

مقاومت دارویی به داروهای ضد قارچ: یک مقاله مروری

ماهرخ مرزی^۱، الهام زارع نژاد^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: عفونت‌های قارچی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در سراسر جهان هستند. گونه‌های کاندیدا از جمله شایع‌ترین عوامل بیماری‌های قارچی تهاجمی هستند، و کاندیدا/آلبیکس به عنوان علت اصلی کاندیدیاز تهاجمی در صدر قرار دارد. با توجه به اینکه قارچ‌ها مانند میزبان انسانی خود یوکاریوت هستند، تعداد اهداف مولکولی منحصر به فردی که می‌توان برای توسعه داروهای ضد قارچی از آن‌ها بهره برد، محدود باقی می‌ماند. هدف از این مطالعه، بررسی وضعیت فعلی داروهای ضد قارچ و رویکردهای درمانی جدید و بالقوه می‌باشد زیرا افزایش شیوع گونه‌های قارچی مقاوم به داروهای ضد قارچی، چه به صورت ذاتی و چه اکتسابی، تهدیدی جدی برای سلامت عمومی محسوب می‌شود.

روش‌ها: در این مطالعه، پایگاه‌های داده مختلف از جمله، وب آو ساینس، اسکوپوس، پاب مد و گوگل اسکولار با کلید واژه‌هایی شامل عفونت‌های قارچی، مقاومت دارویی، کاندیدا/آلبیکس، درمان ترکیبی بررسی شده و مقالات مرتبط در بازه زمانی ۲۰۱۹-۲۰۲۵ مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این بررسی به برخی از امیدوارکننده‌ترین استراتژی‌های درمانی که ممکن است به مبارزه با مقاومت ضد قارچی کمک کنند، پرداخته شده است، از جمله درمان ترکیبی، هدف قرار دادن ویژگی‌های بیماری‌زایی قارچی، و تعدیل ایمنی میزبان.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، درک جامع از اصول مکانیسمی حاکم بر مقاومت دارویی ضد قارچی برای توسعه درمان‌های نوین به منظور مقابله با تهدیدات قارچی فعلی و نوظهور اساسی است.

واژگان کلیدی: عفونت‌های قارچی؛ مقاومت دارویی؛ کاندیدا/آلبیکس؛ درمان ترکیبی

ارجاع: مرزی ماهرخ، زارع نژاد الهام. مقاومت دارویی به داروهای ضد قارچ: یک مقاله مروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۷): ۲۰۰۲-۲۰۱۰.

مکرر انسان‌ها را آلوده می‌کنند (۱، ۲). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (Centers for Disease Control and Prevention) عفونت‌های ناشی از قارچ را به چهار دسته تقسیم می‌کند (شکل ۱) (۳، ۴). شیوع بیماری‌های جدی ناشی از قارچ‌ها در سال‌های اخیر به دلیل افزایش تعداد افرادی که دارای نقص ایمنی هستند، از جمله بیماران سرطانی، گیرندگان پیوند اعضا، افراد مبتلا به HIV و جمعیت سالمند، به طور چشمگیری افزایش یافته است (۵، ۶). عوامل اصلی عفونت‌های قارچی سیستمیک شامل کاندیدا، آسپرژیلوس و کریپتوکوکوس هستند که به طور جمعی بیش از ۹۰٪ مرگ‌ومیرهای ناشی از عفونت قارچی (میکوتیک) را تشکیل می‌دهند. این قارچ‌ها به‌ویژه برای افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند، افرادی که تحت درمان‌های پزشکی تهاجمی قرار گرفته‌اند و بیماران با

مقدمه

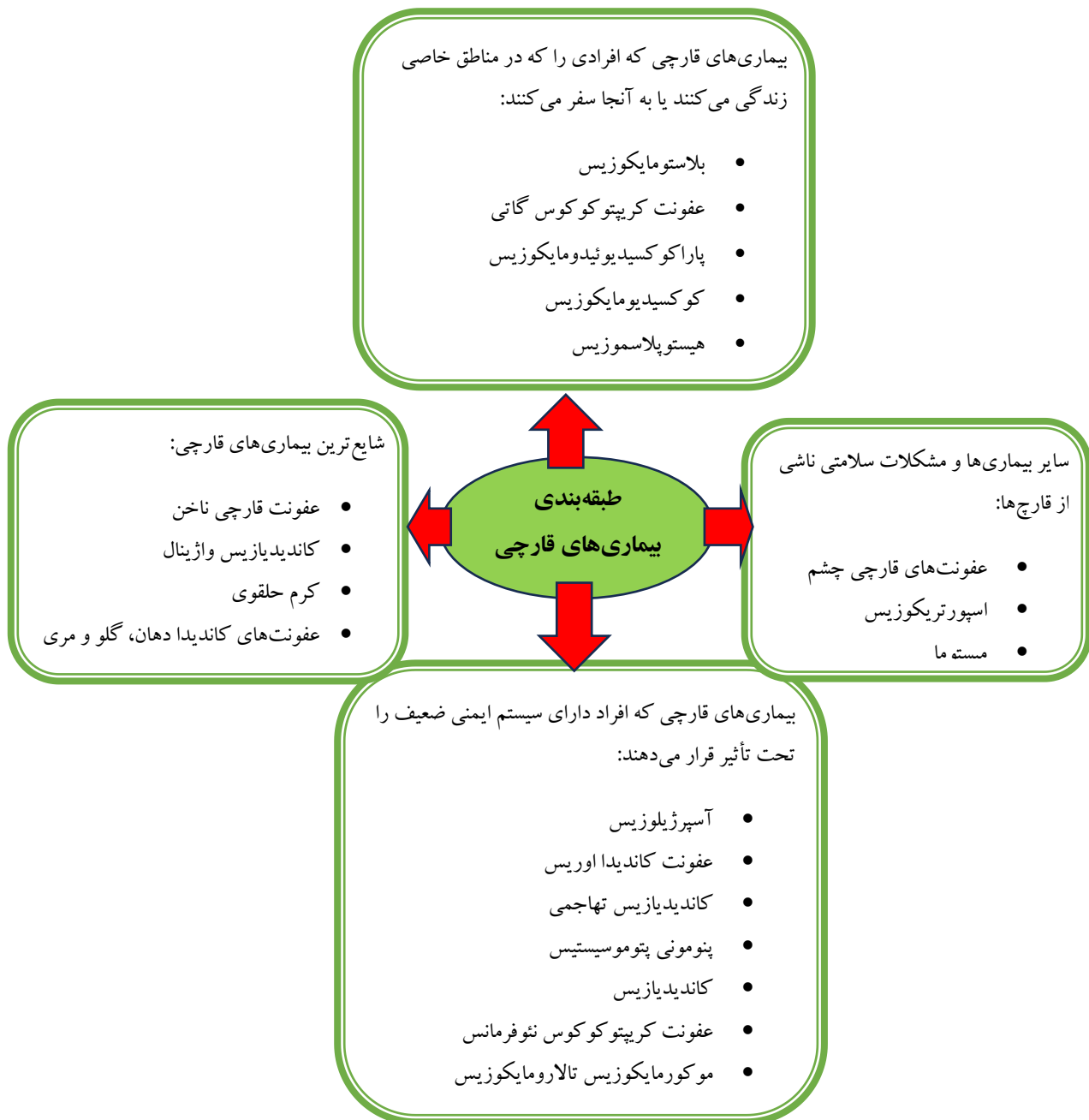
پلیدهی ناکافی بودن آنتی‌میکروبیال، به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، به عنوان یک بحران جهانی شناخته می‌شود که به عصر پس از آنتی‌بیوتیک منجر شده است. این وضعیت ناشی از تکامل سریع مقاومت ضد میکروبی است که چالش‌های جدی برای بهداشت عمومی ایجاد می‌کند. با توجه به محدودیت‌های موجود در داروهای ضد قارچی و افزایش سویه‌های چنددارویی مقاوم، نیاز فوری به توسعه درمان‌های جدید احساس می‌شود.

با وجود تأثیر منفی قارچ‌های پاتوژن بر سلامت انسان، این عوامل به‌عنوان یک عامل کلیدی در بروز بیماری و مرگ و میر انسانی به‌طور نسبی نادیده گرفته شده‌اند. از میان ۵ میلیون گونه قارچ شناخته‌شده، ۳۰۰ گونه می‌توانند موجب بیماری‌های انسانی شوند و ۲۰ گونه به‌طور

۱- محقق، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: الهام زارع نژاد؛ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، ایران



شکل ۱. طبقه بندی بیماری های قارچی توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری های ایالات متحده (۲۱)

را در میان پزشکان و پژوهشگران در سطح جهانی جلب کرده است. این پاتوژن قارچی فرصت طلب به دلیل رشد سریع، مقاومت بالای آن در برابر درمان های ضد قارچی و نرخ بالای مرگ و میر مرتبط با آن، به یک تهدید جدی در محیط های بیمارستانی تبدیل شده است (۹). علاوه بر این، پپتیدهای ضد میکروبی با فعالیت ضد قارچی به طور خاص به عنوان پپتیدهای ضد قارچی (Antifungal (AFP) (peptides) شناخته می شوند. پپتیدهای ضد قارچی در حال حاضر به عنوان امیدوارکننده ترین جایگزین برای عوامل ضد قارچی مرسوم در

آسیب های شدید که نیاز به مراقبت های ویژه دارند، خطرات قابل توجهی ایجاد می کنند (۷، ۸). گونه های کاندیدا، به ویژه *کاندیدا آلبیکنس*، به عنوان یکی از علل اصلی عفونت های خون مرتبط با مراقبت های بهداشتی در ایالات متحده شناخته می شوند. *کاندیدا گلابراتا (Candida glabrata)* به عنوان شایع ترین عامل کاندیدیازیس تهاجمی در میان گونه های غیر *آلبیکنس* شناخته می شود و در سال های اخیر، تعداد موارد گزارش شده از آن به طور مداوم افزایش یافته است (۷). ظهور *کاندیدا اوریس (Candida auris)* توجهات زیادی

از امیدوارکننده‌ترین استراتژی‌های درمانی که ممکن است به مبارزه با مقاومت ضد قارچی کمک کنند، پرداخته شده است، از جمله درمان ترکیبی، هدف قرار دادن ویژگی‌های بیماری‌زایی قارچی، و تعدیل ایمنی میزبان.

مجموعه کنونی داروهای ضد قارچ

درمان سیستمیک عفونت‌های قارچی برای حفظ سلامت و کاهش عوارض ناشی از انواع مختلف عفونت‌ها ضروری است. این عفونت‌ها می‌توانند شامل موارد تهاجمی (مانند آسپرژیلوزیس تهاجمی و کانیدیمی)، مزمن (مثل آسپرژیلوزیس مزمن ریوی و میستوما)، آلرژیک (به عنوان مثال، آسم قارچی) و همچنین تعداد زیادی از عفونت‌های سطحی (مانند کلنیدیلیازیس دهان یا واژینال، کچلی سر یا تینه آکورپوریس) باشند. داروهای ضد قارچی سیستمیک موجود در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

پلی ان‌ها، که به عنوان یکی از قدیمی‌ترین دسته‌های داروهای ضد قارچی شناخته می‌شوند، مولکول‌های طبیعی و آمفی‌پاتیک هستند که برای درمان عفونت‌های قارچی سیستمیک به کار می‌روند. پلی‌ان‌ها، به ویژه آمفوتریسین B، به عنوان داروهای ضد قارچی شناخته می‌شوند که عملکرد اصلی آن‌ها بر روی ارگوسترول، یک استرول موجود در غشای سلولی قارچ‌ها، متمرکز است. این اتصال باعث ایجاد منافذی در غشای سلولی می‌شود که منجر به نشت اجزای داخل سلولی و در نهایت مرگ سلولی می‌گردد (۱۲). اخیراً، تحقیقات ساختاری و بیوفیزیکی نشان داده‌اند که آمفوتریسین B می‌تواند توده‌های خارج غشایی را تشکیل دهد که به عنوان یک "اسفنج استرول" عمل می‌کند و ارگوسترول را از غشای سلولی قارچ استخراج می‌کند (۱۳). مقاومت به آمفوتریسین B در *Candida albicans* به ندرت مشاهده می‌شود، و این موضوع به احتمال زیاد به هزینه‌های شدید تناسب اندام مرتبط با تکامل مقاومت پلی‌ان مربوط می‌شود. *Candida auris* اوریس و *Candida glabrata* گلابراتا، به عنوان یک گونه قارچی مقاوم در برابر دارو، به ویژه آمفوتریسین B، به عنوان یک مشکل جدی در درمان عفونت‌های قارچی شناخته می‌شود. مطالعات اخیر

نظر گرفته می‌شوند، زیرا بسیار انتخابی هستند و کمتر مستعد تسهیل انتخاب مقاومت دارویی می‌باشند. AFPها مزایای متنوعی نسبت به داروهای ضد قارچی فعلی دارند که مستقیماً به مکانیسم‌های عمل و اهداف مولکولی آنها مربوط می‌شود. پپتیدهای ضد قارچی به ویژه امیدوارکننده هستند زیرا می‌توانند چندین هدف میکروبی را تشخیص دهند و در نتیجه احتمال ایجاد مقاومت را کاهش دهند (۱۰).

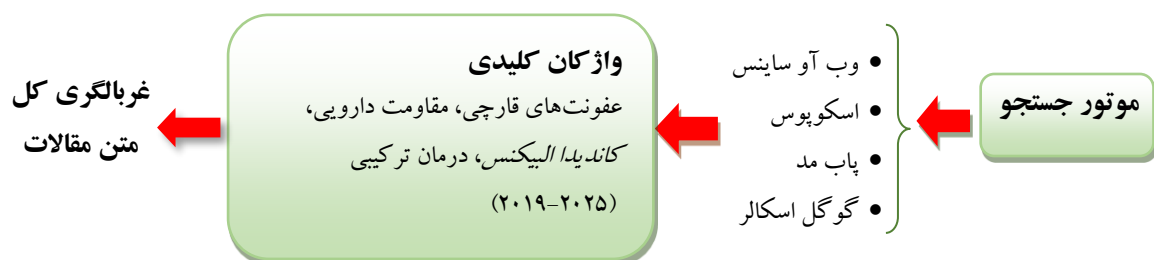
شیوع فزاینده گونه‌های قارچی که به داروهای ضد قارچ مقاوم هستند، چه به صورت ذاتی و چه اکتسابی، به عنوان یک تهدید جدی برای سلامت عمومی محسوب می‌شود. به همین دلیل این بررسی به تحلیل وضعیت کنونی داروهای ضد قارچ و رویکردهای درمانی جدید و بالقوه می‌پردازد (۱۱).

روش‌ها

در این مطالعه، پایگاه‌های داده مختلف از جمله، وب آو ساینس، اسکوپوس، پاب مد و گوگل اسکولار با کلید واژه‌هایی شامل عفونت‌های قارچی، مقاومت دارویی، *Candida albicans*، درمان ترکیبی بررسی شده و مقالات مرتبط در بازه زمانی ۲۰۱۹-۲۰۲۵ مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۲). در این مقاله، معیارهای ورود به شرح زیر بود: (۱) مقالات مرتبط که به عفونت‌های قارچی به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی اشاره کرده بودند، (۲) مطالعاتی که به بررسی وضعیت فعلی داروهای ضد قارچ و رویکردهای درمانی جدید و بالقوه پرداخته بودند، (۳) تحقیقاتی که به برخی از امیدوارکننده‌ترین استراتژی‌های درمانی که ممکن است به مبارزه با مقاومت ضد قارچی کمک کنند، اشاره کرده بودند، (۴) مطالعه مشاهده‌ای، منتشر شده به زبان انگلیسی و متن کامل در دسترس.

یافته‌ها

قبل توجه است که ظهور گونه‌های مقاوم به دارو اضافی، مانند *Candida auris* اوریس و *Candida glabrata* گلابراتا، *Candida glabrata*، طیف محدود داروهای ضد قارچی موجود برای درمان این عفونت‌های جدی را بیشتر تهدید می‌کند. در این بررسی به برخی



شکل ۲. موتور جستجو و کلیدواژه‌های به کار رفته در انتخاب مقالات

جدول ۱. عوامل ضد قارچی ضروری که توسط سازمان جهانی بهداشت ارزیابی شده است (۲۲)

ضد قارچ	مسیرها	عوامل اصلی عفونت های قارچی	ملاحظات مرتبط با مقاومت
گریزوفولون	خوراکی	تینه آکپیتیس یا آکورپورس	برخی از مقاومت های بالینی شرح داده شده است
فلوکونازول	خوراکی، وریدی	کاندیدازیس مخاطی، پیشگیری در لوسمی، HSCT و مراقبت های ویژه، درمان و درمان نگهدارنده کریپتوکوکوزیس	همه قالب ها، از جمله مقاوم در برابر آسپرژیلوس. نرخ پاسخ کمتر برای میکوزهای بومی مانند هیستوپلاسمازوس. همه سویه های کاندیدا اوریس و کاندیدا کروسنی مقاوم هستند - برخی از گونه های دیگر کمتر حساس یا مقاوم هستند.
آمفوتریسین B	وریدی و موضعی	کاندیدازیس مهاجمی و مننژیت کریپتوکوکی، عفونت های قارچی بومی. درمان تجربی در نوتروپنی تباردار. نرخ پاسخ کمتر برای آسپرژیلوزیس مهاجم نسبت به آزول ها	آسپرژیلوس ترئوس و نیدولانس مقاوم است. برخی از سویه های کاندیدا اوریس مقاوم هستند. چندین قارچ ذاتاً مقاوم
فلوسیتوزین	خوراکی، وریدی*	مننژیت کریپتوکوکی، کاندیدازیس نوزادان و اندوکاردیت و اندوفتالمیت کاندیدا، سایر عفونت های قارچی نادر	سطوح پایین مقاومت در کاندیدا و کریپتوکوکوس. آسپرژیل و اکثر کپک ها و قارچ های بومی مقاوم هستند
ایتراکونازول	خوراکی، وریدی*	تمام عفونت های پوستی، انواع آسپرژیلوزیس، عفونت های قارچی بومی، کاندیدازیس مخاطی، پیشگیری از سرطان خون	افزایش مشکلات مقاومت در آسپرژیلوس فومیگاتوس، فلاووس و نیجر. مقداری مقاومت متقاطع با فلوکونازول در کاندیدا
وریکونازول	خوراکی، وریدی	آسپرژیلوزیس مهاجم و مزمن، برخی از کپک های نادر	مقداری مقاومت متقاطع آزول در آسپرژیلوس. <i>Mucorales</i> به طور ذاتی مقاوم هستند
ناتامایسین ۵٪	موضعی، چشمی	کراتیت قارچی	مؤثرترین عامل، اما برخی از قارچ های کمیاب تر، احتمالاً مقاوم هستند.
اکینوکاندین ها (میکافونژین، کاسپوفانژین، آنیدولافونژین)	وریدی	کاندیدمی، کاندیدازیس مهاجم، آسپرژیلوزیس ربوی مهاجم و مزمن، پیشگیری	مؤثرترین عامل برای اکثر عفونت های کاندیدا، به ویژه اکثر سویه های کاندیدا اوریس. کمتر از آزول برای آسپرژیلوزیس مؤثر است.

HSCT، پیوند سلول های بنیادی خونساز؛ وریدی، داخل وریدی.

*بسیاری از کشورها فقط خوراکی دارند

پروفایل ایمنی مناسب، انتخاب پذیری بالا نسبت به قارچ ها و خطر کم برای ایجاد تداخلات دارویی، مزایای قابل توجهی دارند (۱۹). با این حال، مشابه پلی آن ها، اکینوکاندین ها به طور ضعیفی از طریق دستگاه گوارش جذب می شوند و به همین دلیل، کاربرد بالینی آن ها تنها به تجویز وریدی محدود است (۲۰).

آلیل آمین ها دسته ای از داروهای ضد قارچ هستند که با مهار سنتز ارگوسترول در سلول های قارچی، فرآیندی ضروری برای عملکرد غشای سلولی قارچی، عمل می کنند. آنها به ویژه در برابر عفونت های درماتوفیتی پوست و ناخن ها مؤثر هستند و شامل داروهایی مانند تربینافین و نفتیفین می شوند. آلیل آمین ها به دلیل فعالیت طیف گسترده خود شناخته شده اند و می توانند به صورت موضعی یا خوراکی استفاده شوند (۲۱، ۲۲).

راهنمای درمانی برای مبارزه با مقاومت

با وجود پیشرفت هایی که در بهبود طیف ترکیبات ضدقارچی کنونی و شناسایی اهداف دارویی جدید صورت می گیرد، اما سرعت توسعه داروهای ضد میکروبی به طور قابل توجهی از سرعت ظهور مقاومت دارویی پیشی گرفته است. بنابراین، بررسی رویکردهای

نشان می دهد که این نوع قارچ به طور گسترده ای به داروهای ضدقارچی مقاوم شده و این مقاومت شامل آمفوتریسین B نیز می گردد (۹). آزول ها که در دهه ۱۹۸۰ به بازار معرفی شدند، به عنوان پرکاربردترین دسته از داروهای ضدقارچی در زمینه های بالینی شناخته می شوند (۱۴-۱۶). قرار گرفتن در معرض آزول همچنین می تواند به تجمع واسطه های استرول سمی از جمله α -۱۴-متی-۳،۶-دیول منجر شود (۲، ۱۷، ۱۸). آزول ها به طور خاص آنزیم سیتوکروم P450 لانوسترول α -۱۴-دمتیلاز را که توسط ژن *ERG11* در گونه های مختلف کاندیدا کدگذاری می شود، تحت تاثیر قرار می دهند.

اکینوکاندین ها یک گروه جدید از داروهای ضد قارچی هستند که در سال های اخیر به عرصه پزشکی معرفی شده اند. این داروها مشتقات طبیعی با ساختار هگزاپتید حلقوی و زنجیره چربی N-پیوندی می باشند. اکینوکاندین ها با ایجاد اختلال در دیواره سلولی، که در سلول های پستانداران وجود ندارد، اثرات ضدقارچی خود را نشان می دهند. در حال حاضر، اکینوکاندین ها به عنوان درمان اولیه برای کاندیدازیس مهاجمی پیشنهاد می شوند، زیرا دارای اثر قوی علیه گونه های مختلف کاندیدا هستند. اکینوکاندین ها به دلیل داشتن

تمایز است (۲۹). تحقیقات اخیر بر روی ترکیب GW به عنوان یک مهارکننده از خانواده کینازهای کازین ۱، به ویژه *Yck2*، متمرکز شده است که شامل داربست پیرازولوپیریدین ۳،۲-آریل می‌باشد. ترکیب GW با کاسپوفانزین مقاومت دارویی *کاندیدا آلبیکنس* را در شرایط برون تنی ریشه کن کرد و کاهش ژنتیکی *YCK2* باعث کاهش قابل توجه بار قارچی در مدل موش عفونت سیستمیک *کاندیدا آلبیکنس* مقاوم به کاسپوفانزین شد. این موضوع *Yck2* را به عنوان یک واسطه مهم در یکپارچگی دیواره سلولی و مقاومت در برابر اکتینوکاندین‌ها تعیین می‌کند (۳۰).

هدف قرار دادن قدرت بیماری‌زایی

هدف‌گیری قدرت بیماری‌زایی قارچ‌ها رویکرد مکملی برای توسعه عوامل ضدقارچی و ایستایی قارچی است، زیرا به‌طور اصولی این درمان‌ها صرفاً به دنبال مسدود کردن توانایی میکروب برای ایجاد آسیب به میزبان خود هستند. اگرچه پتانسیل هدف‌گیری ژن‌های غیرضروری به تازگی مورد توجه قرار گرفته است، اما در حال حاضر نمونه‌هایی از آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد که ساختارهای ضروری را به جای پروتئین‌های ضروری هدف قرار می‌دهند، مانند دپتومایسین و دیواره سلولی گرم مثبت (۳۱).

هدف‌گیری عوامل بیماری‌زایی مزایای زیادی دارد از جمله گسترش دامنه اهداف ضد قارچی، کاهش تأثیرات بر میکوبیوم قارچی میزبان و کاهش فشار انتخاب برای تکامل مقاومت دارویی (۳۲، ۳۳). توانایی *کاندیدا آلبیکنس* در انتقال مورفولوژیکی بین حالت‌های مخمری و رشته‌ای یکی از مهم‌ترین عوامل قدرت بیماری‌زایی آن است (۳۴، ۳۵). در حالی که مورفولوژی مخمر در تسهیل رویدادهای اولیه چسبندگی و گسترش در طول عفونت *کاندیدا آلبیکنس* اهمیت دارد، وضعیت فیلامنتی مسئول ایجاد آسیب فیزیکی به بافت‌ها، نفوذ سیستمیک و فرار از سیستم ایمنی است. فیلامنتاسیون توسط تعداد زیادی از مسیرهای سیگنال‌دهی پیچیده تنظیم می‌شود و شناسایی و تحلیل مولکول‌های کوچک که اجزای اساسی این انتقال توسعه‌ای را هدف قرار می‌دهند، در کشف عوامل ضد قدرت بیماری‌زایی جدید امیدوارکننده بوده است. به عنوان مثال، مولکول کوچک فیلاستاتین رشد فیلامنتی (رشته‌ای)، تشکیل بیوفیلم و پاتوژن‌ها را در شرایط درون تنی مهار می‌کند. هدف‌گیری پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (*Hsp90*) سلول‌ها را در حالت فیلامنتی قفل می‌کند، پخش بیوفیلم‌های *کاندیدا آلبیکنس* را مختل می‌سازد و قدرت بیماری‌زایی را در مدل‌های عفونت موش کاهش می‌دهد (۳۶). *Hsp90* همچنین نشان داده است که برنامه‌های بیماری‌زایی را در گونه‌های کریپتوکوکوس و *آسپرژیلوس* تنظیم می‌کند.

تحقیقات در مورد *کاندیدا آلبیکنس*، کریپتوکوکوس *نئوفورمانس*

جایگزین، فراتر از هدف‌گذاری ژن‌های اساسی یا عملکردهای سلولی، برای توسعه درمان‌های جدید ضدقارچی ضروری است تا خط تولید داروهای ضدقارچی تقویت شود. یک سری از استراتژی‌ها در مراحل اولیه بررسی قرار دارند، از جمله استفاده از درمان ترکیبی، توسعه عوامل ضد ویروس و تعدیل پاسخ‌های ایمنی میزبان به پاتوژن‌های قارچی برای مقابله با عفونت یا پیشگیری از آن.

درمان ترکیبی

ترکیب‌های خاص دارویی می‌توانند بر مقاومت‌های موجود غلبه کرده و یا از ظهور مقاومت‌های بیشتر جلوگیری کنند و این کار را از طریق روش‌های متعددی انجام دهند. با ترکیب چند دارو با مکانیسم‌های عمل متفاوت، تعداد فرآیندهای درون‌سلولی هدف‌گذاری شده افزایش می‌یابد که این امر تکامل مقاومت را دشوارتر می‌کند، زیرا پاتوژن باید جهش‌هایی در چندین ژن به دست آورد (۲۰). علاوه بر این، درمان ترکیبی می‌تواند کارایی کشندگی داروهای معمولاً ایستای قارچی (مانند آزول‌ها) را افزایش دهد و با کاهش اندازه جمعیت پاتوژن‌ها، احتمال بروز مقاومت را کاهش دهد (۲۳، ۲۴). به‌طور مهم، در موارد نادر، پدیده‌ای به نام وارونگی انتخاب می‌تواند رخ دهد که با خنثی کردن مزایای انتخابی و تحمیل هزینه‌های مستقیم تناسب بر تکامل مقاومت دارویی، موجب معکوس شدن مقاومت دارویی می‌شود. در نهایت، درمان ترکیبی پتانسیل این را دارد که درمان‌های مؤثر اضافی را آشکار کند، زیرا بیولوژی قارچ تحت کنترل شبکه‌های پیچیده و به‌هم‌پیوسته و تعاملات زیستی عملکردی است (۲۵-۲۷). پتانسیل هدف‌گیری تعاملات کشنده سنتزی فضای هدف‌گذاری گسترش‌یافته‌ای را برای ترکیبات مؤثر فراهم می‌آورد که به تنهایی تأثیر کمی بر تناسب دارند اما در کنار هم کشنده هستند. این موضوع نشان می‌دهد که اجرای درمان ترکیبی یک راهکار مفید برای مقابله با عفونت‌های قارچی مقاوم به دارو است.

مطالعات در *کلندیدا گلابرلاتا* یک مولکول کوچک به نام *iKIX1* را شناسایی کرده‌اند که قادر است به دامنه *KIX* پروتئین *Gal11* در *کاندیدا گلابرلاتا* متصل شده و از فعال‌سازی ژن‌های وابسته به *Pdr1* جلوگیری کند و ایزوله‌های قبلاً مقاوم را به آزول‌ها حساس کند (۲۸). تحلیل‌های درون تنی با استفاده از مدل‌های *Galleria mellonella* و موش از عفونت *کلندیدا گلابرلاتا* نشان داد که ترکیب فلوکونازول با *iKIX1* در طول درمان، اثربخشی درمانی را بهبود می‌بخشد (۲۸). این تحلیل‌ها پتانسیل درمانی مهارکننده‌های خروج مولکول‌های کوچک را برای استفاده در درمان عفونت‌های قارچی مقاوم به آزول تأکید می‌کنند.

کارهای اخیر متمرکز بر دامنه اتصال نوکلئوتید *کاندیدا آلبیکنس Hsp90* نشان داده است که با وجود حفظ توالی *Hsp90* در گونه‌های مختلف، *کاندیدا آلبیکنس Hsp90* دارای انعطاف‌پذیری ساختاری

یک درک جامع از اصول مکانیسمی حاکم بر مقاومت دارویی ضد قارچی برای توسعه استراتژی‌های درمانی مؤثرتر به منظور مقابله با تهدیدات قارچی فعلی و نوظهور بنیادی است. با وجود اینکه ما هنوز در حال یادگیری روش‌های جدیدی هستیم که کلندیدا می‌تولند به درمان‌های دارویی مقاوم شود، پیشرفت‌های حاصل در رویکردهای شیمی‌ژنتیکی در گونه‌های مختلف قارچی، استراتژی‌های قدرتمندی را برای درک نحوه عملکرد عوامل ضدقارچی و همچنین چگونگی ظهور مقاومت در برابر این آسیب‌های شیمیایی فراهم کرده است. تمرکز مستمر بر شناسایی ترکیبات جدید مؤثر در آینده برای مقابله با این پاتوژن‌ها نیز حیاتی خواهد بود. با وجود موفقیت‌های محدود در کشف کلاس‌های جدید ضدقارچی، این موضوع تا حدی به این دلیل است که کتابخانه‌های شیمیایی بزرگ معمولاً به سمت هدف‌گیری بیولوژی انسانی تمایل دارند. گسترش غربالگری مولکول‌های سنتزی به کتابخانه‌هایی که معمولاً فعالیت زیستی در اهداف انسانی نداشته‌اند (به اصطلاح ماده تاریک شیمیایی) می‌تواند نقطه ورودی برای فضای هدف‌گذاری انتخابی ضدقارچی ارائه دهد. تمرکز بر روش‌های علمی که شامل غربالگری هوشمند برای اهداف جدید به همراه استخراج محصولات طبیعی و کتابخانه‌های مولکولی سنتزی است، فرصت‌هایی را برای تولید پیش‌ماده‌های ضدقارچی جدید فراهم می‌آورد. منابع پیشرفته ژنومیک عملکردی، پلتفرم‌های جدید غربالگری امیدوارکننده و علاقه مجدد دولت‌ها و صنعت داروسازی به مقابله با بیماری‌های عفونی مقاوم به دارو، امید زیادی برای توسعه تسریع‌شده درمان‌های ضدقارچی جدید فراهم می‌آورد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی فسا به تصویب رسیده و با حمایت مالی مرکز تحقیقات با کد طرح ۴۰۳۱۷۱ به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی فسا تقدیر و تشکر می‌شود.

و گونه‌های آسپرژیلوس اهمیت اسفنگولیپیدهای قارچی را در قدرت بیماری زایی نشان داده است. فارنزیل ترانسفرازها به قدرت بیماری زایی و همچنین شکل‌زایی و کنترل چرخه سلولی در پاتوژن‌های قارچی کمک می‌کنند. فارنزیل ترانسفرازهای *کلندیدا آلبیکنس*، کریپتوکوکوس *نئوفورمانس* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* برای هر دو عامل قدرت بیماری زایی و رشد سلولی ضروری هستند (۳۷-۴۰). تلاش‌ها برای هدف‌گیری سایر عوامل ویروانس قارچی شامل پروتئینازها، فسفولیپازها و الاستازها، همچنین سایر مسیرهای سلولی که بر پاتوژن *کلندیدا آلبیکنس* تأثیر می‌گذارند مانند آنزیم‌های بیوستتر *GPI*، در حال انجام است تا دامنه کنونی داروهای ضدقارچی گسترش یابد و این مکانیزم‌ها نمایانگر راهکارهای امیدوارکننده‌ای برای کاهش اثرات مضر بر روی میزبان و ظهور مقاومت ناشی از داروهای ضدقارچی متداول هستند (۱۱، ۳۳).

هدف قرار دادن ایمنی میزبان

مدولاسیون سیستم ایمنی میزبان با تقویت ظرفیت آن برای مقابله با عفونت‌های قارچی، یک مسیر درمانی جایگزین دیگر برای مبارزه با عفونت‌های قارچی است. استفاده از آنتی‌ژن‌های قارچی مشترک موجود در چندین جنس پاتوژن رایج، محققان را به تمرکز بر روی β -گلوکان‌های دیواره سلولی برای توسعه واکسن سوق داد. اگرچه β -گلوکان‌ها از نظر ایمنی‌زایی ضعیف هستند، اما اتصال آن‌ها به توکسوئید دیفتری نشان داده است که در ایجاد پاسخ‌های قوی ضد β -گلوکان در مدل‌های موش صحرایی بسیار امیدوارکننده است. واکسن‌های مبتنی بر β -گلوکان کونژوگه پتانسیل اولیه‌ای در محدود کردن عفونت و افزایش بقا در مدل‌های موش صحرایی عفونت ناشی از *کلندیدا*، کریپتوکوکوس و *آسپرژیلوس* نشان داده‌اند که این امر نشان می‌دهد که ممکن است پس از توسعه بیشتر، یک استراتژی درمانی ارزشمند با طیف وسیع ارائه دهند (۱، ۴۱-۴۳).

بحث و نتیجه‌گیری

References

- Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14281.
- Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(9): 603-16.
- Bajpai VK, Khan I, Shukla S, Kumar P, Rather IA, Park Y-H, et al. Invasive fungal infections and their epidemiology: Measures in the clinical scenario. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 2019; 24: 436-444
- Zarenezhad E, Ghasemian A, Iraj A, Kazemi M, Haghjoo E. Synthesis of 1-aryl 4-phenyl 1, 2, 3-triazols and Investigating anti-fungal and anti-bacterial activity in in vitro conditions [in Persian]. *Med Sci* 2025; 34(1): 46-55.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36(1): 1-53.
- Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol* 2017; 1508: 17-65.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida

- species from 1997–2016 . Open forum infectious diseases; Oxford University Press US ; 2019:.
8. Rad MNS, Behrouz S, Mohammad-Javadi M, Zarenezhad E. Synthesis of fish scale derived hydroxyapatite silica propyl bis aminoethoxy ethane cuprous complex (HASPBAEECC) as a novel hybrid nano-catalyst for highly efficient synthesis of new benzimidazole-1, 2, 3-triazole hybrid analogues as antifungal agents. *Mol Divers* 2022; 26(5): 2503-21.
 9. Lockhart SR. *Candida auris* and multidrug resistance: defining the new normal. *Fungal Genet Biol* 2019; 131: 103243.
 10. Rautenbach M, Troskie AM, Vosloo JA. Antifungal peptides: To be or not to be membrane active. *Biochimie* 2016; 130: 132-45.
 11. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chem Rev* 2020; 121(6): 3390-411.
 12. Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, Odds FC, Rex JH. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(9): 19-27
 13. Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG, Diaz KA, Hisao GS, Tuttle MD, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* 2014; 10(5): 400-6.
 14. Afsarian MH, Farjam M, Zarenezhad E, Behrouz S, Rad MNS. Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies of some tetrazole derivatives. *Acta Chim Slov* 2019; 66(4): 874-87.
 15. Marzi M, Farjam M, Kazeminejad Z, Shiroudi A, Kouhpayeh A, Zarenezhad E. A recent overview of 1, 2, 3-triazole-containing hybrids as novel antifungal agents: Focusing on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationship (SAR). *Journal of Chemistry* 2022; 2022(1): 7884316.
 16. Kazeminejad Z, Marzi M, Shiroudi A, Kouhpayeh SA, Farjam M, Zarenezhad E. Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):4584846.
 17. Isticato R, Ricca E. Spore surface display. *Biomed Res Int* 2016; 2022: 349-66.
 18. Behrouz S, Rad MNS, Rostami S, Behrouz M, Zarenezhad E, Zarenezhad A. Design, synthesis, and biological activities of novel azole-bonded β -hydroxypropyl oxime O-ethers. *Mol Divers* 2014; 18(4): 797-808.
 19. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69(12): 1635-60.
 20. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362(9390): 1142-51.
 21. Cui X, Wang L, Lue Y, Yue C. Development and research progress of anti-drug resistant fungal drugs. *J Infect Public Health* 2022; 15(9): 986-1000.
 22. Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29(2): 109-12.
 23. Spitzer M, Robbins N, Wright GD. Combinatorial strategies for combating invasive fungal infections. *Virulence* 2017; 8(2): 169-85.
 24. Onyewu C, Blankenship JR, Del Poeta M, Heitman J. Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(3): 956-64.
 25. Costanzo M, VanderSluis B, Koch EN, Baryshnikova A, Pons C, Tan G, et al. A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function. *Science* 2016; 353(6306): aaf1420.
 26. Costanzo M, Baryshnikova A, Myers CL, Andrews B, Boone C. Charting the genetic interaction map of a cell. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22(1): 66-74.
 27. Costanzo M, Baryshnikova A, Bellay J, Kim Y, Spear ED, Sevier CS, et al. The genetic landscape of a cell. *Science* 2010; 327(5964): 425-31
 28. Nishikawa JL, Boeszoermerenyi A, Vale-Silva LA, Torelli R, Posteraro B, Sohn Y-J, et al. Inhibiting fungal multidrug resistance by disrupting an activator–mediator interaction. *Nature* 2016; 530(7591): 485-9.
 29. Whitesell L, Robbins N, Huang DS, McLellan CA, Shekhar-Guturja T, LeBlanc EV, et al. Structural basis for species-selective targeting of Hsp90 in a pathogenic fungus. *Nat Commun* 2019; 10(1): 402.
 30. Caplan T, Lorente-Macías Á, Stogios PJ, Evdokimova E, Hyde S, Wellington MA, et al. Overcoming fungal echinocandin resistance through inhibition of the non-essential stress kinase Yck2. *Cell Chem Biol* 2020; 27(3): 269-82. e5.
 31. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. *Curr Opin Chem Biol* 2009; 13(2): 144-51.
 32. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol* 2007; 3(9): 541-8.
 33. Gauwerky K, Borelli C, Korting HC. Targeting virulence: a new paradigm for antifungals. *Drug Discov Today* 2009; 14(3-4): 214-22.
 34. Noble SM, Gianetti BA, Witchley JN. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nat Rev Microbio* 2017; 15(2): 96-108.
 35. Noble SM, French S, Kohn LA, Chen V, Johnson AD. Systematic screens of a *Candida albicans* homozygous deletion library decouple morphogenetic switching and pathogenicity. *Nat Genet* 2010; 42(7): 590-8.
 36. Shapiro RS, Uppuluri P, Zaas AK, Collins C, Senn H, Perfect JR, et al. Hsp90 orchestrates temperature-dependent *Candida albicans* morphogenesis via Ras1-PKA signaling. *Curr Biol* 2009; 19(8): 621-9.
 37. Fortwendel JR, Juvvadi PR, Rogg LE, Asfaw YG, Burns KA, Randell SH, et al. Plasma membrane localization is required for RasA-mediated polarized morphogenesis and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell* 2012; 11(8): 966-77.
 38. Hast MA, Nichols CB, Armstrong SM, Kelly SM, Hellinga HW, Alspaugh JA, et al. Structures of *Cryptococcus neoformans* protein farnesyltransferase reveal strategies for developing inhibitors that target fungal pathogens. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 35149-62.
 39. Song JL, White TC. RAM2: an essential gene in the prenylation pathway of *Candida albicans*. *Microbiology (Reading)* 2003; 149(1): 249-59.

40. Vallim MA, Fernandes L, Alspaugh JA. The RAM1 gene encoding a protein-farnesyltransferase β -subunit homologue is essential in *Cryptococcus neoformans*. *Microbiology (Reading)* 2004; 150(6): 1925-35.
41. Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, De Bernardis F, Berti F, Galli C, et al. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *J Exp Med* 2005; 202(5): 597-606.
42. Bromuro C, Romano M, Chiani P, Berti F, Tontini M, Proietti D, et al. Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines. *Vaccine* 2010; 28(14): 2615-23.
43. Pietrella D, Rachini A, Torosantucci A, Chiani P, Brown AJ, Bistoni F, et al. A β -glucan-conjugate vaccine and anti- β -glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as assessed by a novel in vivo imaging technique. *Vaccine* 2010; 28(7): 1717-25.

Drug resistance to antifungal drugs: a review article

Mahrokh Marzi¹, Elham Zarenezhad²

Review Article

Abstract

Background: Fungal infections are one of the main causes of mortality from infectious diseases worldwide. Candida species are among the most common causes of invasive fungal diseases, and *Candida albicans* is the leading cause of invasive candidiasis. Considering that fungi, like their human hosts, are eukaryotes, the number of unique molecular targets that can be utilized for the development of antifungal drugs remains limited. The aim of this study is to review the current status of antifungal drugs and potential new therapeutic approaches, as the increasing prevalence of fungal species resistant to antifungal drugs, both intrinsically and acquired, is a serious threat to public health.

Methods: In this study, various databases including Web of Science, Scopus, PubMed, and Google Scholar were evaluated with keywords including Mycoses, Drug resistance, *Candida albicans*, Therapeutics, and related articles were reviewed in the time period 2019-2025.

Findings: This review addresses some of the most promising therapeutic strategies that may help combat antifungal resistance, including combination therapy, targeting fungal virulence features, and modulating host immunity.

Conclusion: Overall, a comprehensive understanding of the mechanistic principles governing antifungal drug resistance is essential for the development of novel therapies to combat current and emerging fungal threats.

Keywords: Mycoses, Drug resistance s, *Candida albicans*, Therapeutics

Citation: Marzi M, Zarenezhad E. Drug resistance to antifungal drugs: a review article. J Isfahan Med Sch 2026; 43(847): 2002-10.

1- Researcher at Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

2- Associate Professor, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

Corresponding Author: Elham Zarenezhad, Associate Professor, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran; Email: el.zarenezhad@gmail.com