

Título: BÚSQUEDA DE CANDIDATOS TERAPÉUTICOS EN LA PARED DEL HONGO MALASSEZIA SPP MEDIANTE UNA RECONSTRUCCIÓN METABÓLICA, ANÁLISIS DE VIABILIDAD Y VALIDACIÓN EXPERIMENTAL, CARACTERIZANDO LA RUTA METABÓLICA DE SÍNTESIS DE LÍPIDOS

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD DE LOS ANDES - UNIANDES

Grupo de Investigación: COL0013719 - Laboratorio de Micología y Fitopatología, COL0023907 - Grupo de Ciencias Básicas Médicas, COL0074599 - Grupo de Diseño de Productos y Procesos

Investigador Principal: Andrés González Barrios

Resumen Ejecutivo: Las levaduras del género *Malassezia* spp hacen parte de la microbiota normal de la piel de humanos y de algunos animales de sangre caliente, son consideradas agentes oportunistas emergentes de gran importancia y se han relacionado con diversas entidades dermatológicas de alta incidencia en la población como la caspa, la dermatitis seborreica y pitiriasis versicolor, entre otras, las cuales generan costos de tratamiento elevados. Se reconocen 14 especies dentro del género y se caracterizan por su actividad lipolítica, gran pared celular con una alta composición de lípidos y su lípido-dependencia, razón por la cual son aisladas de regiones ricas en glándulas sebáceas. Esta característica ha sido asociada con la patogenicidad de esta levadura y relacionada con otros factores exógenos y endógenos del huésped. En la actualidad se encuentran secuenciados los genomas de *M. globosa* y *M. sympodialis* con los cuales se encontró, que este género no posee los genes para la síntesis de ácidos grasos, pero posee aproximadamente 14 genes que codifican para enzimas lipolíticas, de las cuales se encuentran caracterizadas una esterasa de *M. pachydermatis* y tres lipasas de, *M. furfur* y *M. globosa*,

Diversos estudios han permitido conocer aspectos relacionados con la pato-biología de estas levaduras, estos acercamientos han permitido reconocer propiedades especie-específicas que necesitan ser exploradas con mayor profundidad, con el fin de tener un mejor entendimiento de los mecanismos de establecimiento de estas levaduras como parte de la microbiota normal y su potencial patogénico.

Actualmente el esquema de tratamiento incluye el uso de corticoesteroides y antifúngicos azoles como el fluconazol, ketaconazol y el itraconazol, compuestos que interfieren con la síntesis del ergosterol componente principal de la membrana fúngica, inhibiendo la C-14 alfa -desmetilasa, enzima acoplada al citocromo P-450 y que transforma el lanosterol en ergosterol, produciendo alteraciones en la fluidez y permeabilidad de la membrana. Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, a pesar de las terapias antifúngicas disponibles, estos deben ser administrados de forma frecuente y por largos periodos de tiempo, con una alta tasa de recurrencia debido a la pobre respuesta al tratamiento.

Nuestro grupo ha caracterizado estas levaduras fenotípica y genotípicamente y hemos reportado una alta variabilidad intraespecífica y la presencia de aislamientos de *M. furfur* con patrón atípico de asimilación de Tween 80. Esto junto con lo anterior indica que la producción de lípidos es un proceso vital para la levadura el cual determina su patogénesis, lo que abre la posibilidad al uso de esta ruta metabólica para la búsqueda de candidatos terapéutico en cambio de la ruta de síntesis de ergosterol usada de forma tradicional, Para tal fin, proponemos realizar la búsqueda de candidatos terapéuticos contra *Malassezia* spp. Mediante la construcción de un modelo computacional del metabolismo y la ruta de síntesis de lípidos. Refinado con datos experimentales: el perfil lipídico y la proteómica de las levaduras crecidas en diferentes condiciones. Para Finalmente evaluar los posibles blancos terapéuticos a partir de un análisis de viabilidad de la red con diferentes knock outs in silico y la posterior caracterización bioquímica de estos blancos.