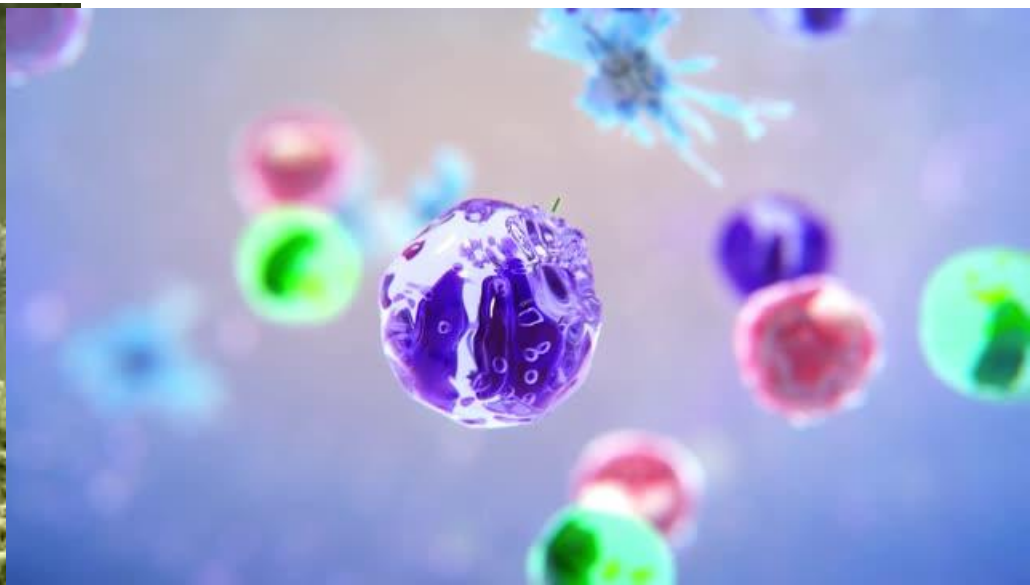
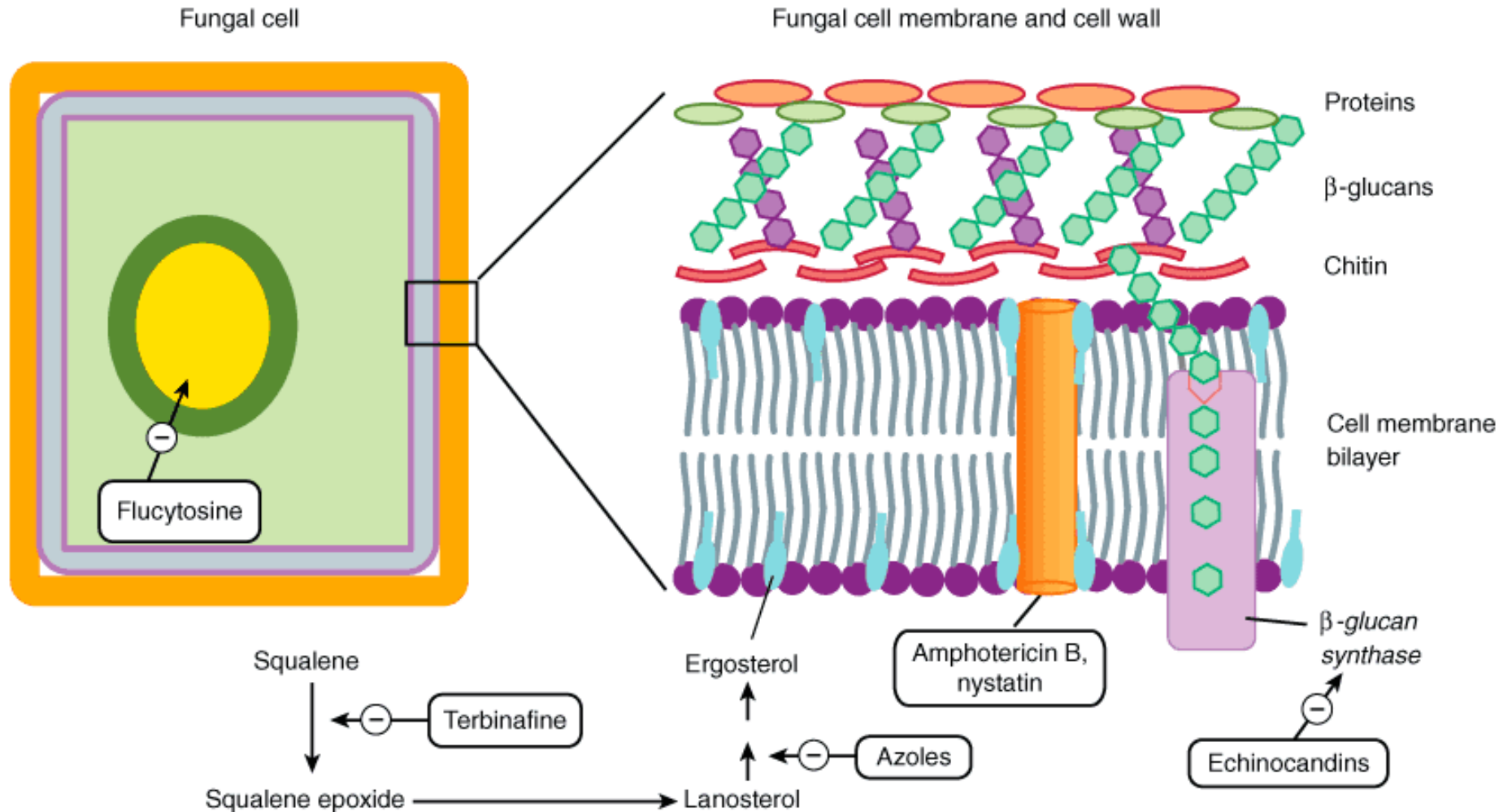


# Αντιμυκητιασικά και ανοσοτροποποίηση

Σαμπατάκου Ελένη



# Mode of Action of Antifungal Drugs



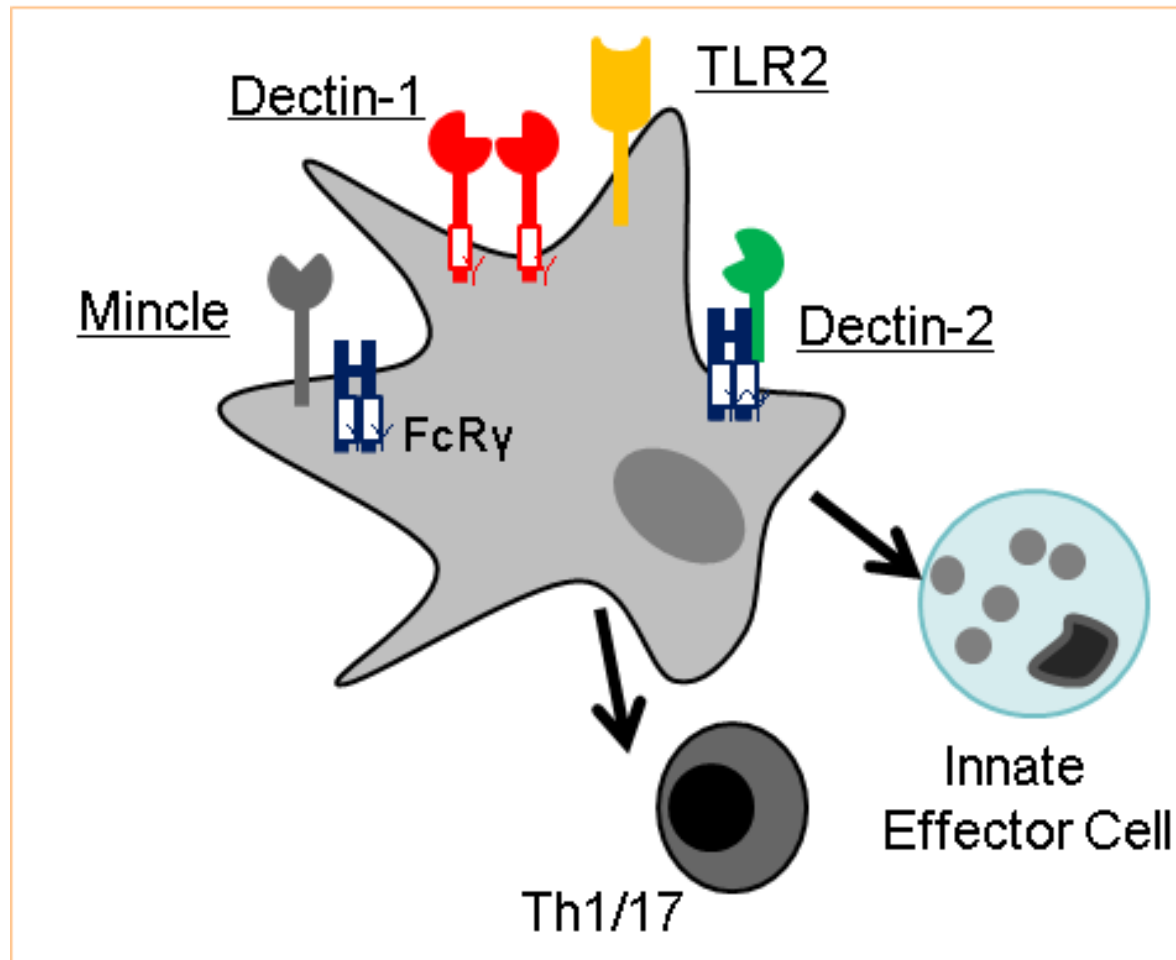
# Πλειοτρόπος δράση αντιμυκητιασικών

- Πέραν της *in vitro* μυκητοστατικής ή μυκητοκτόνου δράσης τους, τα αντιμυκητιασικά επιδρούν *in vivo* στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Το είδος της ανοσοτροποποίησης ποικίλει και εξαρτάται από το φάρμακο, την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή και το είδος του μύκητα. Με δεδομένο τον πρωτεύοντα ρόλο της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στην επιτυχή αντιμετώπιση συστηματικών μυκητιάσεων, η ανοσοτροποποιητική δράση των αντιμυκητιασικών μπορεί να αποδειχθεί κλινικά σημαντική.
- Η γνώση της ανοσοφαρμακολογίας αυτών των φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις ανοσιακής δυσλειτουργίας.

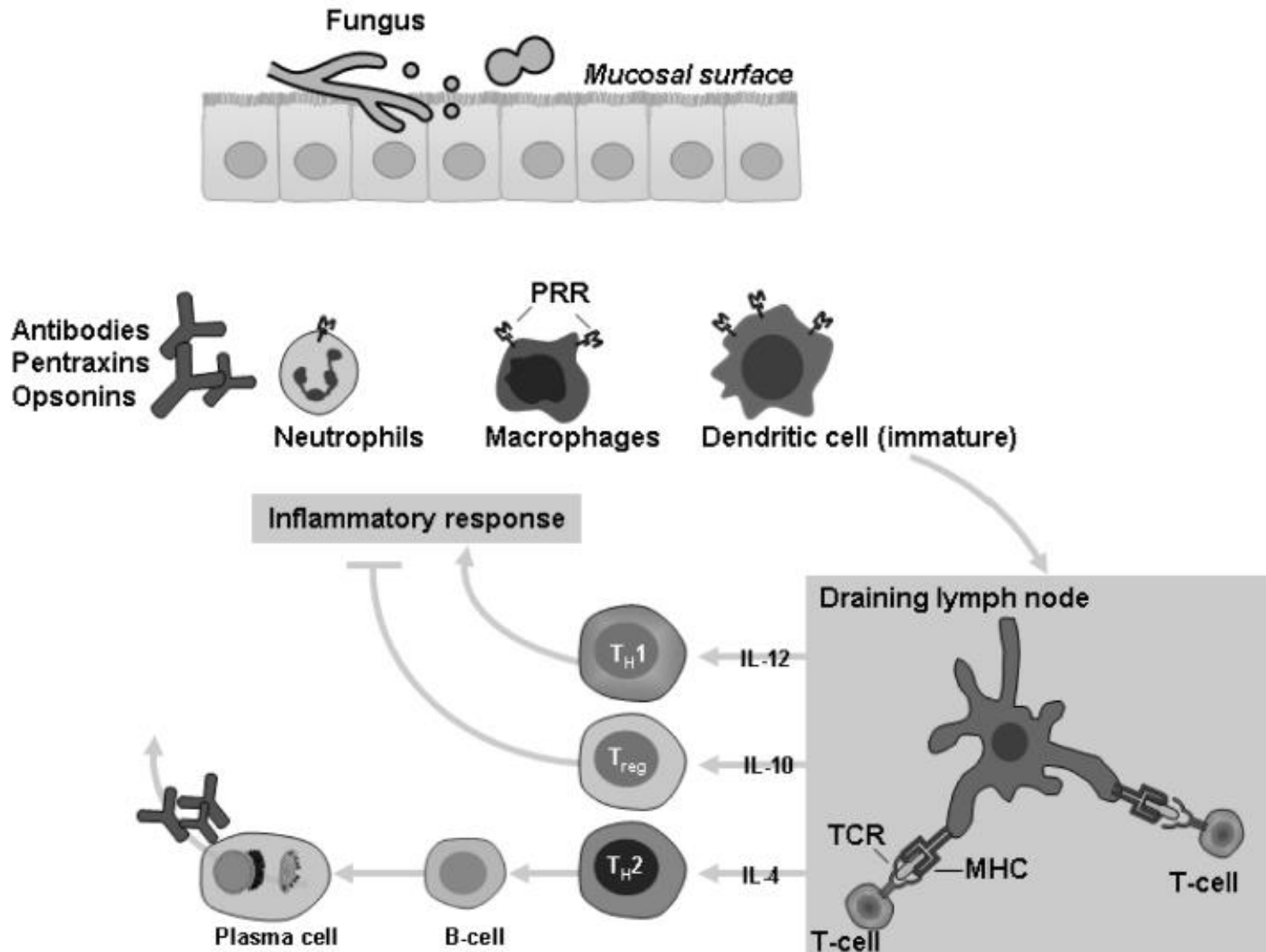
## Εγγενής (innate immunity) ανοσία

- Η πρώτη γραμμή ανοσία περιλαμβάνει φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα) και διαλυτούς παράγοντες (συμπλήρωμα, κολλεκτίνες και defensins)
- Η ανοσία αυτή είναι ικανή να αναγνωρίσει και να καταστρέψει ταχέως μύκητες μέσω υποδοχέων αναγνώρισης ( pattern recognition receptors- PRRs), αντιγόνων των μυκήτων, των αποκαλούμενων “pathogen-associated molecular patterns PAMPs”

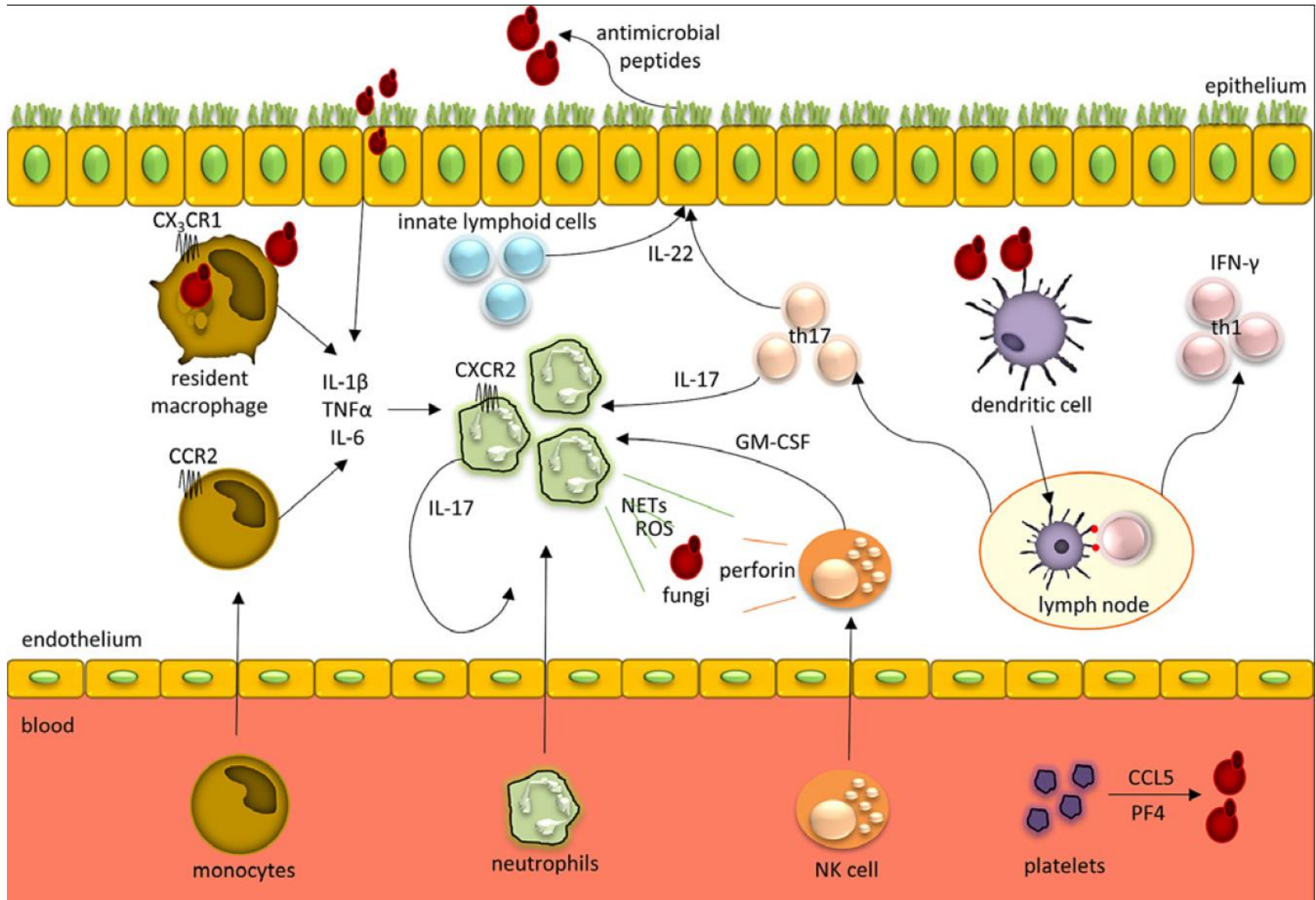
# The pattern recognition receptors implicated in the recognition and clearance of fungal pathogens



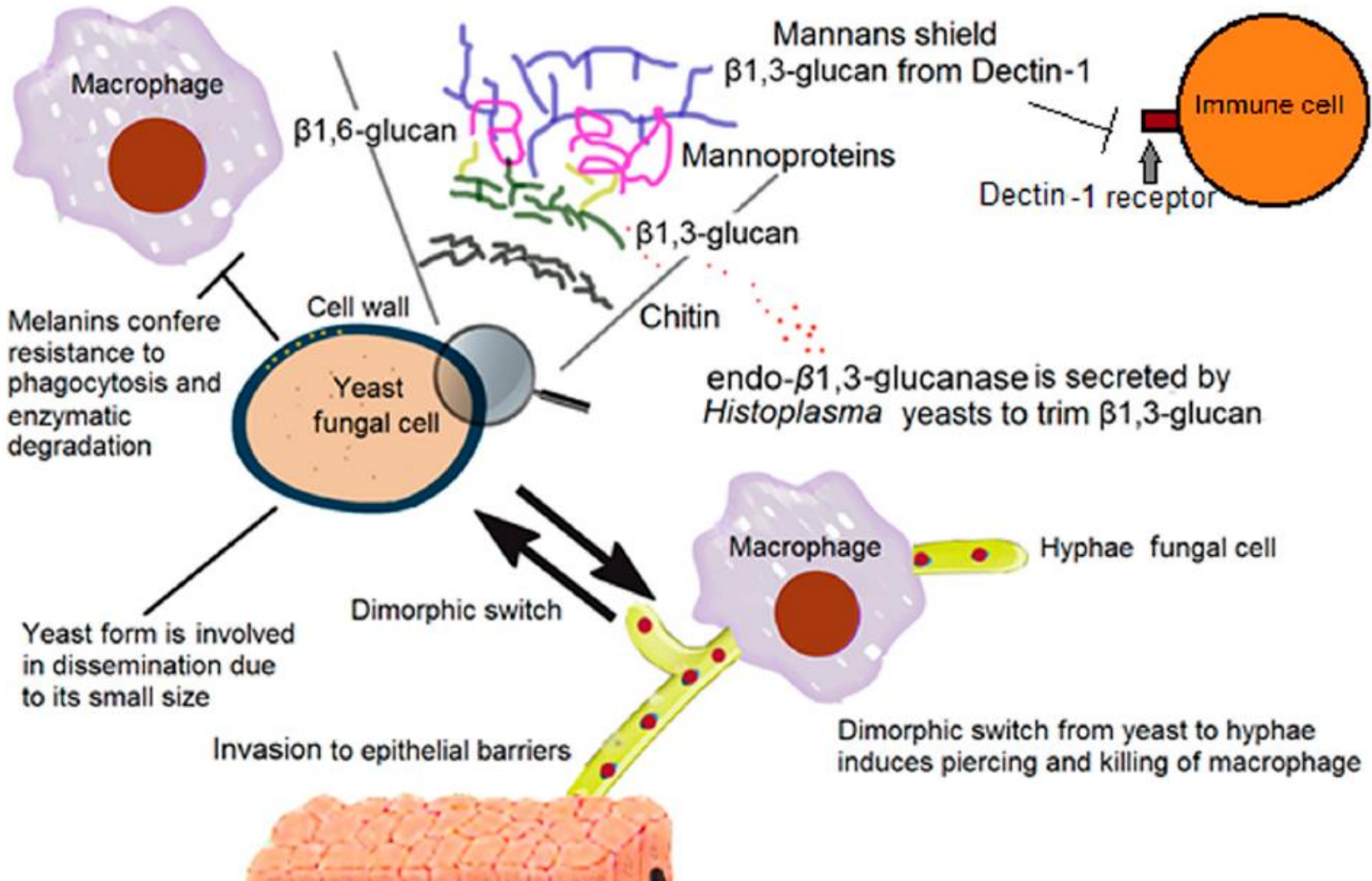
# Η ανοσιακή απάντηση σε διηθητική μυκητίαση



# Effector mechanisms against fungal pathogens

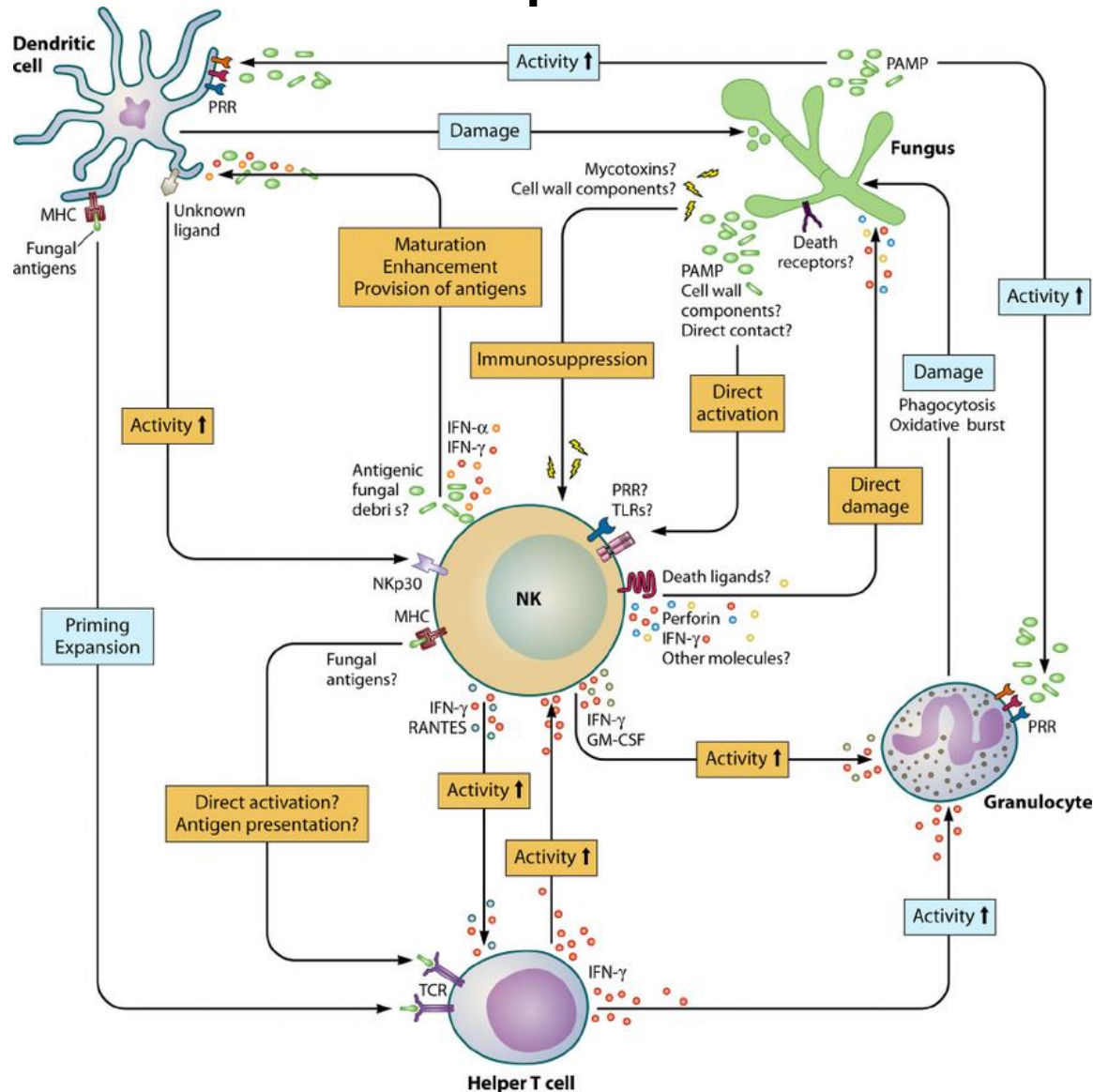


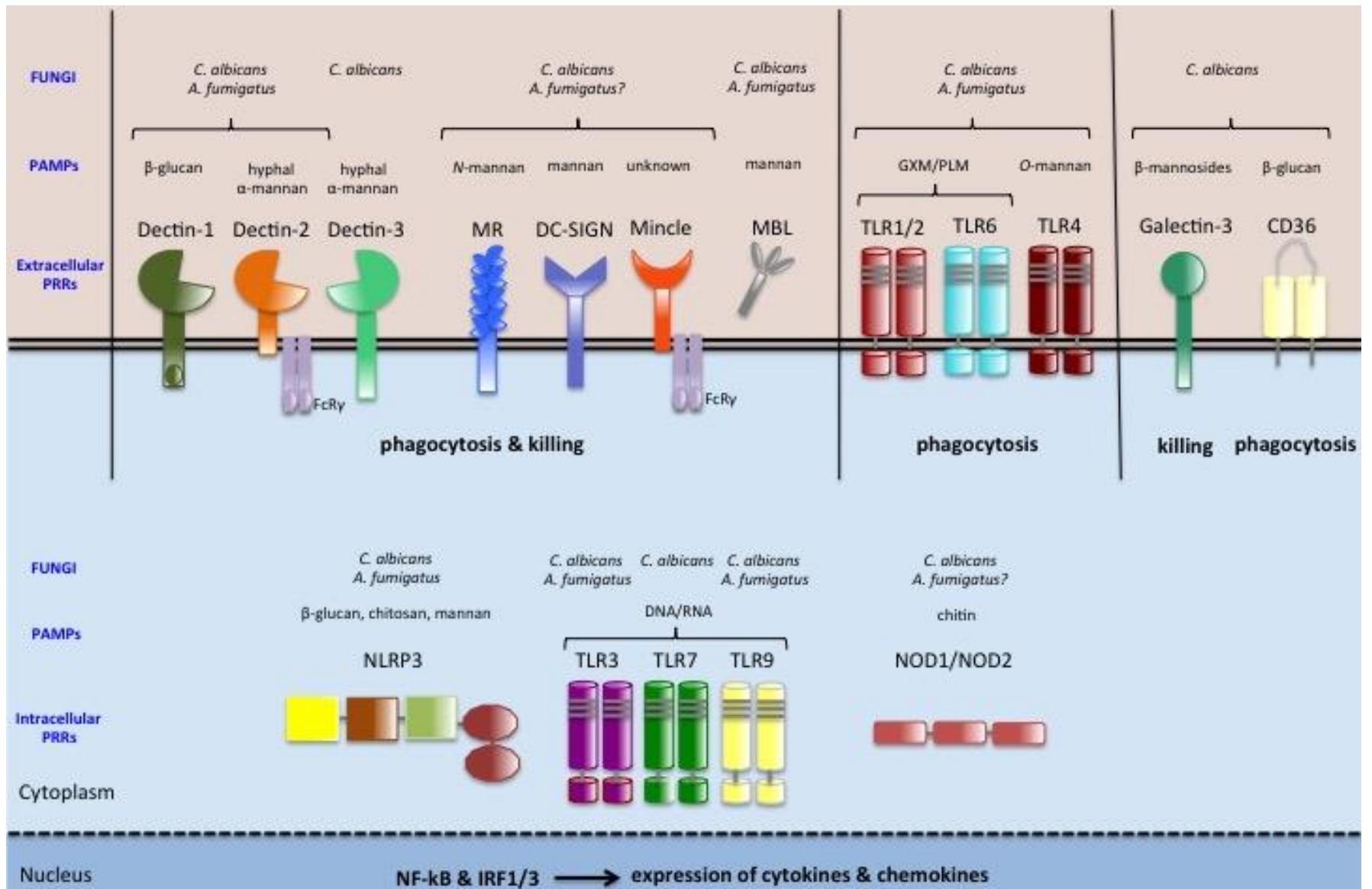
# Other mechanisms for evading the host's immune response.





# Role of NK cells in the antifungal host response





# Fungal ligands and their innate immune receptors

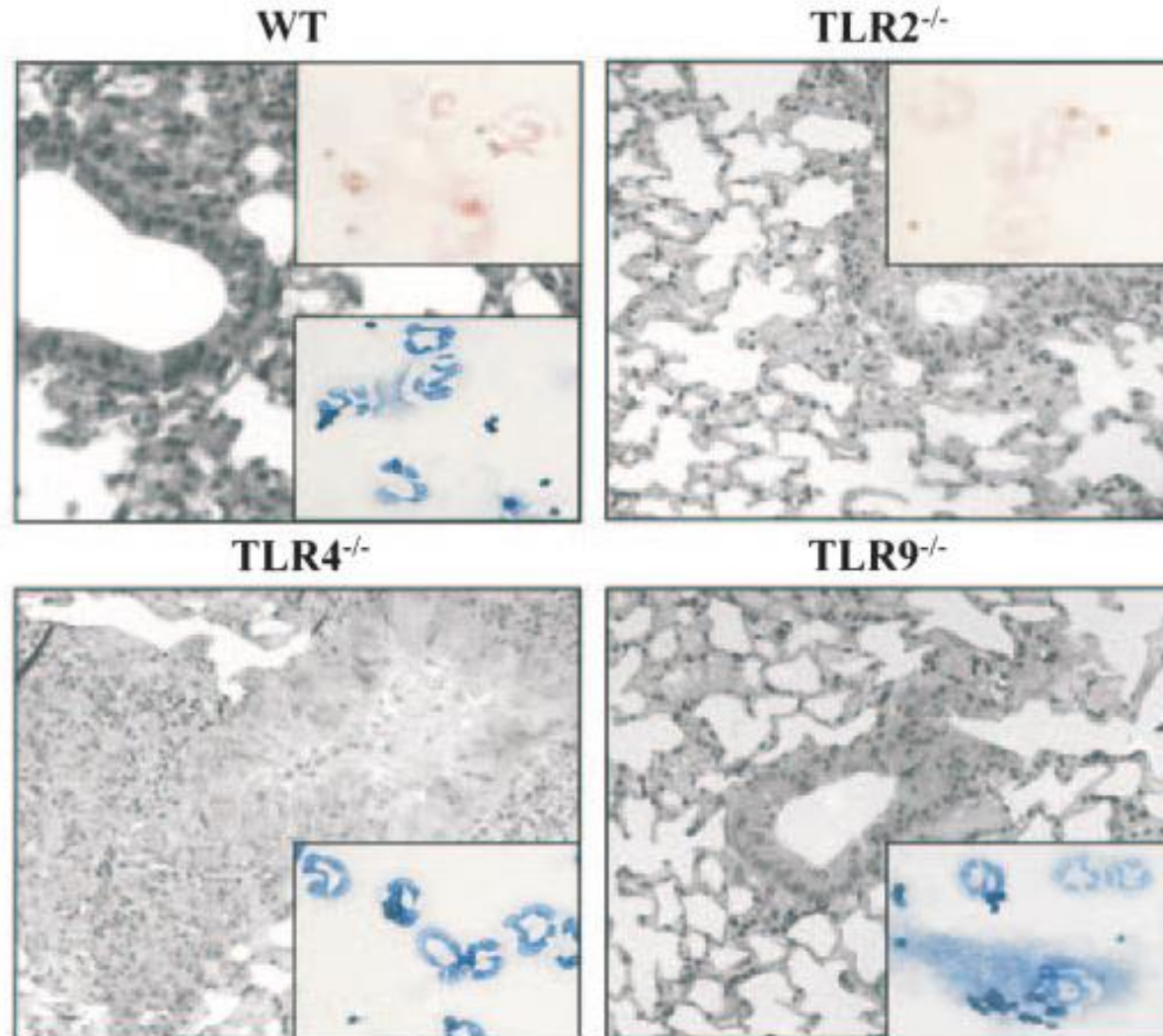
Fungus	Fungal ligand (PAMP)	Innate PRR	Comments
<i>Candida albicans</i> , <i>Asp. fumigatus</i> , <i>Pneum. jirovecii</i>	b glucans	Dectin-1	Dectin-1-TLR2 complex involved in <i>Candida</i> recognition
<i>C. albicans</i> hyphae	Mannan	Dectin-2	
<i>C. albicans</i> <i>A. fumigatus</i>	Phospholipomannan Unknown	TLR2	
<i>C. albicans</i> <i>A. fumigatus</i>	Mannan (O-linked) Unknown	TLR4	
<i>C. albicans</i>	Unknown	TLR9	
<i>A. fumigatus</i>	Unknown	CD14	Coreceptor with TLR2
<i>C. albicans</i> <i>A. fumigatus</i>	Unknown Galactomannan	DC-SIGN	
<i>C. albicans</i>	b1,2 oligomannan	Galectin-3 (with TLR2)	
<i>A. fumigatus</i>	Galactomannan	Pentraxin 3	
<i>C. albicans</i>	Unknown	Mannan-binding lectin	
<i>C. albicans</i> <i>P. jirovecii</i>	Mannan (N-linked) Glycoprotein A	Mannose receptor	

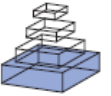
# TLRs Govern Neutrophil Activity in Aspergillosis<sup>1</sup>

**Silvia Bellocchio,\* Silvia Moretti,\* Katia Perruccio,\* Francesca Fallarino,\* Silvia Bozza,\*  
Claudia Montagnoli,\* Paolo Mosci,\* Grayson B. Lipford,<sup>†</sup> Lucia Pitzurra,\* and  
Luigina Romani<sup>2\*</sup>**

Polymorphonuclear neutrophils (PMNs) are essential in initiation and execution of the acute inflammatory response and subsequent resolution of fungal infection. PMNs, however, may act as double-edged swords, as the excessive release of oxidants and proteases may be responsible for injury to organs and fungal sepsis. To identify regulatory mechanisms that may balance PMN-dependent protection and immunopathology in fungal infections, the involvement of different TLR-activation pathways was evaluated on human PMNs exposed to the fungus *Aspergillus fumigatus*. Recognition of *Aspergillus* and activation of PMNs occurred through the involvement of distinct members of the TLR family, each likely activating specialized antifungal effector functions. By affecting the balance between fungicidal oxidative and nonoxidative mechanisms, pro- and anti-inflammatory cytokine production, and apoptosis vs necrosis, the different TLRs ultimately impacted on the quality of microbicidal activity and inflammatory pathology. Signaling through TLR2 promoted the fungicidal activity of PMNs through oxidative pathways involving extracellular release of gelatinases and proinflammatory cytokines while TLR4 favored the oxidative pathways through the participation of azurophil, myeloperoxidase-positive, granules and IL-10. This translated in vivo in the occurrence of different patterns of fungal clearance and inflammatory pathology. Both pathways were variably affected by signaling through TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, and TLR9. The ability of selected individual TLRs to restore antifungal functions in defective PMNs suggests that the coordinated outputs of activation of multiple TLRs may contribute to PMN function in aspergillosis. *The Journal of Immunology*, 2004, 173: 7406–7415.

Mice were treated with cyclophosphamide and injected with *Aspergillus* conidia intranasally.

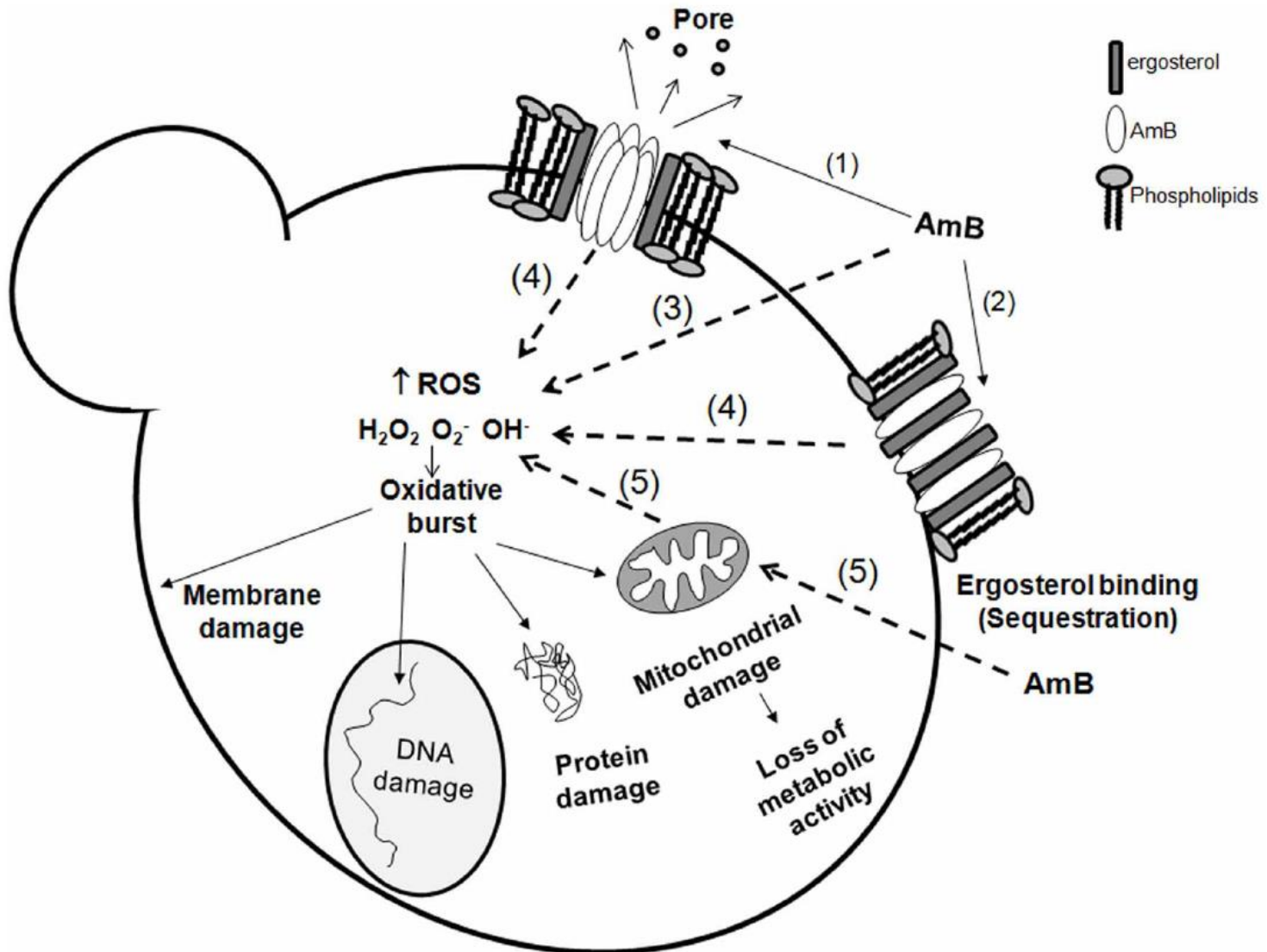




# It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug

*Ana C. Mesa-Arango*<sup>1,2</sup>, *Liliana Scorzoni*<sup>1,3</sup> and *Oscar Zaragoza*<sup>1\*</sup>

# Αμφοτερικίνη Β – Μηχανισμοί δράσης



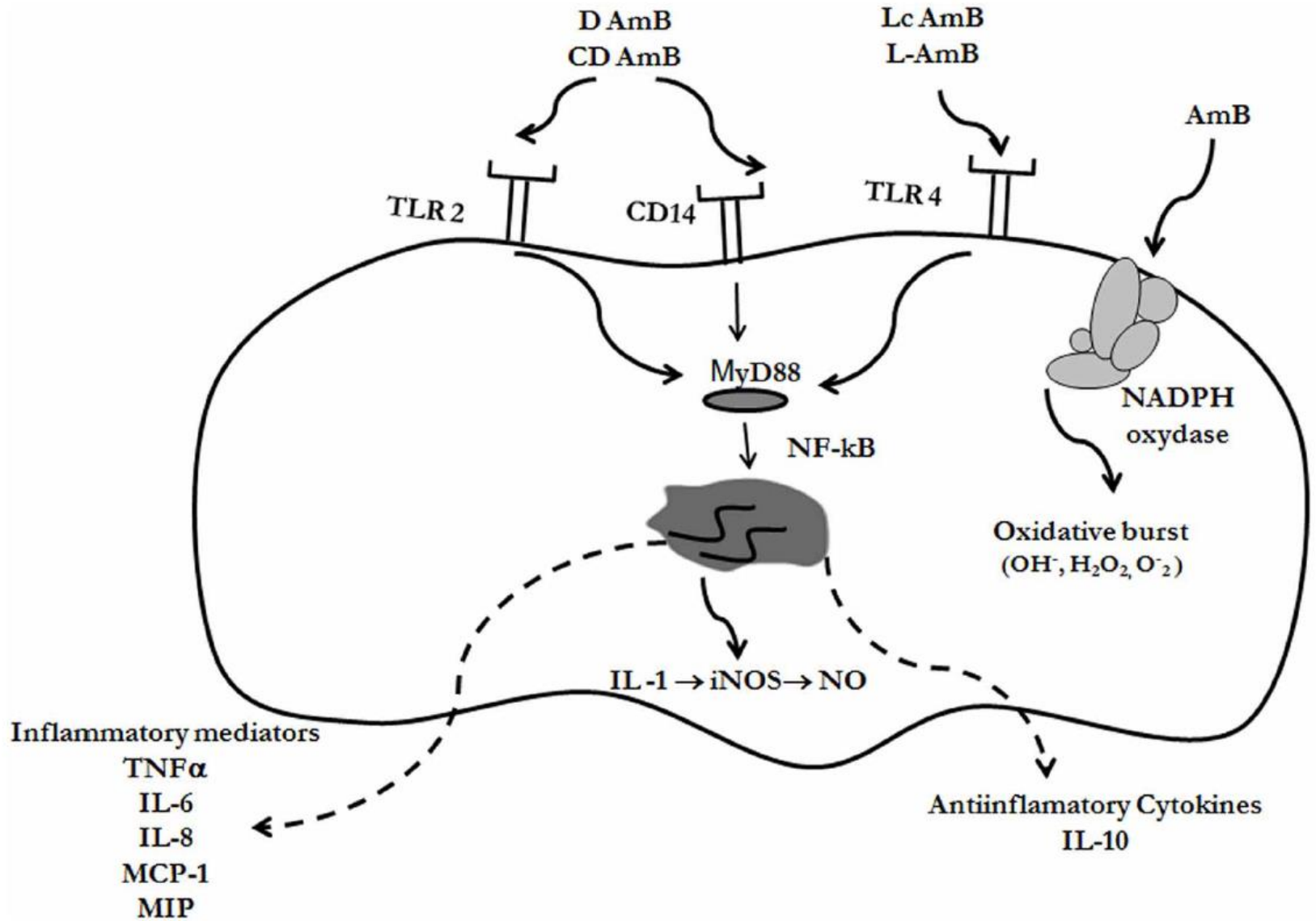
## AmB – Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες

- Πέραν της απευθείας δράσης στα μυκητιασικά κύτταρα, σειρά μελετών έχει καταδείξει ότι η AmB έχει ισχυρή ανοσοτροποποιητική δράση στα κύτταρα του ξενιστή.
- Η δράση αυτή έχει διαπιστωθεί *in vitro* σε διάφορες κυτταρικές σειρές από ανθρώπους και πειραματικά μοντέλα, όπως πολυμορφοπύρρηνα (PMNs), μακροφάγα, NK κύτταρα, T, B και νεοπλασματικά κύτταρα, αλλά επίσης σε *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα.
- Οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες παρέχουν έναν εναλλακτικό μηχανισμό δράσης, ενισχύοντας την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.
- Παράλληλα, όμως, αυτή η δράση μπορεί να συσχετίζεται με τοξικότητα του φαρμάκου.



## Μηχανισμοί ανοσοτροποποίησης - AmB

- Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης ανοσοτροποποίησης με AmB και επαγωγή ROIs και NO δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ο μηχανισμός δράσης του, μέσω σύνδεσης με τη κυτταρική μεμβράνη των θηλαστικών και συγγένεια με την χοληστερόλη, μπορεί να επιφέρει δομικές αλλοιώσεις που ενεργοποιούν την NADPH οξειδάση (*Chapman and Hibbs, 1978; Wilson et al., 1991*) .
- Όμως, ο μηχανισμός που ερμηνεύει καλύτερα την ανοσοτροποποιητική δράση του AmB είναι μέσω της οδού των Toll-like receptor (TLRs).



# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ *IN VITRO* ΚΑΙ *IN VIVO* AmB

- Οι *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ανοσοτροποποιητική δράση του AmB στον ξενιστή δεν προκαλείται μόνο παρουσία παθογόνου, αλλά και όταν μη μολυσμένες κυτταρικές σειρές ή πειραματικά μοντέλα χωρίς πρόκληση λοίμωξης εκτίθενται σε αντιμυκητιασικό φάρμακο.
- Το AmB επάγει την μεταγραφή και την παραγωγή πολλαπλών διαμεσολαβητών του ανοσοποιητικού (όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες και προσταγλανδίνες) και ICAM-1 σε ανθρώπινα και κύτταρα πειραματόζωων

*Borden and Leonhardt, 1976; Sculier and Body, 1991; Cleary et al., 1992; Louie et al., 1994; Saxena et al., 1999; Rogers et al., 2000; Sau et al., 2003; Camacho et al., 2004; Simitsopoulou and Roilides, 2005; Simitsopoulou et al., 2005*

# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ *IN VITRO* ΚΑΙ *IN VIVO* AmB

- Επιπλέον, επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην αγγειογένεση (*Lin et al., 2009*).
- Το AmB επίσης επάγει την συσσώρευση νιτρικού οξέος (NO) (*Mozaffarian et al., 1997*) και ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub>-ROIs (*Wilson et al., 1991*).
- Σε ενδοθηλιακά ενεργοποιημένα κύτταρα, το AmB αυξάνει την έκφραση iNOS μέσω ενδογενούς παραγωγής IL-1 και ως συνέπεια, το AmB επάγει την παραγωγή NO, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειοδιαστολή και προστασία έναντι παθογόνων (*Suschk et al., 2002*).

# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ *IN VITRO* ΚΑΙ *IN VIVO*

## AmB

- Η ανοσοτροποποιητική και προφλεγμονώδης δράση του AmB έχει συσχετισθεί με προστασία έναντι λοίμωξης.
- Το AmB επάγει την αντιμυκητιασική δράση των PMN και των κυψελιδικών μακροφάγων έναντι κονιδίων και υφών *A. fumigatus* (Roilides et al.,2002).
- Ανάλογα αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί σε πειραματικό μοντέλων μακροφάγων περιτοναίου, με προηγηθείσα χορήγηση IFN- $\gamma$  και διαφόρων δόσεων AmB. Το AmB προήγαγε παραγωγή NO, TNF- $\alpha$  και IL-1, με αποτέλεσμα αυξημένη αντικρυπτοκοκκική δραστηριότητα αυτών των κυττάρων (Tohyama et al.,1996).

# Πρόκληση οξειδωτικού stress

## *AmB*

- Το οξειδωτικό stress των μακροφάγων, που οδηγεί σε απελευθέρωση  $O_2^-$ , ενεργοποιείται *in vivo* μετά από ενδοπεριτοναϊκή ανασυνδυασμένης IFN- $\gamma$  και TNF- $\alpha$  ή AmB (Wolf and Massof, 1990). Επιπρόσθετα, όταν το AmB συνδυάζεται με IFN- $\gamma$ , παρατηρείται συνέργεια, συνηγορώντας σε πιθανή κλινική αξία συγχορήγησης IFN- $\gamma$  για τη θεραπεία συστηματικής μυκητίασης.
- Το AmB επίσης παράγει οξειδωτικό stress στα μακροφάγα μετά από διέγερση με phorbol myristate acetate. Το αποτέλεσμα αυτό συσχετίζεται με σύνδεση του αντιμυκητιασικού με την μεμβράνη του μύκητα, που μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε δομικές αλλοιώσεις που ενεργοποιούν ένζυμα της μεμβράνης, που εμπλέκονται σε οξειδωτικό stress, όπως η NADPH οξειδάση (Chapman and Hibbs, 1978; Wilson et al., 1991).
- Το AmB έχει επίσης συνεργικό αποτέλεσμα με την IFN- $\gamma$  στη στατική δράση των μακροφάγων έναντι candida μέσω συσσώρευσης ROIs (Coste et al., 2002). Επίσης, το AmB ανέδειξε μία συνεργική δράση με την IL-13, αλλά αυτή η δράση ήταν ανεξάρτητη από τις ROIs, μέσω διαφορετικού μηχανισμού.

# AmB – κυτταρική ανοσία -Th1

- Η έκβαση των μυκητιασικών λοιμώξεων εξαρτάται από τη κυτταρική ανοσία σε σημαντικό βαθμό.
- Η Th1 απάντηση (εξαρτώμενη από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6) οδηγεί σε θετική έκβαση μέσω φλεγμονώδους ενεργοποίησης μακροφάγων και παραγωγής NO .
- Η Th2 απάντηση (IL-10, IL-4, IL-2, IL-13, and IL-5) σχετίζεται με ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξέλιξη της λοίμωξης (*Puccetti et al., 1995; Romani and Howard, 1995*).
- Σε ποντίκια με καντιντίαση του ΓΕΣ, εκτιμήθηκε η θεραπεία με AMK μόνο ή σε συνδυασμό με ανταγωνιστή IL-4 , καθώς και η παραγωγή IFN- $\gamma$  (Th1) και IL-4 (Th2).
- Το AmB κατέδειξε μία προστατευτική ανταπόκριση Th1 με ταυτόχρονη IL-4 καταστολή (*Cenci et al., 1997, Saxena et al., 1999* ).

# Induction of Protective Th1 Responses to *Candida albicans* by Antifungal Therapy Alone or in Combination with an Interleukin-4 Antagonist

Elio Cenci, Antonella Mencacci, Giuseppe Del Sero,  
Francesco Bistoni, and Luigina Romani

*Microbiology Section, Department of Experimental Medicine and  
Biochemical Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy*

- Mice with disseminated or gastrointestinal infection were treated with **amphotericin B or fluconazole** and assessed for mortality, fungus burden in the organs, and parameters of Th cell–dependent immunity. **Both antimycotics produced protective CD4/ Th1 cell responses**, as revealed by increased production of interleukin (IL)-12 and interferon- $\gamma$ , decreased production of IL-4, delayed-type hypersensitivity to fungal antigen, and the disappearance of antigen-specific IgE. **Concomitant neutralization of endogenous IL-4 greatly increased the antifungal efficacy and the Th1-promoting activity of both agents.**



## Ανεπιθύμητες ενέργειες και ανοσοτροποποίηση

- Η θεωρία ότι το AmB επιτυγχάνει μέρος της δράσης του μέσω ανοσοτροποποίησης υποστηρίζεται από το γεγονός ότι μειώνεται η αντιμυκητιασική δράση του με την εξουδετέρωση αντισωμάτων έναντι TNF- $\alpha$  σε ποντίκια (*Louie et al., 1995*).
- Με βάση την ανοσοτροποποιητική δράση του AmB να ερμηνευθούν και αρνητικές επιπτώσεις, όπως η αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η εκδήλωση τοξικότητας (*Chia and McManus, 1990; Cleary et al., 1992; Arning et al., 1995; Shadkchan et al., 2004*).
- Απευθείας συσχέτιση νεφροτοξικότητας και επαγωγής απόπτωσης και μεταβολών έκφρασης της συνθετάσης του NO έχει περιγραφεί (*Suschek et al., 2000; Falk et al., 2005; Yano et al., 2009*).

**AmB - ανοσοκατασταλτική επίδραση**

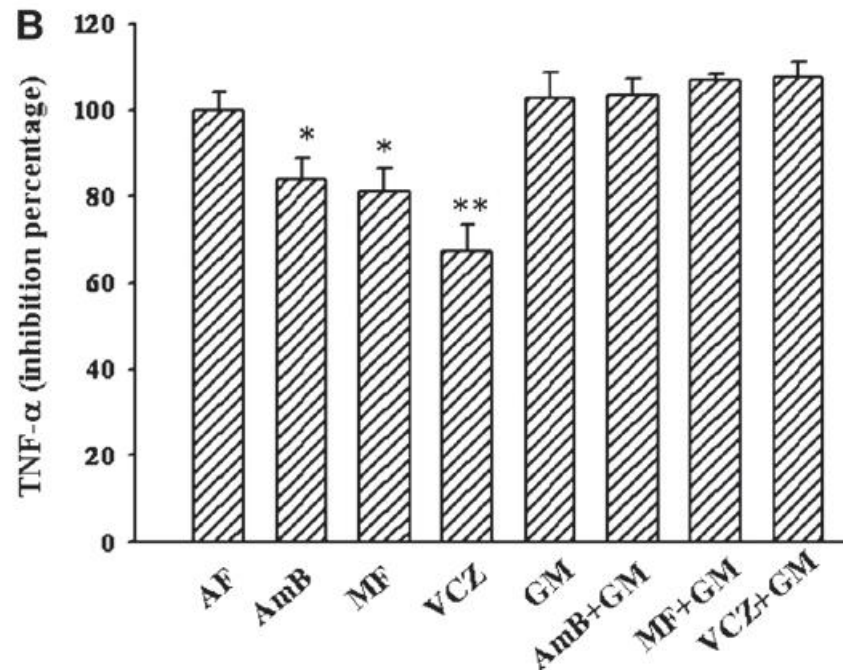
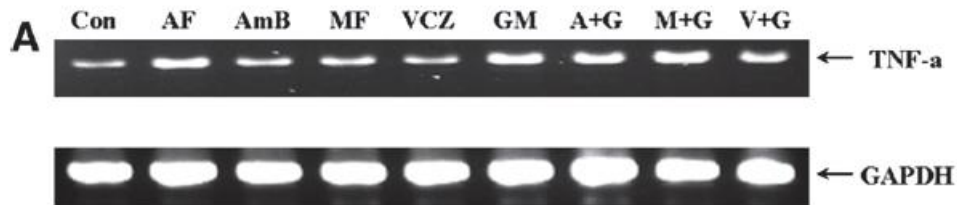
## **Immunomodulatory effects of antifungal agents on the response of human monocytic cells to *Aspergillus fumigatus* conidia**

JUNG-HYUN CHOI\*, EUN-YOUNG KWON†, CHUL-MIN PARK†, SU-MI CHOI\*, DONG-GUN LEE\*, JIN-HONG YOO\*, WAN-SHIK SHIN\* & DAVID A. STEVENS‡§#

- Immunomodulatory effects of 3 different classes of antifungal agents on the human monocytic cell line, THP-1, which had been stimulated *in vitro* with *A. fumigatus* conidia.
- **Cells treated with amphotericin B (AmB), micafungin (MF), and voriconazole (VCZ), at concentrations not affecting cell viability, reduced production of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  in response to conidia, with the greatest reduction noted with VCZ.**
- Co-stimulation with GMCSF abolished immunomodulatory effects of the drugs.

# Effects of antifungal drugs on TNF- $\alpha$ mRNA expression (A) and TNF- $\alpha$ production (B) in THP-1 cells.

*Choi et al., 2010*



**Επίπτωση των διαφόρων μορφών AmB  
στην ανοσοτροποποιητική δράση**

## **Infusion-related toxicity of three different amphotericin B formulations and its relation to cytokine plasma levels**

Infusions-assoziierte Toxizität dreier Amphotericin B-Formulierungen und ihre Beziehung zu Zytokin-Plasmaspiegeln

M. Arning, K. O. Kliche, A. H. Heer-Sonderhoff and A. Wehmeier

In the present study using plasma of patients treated with different presentations, it was found that D-AmB and L-AmB increased TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1-RA, but this effect was not observed when patients were treated with CD-AmB

## **Liposomal amphotericin B activates antifungal resistance with reduced toxicity by diverting Toll-like receptor signalling from TLR-2 to TLR-4**

**Silvia Bellocchio<sup>1</sup>, Roberta Gaziano<sup>1</sup>, Silvia Bozza<sup>1</sup>, Giordano Rossi<sup>1</sup>, Claudia Montagnoli<sup>1</sup>,  
Katia Perruccio<sup>2</sup>, Mario Calvitti<sup>3</sup>, Lucia Pitzurra<sup>1</sup> and Luigina Romani<sup>1\*</sup>**

This difference between the AmB formulations can be explained by the type of TLR to which the different AmB presentations bind. D-AmB binds to TLR2, which induces a pro-inflammatory response, in contrast to L-AmB which induces anti-inflammatory effect after binding to TLR4 in PMNs

## Differences in Patterns of Infection and Inflammation for Corticosteroid Treatment and Chemotherapy in Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis

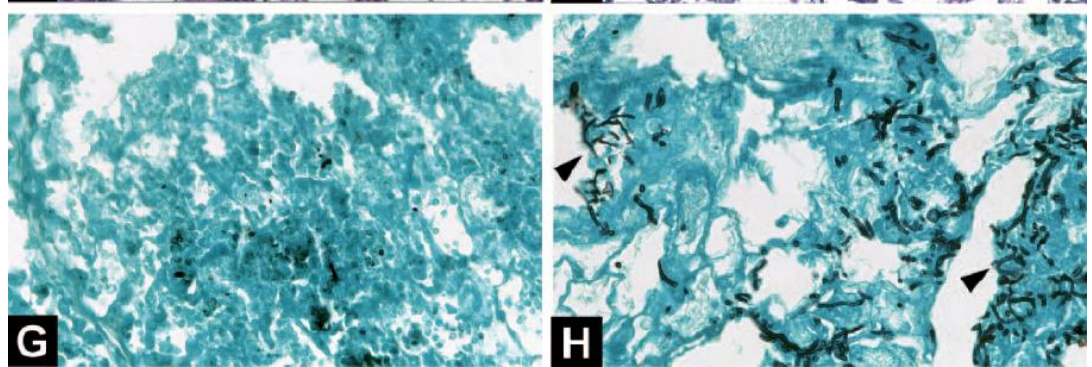
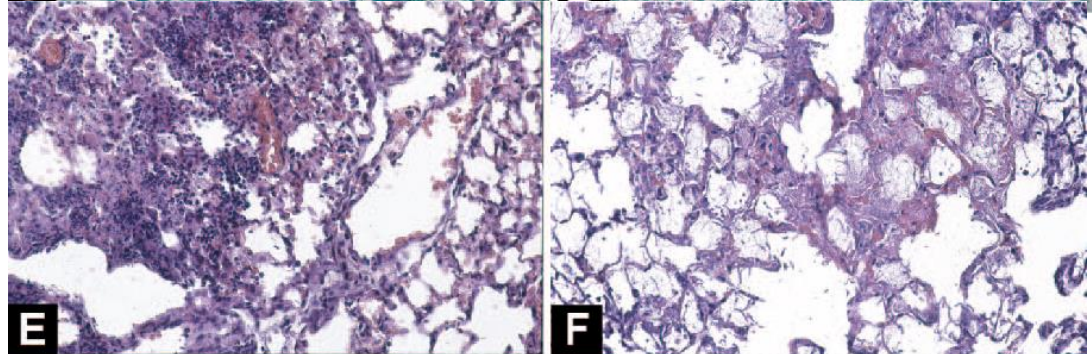
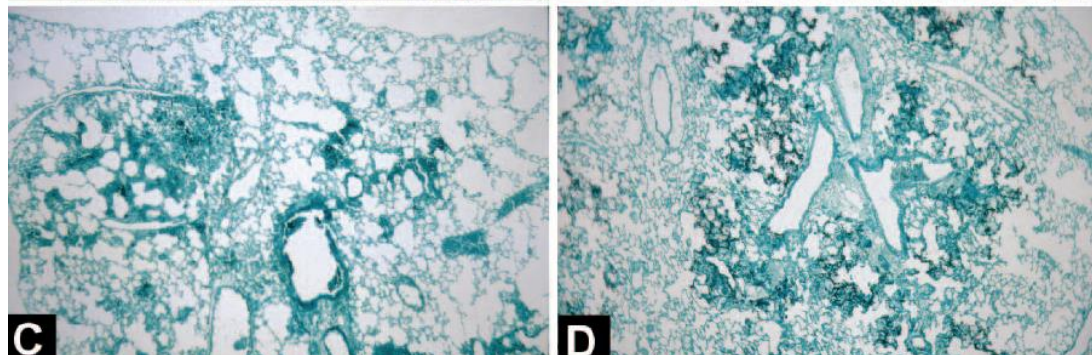
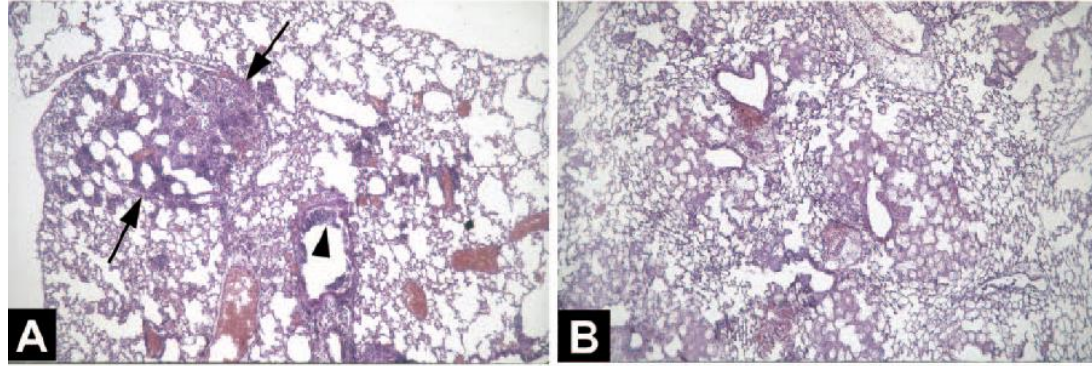
Viviane Balloy,<sup>1</sup> Michel Huerre,<sup>2</sup> Jean-Paul Latgé,<sup>3</sup> and Michel Chignard<sup>1\*</sup>

*Unité de Défense Innée et Inflammation, INSERM E336,<sup>1</sup> Unité de Recherche et d'Expertise Histotechnologie et Pathologie,<sup>2</sup> and Unité des Aspergillus,<sup>3</sup> Institut Pasteur, Paris, France*

***Aspergillus fumigatus* causes invasive pulmonary aspergillosis (IPA). This disease is one of the most life-threatening opportunistic infections in immunocompromised patients. The type of immunosuppressive regimen under which IPA occurs has rarely been investigated. In this study, we evaluated various parameters of the innate immune response during the progression of murine IPA induced by the intratracheal administration of *A. fumigatus* conidia as a function of two immunosuppressive treatments: a corticosteroid and a chemotherapeutic agent. We compared host responses various times after infection in terms of survival, pulmonary production of pro- and anti-inflammatory cytokines, cellular trafficking in the airways, lung injury, respiratory distress, and fungal development. We found that IPA pathogenesis involved predominantly fungal development in mice treated by chemotherapy and an adverse host response in mice treated with a corticosteroid. These previously unrecognized differences should be taken into account in evaluations of the pathogenesis of IPA in animal models.**

Η θεραπεία με AmB-D μείωσε τη θνητότητα σε ποντίκια υπό ΧΘΠ ( ουδετεροπενία) με IPA, αλλά τα ποντίκια υπό κορτικοστεροειδή είχαν θνητότητα 100% την ημέρα 8 από τη λοίμωξη είτε έλαβαν AmB ή μ'πνπ το έκδοχο.





Lung histological features of corticosteroid- and chemotherapy-treated mice infected with *A. fumigatus*

## NOTES

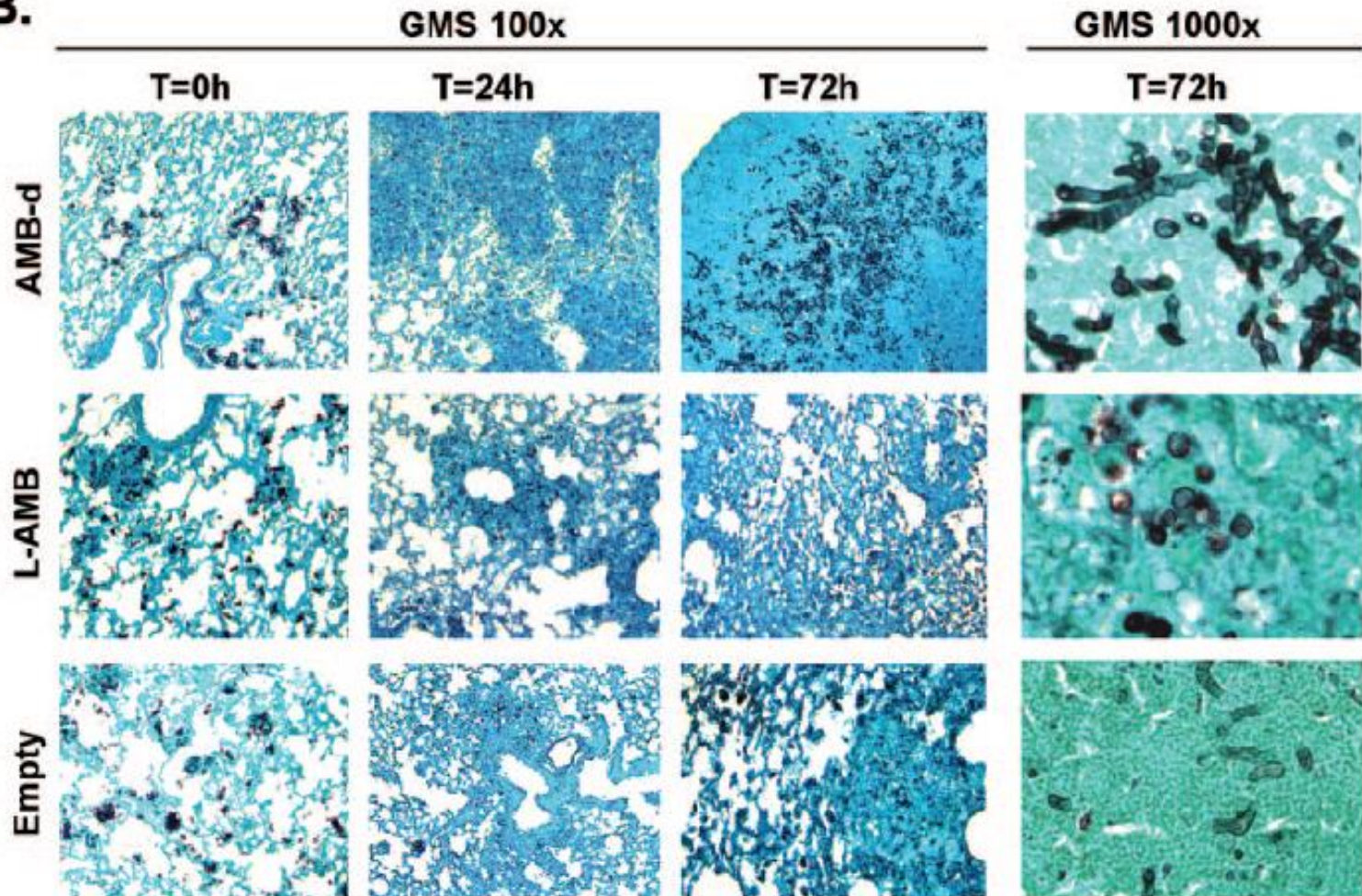
### Pretreatment with Empty Liposomes Attenuates the Immunopathology of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Corticosteroid-Immunosuppressed Mice<sup>∇</sup>

Russell E. Lewis,<sup>1,2\*</sup> Georgios Chamilos,<sup>1</sup> Randall A. Prince,<sup>1,2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1,2</sup>

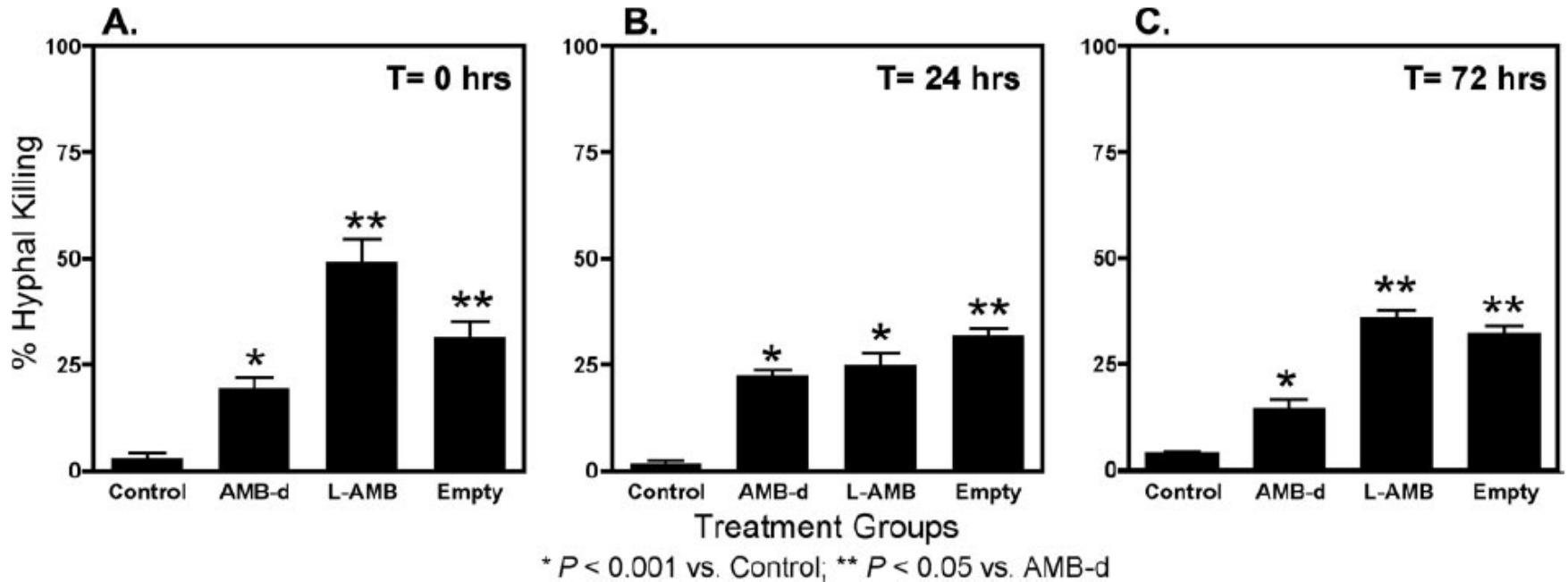
**In a nonneutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis, pretreatment with empty liposomes (E-lipo) was nearly as effective as 10 mg/kg of body weight liposomal amphotericin B and superior to 1 mg/kg amphotericin B deoxycholate. The beneficial immunomodulatory properties of E-lipo appear to compensate for their lack of direct antifungal activity.**

Pretreatment with L-AMB or empty liposomes, but not AMB-d is associated with enhanced fungal clearance, survival, and reduced lung injury in corticosteroid-immunosuppressed mice with IPA

**B.**



Ex vivo peripheral PMN killing activity against *A. fumigatus* hyphae is enhanced by AMB-d, L-AMB, and empty-liposome pretreatment



# Summary of immunomodulatory effects of antifungal drugs – polyenes AmB-D

Drug, immune function	Nature of interaction	Experimental system(s)
AmB-D Neutrophils and mononuclear cells	Production and release of inflammatory cytokines, prostaglandins, NO, and ROIs	In vitro
	Additive activity against <i>Aspergillus fumigatus</i> conidia (macrophages) and hyphae (neutrophils)	In vitro
Neutrophils	Increase in TLR2 expression	In vitro
B and T lymphocytes	AmB is mitogenic for lymphocytes but suppresses lymphocyte proliferation indirectly through its effects on arachidonic acid and H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> metabolism in mononuclear cells	In vitro
T helper cells	Polarization towards Th1 immunity and resistance to fungal infection	Murine model of candidiasis

# Summary of immunomodulatory effects of antifungal drugs – polyenes AmB lipid formulations- ABCD, L-AmB

Drug, immune function	Nature of interaction	Experimental system(s)
ABCD Neutrophils and mononuclear cells	Up-regulation of inflammatory cytokine genes	In vitro
	Additive activity against <i>A. fumigatus conidia</i> (macrophages) and hyphae (neutrophils)	In vitro
L-AmB Neutrophils and mononuclear cells	Down-regulation of inflammatory cytokine genes	In vitro
Neutrophils	Additive activity against <i>A. fumigatus hyphae</i>	In vitro
Anti-hsp90 antibodies	Synergistic activity against <i>Candida species</i>	In vitro, murine model of candidiasis, and a RCT
ABL Neutrophils and mononuclear cells	Down-regulation of inflammatory cytokine genes	In vitro

# ΑΖΟΛΕΣ: ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΚΗΤΩΝ

- Η ομάδα των αζολών έχει την μικρότερη ανοτροποποιητική δραστικότητα έναντι των λοιπών αντιμυκητιασικών.
- Παρ'όλα αυτά έχουν συνεργική δράση με “immune-effector” κύτταρα και κυταροκίνες έναντι μυκήτων.
- Η φλουконаζόλη και η βορικοναζόλη δείχνουν συνέργεια με φαγοκύτταρα έναντι *C. albicans*, και αυτή η συνέργεια ενισχύεται περαιτέρω με GMCSF, GCSF, or IFN- $\gamma$  [ Baltch AL, AAC 2001]. Although intrinsically fungistatic, azoles enhance the in vitro fungicidal activity of monocytes, macrophages, and neutrophils against *C.albicans* [Vora S, AAC 1998, Brummer E, Mycopathologia 1996].
- Υποανασταλτικές συγκεντρώσεις fluconazole επίσης επάγουν τη φαγοκυττάρωση από *Cryptococcus neoformans*, μία δράση σημαντική για το ΚΝΣ, όπου επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις < MIC [Nosanchuk JD, et al AAC 1999].

# ΑΖΟΛΕΣ: ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΚΗΤΩΝ

- Οι μηχανισμοί αλληλ/σεων αζολών με φαγοκύτταρα είναι μερικώς κατανοητοί, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση της εργοστερόλης καθιστά τα μυκητιασικά κύτταρα πιο ευαίσθητα σε καταστροφή από φαγοκύτταρα με οξειδωτικούς και μη οξειδωτικούς μηχανισμούς.
- Ένας ευαίσθητος σε superoxide φαινότυπος έχει ανευρεθεί σε *C. albicans* υπό αζόλη και σε C-14a demethylase–deficient mutant [Shimokawa O, et al Antimicrob Agents Chemother 1992].
- Επιπλέον, οι αζόλες αυξάνουν την έκθεση των μυκήτων σε νιτρικό οξύ, παραγόμενο από διεγερμένα με IFN-γ μακροφάγα [Romani L, et al J Immunol 1994]
- Επίσης οι αζόλες αναστέλλουν την μετατροπή *Candida species* από κονίδια σε υφές, διευκολύνοντας την κάθαρση από τα φαγοκύτταρα [Ha KC, et al Antimicrob Agents Chemother 1999].



# ΑΖΟΛΕΣ: ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΚΗΤΩΝ

- Πρόσφατα περιεγράφησαν πιο άμεσες επιδράσεις στο ανοσοποιητικό.
- Η βορικοναζόλη φάνηκε να επάγει την έκφραση των TLR2, την δράση του πυρηνικού παράγοντα κΒ και του TNF-α σε ανθρώπινα μονοκύτταρα [Simitsopoulou M, et al 2007].
- Η φλουκοναζόλη επάγει Th1 απάντηση σε ποντίκια με διηθητική και βλεννογονική καντιντίαση [Cenci E, J Infect Dis 1997].
- Αντίστροφα, στροφή της κυτταρικής ανοσίας σε Th1 με χορήγηση IL-12 διευκολύνει τη δράση της φλουκοναζόλης έναντι *C.albicans* [Mencacci A, et al. J Infect Dis 2000] και *C. neoformans* [Clemons KV, et al Antimicrob Agents Chemother 1994 ].

# Summary of immunomodulatory effects of antifungal drugs – azoles

Drug, immune function	Nature of interaction	Experimental system(s)
Azoles Neutrophils and mononuclear cells	Synergistic activity of azoles, cytokines, and immune-effector cells against <i>Candida albicans</i>	In vitro
	Fungal sensitization to ROI by accumulated 14a methyl sterols.	In vitro
	Inhibition of NO degradation by fungal flavohemoglobin renders fungi susceptible to damage by immune-effector cells	In vitro
Monocytes	Increase in TLR2 expression	In vitro
T helper cells	Polarization towards Th1 immunity and resistance to fungal infection	Murine model of candidiasis
IL-12	Induction of Th1 response facilitates activity of fluconazole against <i>C. albicans</i> and <i>Cryptococcus neoformans</i>	Neutropenic mice with disseminated candidiasis

# ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ: β-GLUCAN UNMASKING ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΜΥΚΗΤΟΚΤΟΝΟ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

- Λόγω μυκητοστατικής δράσης των εχिनοκανδινών έναντι υφομυκήτων, η αποτελεσματικότητά τους ως θεραπεία και προφύλαξη σε ασπεργίλλωση είναι ενδεικτική μιας έμμεσης δράσης *in vivo*.
- Σχετικά πρόσφατα, διαπιστώθηκαν οι ανοσοδιεγερτικές δράσεις της ομάδας. Προηγηθείσα έκθεση μονοκυττάρων και μακροφάγων, αλλά όχι ουδετεροφίλων, σε εχινοκανδίνη, είχε ως αποτέλεσμα επίταση της *in vitro* αναστολής *A. fumigatus* [Chiller T, et al *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001, Choi JH, et al. *Microbes Infect* 2004].
- Η μυκητοστατική δράση μονοκυττάρων με έκθεση σε caspofungin ήταν σημαντικότερη από ότι με caspofungin ή μονοκύτταρα χωρίς έκθεση [Chiller T, et al *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001].

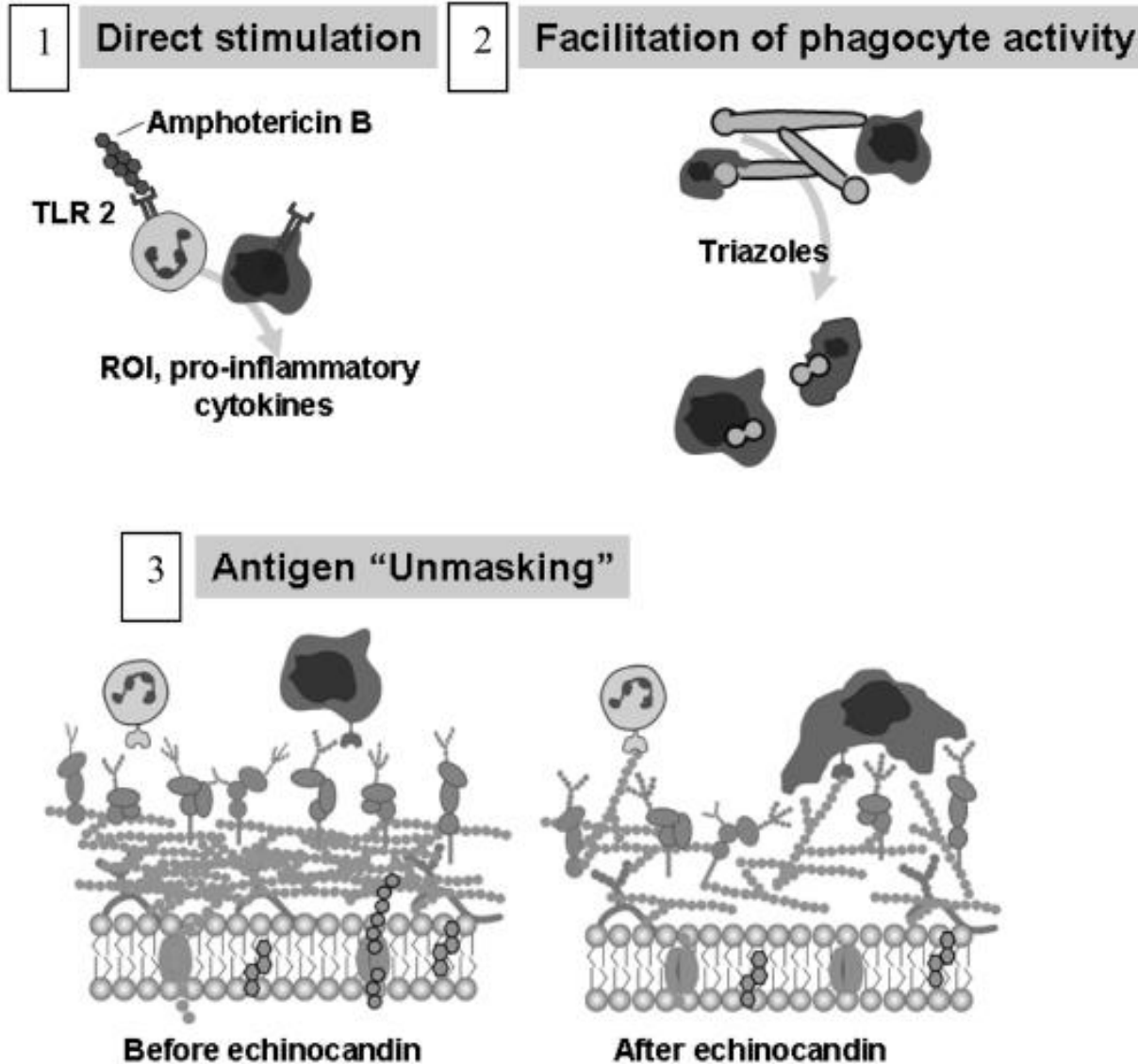
# ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ: β-GLUCAN UNMASKING ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΜΥΚΗΤΟΚΤΟΝΟ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ

- Η β-γλουκάνη, κύριο συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος *Candida* και *Aspergillus species*, αναγνωρίζεται από την dectin-1 και τα κυψελιδικά μακροφάγα ( AMs), ουδετερόφιλα και δενδριτικά κύτταρα [Taylor PR, et al Nat Immunol 2007; 8:31–8].
- Όμως, υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι επίτοποι της β-glucan καλύπτονται από άλλα στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος, καθιστώντας την αόρατη στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος [Wheeler RT, et al PLoS Pathog 2006; 2:e35].
- Έκθεση *C. albicans* σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις caspofungin έχει ως συνέπεια το unmasking της β-glucan, με αποτέλεσμα την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- από μακροφάγα [Lamaris GA, et al. J Infect Dis].

# Summary of immunomodulatory effects of antifungal drugs – Echinocandins

Drug, immune function	Nature of interaction	Experimental system(s)
Echinocandins Neutrophils	Unmasking of b-glucan facilitates fungal damage by neutrophils and antibodies	In vitro
Monocytes and macrophages	Preexposure to echinocandins enhances the activity of these cells against <i>A. fumigatus</i>	In vitro

# Interaction of antifungals with the host's immune system



# Caspofungin-Mediated $\beta$ -Glucan Unmasking and Enhancement of Human Polymorphonuclear Neutrophil Activity against *Aspergillus* and Non-*Aspergillus* Hyphae

Gregory A. Lamaris,<sup>1</sup> Russell E. Lewis,<sup>1,3</sup> Georgios Chamilos,<sup>1</sup> Gregory S. May,<sup>2</sup> Amar Safdar,<sup>1</sup> Thomas J. Walsh,<sup>4</sup> Issam I. Raad,<sup>1</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1,3</sup>



ELSEVIER

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

39 (2001) 99–103

Mycology

DIAGNOSTIC  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS  
DISEASE

[www.elsevier.com/locate/diagmicrobio](http://www.elsevier.com/locate/diagmicrobio)

The interaction of human monocytes, monocyte-derived macrophages, and polymorphonuclear neutrophils with caspofungin (MK-0991), an echinocandin, for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*

Tom Chiller,<sup>a,b,c,\*</sup> Kouros Farrokhshad,<sup>a,b</sup> Elmer Brummer,<sup>a,b,c</sup> David A. Stevens<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, CA

<sup>b</sup>California Institute for Medical Research, San Jose, CA

<sup>c</sup>Stanford University School of Medicine, Stanford, CA



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Microbes and Infection 6 (2004) 383–389

---

---

Microbes and  
Infection

---

---

[www.elsevier.com/locate/micinf](http://www.elsevier.com/locate/micinf)

Original article

# Combined action of micafungin, a new echinocandin, and human phagocytes for antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*

Jung-Hyun Choi<sup>a,b,c,1</sup>, Elmer Brummer<sup>a,b,c</sup>, David A. Stevens<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Santa Clara Valley Medical Center, 751 S Bascom Avenue, San Jose CA 95128-2699, USA

<sup>b</sup> California Institute for Medical Research, 2260 Clove Drive, San Jose, CA, USA

<sup>c</sup> Stanford University School of Medicine, Stanford CA 94305, USA

Received 28 November 2003; accepted 17 December 2003



## Efficacy of Caspofungin in Neutropenic and Corticosteroid- Immunosuppressed Murine Models of Invasive Pulmonary Mucormycosis<sup>∇</sup>

Russell E. Lewis,<sup>1,2\*</sup> Konstantinos Leventakos,<sup>2</sup> Guangling Liao,<sup>1</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1,2\*</sup>

