

"LA INCREÍBLE HISTORIA DE *Candida* spp Y SUS PROTEASAS DESALMADAS, (*Candida glabrata* y *Candida dubliniensis* COMO MODELOS ALTERNATIVOS DE CANDIDIOSIS)"

Lourdes Villa Tanaca

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Depto. De Microbiología. Lab. De Genética Microbiana. Plan de Ayala y Prol. Carpio. Col. Casco de Santo Tomás. México, D. F. lvilla@encb.ipn.mx; lourdesvilla@hotmail.com; Tel 57 29 63 00 ext. 62373

Candida albicans es la levadura que se aísla con mayor frecuencia tanto de candidosis sistémicas como superficiales. Las aspartil proteasas de *C. albicans* (Sap`s) han sido consideradas como uno de los factores de virulencia más importantes en esta especie, están codificadas por una familia de multigenes (SAP1-SAP10). Sin embargo durante los últimos años han surgido especies diferentes a *C. albicans* "CNCA" (*Candida no Candida albicans*), algunas de ellas resistentes a los antimicóticos convencionales y de las que se conoce poco acerca de sus mecanismos de patogenicidad. Por otro lado las Sap`s de *C. albicans* han sido propuestas como blancos terapéuticos, por lo que algunos grupos de investigación nos hemos dado a la tarea de estudiar la presencia de genes codificantes de estas proteasas (SAP`s) en levaduras patógenas CNCA.

Hemos abordado el estudio de dos modelos: *C. glabrata* y *C. dubliniensis*. La primera es una levadura haploide filogenéticamente más relacionada con *S. cerevisiae* que con *Candida albicans*. La segunda es una nueva especie descrita recientemente, ya que al estar tan estrechamente relacionada con *C. albicans* se confundió durante muchos años con esta última.

En el genoma de *C. glabrata* detectamos trece genes codificantes de aspartil proteasas, doce de ellos (*YPScg1-12*) son homólogos a los genes *YPS* (codificantes de yapsinas) y uno (*PEP4cg*) al gen *PEP4* de *S. cerevisiae*. Todas las proteínas están más relacionados filogenéticamente a las yapsinas de *S. cerevisiae* que a las aspartil proteasas de *C. albicans*, incluyendo a la Sap9 y Sap10 que a diferencia del resto de las Sap`s presentan un sitio GPI como las yapsinas de *S. cerevisiae*. En *C. albicans* la presencia de los genes parece depender del tipo de padecimiento del cual se obtuvo la cepa, sin embargo los genes *YPScg* de *C. glabrata* están ampliamente distribuidos en casi todas las cepas clínicas utilizadas en este trabajo. La expresión de los genes *YPScg* se regula diferencialmente cuando la levadura crece en distintos compuestos como única fuente de nitrógeno, esta regulación parece ser dependiente de la fase de crecimiento en la que se encuentra *C. glabrata*. Los genes *YPS1* y *YPS10* mostraron un aumento en su expresión en las levaduras adheridas a la monocapa de células HeLa, lo que sugiere que las proteínas codificadas por estos genes pudieran estar implicada en el proceso de adherencia, ya sea directamente interactuando con la superficie del hospedero, o mediante el procesamiento de otras proteínas implicadas en la invasión y patogenicidad de la especie.

En el genoma de *C. dubliniensis* encontramos 8 de los 10 genes codificantes de Sap`s, decritos en *C. albicans* (*CdSAP5* y *CdSAP6* estuvieron ausentes). Estudiamos la expresión de los genes *CdSAP1-CdSAP4*. La expresión de los genes *CdSAP1* y *CdSAP2* fue independiente de la fase morfológica (levadura micelio) del pH y su mayor expresión se presentó en albúmina como fuente de nitrógeno. La expresión de *CdSAP3* estuvo regulada por el pH y se vió relacionada con la infección de un cultivo celular de queratinocitos. La expresión del gen *CdSAP4* predominó durante la fase micelial y durante la infección inicial de queratinocitos. Las Sap`s de *C. dubliniensis* podrían participar en la infección así como en el metabolismo nitrogenado y adquisición de nutrientes.