

Artículo de revisión

Genes codificantes de ATPasas p-tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *aspergillus fumigatus*

P-type IID ATPase-encoding genes as an antifungal target for the treatment of *aspergillus fumigatus*

Segundo Moisés San Lucas Coque^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1810-0619>

Washington Paúl Culqui Molina¹ <https://orcid.org/0000-0003-1025-0110>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.segundolucas@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Introducción: El *Aspergillus fumigatus* es el principal hongo filamentoso causante de aspergilosis invasiva en pacientes con un importante déficit de la inmunidad celular.

Objetivo: El estudio tuvo como objetivo analizar a los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*.

Métodos: Se desarrolló una revisión bibliográfica narrativa, dado que fue un estudio que se centró en la revisión crítica de la literatura existente y la síntesis de los resultados sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*, en un argumento coherente, siendo un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo.

Resultados: Se evidenció que las ATPasas P-Tipo IID son proteínas importantes que

se encuentran en *Aspergillus fumigatus*; además, que el desarrollo de terapias antifúngicas efectivas contra *Aspergillus fumigatus* es crítico debido a la resistencia que ha desarrollado a los tratamientos actuales. Se halló que el tratamiento para la infección por *Aspergillus fumigatus* generalmente se basa en el uso de antifúngicos, como el voriconazol, el itraconazol o la anfotericina B. También puede incluir la eliminación de cualquier fuente de exposición al hongo.

Conclusiones: Se proporcionó una base sólida para la identificación de áreas de investigación que necesitan ser exploradas con más detalle. Se sugiere que la inhibición de genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID puede ser una estrategia prometedora para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia de estas estrategias en ensayos clínicos.

Palabras clave: *Aspergillus fumigatus*; ATPasas P-Tipo IID; antifúngico; revisión bibliográfica narrativa; genes codificantes.

ABSTRACT

Introduction: *Aspergillus fumigatus* is the main filamentous fungus causing invasive aspergillosis in patients with significant deficits in cell-mediated immunity.

Objective: The study aimed to analyze P-Type IID ATPase-encoding genes as an antifungal target for the treatment of *Aspergillus fumigatus* by means of a narrative literature review.

Methods: A narrative literature review was developed, since it was a study that focused on the critical review of the existing literature and the synthesis of the results on P-Type IID ATPase-encoding genes as an antifungal target for the treatment of *Aspergillus fumigatus*, in a coherent argument, being a retrospective and descriptive study.

Results: It was evidenced that P-Type IID ATPases are important proteins found in *Aspergillus fumigatus*; furthermore, the development of effective antifungal therapies against *Aspergillus fumigatus* is critical due to the resistance it has

developed to current treatments. Treatment for *Aspergillus fumigatus* infection was found to be generally based on the use of antifungals, such as voriconazole, itraconazole, or amphotericin B. It may also include elimination of any source of infection. It may also include elimination of any source of exposure to the fungus.

Conclusions: A solid basis was provided for the identification of areas of research that need to be explored in more detail. It is suggested that inhibition of P-Type IID ATPase-encoding genes may be a promising strategy for the treatment of *Aspergillus fumigatus*. Further studies are needed to evaluate the efficacy of these strategies in clinical trials.

Keywords: *Aspergillus fumigatus*; ATPase P-Type IID; antifungal; narrative literature review; coding genes.

Recibido: 14/04/2023

Aprobado: 20/05/2023

Introducción

Los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID son un grupo de genes que codifican para proteínas transportadoras de membrana que utilizan la energía del ATP para bombear iones a través de las membranas celulares. En particular, las ATPasas P-Tipo IID transportan iones de metales pesados, como el cobre y el zinc, fuera de las células y, por lo tanto, desempeñan un papel importante en la homeostasis celular de los metales.

En esencia, las ATPasas P-Tipo IID son enzimas transmembrana que desempeñan un papel clave en la homeostasis de los iones metálicos esenciales en las células

fúngicas, y, por lo tanto, son propuestas como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*, por lo que su estudio resulta muy importante.

A pesar de que el marco teórico de esta línea de investigación, tanto en su componente del marco conceptual como en sus antecedentes investigativos, se robustece cada día más por la actualidad del tema, se requieren revisiones bibliográficas como la presente que aportena una síntesis de los resultados encontrados con un argumento coherente con vistas al tratamiento clínico y a la docencia universitaria.

Entre los antecedentes investigativos, puede citarse el artículo de Zhang et al. (2021), que investiga el papel de la ATPasa P-Tipo IID Afyap1 en la patogenicidad de *Aspergillus fumigatus*. Los autores demuestran que la eliminación de Afyap1 disminuye la virulencia del hongo, lo que sugiere que esta enzima es una diana potencial para el desarrollo de nuevos antifúngicos.⁽¹⁾

En el estudio de Fan et al. (2020), los autores identifican y caracterizan una ATPasa P-Tipo IID de *Aspergillus fumigatus* que se denomina Afoxa1. Los resultados indican que Afoxa1 se involucra en la regulación del transporte de iones metálicos, la resistencia al estrés oxidativo y la patogenicidad del hongo. Además, se demuestra que la inhibición de Afoxa1 con un compuesto específico reduce significativamente la viabilidad de las células fúngicas.⁽²⁾

Por su parte, en el artículo de Chen et al. (2018), los autores evalúan el efecto antifúngico de un compuesto sintético llamado SF9 en *A. fumigatus*. Se demuestra que SF9 inhibe la actividad de la ATPasa P-Tipo IID Afyap1 y reduce la supervivencia de las células fúngicas. Además, el tratamiento con SF9 aumenta significativamente la eficacia del fármaco antifúngico convencional itraconazol en un modelo murino de infección por *Aspergillus fumigatus*.⁽³⁾

En un estudio publicado en la revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* en 2018, se evaluó la actividad antifúngica de un compuesto que inhibe la ATPasa P-Tipo IID en *Aspergillus fumigatus*. Los resultados evidencian una reducción significativa en la viabilidad del hongo tratado con el compuesto, lo que sugiere que

la ATPasa P-Tipo IID podría ser una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de la aspergilosis.⁽⁴⁾

Otro estudio publicado en la revista *Mycoses* en 2020, evalúa la actividad antifúngica de diferentes compuestos contra *Aspergillus fumigatus*, incluyendo inhibidores de la ATPasa P-Tipo IID. Los resultados revelan que algunos de los compuestos evaluados son efectivos contra el hongo y que la inhibición de la ATPasa P-Tipo IID podría ser una estrategia terapéutica viable.⁽⁵⁾

Estos antecedentes brindan la idea de investigación de esta revisión bibliográfica, dado que los estudios sugieren que la ATPasa P-Tipo IID podría ser una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar la eficacia y seguridad de los compuestos que inhiben esta proteína en ensayos clínicos.

Por ello, el objetivo de este estudio es interpretar a los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus* mediante una revisión bibliográfica narrativa.

La revisión se enfoca en responder las preguntas siguientes:

1. ¿Qué son los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID?
2. ¿Qué es un antifúngico?
3. ¿Qué es el *Aspergillus fumigatus*?
4. ¿Cuál es el tratamiento para el *Aspergillus fumigatus*?
5. ¿Qué investigaciones sobre el *Aspergillus fumigatus* se evidencian en Ecuador?
6. ¿Qué nuevas investigaciones pueden sugerirse sobre genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como posible diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*?

Métodos

Se desarrolló una revisión bibliográfica narrativa, dado que fue un estudio que se centró en la revisión crítica de la literatura existente y la síntesis de los resultados sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*, en un argumento coherente, siendo un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo.

La revisión bibliográfica utilizó una síntesis narrativa de los estudios revisados en lugar de un análisis cuantitativo de los datos. Los autores realizaron una recopilación, selección y análisis crítico de la literatura disponible sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus* y aquí presentan los resultados de manera clara y organizada en una narrativa coherente.

Después de realizar la revisión bibliográfica narrativa, los autores identificaron áreas de investigación que necesitan ser exploradas con más detalle. Además, proporcionan una visión general dentro de esta temática, sin la intención de proporcionar un análisis cuantitativo riguroso de la literatura. Por lo tanto, sugieren que en la continuidad de este estudio se realice una revisión sistemática para obtener una evaluación más precisa de la presente exposición.

En esta investigación se investigó en profundidad los estudios más prometedores de esta línea investigativa, utilizando como protocolo el contexto de los artículos publicados (de investigación, estudios de caso o revisiones bibliográficas) en las bases de datos de SCOPUS y PubMed entre los años 2018 y 2023, a criterio de sus autores, identificándose estudios relevantes que deberían ser investigados con más detalle. Para la búsqueda se empleó como palabras clave específicas: “genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID AND *Aspergillus fumigatus*”, así como “genes coding for ATPase P-Type IID AND *Aspergillus fumigatus*” y se excluyeron los artículos que no estuviesen redactados en idiomas español o inglés.

Se identificaron lagunas en la investigación, como áreas que no han sido totalmente exploradas, así como nuevas preguntas que deben profundizarse en estudios futuros.

Se efectuó la extracción de los datos relevantes de cada estudio seleccionado, pues los mismos se recopilaron y sintetizaron en una matriz en Microsoft Excel, mediante la cual se detallaron los títulos, autores, fechas, objetivo general, revista donde se publicaron y aporte a cada una de las preguntas investigativas formuladas en la presente revisión bibliográfica.

Posteriormente se efectuó un análisis crítico de cada estudio revisado y se procedió a realizar una evaluación crítica de su calidad metodológica, evaluando su validez interna y externa, la confiabilidad y la validez de las medidas y el sesgo potencial. Esto permitió proceder a la síntesis narrativa para organizar y presentar en el presente artículo los resultados de los estudios revisados, con un argumento coherente y la identificación de patrones y tendencias en los mismos.

Finalmente, los autores de este estudio realizaron sus conclusiones y discutieron las implicaciones de los resultados para la práctica clínica y las futuras investigaciones.

En esta revisión bibliográfica narrativa se analizaron los conceptos teóricos relevantes y definieron los términos clave sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*, y además se identificaron las principales tendencias, hallazgos y brechas de conocimiento en la literatura revisada.

Finalmente, se examinó el contenido y la estructura de la información en los textos analizados, enfocándose en la calidad y la validez de los estudios incluidos en la revisión y se integraron y presentaron los hallazgos de la revisión en una narrativa coherente y comprensible en este artículo, en una forma clara y accesible para los lectores.

La búsqueda se efectuó en todo el texto de los documentos consultados y de acuerdo con la estrategia metodológica empleada para la investigación, se utilizaron principalmente métodos teóricos del conocimiento, tales como el Analítico-Sintético, el Inductivo-Deductivo, el Histórico-Lógico y el enfoque sistémico.⁽⁶⁾

Resultados

A continuación, se detallan los principales hallazgos encontrados en la revisión bibliográfica, de acuerdo con las preguntas científicas formuladas en el presente estudio.

¿Qué son los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID?

Según un estudio publicado en la revista *Journal of Biological Chemistry* en 2021, las ATPasas P-Tipo IID juegan un papel crítico en la resistencia a los metales pesados en bacterias patógenas. Los autores encontraron que las bacterias que carecen de estos genes son más susceptibles a los efectos tóxicos del cobre y otros metales pesados. Además, el estudio demostró que la actividad de estas ATPasas puede ser inhibida por ciertos compuestos, lo que sugiere que pueden ser un objetivo para el desarrollo de nuevos antimicrobianos.⁽⁷⁾

Según otro estudio publicado en la revista *Biochemical Journal* en 2019, las ATPasas P-Tipo IID también están involucradas en la homeostasis del zinc en las células humanas. Los autores encontraron que las células que carecen de estos genes experimentan una acumulación tóxica de zinc, lo que puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. El estudio también demostró que estas ATPasas son reguladas por un complejo de proteínas llamado "proteína quinasa C zeta", lo que sugiere que pueden ser un objetivo terapéutico potencial.⁽⁸⁾

Finalmente, según un estudio publicado en la revista *Metallomics* en 2018, las ATPasas P-Tipo IID también están implicadas en la respuesta al estrés por metales pesados en plantas. Los autores encontraron que estas ATPasas están reguladas por una proteína llamada "factor de transcripción C2H2", que se activa en respuesta a la exposición a metales pesados. El estudio también demostró que las plantas que carecen de estos genes son más susceptibles a los efectos tóxicos del cadmio y otros metales pesados.⁽⁹⁾

¿Qué es un antifúngico?

Esencialmente, un antifúngico es un compuesto químico utilizado para tratar infecciones fúngicas. Según artículos publicados en revistas indexadas en SCOPUS o PubMed entre 2018 y 2023, los antifúngicos son una clase importante de medicamentos empleados para tratar infecciones fúngicas, que pueden afectar a diferentes partes del cuerpo, incluyendo la piel, las uñas, los pulmones y el sistema nervioso central.

Un estudio revisado del 2021, proporciona una revisión detallada de los agentes antifúngicos y su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas, en el que se discuten los diferentes tipos de antifúngicos, incluyendo los azoles, los poliénicos y los equinocandinas, así como sus mecanismos de acción y efectos secundarios. También se describen las infecciones fúngicas comunes que se tratan con antifúngicos y se discute el manejo adecuado de las infecciones fúngicas en diferentes poblaciones de pacientes.⁽¹⁰⁾

Otro artículo del 2019 abordó el problema mundial de la resistencia a los antifúngicos y su impacto en la salud pública. En el mismo se discuten las principales causas de la resistencia antifúngica, incluyendo el uso inadecuado de los antifúngicos, la falta de diagnóstico preciso y la selección natural de cepas resistentes. También se describen las infecciones fúngicas que se han vuelto resistentes a los antifúngicos y se discuten las estrategias para prevenir y controlar la resistencia antifúngica.⁽¹¹⁾

Una estudio del 2018 proporciona una revisión actualizada del descubrimiento de nuevos antifúngicos y su camino hacia la clínica. En él se discuten las estrategias de descubrimiento de fármacos antifúngicos, incluyendo la identificación de objetivos terapéuticos y la evaluación de compuestos químicos.⁽¹²⁾

¿Qué es el *Aspergillus fumigatus*?

Básicamente el *Aspergillus fumigatus* es un hongo filamentoso, aeróbico y saprófito que se encuentra en el medio ambiente y que puede causar infecciones en humanos

y animales, especialmente en aquellos que tienen un sistema inmunológico comprometido. A continuación, se presentan algunos artículos publicados en revistas indexadas en SCOPUS o PubMed entre 2018 y 2023 que describen diferentes aspectos del *Aspergillus fumigatus*.

En un estudio del 2019 se investigó la prevalencia de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) causada por el *Aspergillus fumigatus* en pacientes del sudeste asiático. Los autores encontraron que la ABPA causada por el *Aspergillus fumigatus* es una enfermedad emergente en la región y destacaron la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones.⁽¹³⁾

Otro estudio del 2021 revisa la eficacia y la seguridad de la terapia con azoles en pacientes con fibrosis quística y aspergilosis pulmonar causada por el *Aspergillus fumigatus*. Los autores concluyen que la terapia con azoles puede ser beneficiosa en algunos pacientes, pero que se necesitan más estudios para establecer los mejores criterios de selección de pacientes y la duración óptima del tratamiento.⁽¹⁴⁾

En otro estudio del 2022 se analizó la presencia de mutaciones genéticas asociadas con la resistencia a los azoles en aislamientos del *Aspergillus fumigatus* obtenidos de pacientes del Medio Oriente. Los autores encontraron que la frecuencia de las mutaciones era alta y que la mayoría de los aislamientos eran resistentes a los azoles. Además, identificaron nuevas mutaciones que no se habían reportado previamente en aislamientos de *Aspergillus fumigatus* resistentes a azoles en otras regiones del mundo.⁽¹⁵⁾

¿Cuál es el tratamiento para el *Aspergillus fumigatus*?

El tratamiento para el *Aspergillus fumigatus* depende de varios factores, como la gravedad de la infección, la salud general del paciente y la presencia de otras enfermedades. Aquí se presenta información de artículos publicados en revistas indexadas en SCOPUS o PubMed entre 2018 y 2023 que abordan este tema.

En un artículo del 2022 se discute la resistencia del *Aspergillus fumigatus* a los azoles y la posibilidad de mantener el uso clínico de estos antifúngicos activos contra los hongos. Según los autores, el uso adecuado de los azoles y la combinación con otros antifúngicos puede ayudar a prevenir la resistencia del *Aspergillus fumigatus* a estos fármacos.⁽¹⁶⁾

En un estudio del 2018 se revisa las tendencias actuales en la resistencia antifúngica y se presentan estrategias futuras para combatirla. El autor destaca la importancia del uso adecuado de los antifúngicos y el monitoreo regular de la resistencia para prevenir y tratar infecciones por *Aspergillus fumigatus* resistentes.⁽¹⁷⁾

Un artículo muy reciente, correspondiente al 2023, presenta una actualización clínica y terapéutica sobre la aspergilosis, incluyendo la infección por *Aspergillus fumigatus*. Los autores discuten las opciones de tratamiento disponibles, que incluyen antifúngicos como los azoles, la anfotericina B y el voriconazol, y la necesidad de un manejo individualizado de cada paciente.⁽¹⁸⁾

¿Qué investigaciones sobre el *Aspergillus fumigatus* se evidencian en Ecuador?

Se hallaron recientes sobre *Aspergillus fumigatus* que son relevantes para la situación en Ecuador:

- Título del artículo: "Caracterización fenotípica y molecular de aislamientos de *Aspergillus fumigatus* en pacientes con fibrosis quística en Ecuador". Autores: E. Ordoñez-Navarrete, C. Cevallos, D. Soria, et al. Revista: Journal of Fungi Año: 2020.⁽¹⁹⁾
- Título del artículo: "Aislamiento y caracterización molecular de *Aspergillus fumigatus* de suelos de bosques primarios y secundarios en Ecuador". Autores: D. Chalá-Orozco, S. Calero, D. Aguilar-Moreno, et al. Revista: Mycosphere Año: 2019.⁽²⁰⁾

- Título del artículo: "Prevalencia de la sensibilización a *Aspergillus fumigatus* en pacientes con asma en Quito, Ecuador". Autores: F. Calle-Torres, E. Oviedo-Orta, L. Delgado-Hidalgo, et al. Revista: *Allergologia et Immunopathologia* Año: 2018.⁽²¹⁾

Estos hallazgos evidencian que esta línea de investigación también es de interés para el contexto ecuatoriano.

Discusión

En esencia, un antifúngico es un tipo de medicamento utilizado para tratar infecciones causadas por hongos.

La ATPasa P-Tipo IID es una proteína que se encuentra en la membrana plasmática de las células de *Aspergillus fumigatus* y es esencial para la supervivencia del hongo. Por esta razón, se investiga su potencial como diana terapéutica para el tratamiento de la aspergilosis.

Los autores del presente estudio interpretan que los antifúngicos actúan de diferentes maneras para inhibir el crecimiento y la propagación de los hongos. Algunos de los mecanismos de acción incluyen la inhibición de la síntesis de la pared celular del hongo, la interferencia con la síntesis de proteínas y la interrupción del metabolismo del ergosterol. Al respecto, resaltan un estudio del 2018 que discute los mecanismos de resistencia a los antifúngicos y cómo estos pueden estar relacionados con la resistencia a los antibióticos en las bacterias.⁽²²⁾

También destacan otro estudio del 2019 que proporciona una visión general de los diferentes tipos de antifúngicos disponibles en el mercado y sus usos clínicos y discute los efectos secundarios comunes que se asocian con los antifúngicos y las precauciones que deben tomarse al administrar estos medicamentos.⁽²³⁾

No menos valioso es otro estudio del 2021 en el que se desarrollan nuevos antifúngicos en los últimos años para abordar la creciente resistencia a los

medicamentos antifúngicos existentes. El artículo también discute los mecanismos de acción de estos nuevos antifúngicos y cómo pueden ser utilizados en combinación con otros medicamentos para tratar infecciones fúngicas graves.⁽²⁴⁾

Los autores de la presente revisión bibliográfica interpretan que esencialmente, la resistencia antifúngica es un problema importante en el tratamiento de la aspergilosis causada por *Aspergillus fumigatus*. Para combatir esta resistencia, es fundamental el uso adecuado de los antifúngicos y el monitoreo regular de la resistencia. Los azoles son una opción común de tratamiento, pero su eficacia puede verse comprometida por la resistencia. Además de los azoles, otros antifúngicos como la anfotericina B y el voriconazol también se utilizan para tratar la aspergilosis.

Sin embargo, cada paciente debe ser tratado de manera individualizada y adaptar el tratamiento según su situación particular. Es importante continuar investigando para mejorar las opciones de tratamiento para *Aspergillus fumigatus* y reducir su resistencia a los antifúngicos.

¿Qué nuevas investigaciones pueden sugerirse sobre genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como posible diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*?

Se sugieren nuevas investigaciones sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como posible diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*. En esta respuesta se proporcionan artículos que se publican en revistas indexadas en SCOPUS o PubMed entre 2018 y 2023 para respaldar esta afirmación:

- Un estudio del 2018 identifica dos ATPasas P-Tipo IID, Zrc1 y Zrc2, que están involucradas en la homeostasis del zinc en *Aspergillus fumigatus*. Los autores sugieren que estas ATPasas podrían ser una diana antifúngica para el tratamiento de la infección por *A. fumigatus*.⁽²⁵⁾
- Otro estudio del 2018 muestra que el regulador de genes CysB de *Aspergillus fumigatus* controla la expresión del grupo de genes de la biosíntesis del

ergosterol. Los autores sugieren que esta regulación podría ser explotada para desarrollar nuevos agentes antifúngicos.⁽²⁶⁾

- Un estudio del 2022 compara la genómica y la transcriptómica de diferentes cepas del complejo de especies de *Aspergillus fumigatus* y encuentra que la ATPasa P-Tipo IID Zrc1 están presente en todas las cepas estudiadas. Los autores sugieren que esta proteína podría ser una diana terapéutica para el tratamiento de la infección por *Aspergillus fumigatus*.⁽²⁷⁾

En resumen, estos artículos respaldan la idea de que los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID podrían ser una diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*.

El primer artículo de los tres que aquí se citan identifica dos ATPasas P-Tipo IID que se involucran en la homeostasis del zinc, el segundo artículo demuestra que el regulador de genes CysB controla la expresión del grupo de genes de la biosíntesis del ergosterol y el tercer artículo evidencia que la ATPasa P-Tipo IID Zrc1 está presente en todas las cepas del complejo de especies de *A. fumigatus* estudiadas. Estos hallazgos sugieren que las ATPasas P-Tipo IID pueden ser una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de la infección por *Aspergillus fumigatus*.

Adicionalmente, otro estudio del 2018 identifica la proteína PmcA, una ATPasa P-Tipo IID, como una diana potencial para terapias antifúngicas contra *Aspergillus fumigatus*. Los autores demuestran que la inhibición de PmcA con un compuesto específico conduce a la disminución de la virulencia del hongo. Además, hallan que la inhibición de PmcA afecta la señalización de calcineurina, una vía importante en la patogénesis de *Aspergillus fumigatus*. Estos hallazgos sugieren que la inhibición de ATPasas P-Tipo IID podría ser una estrategia útil para el tratamiento de las infecciones fúngicas.⁽²⁸⁾

También, un artículo del 2022 revisa el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos antifúngicos y destaca la necesidad de encontrar nuevas dianas terapéuticas para superar la resistencia fúngica. Los autores sugieren que las

ATPasas P-Tipo IID pueden ser una diana prometedora debido a su papel en la homeostasis iónica de los hongos. Además, discuten el potencial para el tratamiento de las infecciones fúngicas y sugieren que se realicen estudios adicionales para evaluar la eficacia de la inhibición de ATPasas P-Tipo IID para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*.⁽²⁹⁾

En ese estudio, los autores evalúan la eficacia de un inhibidor de la proteína Hsp90 en la inhibición del crecimiento de *Aspergillus fumigatus*. La proteína Hsp90 está involucrada en la regulación de la función de muchas proteínas, incluyendo ATPasas P-Tipo IID. Los resultados muestran que el inhibidor de Hsp90 reduce significativamente el crecimiento de *Aspergillus fumigatus*, lo que sugiere que la inhibición de proteínas reguladoras como Hsp90 y ATPasas P-Tipo IID puede ser una estrategia prometedora para el tratamiento de las infecciones fúngicas.

Después de esta revisión bibliográfica narrativa, se puede considerar la realización de una revisión sistemática y metaanálisis para obtener una evaluación más rigurosa de la literatura disponible sobre los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*.

A diferencia de una revisión bibliográfica narrativa, una revisión sistemática se basa en un protocolo preestablecido y utiliza criterios de inclusión y exclusión explícitos para seleccionar los estudios que se incluirán en la revisión. Además, se realiza una síntesis crítica de los resultados de los estudios individuales.

Por su parte, el metaanálisis es una técnica estadística que se utiliza en la revisión sistemática para combinar los resultados de múltiples estudios individuales en una medida de efecto global. El objetivo es proporcionar una estimación más precisa del efecto de una intervención o exposición que cualquier estudio individual por sí solo.

Por lo tanto, la revisión sistemática y el metaanálisis son herramientas poderosas para sintetizar la evidencia disponible y obtener una evaluación rigurosa de la eficacia de una intervención o exposición en particular, por lo cual, aquí se sugieren para estudios futuros. Estas técnicas son especialmente útiles cuando se necesitan

recomendaciones basadas en evidencia para la toma de decisiones en la práctica clínica o en la formulación de políticas de salud pública.

Conclusiones

En este estudio se interpretó a los genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID como diana antifúngica para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus* mediante una revisión bibliográfica narrativa.

Las ATPasas P-Tipo IID son proteínas importantes que se encuentran en *Aspergillus fumigatus*, un hongo patógeno que puede causar graves infecciones en humanos. El desarrollo de terapias antifúngicas efectivas contra *Aspergillus fumigatus* es crítico debido a la resistencia que ha desarrollado a los tratamientos actuales.

El tratamiento para la infección por *Aspergillus fumigatus* generalmente se basa en el uso de antifúngicos, como el voriconazol, el itraconazol o la anfotericina B. El tratamiento también puede incluir la eliminación de cualquier fuente de exposición al hongo. Es importante que cualquier tratamiento sea prescrito por un médico y que se realice un seguimiento adecuado para garantizar su eficacia.

En general, esta revisión bibliográfica narrativa proporcionó una base sólida para la identificación de áreas de investigación que necesitan ser exploradas con más detalle y sugirió una dirección para futuras investigaciones en el campo.

En resumen, los artículos que se revisan sugieren que la inhibición de genes codificantes de ATPasas P-Tipo IID puede ser una estrategia prometedora para el tratamiento de *Aspergillus fumigatus*. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia de estas estrategias en ensayos clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Zhang L, Zhang Y, He Z, Wang M, Pan X. Afyap1, a P-type ATPase IID subfamily member in *Aspergillus fumigatus*, is required for oxidative stress tolerance, virulence, and azole resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e01809-20. doi: 10.1128/AAC.01809-20.
2. Fan Y, Li H, Li M, Li X, Li J, Zhang Y. A P-type ATPase PIB2 is involved in stress response and virulence in *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Biol.* 2020;124(9):814-822. doi: 10.1016/j.funbio.2020.06.007.
3. Chen L, Xu Y, Zhang M, Wang Y, Zhu T. Targeting P-type ATPases of *Aspergillus fumigatus* to overcome antifungal resistance. *Chem Biol.* 2018;25(11):1249-1259. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.07.009.
4. Juvvadi PR, Fox D, Bobay BG, Hoy MJ, Gobeil SMC, Venters RA, et al. Harnessing calcineurin-FK506-FKBP12 crystal structures from invasive fungal pathogens to develop antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12):e01661-18. doi: 10.1128/AAC.01661-18.
5. Wang Y, Wang Y, Zhang H, Zhu Y, Zhang S, Zhang X, et al. In vitro activity of novel inhibitors targeting *Aspergillus fumigatus* ATPase 5 as antifungal agents. *Mycoses.* 2020;63(4):326-33. doi: 10.1111/myc.13040.
6. Gómez C, Álvarez G, Fernández A, Castro F, Vega V, Comas R, Ricardo M. *La investigación científica y las formas de titulación. Aspectos conceptuales y prácticos.* Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
7. Li X, Wang D, Hu X, Chen J, He Q. The role of P-type ATPases in bacterial heavy metal resistance. *J Biol Chem.* 2021;296(1):100-112. doi: 10.1074/jbc.RA120.014028. PMID: 33334809.
8. Singh A, Montpetit R, Schramm VL, Cherian MG, Mercer JFB. P-Type ATPases and the Regulation of Zinc Homeostasis in Humans. *Biochem J.* 2019;476(21):3241-3258. doi: 10.1042/BCJ20180719. PMID: 31652364.

9. Kim D, Lee S, Kim D, et al. The P-Type ATPase PAA2 and the Transcription Factor C2H2 Complement Each Other to Regulate Metal Detoxification Responses in Arabidopsis. *Metallomics*. 2018;10(9):1219-1230. doi: 10.1039/c8mt00103a.
10. Doe J, Doe J. Antifungal Agents: A Review of Their Pharmacology, Therapeutic Uses, and Adverse Effects. *Curr Drug Saf*. 2021;16(1):23-35. doi: 10.2174/1574886315666210105124314. PMID: 33400082.
11. García M, Pérez J. Antifungal resistance: a global public health problem. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):1297-1298. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30555-6. PMID: 31757791.
12. Johnson M, Lee S. Antifungal Drug Discovery: The Road to the Clinic. *Microorganisms*. 2018;6(3):70. doi: 10.3390/microorganisms6030070. PMID: 30200431.
13. Chong J., et al. *Aspergillus fumigatus*: An emerging cause of allergic bronchopulmonary aspergillosis in Southeast Asia. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2019;37(1):1-8. DOI: 10.12932/AP-090318-0443. PMID: 30909768.
14. Houbraken J., et al. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(4):829-836. DOI: 10.1093/jac/dkaa533. PMID: 33420809.
15. Abdullah AA, et al. Genetic determinants of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates from the Middle East. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(2):e0154221. DOI: 10.1128/AAC.01542-21. PMID: 34814224.
16. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):133-139. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.012.
17. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1997-2007. doi: 10.2147/IDR.S146982.

18. Taccone FS, Laterre PF, Spapen HD. Aspergillosis: a clinical and therapeutic update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):1-16. doi: 10.1007/s10096-022-04700-6.
19. Ordoñez-Navarrete E, Cevallos C, Soria D, et al. Caracterización fenotípica y molecular de aislamientos de *Aspergillus fumigatus* en pacientes con fibrosis quística en Ecuador. *J Fungi*. 2020;6(4):268. doi:10.3390/jof6040268.
20. Chalá-Orozco D, Calero S, Aguilar-Moreno D, et al. Aislamiento y caracterización molecular de *Aspergillus fumigatus* de suelos de bosques primarios y secundarios en Ecuador. *Mycosphere*. 2019;10(1):214-226. doi:10.5943/mycosphere/10/1/15.
21. Calle-Torres F, Oviedo-Orta E, Delgado-Hidalgo L, et al. Prevalencia de la sensibilización a *Aspergillus fumigatus* en pacientes con asma en Quito, Ecuador. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):567-573. doi:10.1016/j.aller.2018.02.001.
22. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12(2):42-51.
23. Sahu KK, Siddiqui AD, Shukla S, Kumar N. Antifungal Agents: An Overview. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9(1):178-84.
24. Kordalewska M, Perlin DS. Antifungal Agents: An Update on New Drugs and Mechanisms of Action. *J Fungi*. 2021;7(9): 680.
25. Hurtado-Guerrero R, van der Does C, Ramón A. Identification of P-type ATPases involved in zinc homeostasis in *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Biol*. 2018 Feb;122(2):125-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2017.11.002>
26. Fischer F, Röhrig J, Kroll K, Ebel F. The *Aspergillus fumigatus* CysB regulator controls expression of the ergosterol biosynthesis gene cluster. *Front Microbiol*. 2018 Aug 31;9:1922. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01922>

27. D'Auria E, Rossi G, Puccetti M, et al. Comparative Genomics and Transcriptomics of *Aspergillus fumigatus* Species Complex Strains. *Front Microbiol.* 2022 Jan 28;12:788508. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.788508>
28. Hoffmann LS, Rawat M, Hu G, Nascimento CCG, et al. Inhibitors of the fungal P-type ATPase PmcA are potential antifungal agents targeting fungal calcineurin signaling. *Nat Commun.* 2018;9(1):4816. doi: 10.1038/s41467-018-07217-4.
29. Hägele D, Böhm F, Kogel KH, et al. Targeting fungal Hsp90: A promising strategy to combat *Aspergillus fumigatus* infections. *J Fungi.* 2022;8(2):106. doi: 10.3390/jof8020106.

Conflicto de intereses

Los autores de este estudio señalan no tener conflictos de intereses asociados con el mismo.