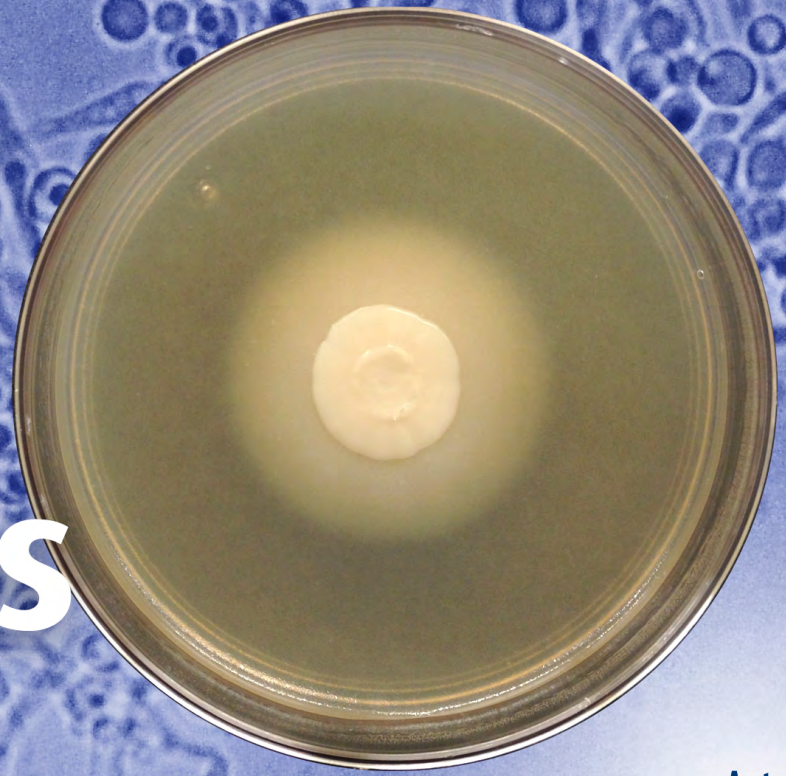
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano

Factores de virulencia de los hongos



Autores:
Nancy Guadalupe Flores Jiménez
Carolina Segundo Zaragoza

Coordinadora:
Carolina Segundo Zaragoza

Temas Selectos de Micología Veterinaria

Proyecto PAPIME PE 205522

Directorio

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Graue Wiechers
Rector

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas
Secretario General

Mtro. Hugo Alejandro Concha Cantú
Abogado General

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria
Secretario Administrativo

Dra. Patricia Dolores Dávila Aranda
Secretaria de Desarrollo Institucional

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo
Secretario de Prevención, Atención y Seguridad Universitaria

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Dr. Francisco Suárez Güemes
Director

Dr. Jorge Hernández Espinosa
Secretario General

L.C. Enrique López Martínez
Secretario Administrativo

Dr. José Ángel G. Gutiérrez Pabello
Secretario de Vinculación y Proyectos Especiales

Dr. Enrique Jesús Delgado Suárez
Jefe del Departamento de Publicaciones

MVZ Enrique Basurto Argueta
Jefe del Departamento de Diseño Gráfico y Editorial

MPA Héctor Basurto Camberos
Coordinador del CEIEPAA, Tequisquiapan, Querétaro.

Primera edición, 19 de enero de 2023.

DR© 2023 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México.

ISBN Obra Completa: 978-607-30-1361-1
ISBN Volumen 10: 978-607-30-7153-6

Hecho en México

Esta edición y sus características son propiedad de la UNAM.

El uso del material contenido en esta obra, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente mencionando el autor o autores.

Derechos de autor

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio, sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

El Comité Editorial de la FMVZ de la UNAM agradece el dictamen de contenido realizado por el **Dr. Tonatiuh A. Cruz Sánchez**, de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria (UIM) de la Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán de la UNAM.

Se agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM por el apoyo recibido para la publicación de la presente obra, a través del proyecto **PAPIME PE 205522**.

Contenido

1. Introducción 5
1.1 Factores asociados al huésped 5
1.2 Factores asociados al ambiente 6
1.3 Factores asociados al hongo 6
2. Clasificación y función de los factores de virulencia.... 7
2.1 Factores Estructurales 7
2.1.1 Termotolerancia 7
2.1.2 Variabilidad morfológica 8
2.1.2. Biopelículas 13
2.2 Factores enzimáticos 15
2.2.1 Adhesinas 15
2.2.2 Proteasas 15
2.2.3 Fosfolipasas 17
2.2.4 Lipasas 18
2.2.5. Lacasa o Fenoloxidasa 18
2.2.6 Ureasa 18
2.2.7 Hemolisina 21
2.2.8 Superóxido dismutasa 22
2.3 Micotoxinas 26
Referencias 37

1. Introducción

Actualmente se han descrito cerca de 120 mil especies de hongos y se estima existen más de 2.5 millones de especies. De las cuales aproximadamente 625 especies de hongos infectan y pueden producir enfermedad (micosis) en los vertebrados, por lo que se les denomina hongos patógenos (Denham et al., 2019). Estos microorganismos en su origen fueron adaptándose a las plantas, insectos y animales ectotermos (cuya temperatura corporal cambia con la temperatura medioambiental), ya sea por una relación simbiótica o causando enfermedad (Köler et al., 2015). La evolución de la endotermia y homeotermia en los animales proporcionó una ventaja adaptativa a las micosis, ya que difícilmente un hongo que no logra sobrevivir a temperaturas corporales superiores a los 36 °C de manera natural no es capaz de establecerse y producir enfermedad (Konopka et al., 2019; Lewis & Bonsall, 2021).

La **patogenicidad** o capacidad de los hongos para producir daño en los animales requiere de múltiples factores, entre los cuales se encuentran los asociados al huésped, al medio ambiente y a los hongos (Figura 1) (Casadevall, 2007). La **virulencia** o grado de patogénesis (daño) causada por el hongo dependerá en gran medida de la interrelación de estos tres factores (Balloux & Dorp, 2017).

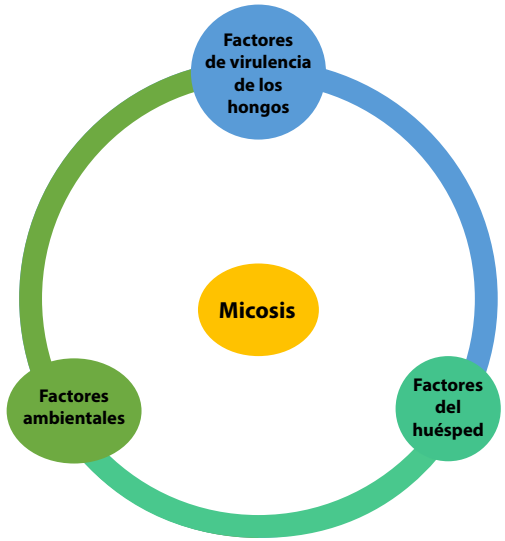


Figura 1. Factores que participan en el establecimiento de las micosis causadas por hongos patógenos.

1.1 Factores asociados al huésped

Los factores del huésped son los más determinantes en el establecimiento de las micosis e incluyen los sistemas de defensa inmunológicos innatos y adaptativos, predisposición genética, el sexo, la edad, la raza, además de enfermedades subyacentes (virales, bacterianas, cáncer, metabólicas, entre otras) y tratamientos inmunosupresores (glucocorticoides o quimioterapéuticos). (Denham et al., 2019; Moriello et al., 2017, Ezeokoli et al., 2021).

1.2 Factores asociados al ambiente

Los hongos son omnipresentes, pueden encontrarse en el aire, suelo, agua y diversos sustratos orgánicos, por ejemplo: árboles, hojarasca, el guano de los murciélagos e incluso en ambientes controlados, como los hospitales. Existen algunos factores que favorecen la formación de un sustrato adecuado para el establecimiento, proliferación y mantenimiento de los hongos, entre los más importantes destacan, el porcentaje de humedad, la temperatura, el viento, la altitud, la latitud, la presencia de ciertas sales minerales y la presencia de otros microorganismos (Hernández et al., 2018). Los factores ambientales determinan la densidad poblacional de los hongos y su distribución geográfica, con el paso del tiempo estos factores se han visto alterados por el cambio climático, por lo que el papel del medio ambiente en las enfermedades micóticas emergentes comienza a reconocerse (Nnadi et al., 2021). Por otro lado, en el ámbito veterinario estos factores ambientales contribuyen al establecimiento de hongos potencialmente patógenos en cualquier sitio donde se encuentren los animales, como pueden ser: los comederos, el alimento, el agua, las camas, las máquinas de ordeña y prácticamente cualquier sitio dentro de una unidad de producción o de una instalación.

1.3 Factores asociados al hongo

De manera general, la capacidad de infección que tiene un hongo sobre un mamífero dependerá de cuatro criterios: 1) ser capaz de desarrollarse a una temperatura superior a los 36 °C; 2) ser capaz de invadir los órganos donde se va a establecer, penetrando las barreras del tejido del huésped o de interiorizarse debido a su forma compacta (por ejemplo los conidios que miden <2-4 µm de diámetro); 3) ser capaz de digerir y absorber componentes de los tejidos; y 4) ser capaz de combatir el sistema inmunológico.

Así es como los **factores de virulencia** son las herramientas o los mecanismos que permiten al hongo la capacidad de infección de acuerdo con los cuatro criterios descritos. (Denham et al., 2019).

Con base en la virulencia de los hongos, estos se pueden clasificar en **patógenos primarios**, cuyos factores de virulencia dan paso al establecimiento de infecciones en huéspedes inmunocompetentes; y los **patógenos oportunistas**, que son los causantes de enfermedades en individuos inmunocomprometidos (Gnat et al., 2021). Para que suceda el desarrollo de una micosis, los hongos primero deben adherirse a los tejidos; en segundo lugar, tendrán que colonizar e invadir, y finalmente se diseminarán por los tejidos del huésped. En cada uno de estos pasos, se involucrarán diversos factores de virulencia (Cuadro 1).

Asimismo, los factores de virulencia se clasifican en estructurales, enzimáticos y toxigénicos. Algunos de los factores que representan mayor relevancia son la termotolerancia, la variabilidad morfológica, la adhesión, la resistencia a la fagocitosis, la excreción de enzimas y las micotoxinas (Arenas R. y Torres E., 2019; Wang y Lin, 2012).

Cuadro 1. Factores de virulencia involucrados en cada etapa del proceso infeccioso.

Colonización	Desarrollo e invasión	Diseminación
• Termotolereancia • Adhesinas • Tubo germinal • Dimorfismo • Tamaño • Adhesinas • Biopeliculas	• Proteasas • Fosfolipasas • Lipasas • Dimorfismo • Polimorfismo • Pseudohifas • Hifas • Micotoxinas • Cápsulas • Sulfito • Lacasa • Melanina • Superóxido dismutasa • Hemolisina	• Hifas • Pseudohifas • Blastoconidio • Dimorfismo • Polimorfismo • Ureasa

Adaptado de Calles et al (2012).

2. Clasificación y función de los factores de virulencia

2.1 Factores Estructurales

2.1.1 Termotolerancia

La termotolerancia es la habilidad que tienen algunos hongos para sobrevivir y replicarse a una temperatura mayor o igual a los 37 °C (Figura 2). En los animales endotérmicos la termotolerancia del hongo es un requisito absoluto para su virulencia, especialmente en las micosis sistémicas o invasivas. La termotolerancia está relacionada con la presencia de proteínas hidrófobas de la pared celular del hongo que lo protegen del estrés térmico y que contribuyen a su adhesión. Algunos de los géneros y especies de hongos termotolerantes incluyen a *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii y Aspergillus fumigatus* (Coelho et al., 2014).

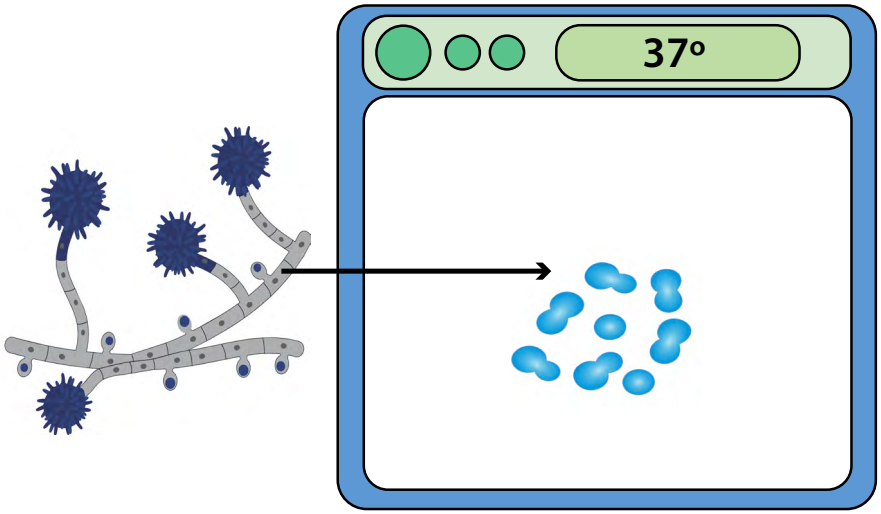


Figura 2. Termotolerancia de los hongos.
Permite el desarrollo de los agentes micóticos a temperaturas mayores o iguales a los 37 °C en el huésped y en condiciones *in vitro*, como en *Histoplasma capsulatum*.

2.1.2 Variabilidad morfológica

Los principales hongos patógenos pueden presentarse en diferentes tamaños y desarrollar múltiples morfologías de reproducción asexual, por ejemplo: blastoconidios, conidios, hifas, pseudohifas y tubo germinal, entre otras. Estos cambios morfológicos son estrategias que utilizan los hongos para sobrevivir, colonizar y desarrollarse en los tejidos del huésped, lo cual resultará en el establecimiento de la infección. Por esta razón, la variabilidad morfológica se encuentra estrechamente relacionada con la virulencia de los hongos patógenos (Wang & Lin, 2012).

2.1.2.1 Tamaño

El tamaño celular es importante durante la infección y la progresión de la enfermedad, ya que cuando el hongo se encuentra en una forma minúscula, puede ingresar a diferentes sitios anatómicos y colocarse sobre la superficie de las células, o infiltrarse y establecerse fácilmente en estructuras anatómicas tan pequeñas como los alvéolos, esto ocurre con los conidios pequeños que miden de 1-4 µm, son perfectos como propágulo de infección, pues logran alcanzar fácilmente el tracto respiratorio inferior, algunos ejemplos micóticos incluyen a *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus* spp (Figura 3). Una vez que han colonizado, cambian a otras formas y tamaños permitiéndoles penetrar a otros tejidos (Wang & Lin, 2012).

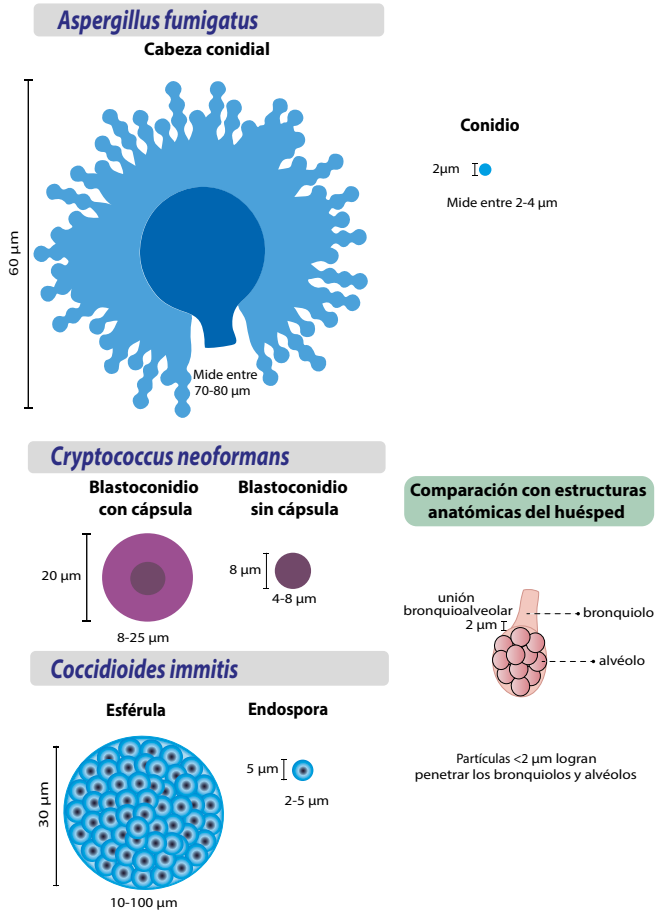


Figura 3. Tamaño de las esporas de reproducción asexual de los hongos.
Estructuras de reproducción asexual de *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*, que pueden penetrar con facilidad a los bronquiolos y alvéolos del huésped.

2.1.2.2. Dimorfismo

En el caso de los hongos filamentosos o pluricelulares, sus hifas sufren una ruptura simétrica que conduce a la formación de una nueva hifa la cual se desarrolla por extensión apical (Figura 4), a diferencia de los hongos levaduriformes o unicelulares, que se dividen por gemación (Lin et al., 2015). Sin embargo, existen algunos hongos patógenos que tienen la capacidad de desarrollar estas dos formas y son denominados **hongos dimórficos** (Wang & Lin, 2012). Estos hongos se desarrollan de forma filamentosa a temperatura ambiente, y de forma levaduriforme cuando se exponen a la temperatura corporal de los mamíferos (>37 °C) (Sil & Andrianopoulos, 2015). Aunque existen varios mecanismos implicados en la regulación del dimorfismo, la temperatura es la señal fundamental para que los hongos dimórficos se transformen (Sil, 2019). La transición entre la forma de levadura a filamento es crítica para la supervivencia en el medio ambiente y en el huésped mamífero. En el huésped, las hifas de la fase filamentosa le permiten al hongo invadir los tejidos y evadir así la respuesta inmune, debido a que las hifas son más invasivas por la fuerza mecánica que ejercen y pueden penetrar fácilmente las células individuales, incluso intercalarse entre las células, mientras que la fase levaduriforme favorece la diseminación vía sanguínea (Calles et al., 2012; Torosantucci et al., 2004).

Algunos ejemplos de hongos dimórficos de importancia veterinaria son: *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Paraccocidiodes brasiliensis* y el complejo *Sporothrix schenkii* (Figura 5).

Algunos autores han descrito tradicionalmente a *Candida albicans* como hongo dimórfico. Sin embargo, este hongo podría considerarse polimórfico, ya que presenta una amplia variedad de morfologías, como son los blastoconidios, pseudohifas, hifas, clamidoconidios y el tubo germinal (Figura 6) (Köhler et al., 2017).

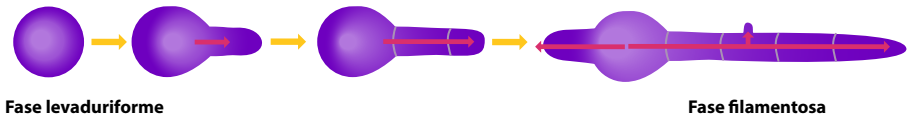


Figura 4. Formación de hifas de hongos filamentosos.
Las hifas se forman por extensión apical y pueden desarrollarse hacia diferentes polos de forma simultánea.
Modificada de Lin (2014).

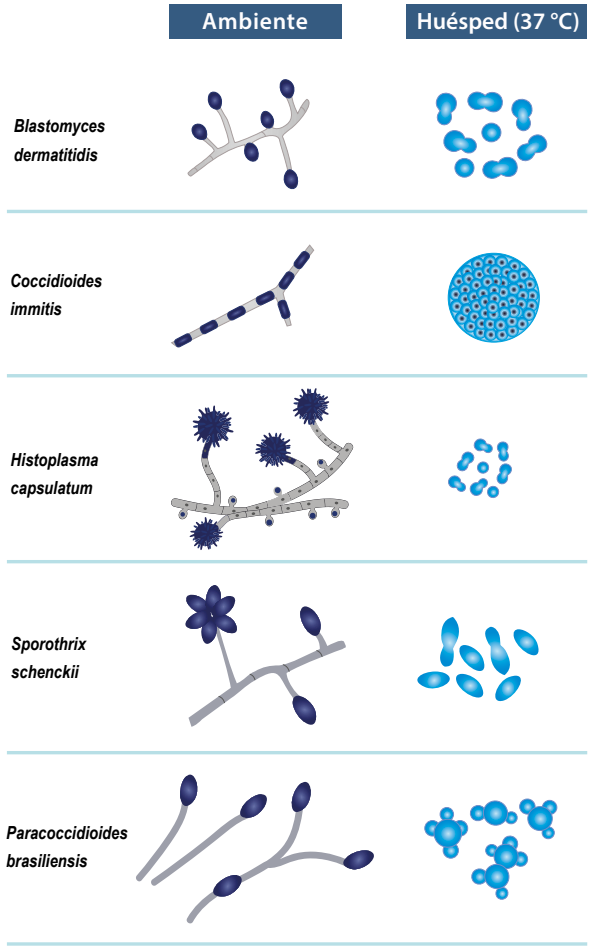


Figura 5. Dimorfismo.
Transición de la fase filamentosa a la fase levaduriforme es dependiente de la temperatura, en el huésped, en el medio ambiente y en condiciones *in vitro*.
Modificada de Sil y Andrianopoulos (2015).

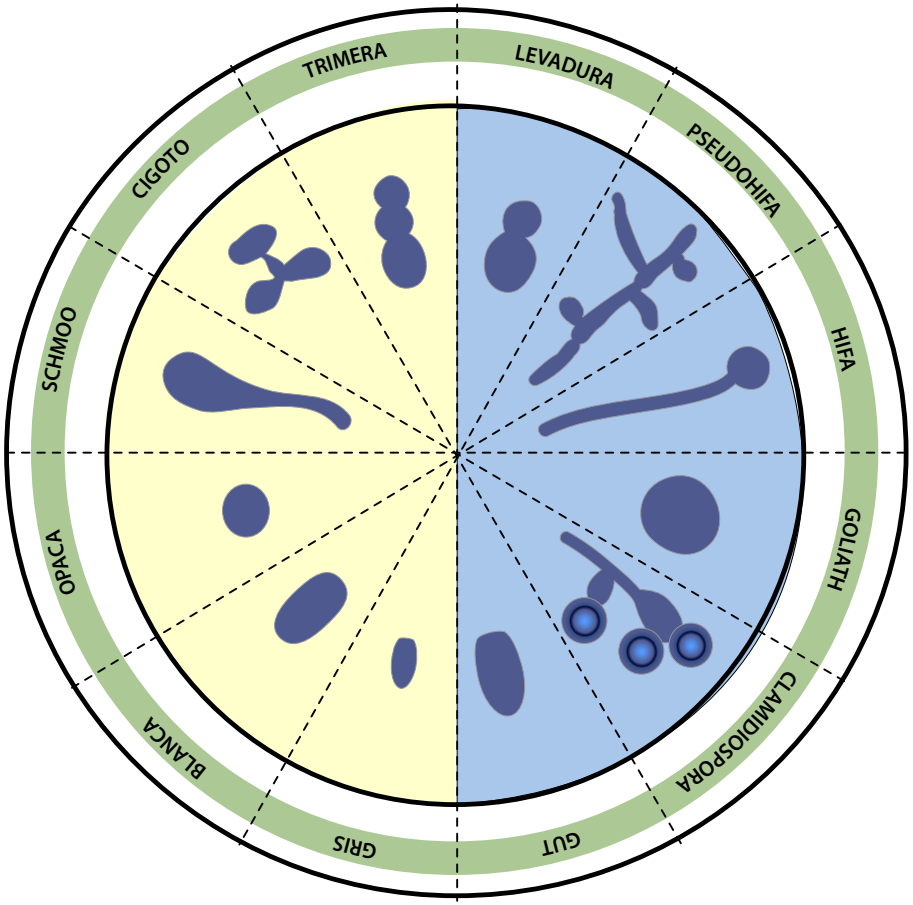


Figura 6. Fenotipos en *Candida albicans*.
Las formas vegetativas en color azul representan las diferentes estructuras de reproducción asexual, mientras que en color amarillo se observan las estructuras de reproducción sexual, relacionadas con el apareamiento o cambios en el número de cromosomas. Modificada de Köhler *et al* (2017).

2.1.2.3. Tubo germinal

El tubo germinal es una estructura que se origina de una extensión inicial que emerge de los blastoconidios de *C. albicans* y *C. dublinensis* (Figura 7) e inicia la transición de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, considerándose una característica clave de la transición del comensalismo hacia la virulencia (Torosantucci et al., 2004). El tubo germinal facilita la adhesión a la superficie de las células del huésped y favorece la evasión de la respuesta inmune al dañar la membrana de los macrófagos (Figura 7) (Tsui et al., 2016).

El tubo germinal está constituido por compuestos proteicos que le confieren hidrofobicidad, y además funcionan como receptores de algunas proteínas del huésped como el fibrinógeno, la laminina y el complemento (Calles et al., 2012).

2.1.2.4. Pseudohifas

Las pseudohifas son estructuras intermedias entre la transición de la fase levaduriforme a la forma filamentosa, presentan formas elipsoidales, ramificadas con constricciones en las uniones septales. Las pseudohifas permiten la invasión de los tejidos y participan en la evasión de la respuesta inmune, una vez que los macrófagos fagocitan la levadura transformándose a tubo germinal, dando

lugar a la formación de pseudohifas y de hifas que se expanden y perforan la membrana de los macrófagos, resultando en lisis y muerte (Figura 7) (Calles et al., 2012; Oliver et al., 2019).

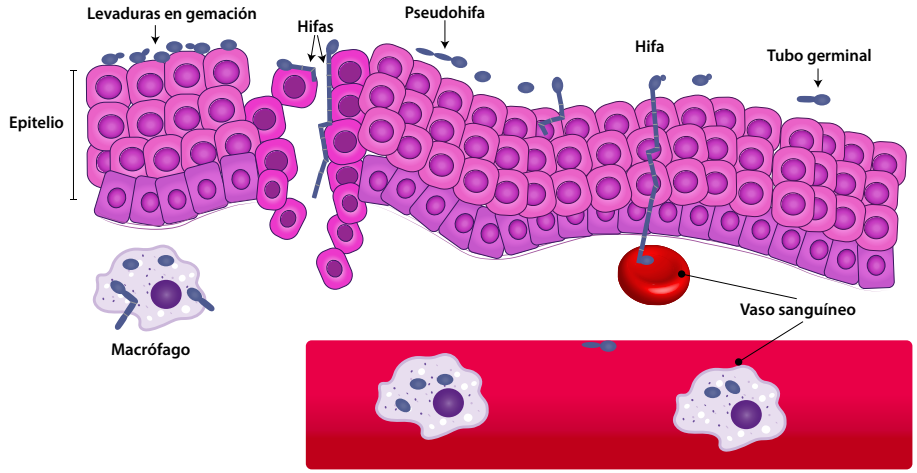


Figura 7. Invasión de tejido epitelial por diferentes fenotipos de *Candida albicans*.
Transición entre las formas de levadura, pseudohifa, tubo germinal e hifa. Se disemina a través de los tejidos del huésped dentro de los macrófagos o puede transportarse libre por el torrente sanguíneo.
Modificada de Oliver *et al* (2019).

2.1.2.5. Cápsula

Es una estructura presente principalmente en *C. neoformans*, la cual está compuesta por un complejo de polisacáridos en una proporción de 90-95 % de glucuronoxilomanano (GXM) y 5 % de galactoxilomanano. La cápsula se extiende desde la pared celular del hongo, alcanzando dimensiones mayores al diámetro de la levadura (Figura 8) (Coelho et al., 2014; Yang et al., 2017). Este factor de virulencia presenta varios mecanismos que inhiben la respuesta inmune. Cuando la cápsula es fagocitada por los macrófagos, se liberan polisacáridos en forma de vesículas, rodeando al fagosoma y se acumulan en el citoplasma de la célula huésped, produciendo la disfunción de los macrófagos y su lisis. Los componentes de la cápsula también suprimen la migración de fagocitos, interfieren la secreción de citocinas, inhiben la proliferación de células e inducen la apoptosis de los macrófagos (Yang et al., 2017).

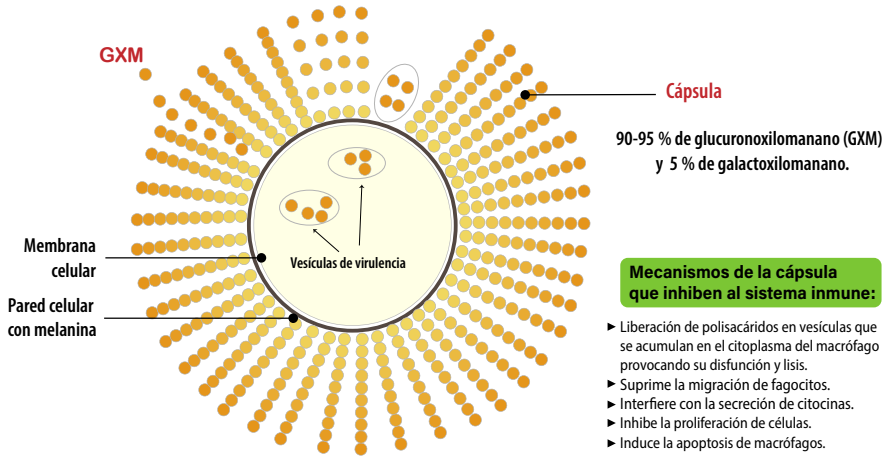


Figura 8. Cápsula de *Cryptococcus neoformans*.
Estructura más externa de la levadura
y está conformada 90 a 95 % de glucuronoxilomanano (GXM)
y 5 % de galactoxilomanano. Es el principal factor
de virulencia de este género.
Modificada de Coelho *et al* (2014).

2.1.2. Biopelículas

Tanto las bacterias como los hongos durante su desarrollo y proliferación, pueden presentar dos formas de vida, que se desplazan rutinariamente de un fenotipo a otro en un ciclo continuo; es decir, pueden existir separadas como células individuales e independientes, llamadas planctónicas; o bien, pueden encontrarse en agregados sésiles, mejor conocido con el término de biopelícula (Bjarnsholt, 2013; Cowan, 2011).

Una biopelícula es una comunidad microbiana sésil, compuesta de células adheridas a un sustrato de manera irreversible, incrustada en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares producidas por sí mismas (Figura 9). Las biopelículas protegen a los hongos de condiciones adversas y ante el ataque del sistema inmune, mejorando la disponibilidad de nutrientes, promoviendo el intercambio genético, y le confieren resistencia a los antifúngicos, asegurando la supervivencia del hongo por mucho tiempo dentro del huésped, provocándole una infección crónica (Eraso-Cadena et al., 2016; Tsui et al., 2016). La formación de la biopelícula está regulada por factores de transcripción y por la adhesina Hwp1, una de las más específicas de las hifas (Calles et al., 2012). Las biopelículas fúngicas más estudiadas corresponden al género *Candida* y a sus diferentes especies.

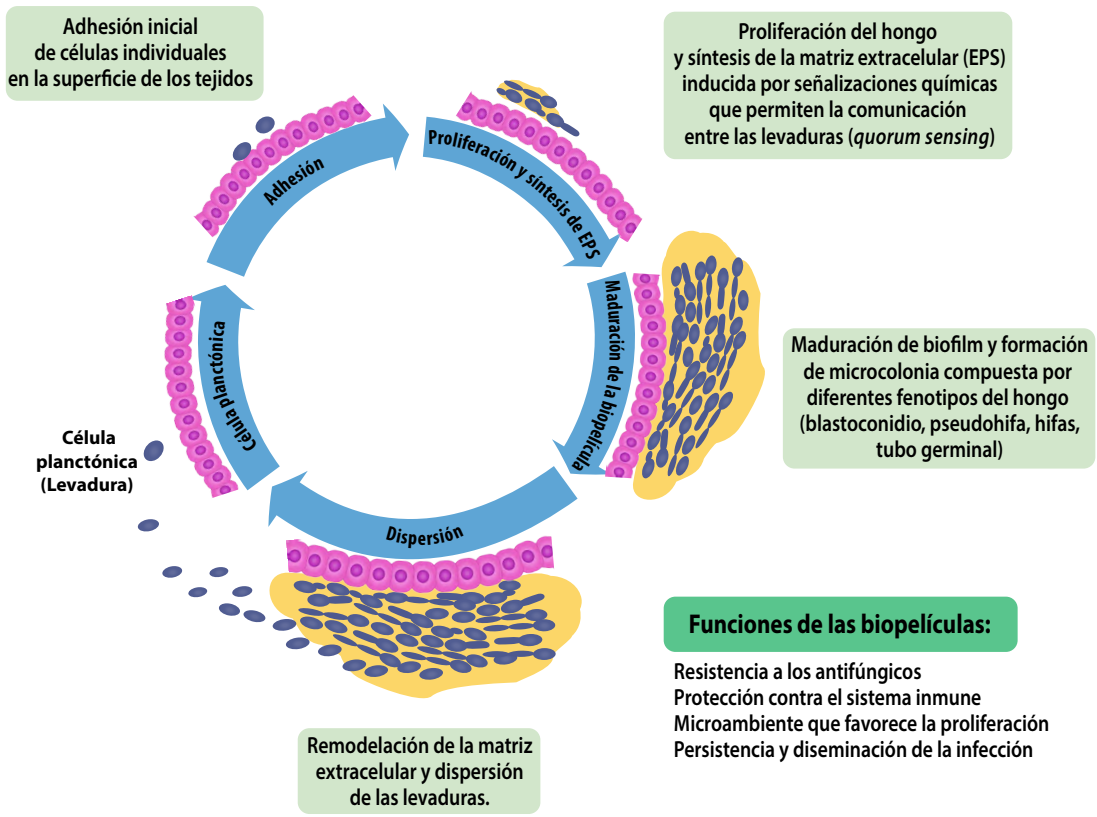


Figura 9. Secuencia en la formación de la biopelícula de *Candida albicans*. El primer paso requiere la adhesión de la célula micótica a las superficies de las células del huésped, en seguida ocurre la proliferación del hongo que da lugar a la maduración de la biopelícula y a la dispersión de las levaduras. Modificada de Koo et al. (2017).

2.2 Factores enzimáticos

2.2.1 Adhesinas

La adherencia de los hongos a las superficies de las células del huésped es un requisito previo y fundamental para la colonización e infección exitosa. El proceso de adhesión, además de la hidrofobicidad, requiere de la presencia de moléculas de superficie en la célula fúngica llamadas adhesinas, así como de receptores específicos en la superficie del tejido del huésped (Calles et al., 2012). La naturaleza química de las adhesinas fúngicas, en su mayoría es proteica o glicoproteíca y forman parte de la superficie externa de la pared celular de las diferentes formas micóticas (por ejemplo: de la levadura, la hifa, el conidio y el tubo germinal), cuya principal diferencia radica en la especificidad del sustrato (de Groot et al., 2013).

Las adhesinas más estudiadas en la actualidad son las de *Candida albicans* como la INT1, Hwp1, Als3 y Eap1 (Figura 10). Sin embargo, existen más ejemplos de adhesinas micóticas, como son: la proteína A de superficie de *Aspergillus fumigatus*, la manoproteina MP84 de *Cryptococcus neoformans*, la adhesina tipo lectina de *Histoplasma capsulatum*, y la proteína Gp70 del Complejo *Sporothrix schenckii* (de Groot et al., 2013; Kumari et al., 2021; Sheppard, 2011).

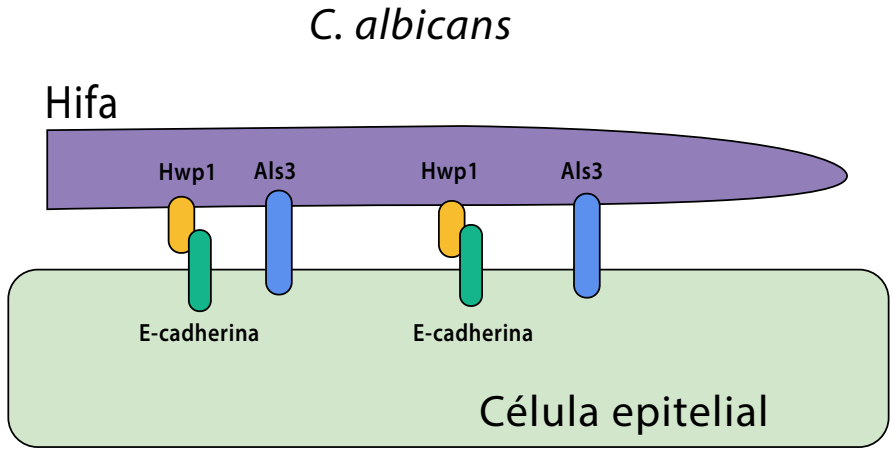


Figura 10. Adhesinas de *C. albicans*.
Las enzimas más estudiadas y relacionadas con la adherencia de este género a las células epiteliales del huésped son: Hwp1 y Als3, las cuales promueven la internalización y diseminación del hongo.
Modificada de Moyes et al, (2015).

2.2.2 Proteasas

Las proteasas son enzimas que permiten la invasión de los tejidos del huésped, además de que intervienen en la evasión de la respuesta inmunológica (Calles et al., 2012). Estas enzimas hidrolizan los enlaces peptídicos de las proteínas en péptidos y aminoácidos. Las proteasas de los hongos participan en diferentes procesos patológicos, pueden actuar directamente destruyendo los tejidos

del huésped como en el caso de los dermatofitos, cuya elevada cantidad de proteasas secretadas, permiten infectar exclusivamente las estructuras queratinizadas como el estrato córneo de la piel, el pelo y las uñas (Yike, 2011). Otro ejemplo, es la proteasa Ap1 de *Aspergillus fumigatus* que puede generar repuestas alérgicas. Las proteasas del género *Candida* actúan rompiendo las uniones intercelulares de las células epiteliales, favoreciendo la invasión del tejido (Figura 11). Algunas otras proteasas provocan respuestas inflamatorias cuando se altera la permeabilidad de la barrera epitelial y por inducción de citoquinas proinflamatorias a través de receptores activados por estas enzimas (Yike, 2011).

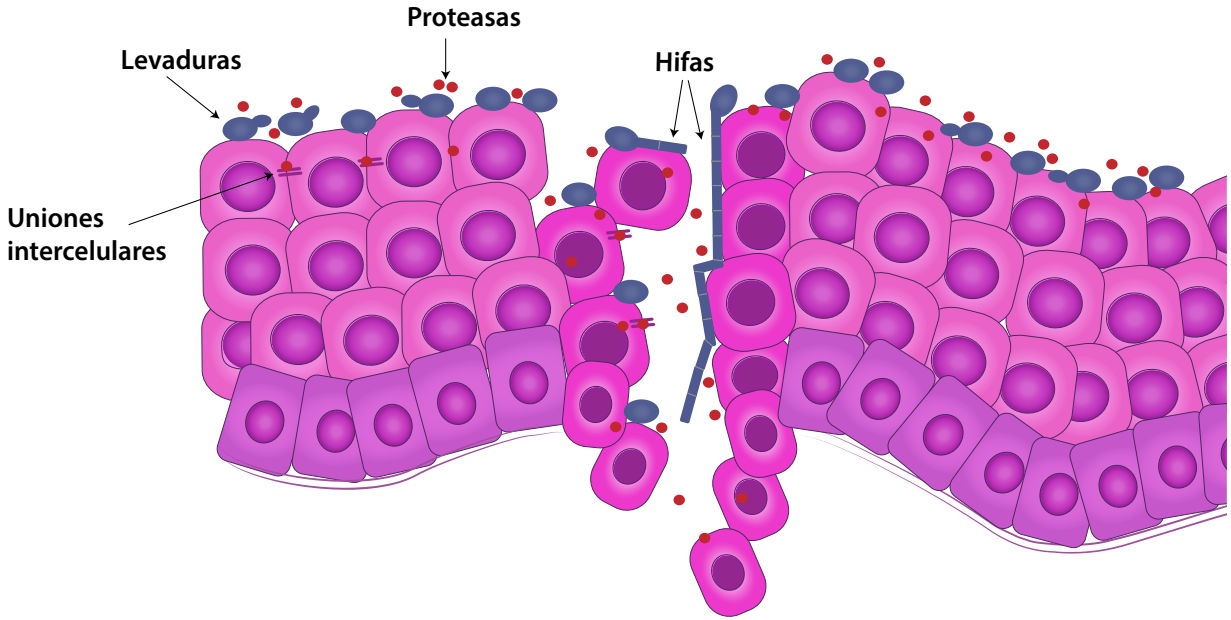


Figura 11. Mecanismo de acción de las proteasas del género *Candida*.
Enzimas que rompen las uniones intercelulares de las células epiteliales del huésped permitiendo su ingreso y diseminación.
Modificada de Yike (2011).

2.2.3 Fosfolipasas

Las fosfolipasas son enzimas que facilitan la supervivencia del hongo mediante la obtención de nutrientes, favoreciendo la invasión y la diseminación en las células del huésped; asimismo, contribuyen a evadir los mecanismos de defensa inmunológica. Las fosfolipasas catalizan la hidrolisis de los fosfolípidos que al escindirlos desestabilizan la membrana citoplasmática, lo cual resulta en lisis celular (Figura 12) (Ghannoum, 2000).

Aunque todas las fosfolipasas se dirigen a los fosfolípidos como sustratos, cada enzima tiene la capacidad de escindir un enlace éster específico. Las letras de clasificación: A, B, C y D, se utilizan para diferenciar las fosfolipasas y para indicar el enlace específico dentro del fosfolípido, al que se dirige (Ghannoum, 2000). La actividad de las fosfolipasas se ha detectado principalmente en *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus* spp. (Serda Kantarciolu & Yücel, 2002).

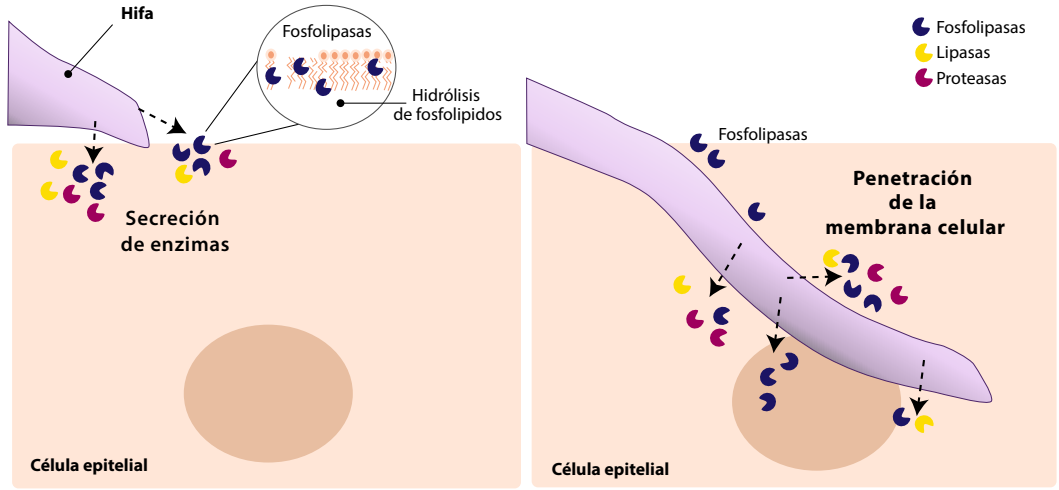


Figura 12. Mecanismo de acción de las fosfolipasas.
La acción es la hidrólisis de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares que en colaboración con otras enzimas (como las lipasas y las proteasas), penetran las células epiteliales del huésped, promoviendo la invasión y diseminación del hongo.
Modificada de Spyridoula (2019).

2.2.4 Lipasas

Las lipasas son enzimas que facilitan la penetración activa de los hongos en las células del huésped, al hidrolizar los componentes lipídicos de las membranas citoplasmáticas. Estas enzimas además de proveer nutrientes, también son capaces de dañar las células y moléculas del sistema inmune evitando así su respuesta al patógeno (Castillo et al., 2019). Las lipasas se encuentran en muchos hongos, uno de los más representativos es *Malassezia* spp. (Figura 13).

2.2.5. Lacasa o Fenoloxidasa

La lacasa también conocida como fenoloxidasa es una enzima necesaria para la formación de melanina a partir de compuestos dihidroxifenólicos, además de otros sustratos fenólicos como las catecolaminas, la dopamina y la adrenalina (Alvarado-Ramírez et al., 2008). La capacidad de *Cryptococcus neoformans* para producir fenoloxidasa está directamente relacionada con su virulencia y neurotropismo en el sistema nervioso central (SNC).

La melanina participa en diversos mecanismos de resistencia al medio y al sistema inmune, le permite al hongo resistir a los agentes antifúngicos, neutraliza las especies reactivas de oxígeno liberadas por los neutrófilos y macrófagos, secuestra fármacos antimicóticos, péptidos microbianos y enzimas antifúngicas; en algunos casos, puede prevenir la deposición y activación del sistema del complemento (Figura 14) (Smith Daniel & Casadevall Arturo, 2019).

La formación de melanina no es exclusiva de *C. neoformans,* existen otros hongos que pueden producirla mediante otros mecanismos en los que no necesariamente actúa la enzima lacasa, algunos ejemplos son: *Aspergillus niger, A. flavus, A. fumigatus, A. nidulans, Candida albicans, Histoplasma capsulatum* y el Complejo *Sporothrix schenckii* (Smith Daniel & Casadevall Arturo, 2019).

2.2.6 Ureasa

Las ureasas son metaloenzimas que catalizan la hidrólisis de la urea para formar amoníaco y dióxido de carbono. Se plantea que la ureasa de *Cryptococcus neoformans* actúa sobre la urea presente en el líquido de revestimiento epitelial de los pulmones, formando amoníaco el cual lesiona el epitelio y permite su transmigración el endotelio de los capilares, permitiendo la transmigración del pulmón hacia el sistema nervioso central (Feder et al., 2015; Rutherford, 2014). El amoníaco mediado por ureasa también

puede neutralizar cualquier microambiente ácido y, por lo tanto, ayudar a los patógenos a sobrevivir al pH severo del fagolisosoma (Figura 15) (Fu et al., 2018).

Otros hongos patógenos que producen ureasa son *Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii* y *Aspergillus* spp (Feder et al., 2015).

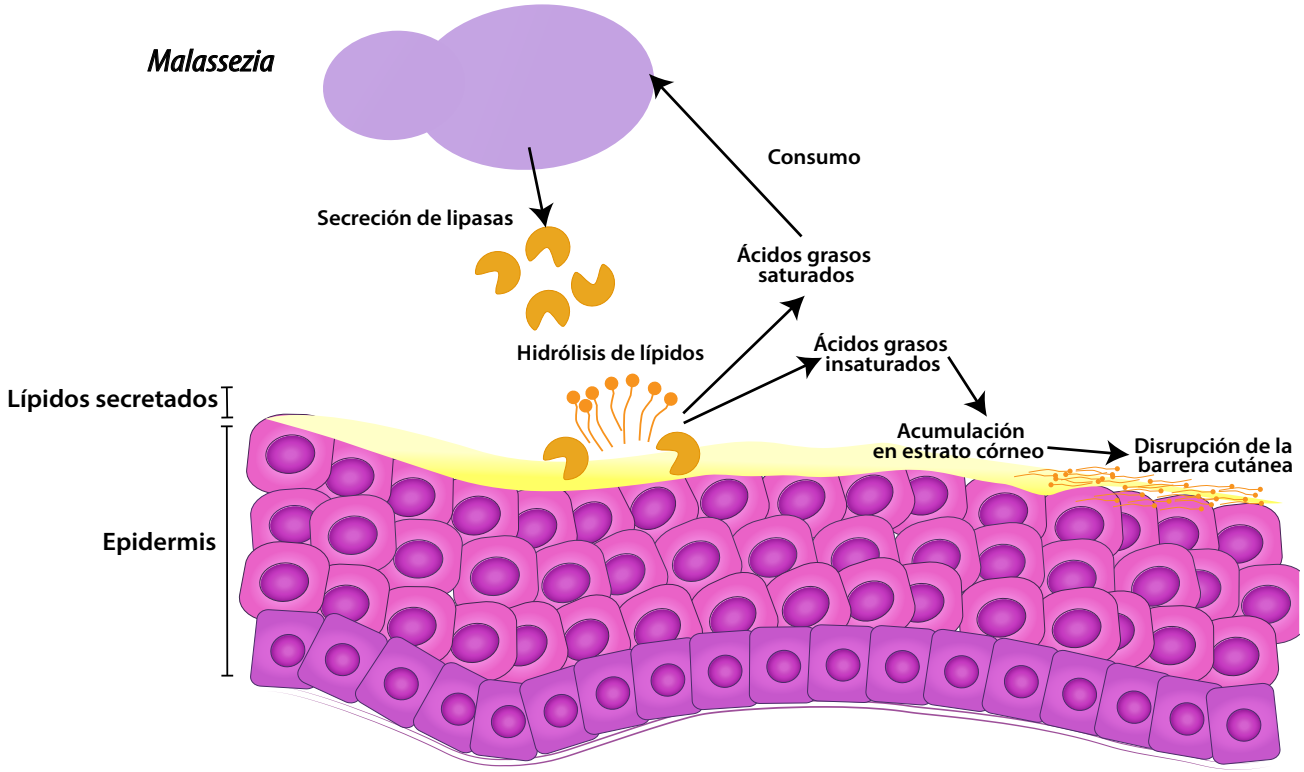


Figura 13. Mecanismo de acción de las lipasas de *Malassezia* spp.
Las lipasas catalizan la hidrólisis de los enlaces éster de los triacilgliceroles en el tejido epitelial del huésped, liberando ácidos grasos saturados que son consumidos por la levadura y así promueven su desarrollo.
Modificado de Park, et al (2021).

Funciones de la melanina fúngica

Protección contra la defensa oxidativa del sistema inmunitario:

- Resistencia al estallido oxidativo/respiratorio de los neutrófilos
- Resistencia al estres oxidativo dentro del fagosoma de los macrófagos.

Resistencia a fármacos antimicótico:

- Evita que los compuestos antifúngicos ingresen al hongo.
- Secuestro de antifúngicos (anfotericina , caspofungina, fluconazol etc.)

Unión a proteínas:

- Inactivan o absorben péptidos antimicrobianos (defensinas, protegrinas etc.)
- Defensa contra degradación dependiente de enzimas (quinasas, glucanasas).

Detección inmune:

- Unión de melaninat a receptores de lecitina tipo C, promueven la opsonización y eliminación mediante la fagocitosis, liberación de citocinas proinflamatorias e inmunidad celular.
- Melanina en los conidios inhiben la vía de la apoptosis intrínseca tras la fagocitosis.
- Activación (*A. fumigatus*) o evasión (*C. neoformans*) del sistema del complemento.
- Activación de la respuesta inmune adaptativa.

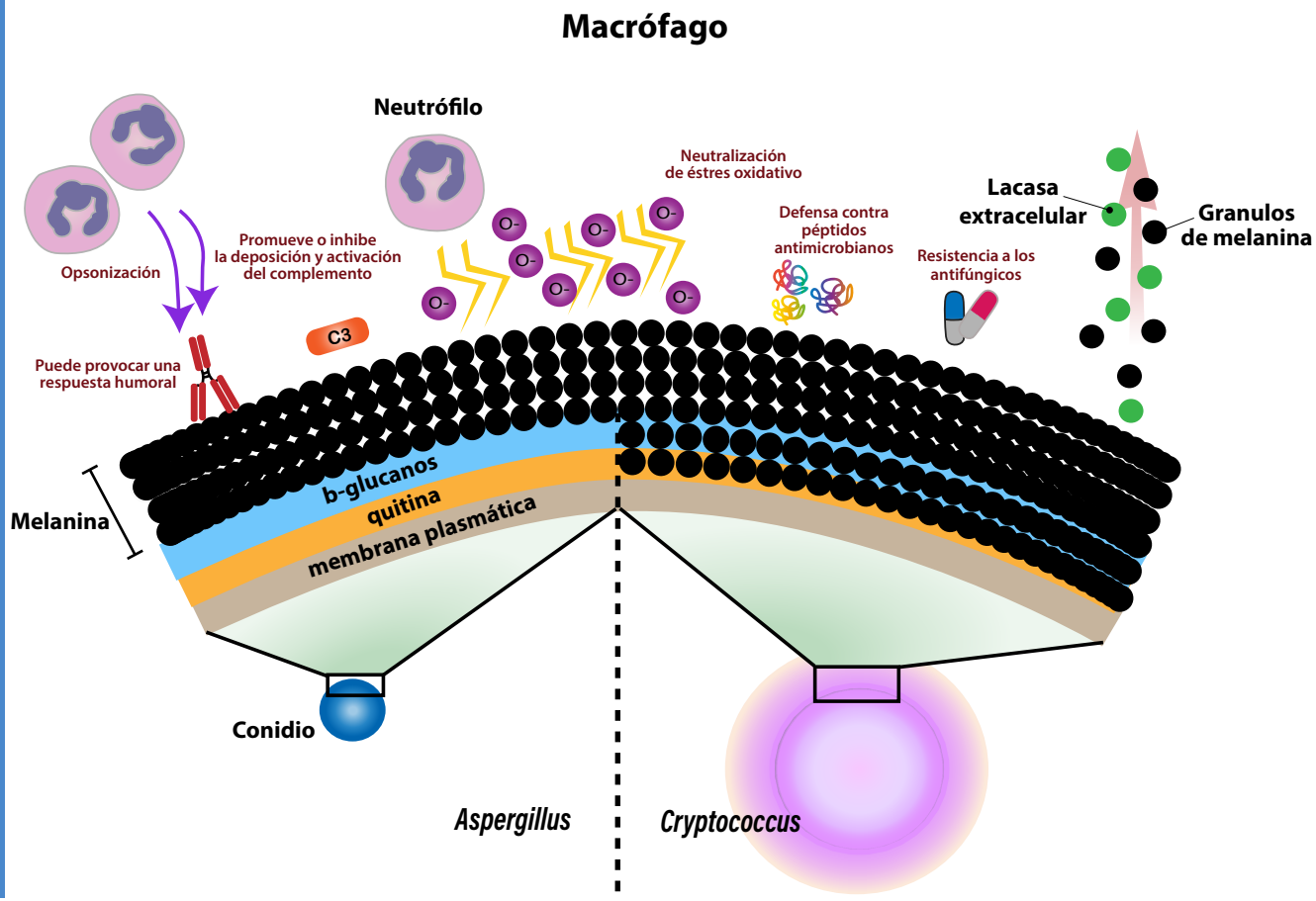


Figura 14. Mecanismo de acción de la lacasa (fenoloxidasa).
En el caso de *Cryptococccus neoformans* la formación de melanina es a partir de compuestos dihidroxifenólicos y en *Aspergillus niger* se da por otros mecanismos propiciados por los conidios. En ambos casos la melanina protegeal hongo de los diversos mecanismos de defensa del huésped. Modificada de Smith & Casadevall (2019).

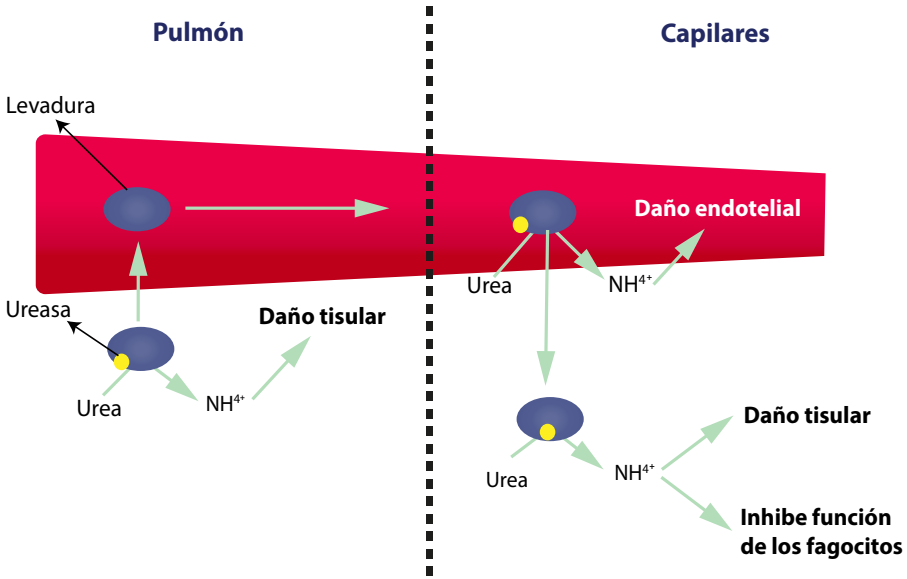


Figura 15. Mecanismo de acción de la ureasa.
La ureasa presente en *Cryptococcus neoformans* actúa mediando la formación de amoníaco a partir de la urea presente en el epitelio respiratorio y en el torrente sanguíneo, causando daño tisular epitelial y endotelial, permitiendo la diseminación del hongo.
Modificado de Rutherford, (2014).

2.2.7 Hemolisina

Es una enzima formadora de poros que lisa los eritrocitos, con ello se libera y asimila el hierro presente en la hemoglobina. La hemoglobina liberada es captada por un receptor especifico presente en la pared del hongo, donde es transportada dentro de la célula fúngica para ser oxidada por la hemoglobina oxidasa resultando en la obtención del ion de hierro (Figura 16) (Chin et al., 2013). El hierro es esencial para llevar a cabo diversos procesos metabólicos que promueven desarrollo y proliferación de los hongos, por ejemplo, en *C. albicans* se ha descrito que facilita la invasión de hifas y ayuda al establecimiento de una infección diseminada en el huésped (Nayak et al., 2013).

Los hongos patógenos que hasta el momento han presentado actividad de hemolisina son *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis* (Nayak et al., 2013).

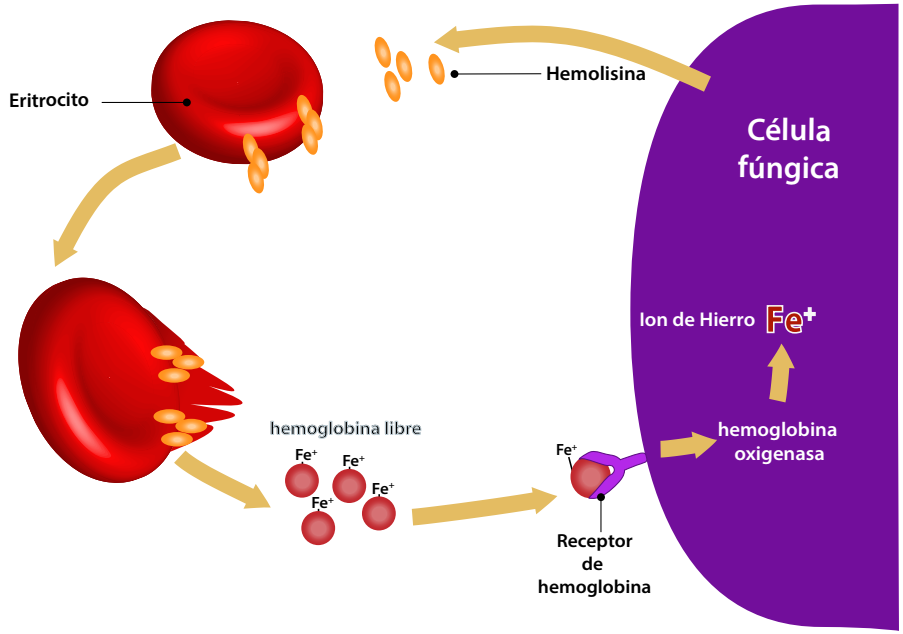


Figura 16. Mecanismo de acción de las hemolisinas.
Se encargan de lisar a los eritrocitos, liberan hemoglobina y dentro de la célula fúngica la hemoglobina oxigenasa libera el hierro, el cual es utilizado en el metabolismo del hongo.
Modificada de Stanford & Voigt (2020).

2.2.8 Superóxido dismutasa

La superóxido dismutasa es una metaloenzima altamente conservada en todas las células (fúngicas, bacterianas, animales, vegetales e insectos), estas enzimas transforman los radicales superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular. Su principal función es proteger al hongo de los radicales de oxígeno producidos por los neutrófilos y los que se encuentran dentro de los fagolisosomas de los macrófagos, contribuyendo en la supervivencia del hongo (Figura 17) (Cox et al., 2003).

La queratina es una proteína que contiene gran cantidad de puentes disulfuro y de cisteína, necesarios para dar estabilidad. La acción de las proteasas queratoliticas es justamente reducir los puentes de disulfuro, de tal forma que el hongo libera sulfito y la cisteína en la queratina se escinde en cisteína y S-sulfocisteína lo que vuelve accesible a las proteínas a la hidrólisis de las proteasas secretadas (Figura 18) (Grumbt et al., 2013).

En la figura 19 se resumen los diversos factores enzimáticos que han sido descritos líneas arriba.

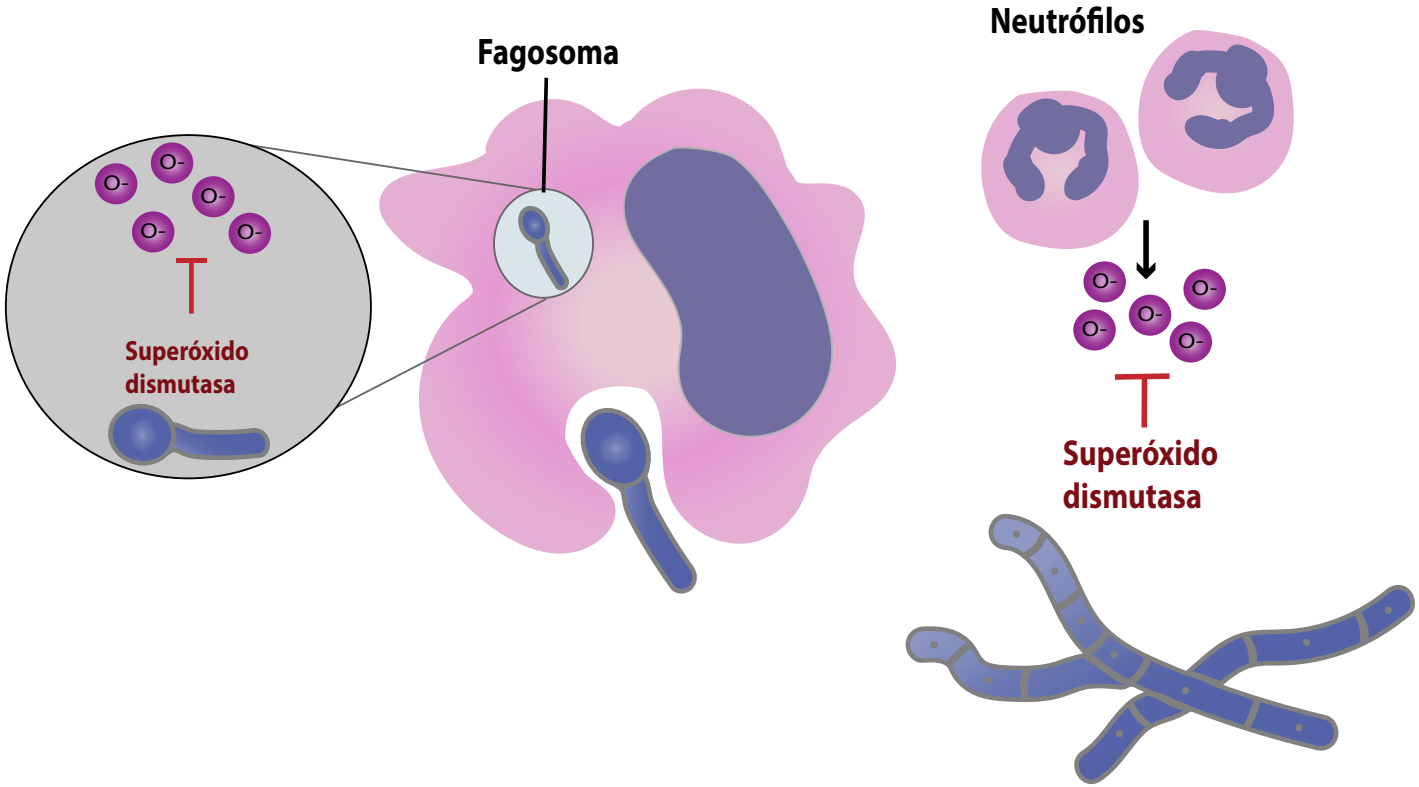


Figura. 17. Mecanismo de acción de la superóxido dismutasa (SOD).
Esta enzima neutraliza la capacidad oxidante de los iones superóxido presentes en el fagosoma de los macrófagos y los iones liberados por los neutrófilos, protegiendo al hongo de la oxidación.
Modificado de Grumbt (2013).

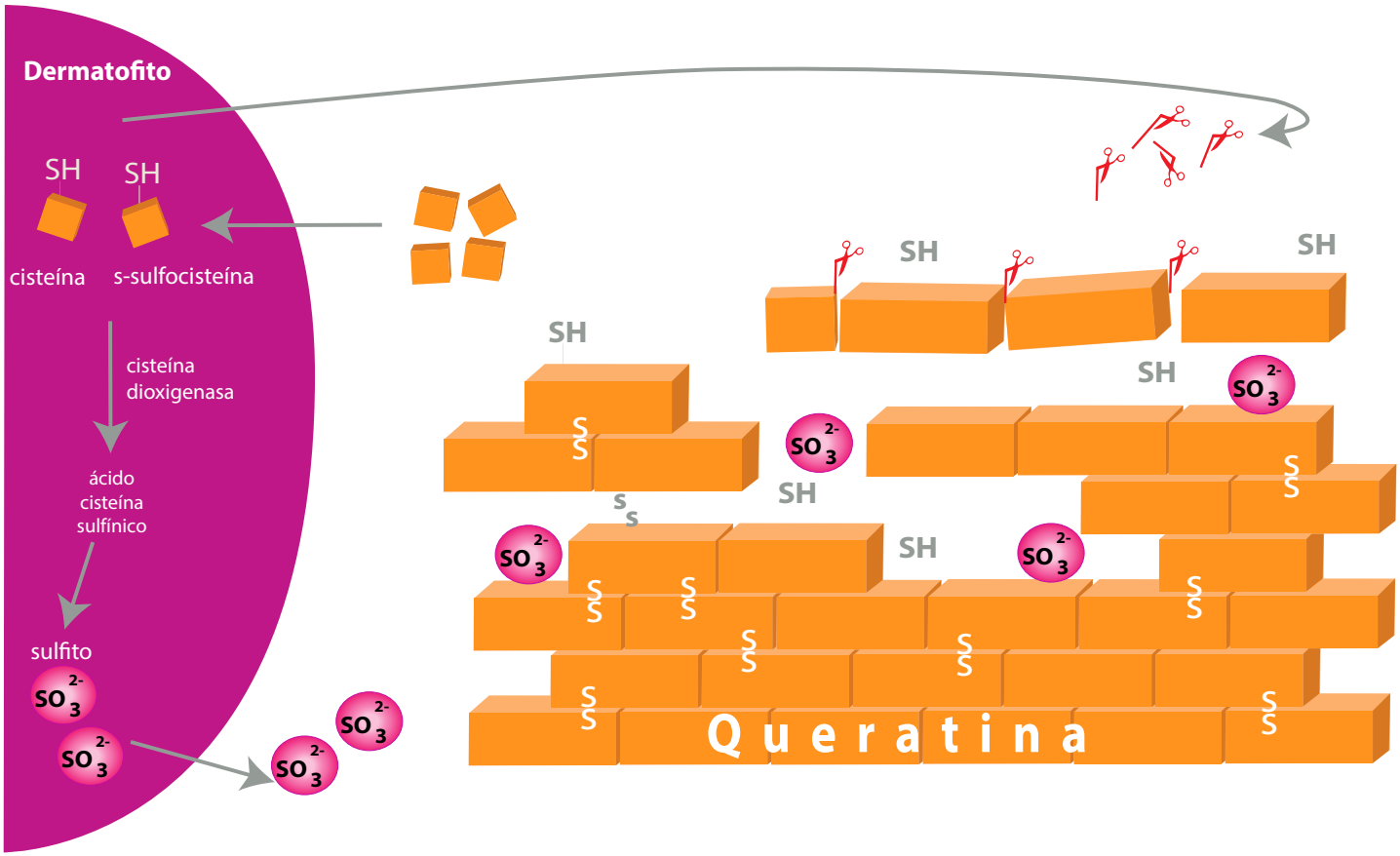


Figura 18. Acción cooperativa entre sulfito y proteasas.
La acción de las proteasas sobre la queratina solo es posible por la reducción de los puentes disulfuro mediada por la actividad del sulfito (círculos rosas).
Modificada de Grumbt (2013).

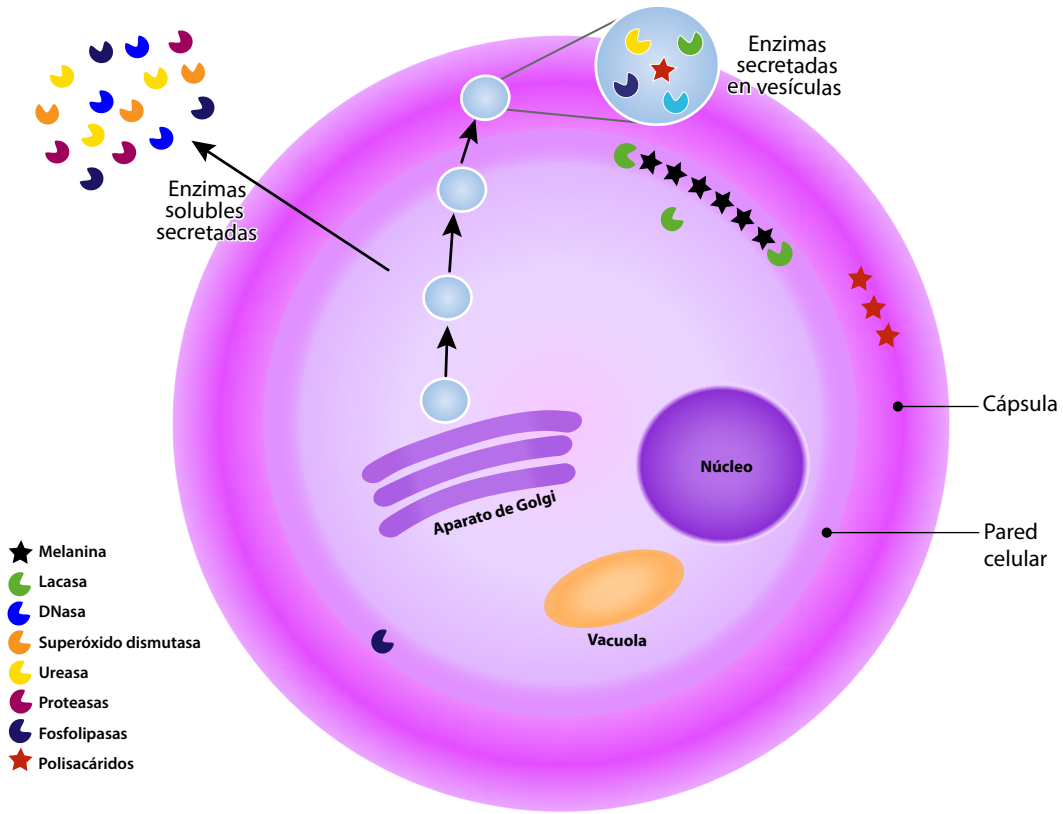


Figura 19. Enzimas relacionadas con la patogenicidad de los hongos.
Las enzimas son esenciales para la patogénesis de los hongos, pueden encontrarse retenidas dentro de la cápsula y/o pared celular de la célula fúngica (ejemplo: lacasa). En otros casos son liberadas por sistemas de secreción tradicionales o en vesículas de virulencia (ejemplos: ureasa, proteasas, DNasas y superóxido dismutasa). Las fosfolipasas y lacasas pueden ser retenidas y/o liberadas.
Modificada de Almeida, et al (2015).

2.3. Micotoxinas

Las micotoxinas son metabolitos secundarios producidos por hongos generalmente saprofitos que con frecuencia se encuentran en la industria pecuaria como contaminantes de los alimentos. Los animales más afectados son: equinos, rumiantes, suinos y aves de corral. En la actualidad se conocen más de 300 diferentes especies de micotoxinas que causan una amplia variedad de signos clínicos (Malekinejad & Fink, 2020).

Los principales géneros de hongos productores de micotoxinas que pueden encontrarse en el alimento y cama de los animales son *Aspergillus, Penicillinum, Fusarium* y *Claviceps* entre otros (Viegas et al., 2012). Estos hongos pueden producir micotoxinas tales como aflatoxinas, fumonisinas, ocratoxina, tricocentenos, alcaloides ergóticos y zeralenona (Cuadro 2) (Kemboi et al., 2020). Entre los factores que facilitan la producción de micotoxinas en el alimento se incluyen: el contenido de humedad entre 20-25 %, temperatura de 20-22 °C, composición del alimento, la humedad relativa del aire 70-90 % y el pH en un intervalo de 4-6 (Serrano., 2015).

Cuadro 2. Hongos productores de micotoxinas en piensos, materias primas y su efecto biológico.

Género y especie micótico	Micotoxina	Efecto
Aspergillus flavus *A. parasiticus*	Aflatoxinas: B1, B2 y M1	Carcinogénico y teratogénico
A. ochraceus	Ocratoxina A	Nefrotóxico Hepatotóxico Carcinogénico
Penicillium viridicatum *P. cyclopium*		
Fusarium culmorum *F. graminearum* *F. poae*	Zearalenona	Estrogénico
F. culmorum *F. graminearum* *F. sporotrichioides*	Deoxinivalenol: T2 y HT-2	Descenso consumo de alimento y ganancia de peso
F. proliferatum *F. verticillioides*	Fumonisinas: B1, B2	Hepatotóxico Nefrotóxico
F. sporotrichioides *F. poae*	T-2 toxina	Pérdida de peso, lesiones cutáneas, hemorragias
F. sporotrichioides *F. gramineraum* *F. poae*	Diacetoxyscirpenol	
Acremonium coenophialum	Alcaloides ergóticos	Depresor del Sistema Nervioso Central
Claviceps purpurea		
Penicillium expansum	Patulina	Citotóxico
Alternaria spp.	Ácido tenuazónico	Hematotóxico
Phomopsis leptostromiformis	Fomopsina	Hepatotóxico
Pithomyces chartarum	Esporidesmina	Enfermedades en piel
Stachybotrys chartarum	Satratoxina	Inhibe síntesis de proteínas
Monascus ruber	Citrinina	Nefrotóxico

Tomado de Segundo et al (2021).

Las principales especies animales afectadas por las micotoxinas son: rumiantes, aves y cerdos, y con menor frecuencia otras especies domésticas y silvestres. Los signos de una micotoxicosis dependerán del tipo de micotoxina, de la cantidad y el tiempo de exposición; la edad, la raza y las interacciones con otros tóxicos, entre otros (Bennett & Klich, 2003). En términos generales se presentan alteraciones en el consumo de alimento, disminución en la productividad, efectos negativos en la reproducción, inmunosupresión, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y gastroenteritis (Figura 20 y Cuadro 3) (Bertero et al., 2018, Kemboi et al., 2020, Gimeno & Lígia., 2011, Nayakwadi et al., 2020, Pinton & Oswald., 2014).

En el cuadro 4 se presentan algunos de los géneros micóticos relevantes en Medicina Veterinaria, así como los tipos de factores de virulencia y su función.

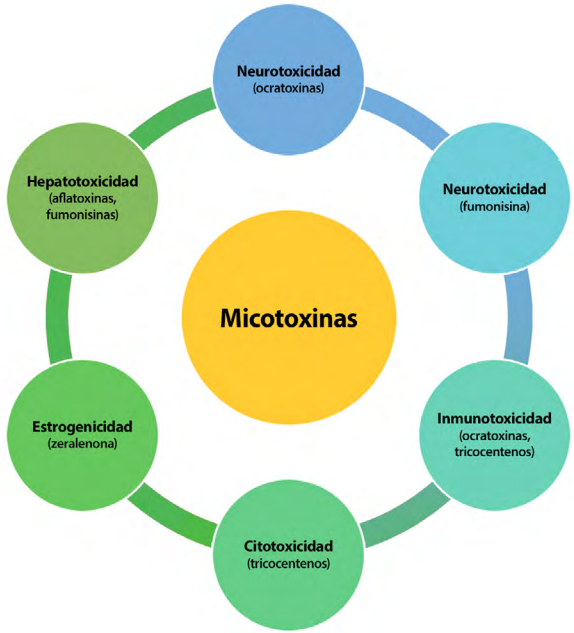


Figura 20. Clasificación de las micotoxinas de acuerdo a las manifestaciones clínicas en los animales: inmunotoxicidad, hepatotoxicidad, citotoxicidad, estrogenicidad, neurotoxicidad y nefrotoxicidad.

Cuadro 3. Efectos de las principales micotoxinas en los animales.

Micotoxinas	Especie animal afectada	Efectos observados
Aflatoxina B1	Aves	Descenso en el crecimiento y en la producción Peso y calidad de los huevos Residuos de aflatoxina B1 y M1 en huevos y carne Reducción en la respuesta inmune Incremento en la mortalidad
	Cerdos	Descenso en el crecimiento, consumo y eficiencia de utilización del alimento Inmunosupresión e incremento en la incidencia de otras enfermedades Diarrea, desajustes reproductivos y mortalidad
	Bovinos, ovinos y caprinos lecheros	Reducción en el crecimiento y en la producción de leche Residuos de aflatoxina M1 en leche
	Otros rumiantes	Reducción en el consumo, crecimiento y respuesta inmune
Ocratoxina A	Aves	Descenso en la producción de huevos, consumo y eficiencia de utilización del alimento Descenso en la utilización de la energía y la proteína Inmunosupresión Incremento en la mortalidad
	Bovino, ovino y caprino lechero	Residuos de OTA y sus derivados en leche
	Cerdos	Significativo descenso en el crecimiento

continúa...

Micotoxinas	Especie animal afectada	Efectos observados
Zearalenona	Cerdos	Infertilidad, hiperestrogenismo, anestro Reducción de camadas
	Rumiantes	Hiperestrogenismo Reducción de la producción láctea
Deoxinivalenol	Todas las especies	Descenso en el consumo de alimento y ganancia de peso
Fumonisinas	Todas las especies	Lesiones hepáticas en cerdos y vacas. Leucoencefalomalacia equina (ELEM), Edema Pulmonar Porcino (PPE)
Diacetoxycirpenol y toxina T-2	Aves y cerdos	Pérdida de peso, lesiones cutáneas, hemorragias
Ergotina y otros alcaloides	Todas las especies	Reducción en el crecimiento Descenso en la producción láctea

Tomado de Segundo et al (2021).

Cuadro 4. Factores de virulencia presentes en hongos de importancia veterinaria.

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Aspergillus fumigatus				
	Fosfolipasas	Favorecen la invasión y diseminación al perforar los fosfolípidos presentes en las membranas celulares. (Ghannoum, 2000)	**Polisacáridos, glicoproteínas y lípidos en superficie celular: galactosaminogalactano**	Adherencia a los tejidos del huésped. (Sheppard, 2011)
	Adhesinas	Adherencia del conidio (de Groot et al., 2013)	**Hifas**	Invasión tisular y evasión de la respuesta inmune. (Wang & Lin, 2012)
	Superóxido dismutasa	Protección contra los radicales de oxígeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Cox et al., 2003)	**Melanina en conidio** ***A. fumigatus*** ***A. niger*** ***A. nidulans*** ***A. flavus***	Protección contra oxidación (evasión de la respuesta inmune). Respuesta de anticuerpos (favorece la protección del huésped).(Samanta, 2015)
	Catalasas	Protección contra el peróxido de hidrogeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Paris et al., 2003)	----------	----------
Micotoxinas	**Gliotoxina** ***A. fumigatus***	Ralentizar el movimiento ciliar y lesiona el epitelio respiratorio. (Garcia-Vidal & Carratalà, 2012)	----------	----------
	Aflatoxinas ***A. fumigatus***	Inhibición del sistema inmune. (Malekinejad & Fink-Gremmels, 2020)	----------	----------

continúa...

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Candida spp				
	Proteasas	Invasión tisular.(Calles et al., 2012)	**Formación de pseudohifas**	Penetración epitelial, invasión vascular, diseminación
	Fosfolipasas	Favorecen la invasión y diseminación al perforar los fosfolípidos presentes en las membranas celulares.(Ghannoum, 2000)	**Polisacáridos, glicoproteínas y lípidos en superficie celular.**	Adherencia a los tejidos del huésped (Wang & Lin, 2012)
	Adhesinas	Adhesión a células epiteliales. (Kumari et al., 2021)	**Tubo germinal (*C. albicans*)**	Adhesión, invasión y evasión de la fagocitosis (Rodrigues et al., 1999)
	Superóxido dismutasa	Protección contra los radicales de oxígeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Calles et al., 2012)	**Hifas y pseudohifas.**	Invasión de tejidos, evasión de la respuesta inmune (Calles et al., 2012)
	Catalasas	Protección contra el peróxido de hidrogeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Calles et al., 2012)	**Polimorfismo**	Colonización, invasión y evasión de la respuesta inmune (Köhler et al., 2017)
			Biopelícula	Evasión de la respuesta inmune, resistencia a antifúngicos, proliferación y diseminación.(Gokce et al., 2007)

continúa...

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Cryptococcus neoformans				
	Lacasa (Fenoloxidasa)	induce la síntesis de melanina a partir de compuestos fenólicos. La melanina le otorga protección del ambiente y del sistema inmune al hongo (Almeida et al., 2015)	**Cápsula (polisacáridos)**	Inhibición de la fagocitosis supresión de la inmunidad celular y humoral.(Coelho et al., 2014)
	Proteasas	Invasión tisular(Almeida et al., 2015)	**Melanina en pared celular**	Protección contra oxidación (evasión de la respuesta inmune). Respuesta de anticuerpos (favorece la protección del huésped) (Smith Daniel & Casadevall Arturo, 2019)
	Fosfolipasas	Favorecen la invasión y diseminación al perforar los fosfolípidos presentes en las membranas celulares.(Almeida et al., 2015)	----------	----------
	Ureasa	Modifican el pH dentro del fagolisosoma y permite la diseminación hacia el SNC. (Almeida et al., 2015)	----------	----------
	Superóxido dismutasa	Evasión de la respuesta inmune al inhibir las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres producidos por los neutrófilos y macrófagos.(Almeida et al., 2015)	----------	----------

continúa...

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Malassezia pachydermatis				
	Proteasas	Queratoliticas, permiten la invasión de los tejidos queratinizados. (Yike, 2011)	----------	----------
	Lipasas	Invasión tisular y proliferación.(Park et al., 2021)	----------	----------
Dermatofitos: *Microsporum canis, Trichophyton metagrophytes*				
Enzimas	**Proteasas** **Subtilisina** **Fungalisina**	Queratoliticas, permiten la invasión de los tejidos queratinizados.(Calles et al., 2012)	----------	----------
	Elastasas	Invasión tisular.(Calles et al., 2012)	----------	----------
	Fosfolipasas	Desestabilizan las membranas celulares al actuar sobre los fosfolípidos.(Calles et al., 2012)	----------	----------
	Sulfito	Reducción de los puentes disulfuro, necesaria para llevar a cabo la acción de las proteasas.(Grumbt et al., 2013)	----------	----------

continúa...

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Histoplasma capsulatum				
	Catalasa	Protección contra el peróxido de hidrogeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Holbrook et al., 2013)	**Dimorfismo**	Colonización, Invasión tisular, evasión de la respuesta inmune y diseminación (Boyce & Andrianopoulos, 2015)
	Superóxido dismutasa	Evasión de la respuesta inmune al inhibir las especies reactivas de oxígeno y los radicales libres producidos por los neutrófilos y macrófagos. (Holbrook et al., 2013)	**Proteína de choque térmico (HSP60).** En pared celular de levadura y micelio.	Permite la internalización del hongo en los macrófagos para iniciar su fase intracelular. (Mihu & Nosanchuk, 2012)
	Catalasa	Protección contra el peróxido de hidrogeno producidas por los neutrófilos y macrófagos (evasión de la respuesta inmune)(Holbrook et al., 2013)	**α-(1,3)-glucano** Capa más externa de la pared celular de levadura	Oculta la superficie celular β-glucanos, evadiendo su identificación por parte de las células fagocíticas del huésped. (Mihu & Nosanchuk, 2012)
			Termotolerancia	Colonización, diseminación sistémica (Mihu & Nosanchuk, 2012)
			Melanina en pared celular de la levadura y conidios.	Protege a los hongos de los radicales libres derivados del huésped, péptidos microbicidas y fármacos antifúngicos (Samanta, 2015)

continúa...

	Enzimas	Función	Estructural	Función
Coccidioides immitis				
	Proteasas	Se libera de la pared celular externa de los conidios después de la inhalación, para dañar la tracto respiratorio Permiten la liberación de las endosporas de la esférula.(Samanta, 2015)	**Dimorfismo**	Invasión tisular, evasión de la respuesta inmune y diseminación (Boyce & Andrianopoulos, 2015)
	Ureasa	Mantiene la alcalinidad del tejido del huésped. Aumenta la expresión de arginasa, la cual inhibe la producción de óxido nítrico que es letal para el hongo (Samanta, 2015)	**Esférula**	Su gran tamaño evita la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos (Lee et al., 2015)
			Glicoproteínas de la pared de la esférula.	Adhesión (Samanta, 2015)
			Termotolerancia	Colonización, diseminación sistémica.

*Puede variar entre especies

Referencias

1. Almeida, F., Wolf, J. M., & Casadevall, A. (2015). Virulence-associated enzymes of *Cryptococcus neoformans*. Eukaryot Cell, 14(12), 1173–1185. DOI: https://doi.org/10.1128/ec.00103-15
2. Alvarado-Ramírez, E., Torres-Rodríguez, J. M., Sellart, M., & Vidotto, V. (2008). Actividad lacasa en cepas de *Cryptococcus gattii* aisladas de cabras. Revista Iberoamericana de Micología, 25(3), 150–153. https://doi.org/10.1016/S1130-1406(08)70035-4
3. Arenas R., Torres E. Micología Médica 6ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2019.
4. Balloux, F., & Dorp, L. van. (2017). Q&A: What are pathogens, and what have they done to and for us? BMC Biology, 15(1). https://doi.org/10.1186/S12915-017-0433-Z
5. Bennett, J. W., & Klich, M. (2003). Mycotoxins. Clinical Microbiology Reviews, 16(3), 497–516. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.497-516.2003
6. Bertero, A., Moretti, A., Spicer, L. J., & Caloni, F. (2018). Fusarium molds and mycotoxins: Potential species-specific effects. In Toxins (Vol. 10, Issue 6). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/toxins10060244
7. Boyce, K. J., & Andrianopoulos, A. (2015). Fungal dimorphism: The switch from hyphae to yeast is a specialized morphogenetic adaptation allowing colonization of a host. FEMS Microbiology Reviews, 39(6), 797–811. https://doi.org/10.1093/Femsre/fuv035
8. Casadevall A. Determinants of virulence in the pathogenic fungi. *Fungal Biol Rev.* 2007;21(4):130-132. DOI: https://doi.org/10.1016%2Fj.fbr.2007.02.007
9. Calles, N., Santa, C., & Cardona, N. (2012). Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. CES Medicina, 26(1), 43–55. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261123426005
10. Castillo, G. D. V., Azcurra, A. I., & Sotomayor, C. E. (2019). Lipasas de especies *Candida:* una revisión sobre aspectos bioquímicos, moleculares y patogénicos. Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba, 76(2), 107. https://doi.org/10.31053/1853.0605.V76.N2.23822
11. Chin, V. K., Foong, K. J., Maha, A., Rusliza, B., Norhafizah, M., Ng, K. P., & Chong, P. P. (2013). *Candida albicans* isolates from a Malaysian hospital exhibit more potent phospholipase and haemolysin activities than non-

albicans *Candida* isolates. Tropical Biomedicine, 30(4), 654–662. https://europepmc.org/article/med/24522136

12. Coelho, C., Bocca, A. L., & Casadevall, A. (2014). The Tools for Virulence of *Cryptococcus neoformans*. Advances in Applied Microbiology, 87, 1–41. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00001-3
13. Cox, G. M., Harrison, T. S., McDade, H. C., Taborda, C. P., Heinrich, G., Casadevall, A., & Perfect, J. R. (2003). Superoxide Dismutase Influences the Virulence of *Cryptococcus neoformans* by Affecting Growth within Macrophages. Infection and Immunity, 71(1), 173. https://doi.org/10.1128/IAI.71.1.173-180.2003
14. de Groot, P. W. J., Bader, O., de Boer, A. D., Weig, M., & Chauhan, N. (2013). Adhesins in Human Fungal Pathogens: Glue with Plenty of Stick. Eukaryotic Cell, 12(4), 470. https://doi.org/10.1128/EC.00364-12
15. Denham, S. T., Wambaugh, M. A., & Brown, J. C. S. (2019). How environmental fungi cause a range of clinical outcomes in susceptible hosts. Journal of Molecular Biology, 431(16), 2982. https://doi.org/10.1016/J.JMB.2019.05.003
16. Dutsadee Chinnapun. (2015). Virulence Factors Involved in Pathogenicity of Dermatophytes. 12(7), 573–580. https://www.researchgate.net/publication/282198686_Virulence_Factors_Involved_in_Pathogenicity_of_Dermatophytes
17. Eraso-Cadena, C., Patricia, M., Ríos-Osorio & Alberto, L. (2016). Principales características de las biopelículas relacionadas con procesos patológicos descritos en humanos en los últimos 10 años, revisión sistemática. Investigaciones Andina, 18, 1491–1506. https://www.redalyc.org/pdf/2390/239047318005.pdf
18. Ezeokoli, O. T., Gcilitshana, O., & Pohl, C. H. (2021). Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants. Journal of fungi (Basel, Switzerland), 7(7), 545. DOI: https://doi.org/10.3390/jof7070545
19. Feder, V., Kmetzsch, L., Staats, C. C., Vidal-Figueiredo, N., Ligabue-Braun, R., Carlini, C. R., & Vainstein, M. H. (2015). *Cryptococcus gattii* urease as a virulence factor and the relevance of enzymatic activity in cryptococcosis pathogenesis. The FEBS Journal, 282(8), 1406–1418. https://doi.org/10.1111/FEBS.13229

20. Fu, M. S., Coelho, C., de Leon-Rodriguez, C. M., Rossi, D. C. P., Camacho, E., Jung, E. H., Kulkarni, M., & Casadevall, A. (2018). *Cryptococcus neoformans* urease affects the outcome of intracellular pathogenesis by modulating phagolysosomal pH. PLOS Pathogens, 14(6), e1007144. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007144
21. Garcia-Vidal, C., & Carratalà, J. (2012). Patogenia de la infección fúngica invasora. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 30(3), 151–158. https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2011.09.011
22. Ghannoum, M. A. (2000). Potential Role of Phospholipases in Virulence and Fungal Pathogenesis. Clinical Microbiology Reviews, 13(1), 122–143. https://doi.org/10.1128/CMR.13.1.122
23. Gimeno A, & Lígia M. (2011). Micotoxinas y Micotoxicosis en Animales y Humanos (3rd ed.). Special nitrients.Inc. www.specialnutrients.com
24. Gnat, S., Łagowski, D., Nowakiewicz, A., & Dyląg, M. (2021). A global view on fungal infections in humans and animals: opportunistic infections and microsporidioses. Journal of Applied Microbiology, 131(5), 2095–2113. DOI: https://doi.org/10.1111/jam.15032
25. Gokce, G., Cerikcioglu, N., & Yagci, A. (2007). Acid proteinase, phospholipase, and biofilm production of Candida species isolated from blood cultures. Mycopathologia 2007 164:6, 164(6), 265–269. https://doi.org/10.1007/S11046-007-9053-4
26. Grumbt, M., Monod, M., Yamada, T., Hertweck, C., Kunert, J., & Staib, P. (2013). Keratin Degradation by Dermatophytes Relies on Cysteine Dioxygenase and a Sulfite Efflux Pump. Journal of Investigative Dermatology, 133(6), 1550–1555. https://doi.org/10.1038/JID.2013.41
27. Holbrook, E. D., Smolnycki, K. A., Youseff, B. H., & Rappleye, C. A. (2013). Redundant catalases detoxify phagocyte reactive oxygen and facilitate *Histoplasma capsulatum* pathogenesis. Infection and Immunity, 81(7), 2334–2346. DOI: https://doi.org/10.1128/IAI.00173-13
28. Hernandez, H., & Martinez, L. R. (2018). Relationship of environmental disturbances and the infectious potential of fungi. *Microbiology (Reading, England)*, 164(3), 233–241. https://doi.org/10.1099/mic.0.000620

29. Kemboi, D. C., Antonissen, G., Ochieng, P. E., Croubels, S., Okoth, S., Kangethe, E. K., Faas, J., Lindahl, J. F., & Gathumbi, J. K. (2020). A review of the impact of mycotoxins on dairy cattle health: Challenges for food safety and dairy production in sub-Saharan Africa. In Toxins (Vol. 12, Issue 4). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/toxins12040222
30. Köhler, J. R., Hube, B., Puccia, R., Casadevall, A., & Perfect, J. R. (2017). Fungi that Infect Humans. Microbiology Spectrum, 5(3). https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0014-2016
31. Konopka, J. B., Casadevall, A., Taylor, J. W., Heitman, J., & Cowen, L. (2019). One Health: Fungal Pathogens of Humans, Animals, and Plants. https://doi.org/10.1128/AAMCOL.18OCT.2017
32. Kumari, A., Tripathi, A. H., Gautam, P., Gahtori, R., Pande, A., Singh, Y., Madan, T., & Upadhyay, S. K. (2021). Adhesins in the virulence of opportunistic fungal pathogens of human. Http://Mc.Manuscriptcentral.Com/Tmyc. https://doi.org/10.1080/21501203.2021.1934176
33. Lee, C. Y., Thompson, G. R., Hastey, C. J., Hodge, G. C., Lunetta, J. M., Pappagianis, D., & Heinrich, V. (2015). Coccidioides Endospores and Spherules Draw Strong Chemotactic, Adhesive, and Phagocytic Responses by Individual Human Neutrophils. PLoS ONE, 10(6). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0129522
34. Lewis, G., & Bonsall, M. B. (2021). Modelling the Efficacy of Febrile Heating in Infected Endotherms. Frontiers in Ecology and Evolution, 9, 602. https://doi.org/10.3389/FEVO.2021.717822
35. Lin, X., Andrew Alspaugh, J., Liu, H., & Harris, S. (2015). Fungal Morphogenesis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(2). https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A019679
36. Malekinejad, H., & Fink-Gremmels, J. (2020). Mycotoxicoses in veterinary medicine: Aspergillosis and penicilliosis. Veterinary Research Forum, 11(2), 97. https://doi.org/10.30466/VRF.2020.112820.2686
37. Mihu, M. R., & Nosanchuk, J. D. (2012). *Histoplasma* virulence and host responses. International Journal of Microbiology. https://doi.org/10.1155/2012/268123

38. Moriello, Karen A.; Coyner, Kimberly; Paterson, Susan; Mignon, Bernard (2017). Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats.. Veterinary Dermatology, 28(3), 266–e68. https://doi.org/10.1111/vde.12440
39. Nayak, A. P., Green, B. J., & Beezhold, D. H. (2013). Fungal hemolysins. Medical Mycology, 51(1), 1–16. https://doi.org/10.3109/13693786.2012.698025
40. Nayakwadi, S., Ramu, R., Sharma, A. K., Gupta, V. K., Rajukumar, K., Kumar, V., Shirahatti, P. S., Rashmi, L., & Basalingappa, K. M. (2020). Toxicopathological studies on the effects of T-2 mycotoxin and their interaction in juvenile goats. PLoS ONE, 15(3). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229463
41. Oliver, J. C., Ferreira, C. B. R. J., Silva, N. C., & Dias, A. L. T. (2019). *Candida* spp. and phagocytosis: multiple evasion mechanisms. Undefined, 112(10), 1409–1423. https://doi.org/10.1007/S10482-019-01271-X
42. Paris, S., Wysong, D., Debeaupuis, J. P., Shibuya, K., Philippe, B., Diamond, R. D., & Latgé, J. P. (2003). Catalases of *Aspergillus fumigatus*. Infection and Immunity, 71(6), 3551. https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3551-3562.2003
43. Park, M., Park, S., & Jung, W. H. (2021). Skin commensal fungus malassezia and its lipases. Journal of Microbiology and Biotechnology, 31(5), 637–644. https://doi.org/10.4014/JMB.2012.12048
44. Pinton, P., & Oswald, I. (2014). Effect of Deoxynivalenol and Other Type B Trichothecenes on the Intestine: A Review. Toxins, 6(5), 1615–1643. https://doi.org/10.3390/toxins6051615
45. Rutherford, J. C. (2014). The Emerging Role of Urease as a General Microbial Virulence Factor. PLoS Pathogens, 10(5). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1004062
46. Samanta, I. (2015). Veterinary mycology. Veterinary Mycology, 1–179. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2280-4
47. Segundo Zaragoza, C., & Moreno Ramos, C. (2021). Micotoxicosis en animales domésticos: Temas Selectos de Micología Veterinaria. https://micologiaveterinaria.fmvz.unam.mx/assets/docs/temas_selectos/Micotoxicosis.pdf
48. Serda Kantarciolu, A., & Yücel, A. (2002). Phospholipase and protease activities in clinical *Candida* isolates with reference to the sources of strains</br>. Mycoses, 45(5–6), 160–165. https://doi.org/10.1046/J.1439-0507.2002.00727.X

49. Serrano-Coll. (2015). Micotoxicosis y micotoxinas: generalidades y aspectos básicos. Rev CES Med, 29(1).
50. Sheppard, D. C. (2011). Molecular Mechanism of *Aspergillus fumigatus* Adherence to Host Constituents. Current Opinion in Microbiology, 14(4), 375. https://doi.org/10.1016/J.MIB.2011.07.006
51. Sil, A. (2019). Molecular regulation of *Histoplasma dimorphism*. Current Opinion in Microbiology, 52, 151–157. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.011
52. Sil, A., & Andrianopoulos, A. (2015). Thermally dimorphic human fungal pathogens—Polyphyletic pathogens with a convergent pathogenicity trait. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5(8), 1–17. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019794
53. Smith Daniel, & Casadevall Arturo. (2019). The Role of Melanin in Fungal Pathogenesis for Animal Hosts. In M. L. Rodrigues (Ed.), Fungal Physiology and Immunopathogenesis (1st ed., Vol. 422, pp. 1–23). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30237-5
54. Stanford, F. A., & Voigt, K. (2020). Iron Assimilation during Emerging Infections Caused by Opportunistic Fungi with emphasis on Mucorales and the Development of Antifungal Resistance. Genes 2020, Vol. 11, Page 1296, 11(11), 1296. https://doi.org/10.3390/GENES11111296
55. Torosantucci, A., Romagnoli, G., Chiani, P., Stringaro, A., Crateri, P., Mariotti, S., Teloni, R., Arancia, G., Cassone, A., & Nisini, R. (2004). *Candida albicans* Yeast and Germ Tube Forms Interfere Differently with Human Monocyte Differentiation into Dendritic Cells: a Novel Dimorphism-Dependent Mechanism To Escape the Host's Immune Response. Infection and Immunity, 72(2), 833. https://doi.org/10.1128/IAI.72.2.833-843.2004
56. Tsui, C., Kong, E. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. Pathogens and Disease, 74(4), ftw018. https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTW018
57. Viegas, C., Carolino, E., Malta-Vacas, J., Sabino, R., Viegas, S., & Veríssimo, C. (2012). Fungal contamination of poultry litter: A public health problem. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues, 75(22–23), 1341–1350. https://doi.org/10.1080/15287394.2012.721165

58. Wang, L., & Lin, X. (2012). Morphogenesis in Fungal Pathogenicity: Shape, Size, and Surface. PLOS Pathogens, 8(12), e1003027. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1003027

59. Yang, C. L., Wang, J., & Zou, L. L. (2017). Innate immune evasion strategies against Cryptococcal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans*. Experimental and Therapeutic Medicine, 14(6), 5243. https://doi.org/10.3892/ETM.2017.5220

60. Yike, I. (2011). Fungal Proteases and Their Pathophysiological Effects. Mycopathologia 2010 171:5, 171(5), 299–323. https://doi.org/10.1007/S11046-010-9386-2

Disponible en:

Sitio WEB institucional de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Tema: MICOLOGÍA VETERINARIA

Publicaciones: COLECCIÓN Temas Selectos de Micología Veterinaria

Aparición de créditos técnicos avalados por autores:

Diseño y formación editorial: LDCV Rosalinda Meza Contreras

Diseño de portada: LSCA Edgar Emmanuel Herrera López

Responsable editorial: MVZ Laura E. Martínez Alvarez.

Webmaster: LCG. Marco A. Domínguez Guadarrama.

Obra completa: Temas Selectos de Micología Veterinaria.
Volumen 10: Factores de virulencia de los hongos.

Fecha de aparición: 17 de noviembre de 2023.
Se terminó el 20 de febrero de 2023.

Editada por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Departamento de Diseño Gráfico y Editorial
de la Secretaría de Vinculación y Proyectos Especiales:
edificio 2, planta baja, FMVZ-UNAM.
Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria,
Coyoacán, 04510, México, Ciudad de México.
Formación y composición tipográfica
en tipos Myriad Pro y Dax.

Medio electrónico: internet
Formato: PDF
Tamaño: 5 MB