

Identificación de potenciales blancos para el tratamiento de infecciones fúngicas a partir de comparaciones estructurales con sitios activos de proteínas del farmacoloma humano

Johann E. Bedoya-Cardona^{1*}, Marcela Rubio-Carrasquilla^{1,2}, Iliana Ramirez^{1,3}, Mario S. Valdés-Tresanco¹, Ernesto Moreno¹

¹ Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Medellín, Medellín, Colombia

² Corporación para las Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

³ Instituto Tecnológico Metropolitano, Medellín, Colombia

*Correo: joebedoyaca@unal.edu.co

Las infecciones fúngicas invasivas representan un problema de salud pública, que se agrava con los años debido a la toxicidad y al incremento de la resistencia a los antifúngicos actuales, los cuales están dirigidos solo a una pequeña cantidad de blancos moleculares. Ante este problema, se hace necesario identificar nuevos blancos moleculares en hongos, explorar estrategias de reposicionamiento de fármacos y desarrollar nuevos inhibidores contra estos blancos.

El objetivo del presente estudio fue identificar potenciales blancos terapéuticos en hongos siguiendo una estrategia propia enfocada en la identificación de sitios activos en proteínas de hongos, que son similares, pero no necesariamente idénticos, a sitios activos en proteínas humanas que son blancos de fármacos aprobados por la FDA, que en conjunto constituyen el llamado “farmacoloma humano”.

Nuestra metodología se basa, primeramente, en utilizar la información estructural disponible de complejos entre dichas proteínas humanas y sus inhibidores, e identificar las regiones con forma de bolsillo asociadas a estas interacciones proteína-ligando. Con esta información se determinaron tanto los aminoácidos que directamente interactúan con ligandos en las proteínas, así como la región de la secuencia de cada proteína humana que los incluye. Cada uno de estos segmentos de secuencia que incluyen los sitios de unión fueron utilizados para identificar, mediante el programa BLAST, secuencias similares en proteomas de diferentes especies de hongos patógenos. Luego, a partir de los alineamientos entre los segmentos de secuencias humanas y de hongos, pudimos identificar las posiciones de los aminoácidos de bolsillo en las proteínas de hongos, y determinar los porcentajes de identidad entre los sitios activos de ambas especies.

Aplicando este enfoque en proteomas de hongos de los géneros *Histoplasma*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Fusarium*, identificamos más de 30

proteínas para cada especie (muchas de estas ortólogas entre sí) cuyos aminoácidos de bolsillo se conservan al menos en un 70% respecto a sus contrapartes humanas. Al presente hemos probado *in vitro*, en seis especies de hongos diferentes, alrededor de sesenta inhibidores conocidos de cerca de veinte proteínas humanas. Algunos de estos fármacos han sido previamente utilizados en estudios de reposicionamiento de fármacos, mientras que otras, hasta donde sabemos, aún no han sido probados. Más de una docena de estos compuestos, dirigidos a ocho objetivos proteicos diferentes, mostraron valores de IC50 en el orden micromolar en una o varias especies.

Estos resultados nos permiten sugerir nuevos posibles blancos fúngicos que pueden explotarse para el diseño de nuevos agentes antimicóticos. Nuestro trabajo actual se enfoca, precisamente, en aprovechar las diferencias en la conservación de aminoácidos para identificar mediante screening virtual, inhibidores específicos de varios de estos posibles blancos.