de la pared celular, con una capa protectora de componentes inertes o de menor importancia en el mantenimiento de la estructura de la pared celular, los cuales se presentan como componentes de la capa externa de la misma pared celular. En *C. albicans* y *C. glabrata*, el  $\beta$ -1,3-glucano se encuentra bajo una gruesa capa de manano, por lo que ambos hongos presentan baja reactividad a la Dectina-1 [31].

La perturbación de la integridad de la pared celular en mutantes de manosiltransferasas envueltas en la glicosilación de proteínas de pared en ambas especies, conduce a la perturbación de la arquitectura de la pared y la exposición del  $\beta$ -1,3-glucano, lo que dispara la activación de los macrófagos y la producción de citoquinas, reduciendo la virulencia de las cepas mutantes en comparación a la cepa control [31].

De manera similar, la presencia de  $\alpha$ -(1,3)-glucano, un polisacárido inmunológicamente inerte en la capa externa de la pared celular de *H. capsulatum*, evita el reconocimiento de los polisacáridos estructurales  $\beta$ -(1,3)-glucano y quitina de su capa más interna y el reconocimiento por la Dectina-1, presente en la superficie de las células fagocíticas del sistema inmune del hospedero [32]. La reducción de la síntesis del  $\alpha$ -(1,3)-glucano por silenciamiento del gen *AMY1*, envuelto en la síntesis del polisacárido, reduce el contenido de  $\alpha$ -(1,3)-glucano de pared, y en consecuencia la virulencia del hongo por exposición del  $\beta$ -(1,3)-glucano y su reconocimiento por macrófagos [10]. Además, la levadura de *H. capsulatum* secreta una endo- $\beta$ -(1,3)-glucanasa,

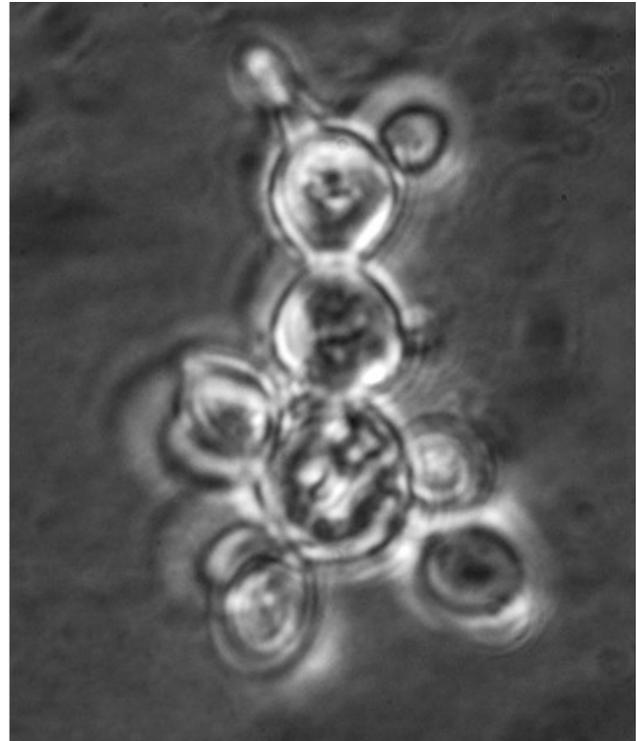
Eng1, la cual actúa recortando las cadenas de  $\beta$ -glucano expuestas sobre la superficie de la célula, lo que minimiza el reconocimiento del hongo por la Dectina-1 de los fagocitos y neutraliza la producción de citocinas proinflamatorias, aumentando la probabilidad de *H. capsulatum* de escapar de la detección por los macrófagos del hospedero [23].

Otra estrategia utilizada por los hongos para evadir el sistema inmune, es mediante el recubrimiento de las células con melaninas (ver sección de melaninas). Las melaninas se presentan en la superficie de la pared celular en *H. capsulatum*, *Coccidioides* spp., *P. brasiliensis*, *S. schenckii*, *F. pedrosoi*, *Aspergillus* spp., y *C. albicans*. En *C. neoformans* y *P. brasiliensis*, las células melanizadas presentan una mayor resistencia a la fagocitosis que las no melanizadas [9,25]. En *C. neoformans*, la resistencia a la fagocitosis se ha relacionado con cambios en la carga superficial de la célula, lo que contribuiría a la inhibición de la fagocitosis. Además, en *C. neoformans*, *Aspergillus* spp., *S. schenckii* y *F. pedrosoi*, se relaciona con una reducción significativa de la producción de óxido nítrico por los macrófagos, lo que disminuye la capacidad oxidativa de éstos sobre la célula fúngica [24].

**Incremento de volumen:** Otra estrategia utilizada por hongos patógenos, que les permite dificultar la acción del sistema inmune celular, es evadir la fagocitosis por aumento del volumen de la célula y por morfogénesis. El aumento de volumen celular es una estrategia utilizada por *C. neoformans* y *C. gattii*. El ingreso del hongo comienza por la inhalación de esporas o de la levadura desecada, las cuales alcanzan los pulmones e inician la infección pulmonar [33]. Una vez en los pulmones, en un período de hasta 24 h post infección, hasta un 20% de la población de las unidades infecciosas se transforman en células “Titán”, las cuales son células de levadura agigantadas debido a un engrosamiento de la pared celular y de la cápsula de GXM y GalXM que rodea a *Cryptococcus* spp., lo que incrementa el volumen de las levaduras en hasta 10 veces el tamaño del resto de la población de levaduras del hongo, alcanzando tamaños entre 50 a 100  $\mu\text{m}$  [33], lo que contrasta con el tamaño de los macrófagos alveolares (10-20  $\mu\text{m}$  de diámetro).

La presencia de células Titán además produce un efecto de protección de la fagocitosis de la población de levaduras de *Cryptococcus* de tamaño regular. El tamaño de las células Titán podría ser la causa de una reducción en la fagocitosis de estas por los macrófagos alveolares, pues la simulación de su presencia, usando esferas inertes de tamaño similar a células Titán, evita la fagocitosis de estas por macrófagos alveolares. Sin embargo, esto no explica la protección contra la fagocitosis observada sobre las levaduras de tamaño promedio en presencia de células Titán, pues las simulaciones de presencia de células Titán, usando las esferas inertes, no muestran el efecto protector contra la fagocitosis sobre las levaduras que se observa en presencia de las células Titán. Este efecto protector podría explicarse por algún tipo de inhibición del sistema inmune producido por estas células, las cuales presentan una sobreproducción

A



B

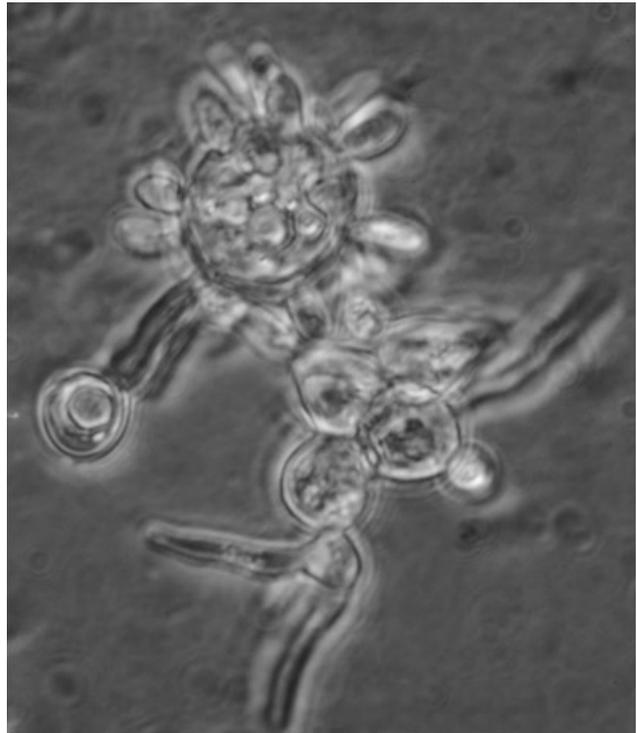


Figura 1. Levaduras multigemantes de A) *Paracoccidioides brasiliensis* y B) *Paracoccidioides lutzii*. Células crecidas a 37 °C en caldo YPD. Magnificación 400X. Se observan levaduras compuestas de una célula madre de gran tamaño, rodeada de múltiples células hijas de diferentes morfologías.

de vesículas de secreción en su citoplasma, por lo que se ha propuesto que moléculas inhibitoras del sistema inmune

podrían estar siendo secretadas por éstas [33].

Por otro lado, *P. brasiliensis* y *P. lutzii* disminuyen su fagocitosis por macrófagos alveolares regulando su morfogénesis. Una vez que los conidios o fragmentos de hifas son inhalados por el hospedero, el hongo se transforma en una levadura multigemante, consistente de una célula madre de gran tamaño (hasta 30  $\mu\text{m}$  de diámetro) rodeada de múltiples células hijas de diferentes tamaños, algunas esféricas y otras con una morfología periforme (Figura 1). La unidad infectiva completa (célula madre-múltiples células hijas), puede ocupar un área que va de los 75  $\mu\text{m}^2$  a los 150  $\mu\text{m}^2$ , lo que dificulta su fagocitosis por macrófagos alveolares [34]. De manera similar, *C. immitis* y *C. posadasii* presentan una estrategia de cambio morfogenético, que les permite inhibir su fagocitosis. Al ingresar al hospedero, el hongo se transforma en una levadura de gran tamaño (hasta 120  $\mu\text{m}$  de diámetro), dificultando su fagocitosis [35].

## Conclusiones

Dada la importancia de la pared celular en la supervivencia de la célula fúngica, y el hecho que los componentes estructurales de la misma no se encuentren en las células de mamíferos, los grupos de investigación se han enfocado en entender la síntesis de estos componentes con la finalidad de diseñar antifúngicos universales y específicos dirigidos a su bloqueo. Esto ha probado ser una tarea ardua, pues los hongos han evolucionado para proteger esta estructura tan importante para su supervivencia, adaptándola a los cambios ambientales que enfrentan.

A diferencia de la estrategia clásica de enfocarse en la síntesis de componentes de la pared celular, la cual ocurre dentro de la célula e implica que la molécula del antifúngico debe penetrar al citoplasma celular, un cambio de perspectiva, enfocándose en las enzimas extracelulares y de pared envueltas en la remodelación de la misma durante su enfrentamiento al sistema inmune, podría permitir definir blancos más accesibles para un futuro desarrollo de compuestos dirigidos a disminuir (o aumentar) la actividad de dichas enzimas y en consecuencia, producir cambios en la pared celular que podrían desenmascarar a los componentes inmunógenos de la misma, o interferir en los mecanismos de morfogénesis que permiten al patógeno evadir el sistema inmune. Así, un tratamiento dirigido a desenmascarar al hongo, en lugar de matarlo, sumado a un tratamiento de refuerzo inmunogénico del paciente, podría permitir al sistema inmune del hospedero la eliminación del agente infeccioso.

## Conflicto de intereses

El autor no presenta conflicto de intereses

## Agradecimientos

El presente trabajo ha sido apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), proyecto

Ciencia de Frontera 2019/Nº 170701

## Referencias

- Gow NAR, Latge J, Munro CA. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol Spectr.* 2017; 5:1-25. Doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016>
- Hernández-Chávez MJ, Pérez-García LA, Niño-Vega GA, Mora-Montes HM. Fungal strategies to evade the host immune recognition. *J Fungi.* 2017; 3:51. Doi: <https://doi.org/10.3390/jof3040051>
- Latgé JP. Tasting the fungal cell wall. *Cell Microbiol.* 2010; 12:863-72. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01474.x>
- Latgé JP. The cell wall: a carbohydrate armour for the fungal cell. *Mol Microbiol.* 2007; 66:279-90. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05872.x>
- Erwig LP, Gow NAR. Interactions of fungal pathogens with phagocytes. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14:163-76. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.21>
- Latgé JP, Beauvais A, Chamilos G. The cell wall of the human fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*: biosynthesis, organization, immune response, and virulence. *Annu Rev Microbiol.* 2017; 71:99-116. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020406>
- Iorio E, Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, Ferretti A, Giannini M, et al. *Candida albicans* cell wall comprises a branched  $\beta$ -d-(1 $\rightarrow$ 6)-glucan with  $\beta$ -d-(1 $\rightarrow$ 3)-side chains. *Carbohydr Res.* 2008; 343:1050-61. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.02.020>
- Cutler JE. N-glycosylation of yeast, with emphasis on *Candida albicans*. *Med Mycol.* 2001; Suppl 39:75-86.
- Camacho E, Niño-Vega GA. *Paracoccidioides* spp.: virulence factors and immune-evasion strategies. *Mediators Inflamm.* 2017; Article ID 5313691. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5313691>
- Marion CL, Rappleye CA, Engle JT, Engle JT, Goldman WE. An alpha-(1,4)-amylase is essential for alpha-(1,3)-glucan production and virulence in *Histoplasma capsulatum*. *Mol Microbiol.* 2006; 62:970-83. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05436.x>
- Wasylnka JA, Moore MM. Adhesion of *Aspergillus* species to extracellular matrix proteins: evidence for involvement of negatively charged carbohydrates on the conidial surface. *Infect Immun.* 2000; 68:3377-84. Doi: DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.68.6.3377-3384.2000>
- Teixeira PAC, de Castro RA, Nascimento RC, Tronchin G, Pérez Torres A, Lazera M, et al. Cell surface expression of adhesins for fibronectin correlates with virulence in *Sporothrix schenckii*. *Microbiology.* 2009; 155:3730-8. Doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.029439-0>
- Wessels JGH. Hydrophobins: proteins that change the nature of the fungal surface. *Adv Microb Physiol.* 1997; 38:1-45. Doi: <https://doi.org/10.1016/S0065->

- 2911(08)60154-X
14. Aimanianda V, Bayry J, Bozza S, Knemeyer O, Perruccio K, Elluru SR, *et al.* Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature*. 2009; 460:1117-21. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature08264>
  15. Paris S, Debeaupuis J, Cramer R, Carey M, Charlès F, Prévost MC, *et al.* Conidial hydrophobins of *Aspergillus fumigatus*. *App Environ Microbiol*. 2003; 69:1581-8. Doi: DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.69.3.1581-1588.2003>
  16. Hurtado-Guerrero R, Schüttelkopf AW, Mouyna I, Ibrahim AF, Shepherd S, Fontaine T, *et al.* Molecular mechanisms of yeast cell wall glucan remodeling. *J Biol Chem*. 2009; 284:8461-9. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807990200>
  17. Mouyna I, Hartl L, Latgé JP.  $\beta$ -1,3-glucan modifying enzymes in *Aspergillus fumigatus*. *Front Microbiol*. 2013; 4:81. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00081>
  18. Cabib E, Blanco N, Grau C, Rodríguez-Peña JM, Arroyo J. Crh1p and Crh2p are required for the cross-linking of chitin to  $\beta$ (1-6)glucan in the *Saccharomyces cerevisiae* cell wall. *Mol Microbiol*. 2007; 63:921-35. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05565.x>
  19. Cabib E, Farkas V, Kosik O, Blanco E, Arroyo J, McPhie P. Assembly of the yeast cell wall: Crh1p and Crh2p act as transglycosylases *in vivo* and *in vitro*. *J Biol Chem*. 2008; 283:29859-72. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M804274200>
  20. Arroyo J, Farkaš V, Sanz AB, Cabib E. 'Strengthening the fungal cell wall through chitin-glucan cross-links: effects on morphogenesis and cell integrity'. *Cell Microbiol*. 2016; 18:1239-50. Doi: <https://doi.org/10.1111/cmi.12615>
  21. Cabib E, Silverman SJ, Shaw JA. Chitinase and chitin synthase 1: counterbalancing activities in cell separation of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Gen Microbiol*. 1992; 138:97-102. Doi: <https://doi.org/10.1099/00221287-138-1-97>
  22. Martín-Cuadrado AB, Dueñas E, Sipiczki M, Vázquez de Aldana CR, del Rey F. The endo- $\beta$ -1,3-glucanase eng1p is required for dissolution of the primary septum during cell separation in *Schizosaccharomyces pombe*. *J Cell Sci*. 2003; 116:1689-98. Doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.00377>
  23. Garfoot AL, Shen Q, Wüthrich M, Klein BS, Rappleye CA. The Eng1  $\beta$ -Glucanase enhances *Histoplasma* virulence by reducing  $\beta$ -Glucan exposure. *mBio*. 2016; 7: e01388-15. Doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01388-15>
  24. Nosanchuk JD, Casadevall A. Impact of melanin on microbial virulence and clinical resistance to antimicrobial compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3519-28. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00545-06>
  25. Nosanchuk JD, Stark RE, Casadevall A. Fungal melanin: What do we know about structure? *Front Microbiol*. 2015; 6:1463. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01463>
  26. Langfelder K, Streibel M, Jahn B, Haase G, Brakhage AA. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. *Fungal Genet Biol*. 2003; 38:143-58. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1087-1845\(02\)00526-1](https://doi.org/10.1016/S1087-1845(02)00526-1)
  27. Brown GD, Gordon S. A new receptor for  $\beta$ -glucans. *Nature*. 2001; 413:36-7. Doi: <https://doi.org/10.1038/35092620>
  28. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and toll-like receptor 2. *J Exp Med*. 2003; 197:1107-17. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021787>
  29. Taylor PR, Tsoni SV, Willment JA, Dennehy KM, Rosas M, Findon H, *et al.* Dectin-1 is required for  $\beta$ -glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol*. 2007; 8:31-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni1408>
  30. Da Silva CA, Chalouni C, Williams A, Hartl D, Lee CG, Elias JA. Chitin is a size-dependent regulator of macrophage TNF and IL-10 production. *J Immunol*. 2009; 182:3573-82. Doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802113>
  31. West L, Lowman DW, Mora-Montes HM, Grubb S, Murdoch C, Thornhill MH, *et al.* Differential virulence of *Candida glabrata* glycosylation mutants. *J Biol Chem*. 2013; 288:22006-18. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.478743>
  32. Rappleye CA, Eissenberg LG, Goldman WE. *Histoplasma capsulatum*  $\alpha$ -(1,3)-glucan blocks innate immune recognition by the  $\beta$ -glucan receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:1366-70. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0609848104>
  33. Okagaki LH, Nielsen K. Titan cells confer protection from phagocytosis in *Cryptococcus neoformans* infections. *Eukaryot Cell*. 2012; 11:820-6. Doi: <https://doi.org/10.1128/EC.00121-12>
  34. Almeida AJ, Cunha C, Carmona JA, Sampaio-Marques B, Carvalho A, Malavazi I, *et al.* Cdc42p controls yeast-cell shape and virulence of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Fungal Genet Biol*. 2009; 46:919-26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2009.08.004>
  35. Gonzalez A, Hung CY, Cole GT. *Coccidioides* releases a soluble factor that suppresses nitric oxide production by murine primary macrophages. *Microb Pathog*. 2011; 50:100-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2010.11.006>