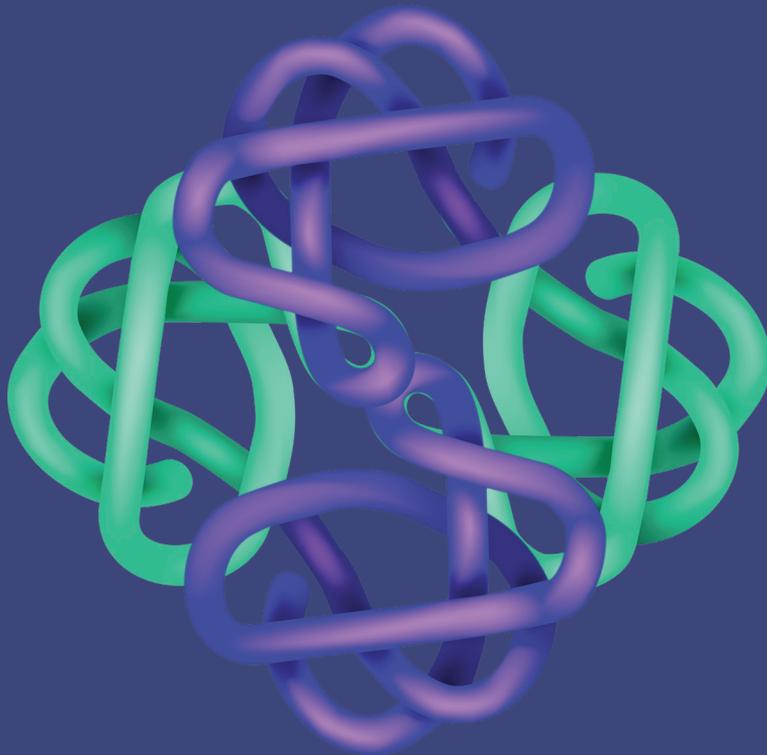


IMPORTANCIA DE LOS GLICANOS DURANTE LOS PROCESOS INFECCIOSOS



SERIE
LA GLICOBIOLOGÍA: AVANCES EN
TEMAS DE SALUD PRIORITARIOS

JOSÉ LUIS MONTIEL HERNÁNDEZ, HÉCTOR MANUEL MORA MONTES,
MAURICIO ALFREDO ONDARZA BENEITEZ Y LUIS ANTONIO PÉREZ-GARCÍA

UAEM

IMPORTANCIA DE LOS GLICANOS DURANTE LOS PROCESOS INFECCIOSOS

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

IMPORTANCIA DE LOS GLICANOS DURANTE LOS PROCESOS INFECCIOSOS

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

**José Luis Montiel Hernández
Héctor Manuel Mora Montes
Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez
Luis Antonio Pérez-García**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

México, 2021

Esta obra se publicó con el apoyo del CONACyT, Red temática Glicociencia en Salud-CONACyT.

Montiel Hernández, José Luis, autor

Importancia de los glicanos durante los procesos infecciosos / José Luis Montiel Hernández, Héctor Manuel Mora Montes, Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez, Luis Antonio Pérez-García. - - Primera edición.- - México : Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2021.

44 páginas : ilustraciones.- - (La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios)
ISBN 978-607-8784-30-1 digital

1. Glucómica 2. Glicosilación 3. Infecciones 4. Biología

LCC QP702.G577

DC 572.567

Esta publicación fue dictaminada por pares académicos bajo la modalidad doble ciego.

Primera edición, septiembre de 2021

D.R. © 2021, *Importancia de los glicanos durante los procesos infecciosos*. José Luis Montiel Hernández, Héctor Manuel Mora Montes, Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez, Luis Antonio Pérez-García.

Serie La glicobiología. Avances en temas de salud prioritarios

D.R. © 2021, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, CP 62209. Cuernavaca, Morelos.
publicaciones@uaem.mx
libros.uaem.mx
ISBN: 978-607-8784-30-1



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Imagen de portada: designua - stock.abobe.com

Diseño de portada y formación: Jorge Andere

Corrección de estilo: Roberto Abad

CONTENIDO

Sobre los autores	7
Resumen	9
Glicobiología de la infección por virus Influenza (Infecciones virales)	13
Avances en las Terapias Anti-Adhesión (Infecciones bacterianas)	17
Algunos aspectos de la glicobiología de los hongos patógenos (Infecciones fungicas)	25
Glicobiología de la infección por <i>Trypanosoma cruzi</i> (Infecciones parasitarias)	25
Bibliografía	32

SOBRE LOS AUTORES

¹ José Luis Montiel Hernández

² Héctor Manuel Mora Montes

³ Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez

² Luis Antonio Pérez-García

¹ Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

² Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Guanajuato, México.

³ Centro de Investigación y Asistencia Tecnológica y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), Unidad Zapopan, Zapopan, Jalisco, México.

RESUMEN

Las infecciones han constituido una gran presión de selección para la especie humana, influyendo tanto en la historia, como en la propia evolución humana (Galili 2019). Por eso mismo, la investigación biomédica de los siglos XIX y XX estuvo fundamentada en la búsqueda y caracterización de los agentes patogénicos para la salud humana. Sin embargo, a pesar de los grandes avances científicos y terapéuticos, en países como el nuestro, las infecciones siguen siendo un problema de gran relevancia debido, entre otros factores, al incremento de la pobreza, la marginalidad y el rezago en los servicios de salud. En ese panorama tan crítico, el estudio de los glicanos vinculados a los procesos infecciosos, resulta de notable importancia, dado que no sólo permite la caracterización de las relaciones huésped-patógeno, sino que posibilitaría el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas. En este sentido, la presente publicación pretende ofrecer una descripción general de la potencial función de los glicanos en la respuesta clínica a las infecciones.

Inicialmente, se ofrece una descripción de la importancia de la glicosilación durante las infecciones virales, empleando la infección por el virus Influenza como ejemplo representativo de la íntima relación funcional entre los glicanos y el virus. A lo largo del ciclo replicativo del virus, las variaciones de glicosilación van a jugar un papel crítico para favorecer o inhibir la infección, replicación y propagación de la infección. En este sentido, la mejor comprensión de esta interacción permitiría, eventualmente, el diseño de estrategias terapéuticas, como actualmente ocurre con los inhibidores de la neuraminidasa viral.

Posteriormente, se describe la pertinencia del empleo de moléculas glicosiladas como estrategia para inhibir la adhesión bacteriana (terapia de anti-adhesión)

y, por lo tanto, favorecer la prevención de infecciones, tales como otitis en niños. Aunque se describen varias propuestas en modelos animales, aún hay mucho trabajo que realizar para infecciones en el humano. También se describen diversos estudios donde se confirmó la capacidad para inhibir la infección de diferentes bacterias en modelos animales, al tiempo que se describen posibles fuentes de estas moléculas anti-adhesivas, tales como la leche y los alimentos.

En el siguiente trabajo se hace una descripción general del problema que implican las infecciones fúngicas en la población. Dado que los glicanos juegan un papel crítico en las interacciones entre las células del hospedero y de los hongos, el estudio de la estructura de la pared celular de los hongos será de gran utilidad para identificar nuevos blancos terapéuticos selectivos y efectivos. Por el contrario, un aspecto aún no completamente entendido es cómo nuestro sistema inmune reconoce y monta una respuesta inmune en contra de posibles infecciones fúngicas. Sin lugar a dudas, este estudio es de gran importancia porque posibilitaría la generación de nuevos medicamentos anti-fúngicos y, por tanto, mitigar la alta prevalencia de este tipo de enfermedades.

Finalmente, se ofrece una descripción general de la importancia de la glicosilación en la interacción entre las células del hospedero y el parásito. Para este tema en particular, se empleó el caso de *Trypanosoma cruzi* a modo de representación de parásitos de importancia médica, con el fin de describir la importancia de los glicanos en capacidad infectiva y de respuesta del sistema inmune. Un aspecto llamativo de la biología de los parásitos es que no sólo presentan variaciones en el proceso de glicosilación, sino que emplean mecanismos de trans-sialidación para modificar sus moléculas, originando glicocáliz de protección, al tiempo que altera los mecanismos de la respuesta inmune del hospedero. Este mecanismo sugiere que la inhibición de la trans-sialidación podría generar nuevas estrategias terapéuticas en contra de las infecciones parasitarias.

Es preciso mencionarle al lector, que en esta publicación no se pretende abarcar el campo completo de la relación entre las infecciones y la glicociencia, sino de ofrecer una visión orientada y actualizada por parte de investigadores del campo

de la glicociencia, relacionada con su posible consecuencia en el desarrollo de enfermedades infecciosas. De tal manera que, el presente volumen pretende ofrecer una imagen actualizada y detallada sobre la importancia de la glicociencia en los diferentes mecanismos del sistema inmunológico.

GLICOBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS INFLUENZA (INFECCIONES VIRALES)

El estudio de las infecciones virales ha sido una de las líneas de investigación más amplias y enriquecedoras, porque no sólo ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas, sino que al mismo tiempo permitió conocer aspectos centrales de la bioquímica de proteínas, biología celular e inmunología, entre otras disciplinas. En ese contexto, los glicanos constituyen una herramienta recurrente entre diferentes tipos de virus en su interacción con las células, así como en los mecanismos de evasión de la respuesta inmune. Con el fin de dar una imagen representativa de la importancia de la glicosilación durante las infecciones virales, se ofrecerá una descripción de la infección por el virus Influenza.

VIRUS INFLUENZA

Quizás este sea uno de los virus mejor caracterizados debido a su importancia en la salud humana; por eso queda claro que la glicosilación constituye una herramienta de gran impacto a todo lo largo de su ciclo infeccioso, desde su unión a las células, hasta su liberación y propagación. En este sentido, no es de extrañar que la filogenia del virus esté vinculada con modificaciones en los sitios de glicosilación (Cherry et al. 2009, Perdue and Suarez 2000).

Los primeros estudios de caracterización confirmaron la presencia de oligosacáridos en las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) (Schwarz et al. 1977, Sveda et al. 1982). Asimismo, se evidenció que la sialilación parece no influir sobre su liberación polarizada en región apical de células MDCK (Roth et al. 1979). Estudios *in vitro* que incrementaron el número de cadenas de oligosacáridos, mostraron que la glicosilación, además de ser importante en el plegamiento de la HA, también influye para su transporte intracelular y la estabilidad del complejo trimérico, favoreciendo la fusión de la membrana endosomal (Gallagher et al. 1988, Ohuchi et al. 1997). Al comparar la glicosilación de la HA se observó

una alta heterogeneidad entre diferentes serotipos, a pesar de contar con la misma secuencia proteínica (Ward and Dopheide 1981). Por otro lado, se observó que el tratamiento con tunicamicina ocasionó inhibición de su capacidad de hemaglutinación y actividad neuraminidasa, sin embargo, su capacidad infectiva y antigénica fueron muy similares (Basak and Compans 1983, Hongo et al. 1986). Quizás el aspecto más crítico del proceso infectivo por parte del virus Influenza es su unión a receptores celulares por parte de la HA y donde la glicosilación ejerce un papel crítico al alterar la afinidad y estabilidad de esta interacción intermolecular (de Vries et al. 2010, Ohuchi et al. 1997, Tate et al. 2011). Por su parte, se confirmó la necesidad de que el receptor celular esté N-glicosilado y, donde la configuración del ácido siálico (Sia) terminal es importante para definir la virulencia (Chu and Whittaker 2004, Stevens et al. 2006).

Aunque inicialmente se sugirió que la glicosilación no altera la sensibilidad de la HA para ser procesada proteolíticamente, como requisito para incrementar su capacidad infectiva (Bosch et al. 1984), estudios posteriores mostraron que sitios de glicosilación de la sub unidad HA1 son fundamentales para su virulencia (Deshpande et al. 1987); sin embargo parece que la estructura de esta glicoproteína tiene gran influencia sobre la cadena de oligosacáridos (Keil et al. 1985). Estudios *in vitro* sugirieron que la cadena de oligosacáridos acoplada a la Asn125 de HA es importante para su unión a la membrana celular y, por tanto, su capacidad de infección (Deom et al. 1986). Para el caso particular del virus aviar H5N1, se reconoce que los glicanos presentes en la HA no sólo favorecen su capacidad de adhesión a la membrana, sino que alteran la patogenicidad mediante la activación de células dendríticas del paciente (de Geus et al. 2013, Yin et al. 2020, Zhao et al. 2017).

Por otro lado, se confirmó que la NA del virus era funcional durante el proceso infeccioso (Davis et al. 1983), así como que la presencia de componentes celulares sialilados limitaba la liberación de las partículas virales (Griffin et al. 1983); todo lo cual hacía lógico considerar que la actividad de la NA era crítica en la propagación viral. Por otra parte, la glicosilación de la NA parece estar involucrada en su neurovirulencia (Li et al. 1993).

Por otro lado, varios estudios han indicado que la glicosilación es fundamental en la capacidad antigénica del virus y, por tanto, en la respuesta citotóxica de linfocitos T hacia las células infectadas (Ertl and Ada 1981, Tate 2014, Brooks et al. 2011). En este sentido, la heterogeneidad de oligosacáridos y la hiper-glicosilación en HA parecen ser importantes mecanismos para evadir la respuesta inmune del virus (Das et al. 2010, Tate et al. 2014). En este sentido, se ha propuesto que la modificación de la glicosilación de HA podría constituir una estrategia novedosa para inhibir la infección viral (Blundell et al. 2019). Por otro lado, se sugirió que los cambios de glicosilación de la cepa H1N1 (California, 2009) favorecieron el efecto inmunopatológico tan severo durante la última pandemia por Influenza (Wanzeck et al. 2011). Asimismo, también se propuso que la infección por Influenza altera los niveles de sialilación en el epitelio pulmonar y favorecen, por un mecanismo dependiente de galectinas, la adhesión de *Streptococcus pneumoniae* (Nita-Lazar et al. 2015).

Al considerar lo crítico del reconocimiento de receptores sialilados para el inicio del proceso infeccioso, algunos grupos han sugerido el empleo de oligosacáridos con estructura terminal de ácido siálico $\alpha(2,6)$ -Gal $\beta(1,4)$ -GlcNAc sobre esferas de polímero para inhibir la infección en ratones susceptibles (Gambaryan et al. 2005). De manera similar, empleando un polímero de ácido siálico acoplado a albúmina sérica bovina, se inhibieron las concentraciones micromolares de la actividad de hemaglutinación e infectiva en células infectadas (BustosRivera-Bahena et al. 2011). Asimismo, se ha sugerido el empleo de lectinas para la neutralización de virus (Opitz et al. 2008). Diferentemente, otro grupo propuso direccionar el reconocimiento antigénico hacia el tallo conservado de la HA, mediante la hiperglicosilación de su dominio globular, favoreciendo la generación de anticuerpos heterosubtípicos (Eggink et al. 2014). Es necesario considerar que el papel de los glicanos en la interacción célula humana y virus es mucho más amplia que sólo la descripción del virus influenza. En ese sentido hay que mencionar que múltiples estudios han evidenciado el efecto de la glicosilación de proteínas virales durante la patogenicidad y respuesta inmunológica para virus tales como el virus de inmunodeficiencia

humana (Jan et al. 2019), el virus de Hepatitis (Urbanowicz et al. 2019), el virus Ebola (Chen et al. 2019), el virus de Dengue (Labeau et al. 2020), el virus Zika (Routhu et al. 2019), el Coronavirus de aves (Parsons et al. 2019), entre otros.

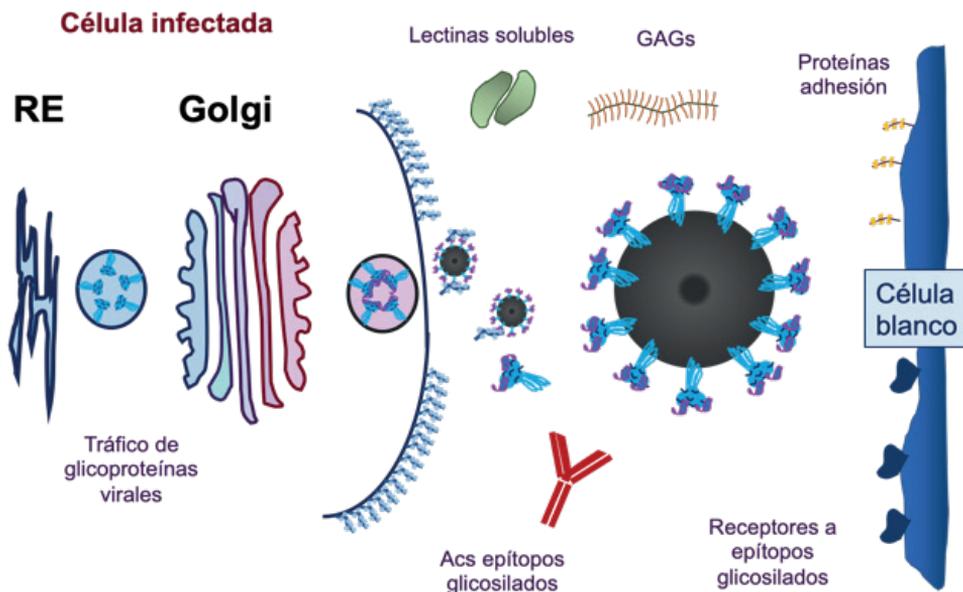


Figura 1. Esquema general de los mecanismos de participación de los glicanos en el ciclo replicativo viral. Los glicanos van a influir en el plegamiento (retículo endoplasmático: RE) y organización de la estructura de la partícula viral (tráfico intracelular de glicoproteínas virales). Asimismo, la presencia de glicanos puede influir en su liberación de la célula infectada (virus Influenza). Una vez fuera de la célula, las regiones glicosiladas podrán interaccionar con lectinas endógenas, glicosaminoglicanos (GAGs) de la matriz extracelular, proteínas membranales de adhesión celular, “receptores” en las células blanco y anticuerpos contra epítomos glicosilados. Entre otros varios elementos, todo esto influirá en el tropismo y capacidad infectiva del virus.

Fuente: elaboración propia.

AVANCES EN LAS TERAPIAS ANTI-ADHESIÓN (INFECCIONES BACTERIANAS)

RESUMEN

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a las drogas, hace imperativa la búsqueda de nuevas formas de atacar a las infecciones bacterianas. Un enfoque atractivo lo representa el empleo de agentes que interfieren con la habilidad de las bacterias para adherirse a tejidos presentes en el huésped, dado que la adhesión es una de las etapas iniciales en el proceso de las infecciones. En la presente revisión breve se mencionan diversos ensayos, como la terapia anti-adhesión e incluso el uso de análogos, tanto del receptor como de la adhesina, así como de constituyentes dietarios y concentraciones dietarias. Otras publicaciones mencionan el uso de vacunas basadas en adhesinas. Cabe señalar que las drogas anti-adhesinas pueden servir como una nueva alternativa en el combate de las enfermedades infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Se reconoce que tanto la terapia anti-adhesión y la inmunidad anti-adhesina, disminuyen el contacto entre los tejidos del huésped y los patógenos, mediante una prevención o reversión de la adhesión del agente infeccioso (Sharon 2006). Se ha demostrado que la adhesión de bacterias entéricas, orales y respiratorias son necesarias para la colonización y el desarrollo posterior de la enfermedad (Ofek et al. 2003). Incluso, las bacterias adoptan una resistencia significativamente mayor en la limpieza a través de mecanismos normales, y en la muerte mediante factores inmunes también normales, enzimas bacteriolíticas y antibióticos, cuando se encuentran adheridas a superficies. Dichas bacterias son más hábiles para adquirir nutrientes, aumentando su habilidad para sobrevivir e infectar al huésped (Kahane and Ofek 1996, Mouricout 1991, Ofek and Doyle 1994, York et al. 2019). Se espera que las bacterias resistentes a los agentes anti-adhesión emerjan, pero dado que estos agentes no actúan causando la muerte o disminución del crecimiento del patógeno, así

como lo hacen los antibióticos, es razonable asumir que estas cepas resistentes a los agentes anti-adhesión se diluirán con aquellas bacterias sensibles, cuya adhesión es inhibida y por lo tanto son arrojadas fuera del huésped (Figura 1).

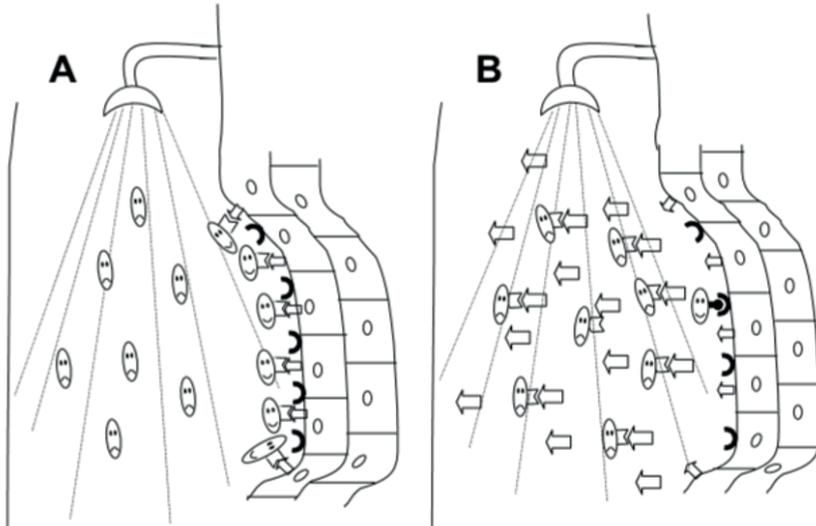


Figura 2. Terapia anti-adhesión y adhesión microbiana. Las bacterias se adhieren mediante sus adhesinas a receptores cognados de células epiteliales en las superficies de las mucosas a manera de resistir a los mecanismos normales de limpieza, encaminados a evitar la invasión de patógenos. Las bacterias que no tienen adhesinas son, de esta manera, eliminadas (A). En presencia de los inhibidores de la adhesión (B), las bacterias son eliminadas también por mecanismos normales de limpieza. Se debe tomar en cuenta que la adhesión de un mutante a una adhesina específica a un receptor distinto no es inhibida y continúa por adherirse a las células epiteliales. Solamente en pocos pacientes el mutante podría establecer colonias, mientras que en la mayoría de los pacientes tratados, continuarían eliminando a las bacterias, disminuyendo de esta manera el brote de cepas resistentes.

Fuente: elaboración propia.

Una de las mayores desventajas de la terapia anti-adhesión radica en el hecho de que la mayoría de los patógenos poseen genes que codifican para más de un tipo de adhesinas, lo que les facilita que durante el proceso infeccioso, la población de patógenos pueda presentar más de una de estas adhesinas.

RECEPTORES ANÁLOGOS COMO AGENTES ANTI-ADHESIVOS

Existe evidencia que demuestra que los receptores empleados como agentes en la terapia anti-adhesión, son eficaces inhibiendo la adhesión de los patógenos a células animales mediante adhesinas carbohidrato-específicas (p.e., las lectinas). En este caso, los receptores análogos son sacáridos estructuralmente similares a aquellos presentes en los receptores de glicoproteínas y glicolípidos para adhesinas y actúan, por lo tanto, mediante una inhibición competitiva.

Hace más de tres décadas, se demostró que la manosa representaba al receptor de las enterobacterias (Ofek et al. 1977). Por otra parte, se sabe que las concentraciones de los carbohidratos requeridos para lograr una efectiva inhibición de la adhesión *in vitro* son generalmente altas, en el orden de los milimoles, debido a la baja afinidad de los sacáridos hacia las lectinas bacterianas. Sin embargo, esta se logra incrementar, en varios niveles de magnitud, mediante enlaces covalentes a residuos hidrofóbicos, tales como el grupo fenilo o el umberifenilmetil al sacárido (Firon et al. 1987). La afinidad puede, de manera similar, ser incrementada al unir varias copias del sacárido a un vehículo apropiado, proporcionando multivalentes inhibidores de la adhesina como ya se ha demostrado en el caso de las bacterias *Helicobacter pylori* (Mulvey et al. 2001, Simon et al. 1997) y *Escherichia coli* fimbria tipo 1 (Lindhorst et al. 1998).

Muchos estudios han confirmado la habilidad de los sacáridos para prevenir experimentalmente las infecciones causadas por diferentes bacterias patógenas en una variedad de animales (Tabla 1). Existen pocos ensayos clínicos en humanos en donde se empleen sacáridos para terapias anti-adhesión. Dentro de estos, se puede mencionar un estudio, en el cual se proporcionó a 254 niños, sialil-3'-lacto-N-neotetraosa [NeuAc α (2-3)Gal β (1-4)GlcNAc β (1-3)Gal β (1-4)Glc] mediante atomización nasal en aplicaciones diarias y durante un periodo de tres meses, a manera de prevenir la otitis media. Dicha infección es causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y por *Haemophilus influenzae*, y en un menor grado por *Moraxella catharralis* (Ukkonen et al. 2000).

TABLA 1			
Carbohidratos que previenen la colonización bacteriana y(o) la infección <i>in vivo</i>			
Organismo	Animal, sitio de infección	Inhibidor	Referencia
<i>C. jejuni</i>	Intestino de ratón	Oligosacáridos de la leche humana	(Yu et al. 2016)
<i>E. coli</i> (fimbria tipo I)	TU del ratón TG del ratón	MeαMan Manosa	(Aronson et al. 1979) (Goldhar et al. 1986)
<i>E. coli</i> (fimbria tipo P)	TU del ratón TU de mono	Globotetraosa Antígeno PI Gala (1-4) presente en Gp ^a	(Eden et al. 1982) (Johnson and Berggren 1994) (Roberts et al. 1984)
<i>E. coli</i> K99	TG de becerro	Glicopéptidos	(Mouricout 1991, Mouricout et al. 1990)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (fimbria tipo I)	TU de rata	MeαMan	(Fader and Davis 1980)
<i>H. pylori</i>	TG de cerdo TG de mono	Sialil-3'-LacNAc Sialil-3'-Lac	(Mysore et al. 1999)
<i>Shigella flexneri</i> (fimbria tipo I)	Ojo de cerdo de Guinea	Manosa	(Ashkenazi and Mirelman 1984)
<i>S. pneumoniae</i>	Pulmones de rata y conejo	Sialil-3'-Galβ (1-4) LacNAc	(Idanpaan-Heikkila et al. 1997)
Organismo	Animal, sitio de infección	Inhibidor	Referencia
<i>S. sobrinus</i>	Cavidad oral de rata	Glucano α (1-6) oxidado	(Wang et al. 1996)
<i>S. pyogenes</i>	Faringe de ratón	Hialuronano	(Cywes et al. 2000)

^aGp, Glicoproteínas presentes en clara de huevo de palomas.

Fuente: elaboración propia.

Estas especies bacterianas producen múltiples adhesinas, sólo algunas de ellas son específicas a la silail-3'-lactosa. En el ensayo clínico, no se observó un efecto significativo, en comparación con el grupo placebo, al administrarse el sacárido tanto en la prevención de la otitis media como en la colonización de tracto respiratorio superior, por parte de las bacterias. Se puede concluir que bloquear

solamente a una de las adhesinas, de las muchas que se encuentran presentes, puede resultar ineficiente e insuficiente.

ANÁLOGOS DE ADHESINAS COMO AGENTES ANTI-ADHESIVOS

Se reconoce hoy en día, que resulta poco práctico emplear análogos de adhesinas en la terapia anti-adhesión, debido a que se trata de macromoléculas que no se encuentran fácilmente disponibles y que además deben ser empleadas en altas concentraciones. Aún más, se debe poner una especial atención a su toxicidad e inmunogenicidad. Sin embargo, tanto la proteómica como la biotecnología recombinante, han permitido el desarrollo de tipos únicos de péptidos relativamente pequeños para ser empleados en la terapia anti-adhesión (Kelly et al. 1999).

Se sabe que los estreptococos del Grupo A se unen al receptor CD44 de las células epiteliales a través de la cápsula del hialuronano (Cywes, Stamenkovic et al. 2000). El CD44 es normalmente receptor de la célula huésped que se une al hialuronano presente en la matriz extracelular del huésped para así mantener la integridad del tejido (Underhill 1992). La cápsula del hialuronano de *Streptococcus pyogenes* puede actuar indirectamente bloqueando la adhesión al impedir el acceso a los receptores celulares al enmascarar a las adhesinas y por efecto de una obstrucción estérica (Courtney et al. 1997). La cápsula actúa igualmente, como un agente quelante de cationes, algunos de los cuales pueden también ser requeridos para una apropiada función de otras adhesinas (Goh et al. 2000).

INHIBIDORES DIETARIOS DE LA ADHESIÓN

Algunos de los agentes anti-adhesión más eficientes que han sido ya identificados, se encuentran en los alimentos. Observaciones empíricas obtenidas a través de los últimos años, sugieren que ciertos constituyentes pueden presentar efectos benéficos en contra de las infecciones bacterianas. Sin embargo, debemos tener precaución, debido a que algunos de estos constituyentes dietarios tienen un efecto

bactericida o bacteriostático, por lo que se deberá evitar una presión selectiva no deseable impuesta por estos compuestos (Ashkenazi 1994).

Tanto la leche humana, como derivados de las plantas, son ejemplos que sugieren la posibilidad de modular las actividades de las adhesinas mediante los constituyentes dietarios. La leche humana es rica en oligosacáridos y otros compuestos relacionados, a los que muchas bacterias se unen, y se reconoce que son benéficos por algún tiempo en la prevención de ciertas infecciones bacterianas (Ashkenazi 1994, Kunz and Rudloff 1993, Newburg 2000).

CONCLUSIÓN

El futuro de la terapia anti-adhesión dependerá de un mejor conocimiento respecto de las propiedades y especificidades de las adhesinas bacterianas, así como también del desarrollo de apropiados agentes que logren bloquear la adhesión. Tales agentes pudieran estar constituidos por combinaciones entre potentes carbohidratos inhibidores, dirigidos a una variedad de distintas lectinas presentes en superficies bacterianas, como es el caso de los constituyentes presentes en las frutillas de berries (el arándano particularmente); los cuales se unen a múltiples adhesinas y, por lo tanto, resultarían ser candidatos prometedores a drogas elegidas para el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades infecciosas (Ofek et al. 2003, Ondarza and Higuera 2016, Ondarza and Sotelo 1996, Ondarza 2016, Ondarza 2016).

ALGUNOS ASPECTOS DE LA GLICOBIOLOGÍA DE LOS HONGOS PATÓGENOS (INFECCIONES FÚNGICAS)

Los hongos se han convertido en una de las principales causas de enfermedades nosocomiales durante las últimas décadas, principalmente entre individuos inmunocomprometidos. Las infecciones fúngicas invasivas resultan en una morbilidad y mortalidad sustancial, con tasas comparables a aquellas de la septicemia bacteriana (Mora-Montes and Gacser 2016). Las especies del género *Candida* se encuentran entre los principales agentes causales de infecciones nosocomiales sistémicas en diversos países de todo el orbe (Linton et al. 2007), generando del 8% al 10% de las infecciones del torrente sanguíneo que se adquieren en ambientes intrahospitalarios; entre las cuales más del 95% se deben a cinco especies: *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei* (Pfaller et al. 2006); que frecuentemente presentan dimorfismo celular (Figura 3).

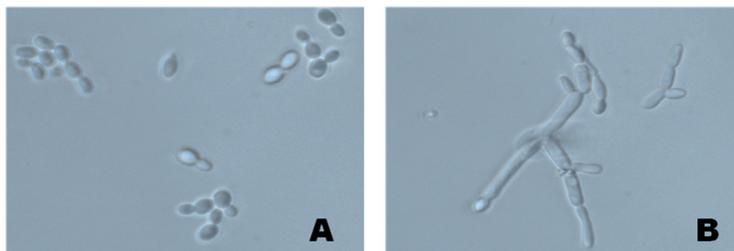


Figura 3. Morfología celular de *Candida parapsilosis*. Levaduras (A) y pseudohifas (B) obtenidas en cultivo líquido e inspeccionadas bajo el microscopio de luz visible con un objetivo 40x.

Fuente: elaboración propia.

LA PARED CELULAR DE *CANDIDA ALBICANS*

Más allá de su función como barrera estructural, la pared celular fúngica determina en gran medida las respuestas del hongo hacia las variaciones de su microambiente, conformando una estructura fuerte, pero a la vez plástica y dinámica

(Mora-Montes and Pérez-García 2013). En *C. albicans* (Figura 4), la pared celular está formada por un esqueleto estructural de polisacáridos: la quitina y β 1,3- y β 1,6-glucanas, unidos entre sí por puentes de hidrógeno, y muy cercanos a la membrana plasmática (Latge 2010). Por otro lado, la matriz de la pared celular la conforman proteínas unidas por anclas de glicosilfosfatidolinositol a la β 1,3-glucana, o la quitina, a través de β 1,6-glucana; y proteínas tipo Pir unidas directamente a β 1,3-glucana (Ecker et al. 2006). Ambos tipos de proteínas se encuentran altamente glicosiladas, principalmente por residuos de manosa, por lo que se les denomina comúnmente “manoproteínas”. Hay dos tipos de glicosilación presentes en las proteínas de la pared celular: la *O*-manosilación, que ocurre en residuos de serina o treonina a los que se une una cadena de 2 a 5 unidades de manosa mediante un enlace ester, y la *N*-manosilación que sucede en residuos de asparagina, a los que mediante un enlace amido se une un núcleo que posee una cadena lateral ramificada que contiene hasta 200 residuos de manosa (Martínez-Duncker et al. 2014).

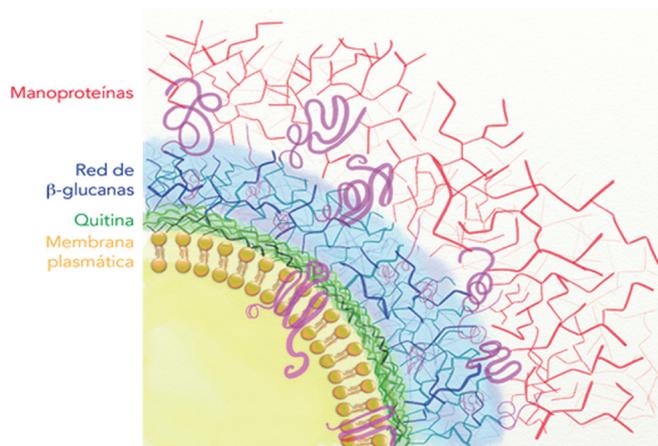


Figura 4. Esquema de la pared celular de *Candida albicans*.

Fuente: elaboración propia.

LA PARED CELULAR Y EL RECONOCIMIENTO INMUNE

Como ya se mencionó, la pared celular modula en gran medida la respuesta del hospedero hacia el hongo, ya que es el primer punto de contacto con las células del hospedero, y ninguno de sus elementos estructurales se encuentra en células de mamíferos. Así, estos componentes actúan como una firma molecular del patógeno que hacen que el hospedero los reconozca como no propios y desencadene una respuesta inmune contra ellos. Estos elementos se denominan Patrones Moleculares Asociados al Patógeno, y son reconocidos por receptores específicos que se expresan en la superficie de las células inmunes. Una vez que los receptores se unen al ligando, se desencadena una cascada de señalización que deriva en la fagocitosis o secreción de citocinas pro y anti-inflamatorias que regulan la respuesta inmune innata mediante la atracción o activación de más células primarias, que a su vez contribuyen a modular la respuesta inmune adaptativa.

A la fecha, se ha documentado que el receptor dectina-1 y el receptor tipo Toll (TLR)-2 trabajan en colaboración durante el reconocimiento de la β 1,3-glucana; aunque dectina-1 también es capaz de llevar a cabo un reconocimiento colaborativo con TLR4 (reconoce *O*-mananas), TLR5 y TLR9 (detecta DNA fúngico), por un mecanismo dependiente de la cinasa tipo Syk, teniendo como resultado una robusta producción de citocinas dada por células mononucleares humanas de sangre periférica y macrófagos (Dennehy et al. 2008, Dennehy et al. 2009, Ferwerda et al. 2008). En adición, dectina-1 puede trabajar colaborativamente con el receptor DC-SIGN (reconoce *N*-mananas) durante la producción de ácido araquidónico (Valera et al. 2008), y con SIGNR1 (reconoce *N*-mananas y está presente sólo en macrófagos de ratón), para incrementar el estallido respiratorio durante la interacción con células de *C. albicans* (Takahara et al. 2011, Taylor et al. 2004). El receptor de manosas (principal sensor de *N*-mananas presente en muchas células inmunes innatas), junto con la dectina-1 and TLR2 son los principales receptores involucrados en la estimulación de interleucina 17 durante la interacción *C. albicans*-células mononucleares humanas de sangre periférica (van de Veerdonk et al. 2009).

Aunque la respuesta inmune contra *C. albicans* se ha estudiado de manera extensa, aún faltan cuestiones importantes por dilucidar, como por ejemplo la naturaleza exacta del receptor que reconoce quitina, el cual pareciera ser censado en parte por el receptor de manosas, NOD2 y TLR9 (Wagener et al. 2014). Éste es un activo campo de estudio para muchos grupos de investigación, ya que, tomando como punto de partida la ausencia de pared celular en las células humanas, dicha estructura promete ser un blanco adecuado para el desarrollo de antifúngicos. Así lo ha demostrado el desarrollo de las equinocandinas, un grupo de lipopéptidos que afectan la estructura de la pared fúngica inhibiendo, de manera no competitiva, la subunidad catalítica de Fks1, a cargo de la síntesis de la β 1,3-glucana (Douglas et al. 1997). Las células fúngicas tratadas con equinocandinas sufren un colapso osmótico que las lleva finalmente a la lisis celular (Cassone et al. 1981). Sin embargo, se ha reportado resistencia natural o adquirida a estos fármacos por parte de algunos hongos como *Cryptococcus neoformans* y *Fusarium spp.* (Pfaller et al. 1998, Singh et al. 2005), así como de algunas especies de *Candida* entre las que se encuentra *C. parapsilosis* (Baixench et al. 2007, Garcia-Effron et al. 2008, Laverdiere et al. 2006), donde el cambio natural de una prolina por una alanina en la posición 660 de Fks1, es suficiente para incrementar 10 veces la concentración mínima inhibitoria de equinocandina, en comparación con la que se usa para *C. albicans* (Garcia-Effron, Katiyar et al. 2008).

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de LAPG y HMMM ha recibido apoyado económico de las siguientes instituciones: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (ref. CB2011/166860; PDCPN2014-247109, and FC-2015-02-834), Universidad de Guanajuato (ref. 0025/11; Convocatoria Institucional para Fortalecer la Excelencia Académica 2015; CIFOREA 17/2016), Programa de Mejoramiento de Profesorado (ref. UGTO-PTC-261), y Red Temática Glicociencia en Salud (CONACYT).

GLICOBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* (INFECCIONES PARASITARIAS)

GENERALIDADES

El parasitismo es un tipo de asociación entre dos seres vivos donde el denominado parásito vive a expensas de un individuo de otra especie u hospedero. El parásito utiliza su huésped como su biotopo o vivienda y como fuente de alimentos directa (sangre y/o tejidos), o indirecta (p. ej. contenido intestinal). La adaptación a la vida parasitaria se manifiesta por el desarrollo de órganos que aseguran una estable y eficaz fijación al organismo del huésped (p. ej. ganchos y ventosas) y una simplificación anatómica y funcional con reducción de los órganos superfluos e hiperactividad de los órganos subsistentes, especialmente los relacionados a la reproducción. Las afecciones parasitarias producen una amplia variedad de síntomas y signos en el paciente, por lo cual se requiere el uso de una fracción significativa de los servicios de salud. Aunque la prevalencia de las infecciones parasitarias ha disminuido en los países industrializados, en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, aún constituyen un elemento de importancia para la salud de la población mexicana. Si se considera que un elemento fundamental del parasitismo es la asociación funcional entre el parásito y las células del hospedero, se pueden identificar varios ejemplos que confirman que los glicanos son factores importantes en esta asociación.

Varios estudios han confirmado la N-glicosilación en proteínas de protozoarios parasíticos, tales como *Trypanozoma cruzi* (Parodi et al. 1983), *Crithidia fasciculata* (Parodi et al. 1981), especies del género *Plasmodium* (Feder and Blobel 1983), *Toxoplasma gondii* (Odenthal-Schnittler et al. 1993), *Leishmania mexicana* (Ilg et al. 1994), entre otros. Y aunque en términos generales, siguen los mecanismos generales de procesamiento de glicanos observados en células de mamífero, también han mostrado un sinnúmero de variaciones sobre todo en el tipo de precursores y las rutas de glicosilación (Parodi 1993). Por otro lado, se ha identificado que la

O-glicosilación es ampliamente empleada en protozoarios parasitarios, mientras que la N-glicosilación parece estar ausente (Dieckmann-Schuppert et al. 1994). Por otro lado, el tratamiento con tunicamicina parece no ejercer efecto sobre los parásitos intracelulares, sin embargo, en el caso particular de *Toxoplasma gondii*, este tratamiento ocasiona que los parásitos fuera de la célula pierdan movilidad y tengan limitada capacidad para invadir nuevas células (Luk et al. 2008). Recientemente, se confirmó que el revestimiento de gliconjugados parece ser importante para favorecer la formación de quistes en tejidos del hospedero y, por tanto, favorecer su persistencia crónica (Caffaro et al. 2013).

TRYPANOSOMA CRUZI

Estudios clásicos en células de mamífero en cultivo donde se modificó la glicosilación extracelular mostró que los niveles de ácido siálico fueron importantes para la adhesión e invasión por parte de este parásito (Ciavaglia Mdo et al. 1993). Adicionalmente, se mostró que el protozoario no fue capaz de sintetizar moléculas de ácido siálico (Sia), sin embargo, expresa en su superficie una trans-sialidasa con capacidad no sólo de hidrolizar el Sia terminal de las proteínas de las células del hospedero, sino que este monosacárido es incorporado a aceptores α -galactosidos de sus propias glicoproteínas (Ribeirao et al. 1997). Adicionalmente, estudios *in vitro* han sugerido que la actividad trans-sialidasa modifica la glicosilación de proteínas membranales de linfocitos del hospedero (Muia et al. 2010), posibilitando su evasión de la respuesta inmunológica del hospedero.

Desde el punto de vista estructural, en *Trypanosoma brucei*, la glicosilación parece ser un factor fundamental para la conformación adecuada de los complejos de las glicoproteínas VSG y PARP, así como de su acoplamiento con la membrana celular, mediante grupos de glicosil fosfatidil-inositol (GPI), en la generación de una barrera de difusión capaz de resistir el efecto lítico de la vía alternativa del complemento por parte del sistema inmune del hospedero (Mehlert et al. 1998). Estudios posteriores mostraron que la incubación con lectinas, como concanavalina A, posibilita

matar a los protozoarios, fundamentalmente por su unión a la EP-prociclina. Con base en estudios estructurales, se sugirió que la resistencia de los parásitos a lectinas citotóxicas iba a depender del tipo de carbohidratos (Acosta-Serrano et al. 2000, Hwa and Khoo 2000). Recientemente, se mostró que la unión de la aglutinina específica de manosa *Hippeastrum hybrid agglutinin* (HHA) ocasiona grandes alteraciones en la estructura de oligosacáridos de las glicoproteínas de superficie y puede ocasionar la lisis del parásito (Castillo-Acosta et al. 2013). Adicionalmente, lectinas con afinidad por residuos de N-acetil-glucosamina interaccionan con las glicoproteínas VSG de *T. brucei* y ocasionan la muerte del parásito por defectos en la endocitosis y citocinesis (Castillo-Acosta et al. 2015).

Además, los glicanos parecen desempeñar una función relevante no sólo por su interacción con las células del hospedero humano, sino también por la interacción con su vector. Así la modificación de la glicosilación en *T. brucei* ocasiona defectos en su motilidad y disminuye su capacidad para colonizar el intestino medio de la mosca Tse-tse (Imhof et al. 2015).

Por otro lado, los glicanos también constituyen elementos relevantes para su detección por el sistema inmunológico. De esa manera, los niveles de ceramida monohexosida con ácidos grasos no hidroxilados inhiben la generación de anticuerpos, situación que puede ser revertida por la adición de carbohidratos (Villas-Boas et al. 2005). Por otra parte, se ha demostrado que la trans-sialidasa de *T. cruzi* es capaz de modificar la sialilación de proteínas de membrana de linfocitos T, como la glicoproteína CD45, lo cual podría alterar la respuesta inmune del hospedero y favorecer la capacidad infectiva del parásito (Muia, Yu et al. 2010). En este sentido, la inhibición de la actividad trans-sialidasa del parásito ha empezado a considerarse en el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios (Martins-Teixeira et al. 2013).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta-Serrano, A., R. N. Cole and P. T. Englund (2000). "Killing of *Trypanosoma brucei* by concanavalin A: structural basis of resistance in glycosylation mutants." *J Mol Biol* 304(4): 633-644.
- Aronson, M., O. Medalia, L. Schori, D. Mirelman, N. Sharon and I. Ofek (1979). "Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside." *J Infect Dis* 139(3): 329-332.
- Ashkenazi, S. (1994). "A review of the effect of human milk fractions on the adherence of diarrheogenic *Escherichia coli* to the gut in an animal model." *Isr J Med Sci* 30(5-6): 335-338.
- Ashkenazi, S. and D. Mirelman (1984). "The effect of postnatal age on the adherence of *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* 0124, and *E. coli* 0128 to guinea pig intestinal cells." *Pediatr Res* 18(12): 1366-1371.
- Baixench, M. T., N. Aoun, M. Desnos-Ollivier, D. Garcia-Hermoso, S. Bretagne, S. Ramires, C. Piketty and E. Dannaoui (2007). "Acquired resistance to echinocandins in *Candida albicans*: case report and review." *J Antimicrob Chemother* 59(6): 1076-1083.
- Basak, S. and R. W. Compans (1983). "Studies on the role of glycosylation in the functions and antigenic properties of influenza virus glycoproteins." *Virology* 128(1): 77-91.
- Blundell, P. A., D. Lu, M. Wilkinson, A. Dell, S. Haslam and R. J. Pleass (2019). "Insertion of N-Terminal Hinge Glycosylation Enhances Interactions of the Fc Region of Human IgG1 Monomers with Glycan-Dependent Receptors and Blocks Hemagglutination by the Influenza Virus." *J Immunol* 202(5): 1595-1611.
- Bosch, F. X., M. Orlich, G. Legler, R. T. Schwarz and R. Rott (1984). "Effect of inhibitors of glycosylation on proteolytic activation of avian influenza virus

- hemagglutinins: discrimination between tryptic cleavage and elimination of the connecting peptide.” *Virology* 132(1): 199-204.
- BustosRivera-Bahena, G., F. Esquivel-Guadarrama, J. Gonzalez-Christen, I. Martínez-Duncker-Ramírez and J. Montiel-Hernández (2011). Empleo de glicoconjugados sintéticos neutralizantes para la prevención y control de la infección por el virus Influenza. 1^a. Feria de Innovación Tecnológica, ICyDF, Mexico city, ICyDF.
- Caffaro, C. E., A. A. Koshy, L. Liu, G. M. Zeiner, C. B. Hirschberg and J. C. Boothroyd (2013). “A nucleotide sugar transporter involved in glycosylation of the *Toxoplasma* tissue cyst wall is required for efficient persistence of bradyzoites.” *PLoS Pathog* 9(5): e1003331.
- Cassone, A., R. E. Mason and D. Kerridge (1981). “Lysis of growing yeast-form cells of *Candida albicans* by echinocandin: a cytological study.” *Sabouraudia* 19(2): 97-110.
- Castillo-Acosta, V. M., L. M. Ruiz-Perez, E. J. Van Damme, J. Balzarini and D. Gonzalez-Pacanowska (2015). “Exposure of *Trypanosoma brucei* to an N-acetylglucosamine-binding lectin induces VSG switching and glycosylation defects resulting in reduced infectivity.” *PLoS Negl Trop Dis* 9(3): e0003612.
- Castillo-Acosta, V. M., A. E. Vidal, L. M. Ruiz-Perez, E. J. Van Damme, Y. Igarashi, J. Balzarini and D. Gonzalez-Pacanowska (2013). “Carbohydrate-binding agents act as potent trypanocidals that elicit modifications in VSG glycosylation and reduced virulence in *Trypanosoma brucei*.” *Mol Microbiol* 90(4): 665-679.
- Chen, D., Z. Hou, D. Jiang, M. Zheng, G. Li, Y. Zhang, R. Li, H. Lin, J. Chang, H. Zeng, J. T. Guo and X. Zhao (2019). “GILT restricts the cellular entry mediated by the envelope glycoproteins of SARS-CoV, Ebola virus and Lassa fever virus.” *Emerg Microbes Infect* 8(1): 1511-1523.
- Cherry, J. L., D. J. Lipman, A. Nikolskaya and Y. I. Wolf (2009). “Evolutionary dynamics of N-glycosylation sites of influenza virus hemagglutinin.” *PLoS Curr* 1: RRN1001.
- Chu, V. C. and G. R. Whittaker (2004). “Influenza virus entry and infection require

- host cell N-linked glycoprotein.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(52): 18153-18158.
- Ciavaglia Mdo, C., T. U. de Carvalho and W. de Souza (1993). “Interaction of *Trypanosoma cruzi* with cells with altered glycosylation patterns.” *Biochem Biophys Res Commun* 193(2): 718-721.
- Courtney, H. S., I. Ofek and D. L. Hasty (1997). “M protein mediated adhesion of M type 24 *Streptococcus pyogenes* stimulates release of interleukin-6 by HEp-2 tissue culture cells.” *FEMS Microbiol Lett* 151(1): 65-70.
- Cywes, C., I. Stamenkovic and M. R. Wessels (2000). “CD44 as a receptor for colonization of the pharynx by group A *Streptococcus*.” *J Clin Invest* 106(8): 995-1002.
- Das, S. R., P. Puigbo, S. E. Hensley, D. E. Hurt, J. R. Bennink and J. W. Yewdell (2010). “Glycosylation focuses sequence variation in the influenza A virus H1 hemagglutinin globular domain.” *PLoS Pathog* 6(11): e1001211.
- Davis, A. R., T. J. Bos and D. P. Nayak (1983). “Active influenza virus neuraminidase is expressed in monkey cells from cDNA cloned in simian virus 40 vectors.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 80(13): 3976-3980.
- de Geus, E. D., B. Tefsen, D. A. van Haarlem, W. van Eden, I. van Die and L. Vervelde (2013). “Glycans from avian influenza virus are recognized by chicken dendritic cells and are targets for the humoral immune response in chicken.” *Mol Immunol* 56(4): 452-462.
- de Vries, R. P., E. de Vries, B. J. Bosch, R. J. de Groot, P. J. Rottier and C. A. de Haan (2010). “The influenza A virus hemagglutinin glycosylation state affects receptor-binding specificity.” *Virology* 403(1): 17-25.
- Dennehy, K. M., G. Ferwerda, I. Faro-Trindade, E. Pyz, J. A. Willment, P. R. Taylor, A. Kerrigan, S. V. Tsoni, S. Gordon, F. Meyer-Wentrup, G. J. Adema, B. J. Kullberg, E. Schweighoffer, V. Tybulewicz, H. M. Mora-Montes, N. A. Gow, D. L. Williams, M. G. Netea and G. D. Brown (2008). “Syk kinase is required for collaborative cytokine production induced through Dectin-1 and Toll-like receptors.” *Eur J Immunol* 38(2): 500-506.
- Dennehy, K. M., J. A. Willment, D. L. Williams and G. D. Brown (2009). “Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of Dectin-1 and TLR

- signaling pathways.” *Eur J Immunol* 39(5): 1379-1386.
- Deom, C. M., A. J. Caton and I. T. Schulze (1986). “Host cell-mediated selection of a mutant influenza A virus that has lost a complex oligosaccharide from the tip of the hemagglutinin.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(11): 3771-3775.
- Deshpande, K. L., V. A. Fried, M. Ando and R. G. Webster (1987). “Glycosylation affects cleavage of an H5N2 influenza virus hemagglutinin and regulates virulence.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(1): 36-40.
- Dieckmann-Schuppert, A., E. Bause and R. T. Schwarz (1994). “Glycosylation reactions in *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, and *Trypanosoma brucei* probed by the use of synthetic peptides.” *Biochim Biophys Acta* 1199(1): 37-44.
- Douglas, C. M., J. A. D’Ippolito, G. J. Shei, M. Meinz, J. Onishi, J. A. Marrinan, W. Li, G. K. Abruzzo, A. Flattery, K. Bartizal, A. Mitchell and M. B. Kurtz (1997). “Identification of the FKS1 gene of *Candida albicans* as the essential target of 1,3-beta-D-glucan synthase inhibitors.” *Antimicrob Agents Chemother* 41(11): 2471-2479.
- Ecker, M., R. Deutzmann, L. Lehle, V. Mersa and W. Tanner (2006). “Pir proteins of *Saccharomyces cerevisiae* are attached to beta-1,3-glucan by a new protein-carbohydrate linkage.” *J Biol Chem* 281(17): 11523-11529.
- Eden, C. S., R. Freter, L. Hagberg, R. Hull, S. Hull, H. Leffler and G. Schoolnik (1982). “Inhibition of experimental ascending urinary tract infection by an epithelial cell-surface receptor analogue.” *Nature* 298(5874): 560-562.
- Eggink, D., P. H. Goff and P. Palese (2014). “Guiding the immune response against influenza virus hemagglutinin toward the conserved stalk domain by hyperglycosylation of the globular head domain.” *J Virol* 88(1): 699-704.
- Ertl, H. and G. L. Ada (1981). “Roles of influenza virus infectivity and glycosylation of viral antigen for recognition of target cells by cytolytic T lymphocytes.” *Immunobiology* 158(3): 239-253.
- Fader, R. C. and C. P. Davis (1980). “Effect of piliation on *Klebsiella pneumoniae* infection in rat bladders.” *Infect Immun* 30(2): 554-561.

- Feder, R. and G. Blobel (1983). “*In vitro* biosynthesis and core glycosylation of the histidine-rich protein of *Plasmodium lophurae*.” *Mol Biochem Parasitol* 9(4): 351-362.
- Ferwerda, G., F. Meyer-Wentrup, B. J. Kullberg, M. G. Netea and G. J. Adema (2008). “Dectin-1 synergizes with TLR2 and TLR4 for cytokine production in human primary monocytes and macrophages.” *Cell Microbiol* 10(10): 2058-2066.
- Firon, N., S. Ashkenazi, D. Mirelman, I. Ofek and N. Sharon (1987). “Aromatic alpha-glycosides of mannose are powerful inhibitors of the adherence of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to yeast and intestinal epithelial cells.” *Infect Immun* 55(2): 472-476.
- Galili, U. (2019). “Evolution in primates by “Catastrophic-selection” interplay between enveloped virus epidemics, mutated genes of enzymes synthesizing carbohydrate antigens, and natural anti-carbohydrate antibodies.” *Am J Phys Anthropol* 168(2): 352-363.
- Gallagher, P., J. Henneberry, I. Wilson, J. Sambrook and M. J. Gething (1988). “Addition of carbohydrate side chains at novel sites on influenza virus hemagglutinin can modulate the folding, transport, and activity of the molecule.” *J Cell Biol* 107(6 Pt 1): 2059-2073.
- Gambaryan, A. S., E. Y. Boravleva, T. Y. Matrosovich, M. N. Matrosovich, H. D. Klenk, E. V. Moiseeva, A. B. Tuzikov, A. A. Chinarev, G. V. Pazynina and N. V. Bovin (2005). “Polymer-bound 6’ sialyl-N-acetyllactosamine protects mice infected by influenza virus.” *Antiviral Res* 68(3): 116-123.
- Garcia-Effron, G., S. K. Katiyar, S. Park, T. D. Edlind and D. S. Perlin (2008). “A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility.” *Antimicrob Agents Chemother* 52(7): 2305-2312.
- Goh, C. T., S. Taweekhaisupapong, K. G. Taylor and R. J. Doyle (2000). “Polycarboxylates inhibit the glucan-binding lectin of *Streptococcus sobrinus*.” *Biochim Biophys Acta* 1523(1): 111-116.
- Goldhar, J., A. Zilberberg and I. Ofek (1986). “Infant mouse model of adherence

- and colonization of intestinal tissues by enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated from humans.” *Infect Immun* 52(1): 205-208.
- Griffin, J. A., S. Basak and R. W. Compans (1983). “Effects of hexose starvation and the role of sialic acid in influenza virus release.” *Virology* 125(2): 324-334.
- Hongo, S., K. Sugawara, M. Homma and K. Nakamura (1986). “The functions of oligosaccharide chains associated with influenza C viral glycoproteins. I. The formation of influenza C virus particles in the absence of glycosylation.” *Arch Virol* 89(1-4): 171-187.
- Hwa, K. Y. and K. H. Khoo (2000). “Structural analysis of the asparagine-linked glycans from the procyclic *Trypanosoma brucei* and its glycosylation mutants resistant to Concanavalin A killing.” *Mol Biochem Parasitol* 111(1): 173-184.
- Idanpaan-Heikkila, I., P. M. Simon, D. Zopf, T. Vullo, P. Cahill, K. Sokol and E. Tuomanen (1997). “Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia.” *J Infect Dis* 176(3): 704-712.
- Ilg, T., P. Overath, M. A. Ferguson, T. Rutherford, D. G. Campbell and M. J. McConville (1994). “O- and N-glycosylation of the *Leishmania mexicana*-secreted acid phosphatase. Characterization of a new class of phosphoserine-linked glycans.” *J Biol Chem* 269(39): 24073-24081.
- Imhof, S., X. L. Vu, P. Butikofer and I. Roditi (2015). “A Glycosylation Mutant of *Trypanosoma brucei* Links Social Motility Defects *In Vitro* to Impaired Colonization of Tsetse Flies *In Vivo*.” *Eukaryot Cell* 14(6): 588-592.
- Jan, M., C. Upadhyay and C. E. Hioe (2019). “HIV-1 Envelope Glycan Composition as a Key Determinant of Efficient Virus Transmission via DC-SIGN and Resistance to Inhibitory Lectins.” *iScience* 21: 413-427.
- Johnson, J. R. and T. Berggren (1994). “Pigeon and dove eggwhite protect mice against renal infection due to P fimbriated *Escherichia coli*.” *Am J Med Sci* 307(5): 335-339.
- Kahane, I. and I. Ofek (1996). *Toward Anti-Adhesion therapy of microbial infectious diseases*. New York, EUA, Plenum publishers.

- Keil, W., R. Geyer, J. Dabrowski, U. Dabrowski, H. Niemann, S. Stirn and H. D. Klenk (1985). "Carbohydrates of influenza virus. Structural elucidation of the individual glycans of the FPV hemagglutinin by two-dimensional 1H n.m.r. and methylation analysis." *EMBO J* 4(10): 2711-2720.
- Kelly, C. G., J. S. Younson, B. Y. Hikmat, S. M. Todryk, M. Czisch, P. I. Haris, I. R. Flindall, C. Newby, A. I. Mallet, J. K. Ma and T. Lehner (1999). "A synthetic peptide adhesion epitope as a novel antimicrobial agent." *Nat Biotechnol* 17(1): 42-47.
- Kunz, C. and S. Rudloff (1993). "Biological functions of oligosaccharides in human milk." *Acta Paediatr* 82(11): 903-912.
- Labeau, A., E. Simon-Loriere, M. L. Hafirassou, L. Bonnet-Madin, S. Tessier, A. Zamborlini, T. Dupre, N. Seta, O. Schwartz, M. L. Chaix, C. Delaugerre, A. Amara and L. Meertens (2020). "A genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies the dolichol-phosphate mannose synthase complex as a host dependency factor for dengue virus infection." *J Virol*.
- Latge, J. P. (2010). "Tasting the fungal cell wall." *Cell Microbiol* 12(7): 863-872.
- Laverdiere, M., R. G. Lalonde, J. G. Baril, D. C. Sheppard, S. Park and D. S. Perlin (2006). "Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis." *J Antimicrob Chemother* 57(4): 705-708.
- Li, S., J. Schulman, S. Itamura and P. Palese (1993). "Glycosylation of neuraminidase determines the neurovirulence of influenza A/WSN/33 virus." *J Virol* 67(11): 6667-6673.
- Lindhorst, T. K., C. Kieburg and U. Krallmann-Wenzel (1998). "Inhibition of the type 1 fimbriae-mediated adhesion of *Escherichia coli* to erythrocytes by multiantennary alpha-mannosyl clusters: the effect of multivalency." *Glycoconj J* 15(6): 605-613.
- Linton, C. J., A. M. Borman, G. Cheung, A. D. Holmes, A. Szekely, M. D. Palmer, P. D. Bridge, C. K. Campbell and E. M. Johnson (2007). "Molecular identification of unusual pathogenic yeast isolates by large ribosomal subunit gene sequencing: 2 years of experience at the United kingdom mycology reference laboratory." *J*

- Clin Microbiol 45(4): 1152-1158.
- Luk, F. C., T. M. Johnson and C. J. Beckers (2008). "N-linked glycosylation of proteins in the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*." Mol Biochem Parasitol 157(2): 169-178.
- Martínez-Duncker, I., D. Díaz-Jímenez, F. and H. M. Mora-Montes (2014). "Comparative analysis of protein glycosylation pathways in humans and the fungal pathogen *Candida albicans*." International Journal of Microbiology ID 267497.
- Martins-Teixeira, M. B., V. L. Campo, M. Biondo, R. Sesti-Costa, Z. A. Carneiro, J. S. Silva and I. Carvalho (2013). "alpha-Selective glycosylation affords mucin-related GalNAc amino acids and diketopiperazines active on *Trypanosoma cruzi*." Bioorg Med Chem 21(7): 1978-1987.
- Mehlert, A., N. Zitzmann, J. M. Richardson, A. Treumann and M. A. Ferguson (1998). "The glycosylation of the variant surface glycoproteins and procyclic acidic repetitive proteins of *Trypanosoma brucei*." Mol Biochem Parasitol 91(1): 145-152.
- Mora-Montes, H. M. and A. Gacser (2016). "Editorial: Recent Advances in the Study of the Host-Fungus Interaction." Front Microbiol 7: 1694.
- Mora-Montes, H. M. and L. A. Pérez-García (2013). La pared celular de *Candida albicans*. Saarbrücken, Alemania, Editorial Académica Española.
- Mouricout, M. (1991). "Swine and cattle enterotoxigenic *Escherichia coli*-mediated diarrhea. Development of therapies based on inhibition of bacteria-host interactions." Eur J Epidemiol 7(6): 588-604.
- Mouricout, M., J. M. Petit, J. R. Carias and R. Julien (1990). "Glycoprotein glycans that inhibit adhesion of *Escherichia coli* mediated by K99 fimbriae: treatment of experimental colibacillosis." Infect Immun 58(1): 98-106.
- Muía, R. P., H. Yu, J. A. Prescher, U. Hellman, X. Chen, C. R. Bertozzi and O. Campetella (2010). "Identification of glycoproteins targeted by *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase, a virulence factor that disturbs lymphocyte glycosylation." Glycobiology 20(7): 833-842.

- Mulvey, G., P. I. Kitov, P. Marcato, D. R. Bundle and G. D. Armstrong (2001). "Glycan mimicry as a basis for novel anti-infective drugs." *Biochimie* 83(8): 841-847.
- Mysore, J. V., T. Wigginton, P. M. Simon, D. Zopf, L. M. Heman-Ackah and A. Dubois (1999). "Treatment of *Helicobacter pylori* infection in rhesus monkeys using a novel antiadhesion compound." *Gastroenterology* 117(6): 1316-1325.
- Newburg, D. S. (2000). "Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30 Suppl 2: S8-17.
- Nita-Lazar, M., A. Banerjee, C. Feng, M. N. Amin, M. B. Frieman, W. H. Chen, A. S. Cross, L. X. Wang and G. R. Vasta (2015). "Desialylation of airway epithelial cells during influenza virus infection enhances pneumococcal adhesion via galectin binding." *Mol Immunol* 65(1): 1-16.
- Odenthal-Schnittler, M., S. Tomavo, D. Becker, J. F. Dubremetz and R. T. Schwarz (1993). "Evidence for N-linked glycosylation in *Toxoplasma gondii*." *Biochem J* 291 (Pt 3): 713-721.
- Ofek, I. and R. J. Doyle (1994). Common themes in bacterial adhesion. *Bacterial Adhesion to Cells and Tissues*. I. a. D. Ofek, R.J.,. New York, Chapman Hall: 513-562.
- Ofek, I., D. L. Hasty and R. J. Doyle (2003). *Bacterial adhesion to animal cells and tissues*. Washington, DC, American Society for Microbiology Press.
- Ofek, I., D. L. Hasty and N. Sharon (2003). "Anti-adhesion therapy of bacterial diseases: prospects and problems." *FEMS Immunol Med Microbiol* 38(3): 181-191.
- Ofek, I., D. Mirelman and N. Sharon (1977). "Adherence of *Escherichia coli* to human mucosal cells mediated by mannose receptors." *Nature* 265(5595): 623-625.
- Ohuchi, M., R. Ohuchi, A. Feldmann and H. D. Klenk (1997). "Regulation of receptor binding affinity of influenza virus hemagglutinin by its carbohydrate moiety." *J Virol* 71(11): 8377-8384.
- Ohuchi, R., M. Ohuchi, W. Garten and H. D. Klenk (1997). "Oligosaccharides in the stem region maintain the influenza virus hemagglutinin in the metastable form required for fusion activity." *J Virol* 71(5): 3719-3725.
- Ondarza, M. and I. Higuera (2016). "Importancia biotecnológica de frutillas de

- Berries en la salud humana.” Revista VirtualPro (Medellin, Colombia)(169): 1-10.
- Ondarza, M. A. and F. Sotelo (1996). “Neutral glycolipids in adult rabbit blood and analysis of their function as specific receptors for micro-organisms.” Biomed Chromatogr 10(1): 6-10.
- Opitz, L., A. Zimmermann, S. Lehmann, Y. Genzel, H. Lubben, U. Reichl and M. W. Wolff (2008). “Capture of cell culture-derived influenza virus by lectins: strain independent, but host cell dependent.” J Virol Methods 154(1-2): 61-68.
- Ondarza, M. (2016). “Cactus Mucilages: Nutritional, health benefits and clinical trials.” Journal of Medical and Biological Sciences 2(6): 87-103.
- Ondarza, M. (2016). “Guía de técnicas en Glicobiología: Un ejemplo práctico.” Revista Iberoamericana de Polímeros 17(3): 129-138.
- Parodi, A. J. (1993). “N-glycosylation in trypanosomatid protozoa.” Glycobiology 3(3): 193-199.
- Parodi, A. J., G. Z. Lederkremer and D. H. Mendelzon (1983). “Protein glycosylation in *Trypanosoma cruzi*. The mechanism of glycosylation and structure of protein-bound oligosaccharides.” J Biol Chem 258(9): 5589-5595.
- Parodi, A. J., L. A. Quesada Allue and J. J. Cazzulo (1981). “Pathway of protein glycosylation in the trypanosomatid *Crithidia fasciculata*.” Proc Natl Acad Sci U S A 78(10): 6201-6205.
- Parsons, L. M., K. M. Bouwman, H. Azurmendi, R. P. de Vries, J. F. Cipollo and M. H. Verheije (2019). “Glycosylation of the viral attachment protein of avian coronavirus is essential for host cell and receptor binding.” J Biol Chem 294(19): 7797-7809.
- Perdue, M. L. and D. L. Suarez (2000). “Structural features of the avian influenza virus hemagglutinin that influence virulence.” Vet Microbiol 74(1-2): 77-86.
- Pfaller, M. A., F. Marco, S. A. Messer and R. N. Jones (1998). “*In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi.” Diagn Microbiol Infect Dis 30(4): 251-255.
- Pfaller, M. A., P. G. Pappas and J. R. Wingard (2006). “Invasive fungal pathogens:

- current epidemiological trends.” *Clinical Infectious Diseases* 43: S3-S14.
- Ribeirao, M., V. L. Pereira-Chioccola, D. Eichinger, M. M. Rodrigues and S. Schenkman (1997). “Temperature differences for trans-glycosylation and hydrolysis reaction reveal an acceptor binding site in the catalytic mechanism of *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase.” *Glycobiology* 7(8): 1237-1246.
- Roberts, J. A., B. Kaack, G. Kallenius, R. Mollby, J. Winberg and S. B. Svenson (1984). “Receptors for pyelonephritogenic *Escherichia coli* in primates.” *J Urol* 131(1): 163-168.
- Roth, M. G., J. P. Fitzpatrick and R. W. Compans (1979). “Polarity of influenza and vesicular stomatitis virus maturation in MDCK cells: lack of a requirement for glycosylation of viral glycoproteins.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(12): 6430-6434.
- Routhu, N. K., S. D. Lehoux, E. A. Rouse, M. R. M. Bidokhti, L. B. Giron, A. Anzurez, S. P. Reid, M. Abdel-Mohsen, R. D. Cummings and S. N. Byrareddy (2019). “Glycosylation of Zika Virus is Important in Host-Virus Interaction and Pathogenic Potential.” *Int J Mol Sci* 20(20).
- Schwarz, R. T., M. F. Schmidt, U. Anwer and H. D. Klenk (1977). “Carbohydrates of influenza virus. I. Glycopeptides derived from viral glycoproteins after labeling with radioactive sugars.” *J Virol* 23(2): 217-226.
- Sharon, N. (2006). “Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases.” *Biochim Biophys Acta* 1760(4): 527-537.
- Simon, P. M., P. L. Goode, A. Mobasseri and D. Zopf (1997). “Inhibition of *Helicobacter pylori* binding to gastrointestinal epithelial cells by sialic acid-containing oligosaccharides.” *Infect Immun* 65(2): 750-757.
- Singh, J., D. Rimek and R. Kappe (2005). “*In vitro* susceptibility of 15 strains of zygomycetes to nine antifungal agents as determined by the NCCLS M38-A microdilution method.” *Mycoses* 48(4): 246-250.
- Stevens, J., O. Blixt, T. M. Tumpey, J. K. Taubenberger, J. C. Paulson and I. A. Wilson (2006). “Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus.” *Science* 312(5772): 404-410.
- Sveda, M. M., L. J. Markoff and C. J. Lai (1982). “Cell surface expression of the

- influenza virus hemagglutinin requires the hydrophobic carboxy-terminal sequences." *Cell* 30(2): 649-656.
- Takahara, K., S. Tokieda, K. Nagaoka, T. Takeda, Y. Kimura and K. Inaba (2011). "C-type lectin SIGNR1 enhances cellular oxidative burst response against *C. albicans* in cooperation with Dectin-1." *Eur J Immunol* 41(5): 1435-1444.
- Tate, M. D., A. G. Brooks and P. C. Reading (2011). "Specific sites of N-linked glycosylation on the hemagglutinin of H1N1 subtype influenza A virus determine sensitivity to inhibitors of the innate immune system and virulence in mice." *J Immunol* 187(4): 1884-1894.
- Tate, M. D., E. R. Job, Y. M. Deng, V. Gunalan, S. Maurer-Stroh and P. C. Reading (2014). "Playing hide and seek: how glycosylation of the influenza virus hemagglutinin can modulate the immune response to infection." *Viruses* 6(3): 1294-1316.
- Taylor, P. R., G. D. Brown, J. Herre, D. L. Williams, J. A. Willment and S. Gordon (2004). "The role of SIGNR1 and the beta-glucan receptor (dectin-1) in the nonopsonic recognition of yeast by specific macrophages." *J Immunol* 172(2): 1157-1162.
- Ukkonen, P., K. Varis, M. Jernfors, E. Herva, J. Jokinen, E. Ruokokoski, D. Zopf and T. Kilpi (2000). "Treatment of acute otitis media with an antiadhesive oligosaccharide: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet* 356(9239): 1398-1402.
- Underhill, C. (1992). "CD44: the hyaluronan receptor." *J Cell Sci* 103 (Pt 2): 293-298.
- Urbanowicz, R. A., R. Wang, J. E. Schiel, Z. Y. Keck, M. C. Kerzic, P. Lau, S. Rangarajan, K. J. Garagusi, L. Tan, J. D. Guest, J. K. Ball, B. G. Pierce, R. A. Mariuzza, S. K. H. Fong and T. R. Fuerst (2019). "Antigenicity and Immunogenicity of Differentially Glycosylated Hepatitis C Virus E2 Envelope Proteins Expressed in Mammalian and Insect Cells." *J Virol* 93(7).
- Valera, I., N. Fernandez, A. G. Trinidad, S. Alonso, G. D. Brown, A. Alonso and M. S. Crespo (2008). "Costimulation of dectin-1 and DC-SIGN triggers the arachidonic acid cascade in human monocyte-derived dendritic cells." *J Immunol* 180(8):

5727-5736.

- van de Veerdonk, F. L., R. J. Marijnissen, B. J. Kullberg, H. J. Koenen, S. C. Cheng, I. Joosten, W. B. van den Berg, D. L. Williams, J. W. van der Meer, L. A. Joosten and M. G. Netea (2009). "The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to *Candida albicans*." *Cell Host Microbe* 5(4): 329-340.
- Villas-Boas, M. H., R. Wait, R. B. Silva, M. L. Rodrigues and E. Barreto-Bergter (2005). "Ceramide glycosylation and fatty acid hydroxylation influence serological reactivity in *Trypanosoma cruzi* glycosphingolipids." *FEMS Microbiol Lett* 244(1): 47-52.
- Wagener, J., R. K. Malireddi, M. D. Lenardon, M. Koberle, S. Vautier, D. M. MacCallum, T. Biedermann, M. Schaller, M. G. Netea, T. D. Kanneganti, G. D. Brown, A. J. Brown and N. A. Gow (2014). "Fungal chitin dampens inflammation through IL-10 induction mediated by NOD2 and TLR9 activation." *PLoS Pathog* 10(4): e1004050.
- Wang, Q., S. Singh, K. G. Taylor and R. J. Doyle (1996). "Anti-adhesins of *Streptococcus sobrinus*." *Adv Exp Med Biol* 408: 249-262.
- Wanzeck, K., K. L. Boyd and J. A. McCullers (2011). "Glycan shielding of the influenza virus hemagglutinin contributes to immunopathology in mice." *Am J Respir Crit Care Med* 183(6): 767-773.
- Ward, C. W. and T. A. Dopheide (1981). "Amino acid sequence and oligosaccharide distribution of the haemagglutinin from an early Hong Kong influenza virus variant A/Aichi/2/68 (X-31)." *Biochem J* 193(3): 953-962.
- Yin, Y., S. Yu, Y. Sun, T. Qin, S. Chen, C. Ding, D. Peng and X. Liu (2020). "Glycosylation deletion of hemagglutinin head in the H5 subtype avian influenza virus enhances its virulence in mammals by inducing endoplasmic reticulum stress." *Transbound Emerg Dis*.
- York, I. A., J. Stevens and I. V. Alymova (2019). "Influenza virus N-linked glycosylation and innate immunity." *Biosci Rep* 39(1).
- Yu, Z. T., N. N. Nanthakumar and D. S. Newburg (2016). "The Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Quenches *Campylobacter jejuni*-Induced

Inflammation in Human Epithelial Cells HEp-2 and HT-29 and in Mouse Intestinal Mucosa.” J Nutr 146(10): 1980-1990.

Zhao, D., L. Liang, S. Wang, T. Nakao, Y. Li, L. Liu, Y. Guan, S. Fukuyama, Z. Bu, Y. Kawaoka and H. Chen (2017). “Glycosylation of the Hemagglutinin Protein of H5N1 Influenza Virus Increases Its Virulence in Mice by Exacerbating the Host Immune Response.” J Virol 91(7).

La primera edición de *Importancia de los glicanos durante los procesos infecciosos*, perteneciente a la serie *La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios*, fue creada en Cuernavaca, Morelos, en septiembre de 2021