

# Mecanismos moleculares que activan la morfogénesis en *Candida albicans* y su relación con la virulencia

Noé Axel Rico Montanari

Grado Microbiología, Universidad Autónoma de Barcelona  
n.axelrm@hotmail.com

## Introducción

*Candida albicans* además de estar presente de manera regular en la microbiota humana, es uno de los hongos oportunistas más importante. Capaz de causar distintas patologías que van desde infecciones superficiales en mucosas hasta infecciones sistémicas en individuos inmunocomprometidos, es capaz de codificar para importantes factores de virulencia tales como mecanismos de adhesión, enzimas hidrolíticas etc... Sin embargo, la expresión de todos ellos ha sido relacionada con el cambio morfológico que sufre, pasando de un estado levaduriforme a un estado hifal. Parece ser que los diferentes estímulos que inducen a este cambio fenotípico conducen a la expresión de distintos genes implicados en la virulencia considerándose genes hifa-específicos.

## Objetivos

El objetivo principal de este trabajo pues, es indagar y presentar los mecanismos moleculares y sus principales componentes responsables de este cambio morfológico y ver su relación con la virulencia.

## Resultados más relevantes

La transición entre un estado morfológico y otro esta regulado por diversos factores fisiológicos como puede ser la Tª, pH, hormonas humanas, suero... Gracias a ellos, hay un cambio en la expresión génica que conduce a la activación o represión de genes relacionados no solo con la morfología sino con alguna función celular. Tal y como se observa en la figura 1 en condiciones de Tª (37º) más suero se induce la expresión de genes relacionados con la secreción, la motilidad y división celular y síntesis de componentes de pared que están ligados en procesos patogénicos.

### -Por desregulación negativa.

En cuanto a la filamentación por desregulación negativa, esta viene dada por la baja expresión de los represores transcripcionales *NRG1* y *RBF1* y una molécula X que actúan conjuntamente con el co-represor Tup1. A través de un *microarray* se ha demostrado que en ausencia de estos, hay un aumento de la expresión de genes que participan en el proceso de cambio morfológico y forman parte de los mecanismos patogénicos (Figura 3). Por otra parte, los mismos factores que promueven la filamentación como son Tª y Suero inactivan estos represores (Figura 4).

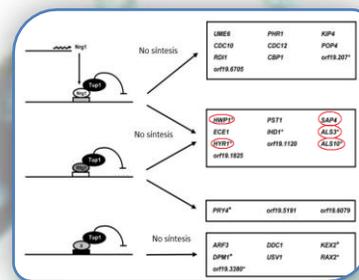


Fig 3. Modo de acción de los represores transcripcionales *NRG1*, *Rfg1* y al menos una molécula X junto con el co-represor Tup1 que reprimen la síntesis de distintos genes entre ellos genes virulentos (marcados en rojo). Extraído y modificado de [1].

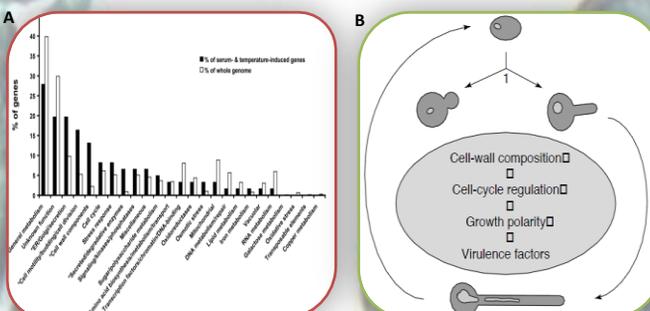


Fig. A. Representación de las clases de genes y el porcentaje de ellos que son inducidos durante el proceso de filamentación comparado con el genoma en condiciones normales. Los asteriscos indican aquella agrupación de genes que son sobrerrepresados en condiciones de suero y temperatura en comparación con el genoma. Extraído de [1]. B. Esquema temporal de los grupos de genes que se expresan durante el proceso de filamentación. Extraído de [2].

Vista la relación directa entre algunos factores inductores y la expresión de factores de virulencia, es importante conocer de que manera es llevada a cabo esta inducción. Esta expresión es llevada a cabo mediante 2 tipos de regulación:

### -Positiva

Dentro de esta regulación positiva cabe destacar que no existe una única vía inductora, sino que a partir de los estímulos presentes en el ambiente se activará una y/u otra. Así pues, y tal como se observa en la figura 2 y 3 se conocen a día de hoy hasta seis. Cinco de ellas han sido caracterizadas, describiendo los componentes principales que intervienen y sus factores inductores mientras que la restante solo se conoce los factores inductores y el factor transcripcional. Por otra parte, estas vías no actúan independientemente unas de otras, sino que en muchas de ellas hay una convergencia a nivel transcripcional o una represión de una por parte de otra.

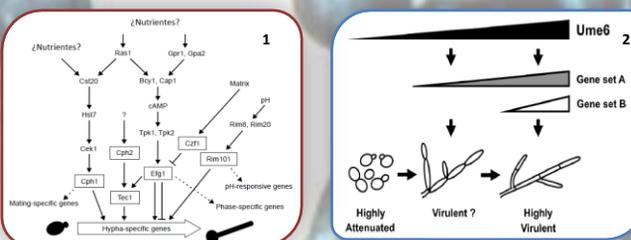


Fig1. Cascadas de señalización en las que se indica los factores que activan las vías y los componentes que participan hasta llegar a la señal a nivel de DNA. Extraído y modificado [3].

Fig2. Posible mecanismo por el cual el nivel de expresión de Ume6 determina la morfología en *C. albicans*. Cuando Ume6 se expresa, se activa la expresión de un conjunto de genes hifa-específicos que aportan una morfología pseudohifal. Sin embargo cuando estos niveles de expresión aumentan, además de expresarse el primer set de genes se induce la expresión de otros teniendo un crecimiento hifal y promoviendo la invasión tisular y virulencia. Extraído [4].

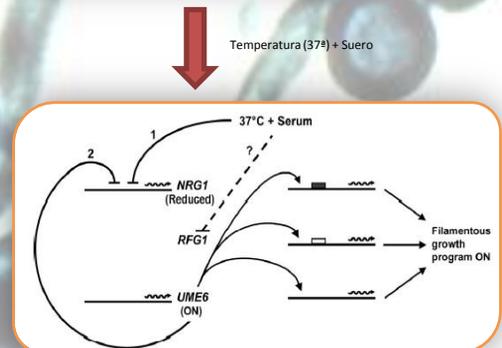


Fig 4. Temperatura (37°C) + Suero bloquean la síntesis de los represores *NRG1* y *RFG1* impidiendo su actuación, expresándose *UME6* que participa en el proceso de filamentación y activación de los factores virulentos. Extraído de [6].

## Conclusiones

Las conclusiones que se pueden extraer son:

- El proceso de filamentación está ligado a una expresión de factores virulentos.
- Las vías de señalización que intervienen están muy reguladas y convergen a distintas alturas, tanto a nivel transcripcional como *upstream* en las moléculas señalizadoras.
- El cambio morfológico está regulado no solo de manera positiva a través de activadores transcripcionales, sino que también interviene la desregulación negativa ya que se inactiva la expresión de los represores transcripcionales induciendo la expresión de ciertos activadores como *UME6*.

## Referencias

- [1] David Kadosh and Alexander D. Johnson. Induction of the *Candida albicans* Filamentous Growth Program by Relief of Transcriptional Repression: A Genome-wide Analysis. *Molecular Biology of the Cell* Vol. 16, 2903-2912, June 2005
- [2] Alistair J.P. Brown and Neil A.R. Gow: Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. *TRENDS IN MICROBIOLOGY* 334 VOL. 7 No. 8 AUGUST 1999.
- [3] Haoping Liu: Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology* 2001, 4:728-735
- [4] Patricia L. Carlisle, Mohua Banerjee, Anna Lazell, Carlos Monteagudo, José L. López-Ribot, and David Kadosh: Expression levels of a filament-specific transcriptional regulator are sufficient to determine *Candida albicans* morphology and virulence. *PNAS* January 13, 2009 vol. 106 no. 2
- [5] Mohua Banerjee, Delma S. Thompson, Anna Lazell, Patricia L. Carlisle, Christopher Pierce, Carlos Monteagudo, José L. López-Ribot, and David Kadosh. *UME6*, a Novel Filament-specific Regulator of *Candida albicans* Hyphal Extension and Virulence. *Molecular Biology of the Cell* Vol. 19, 1354-1365, April 2008.