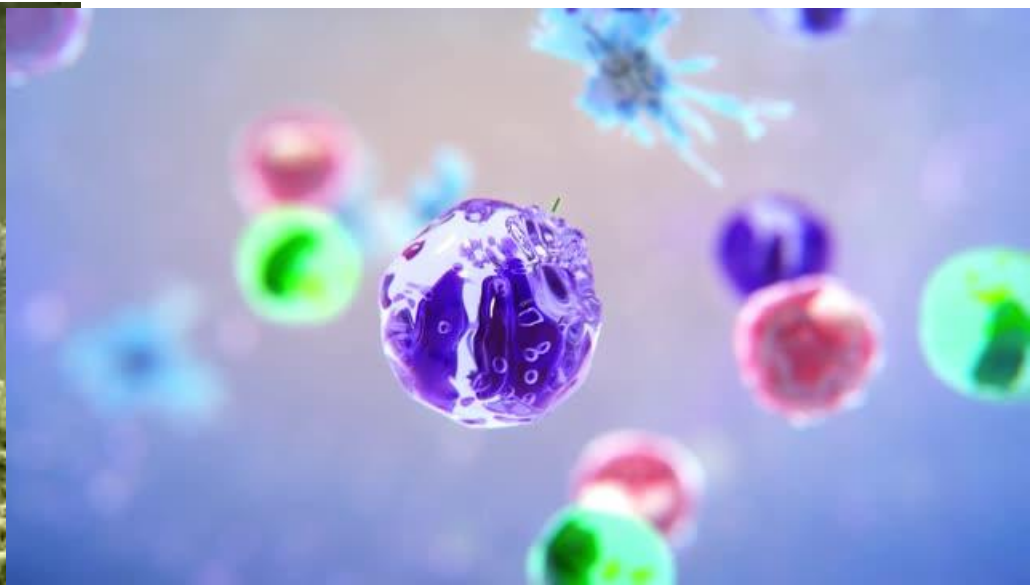
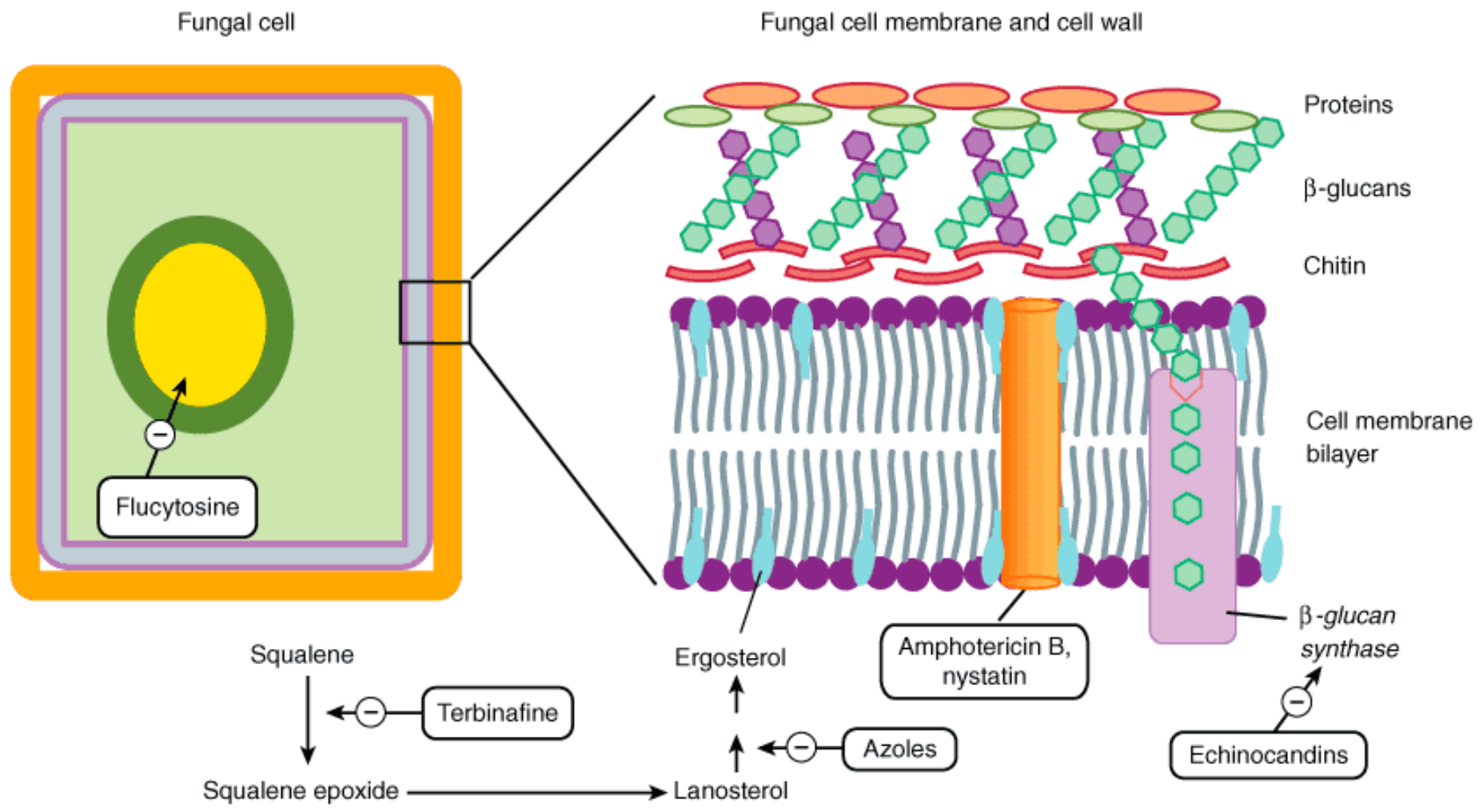


# Αντιμυκητιασικά και ανοσοτροποποίηση

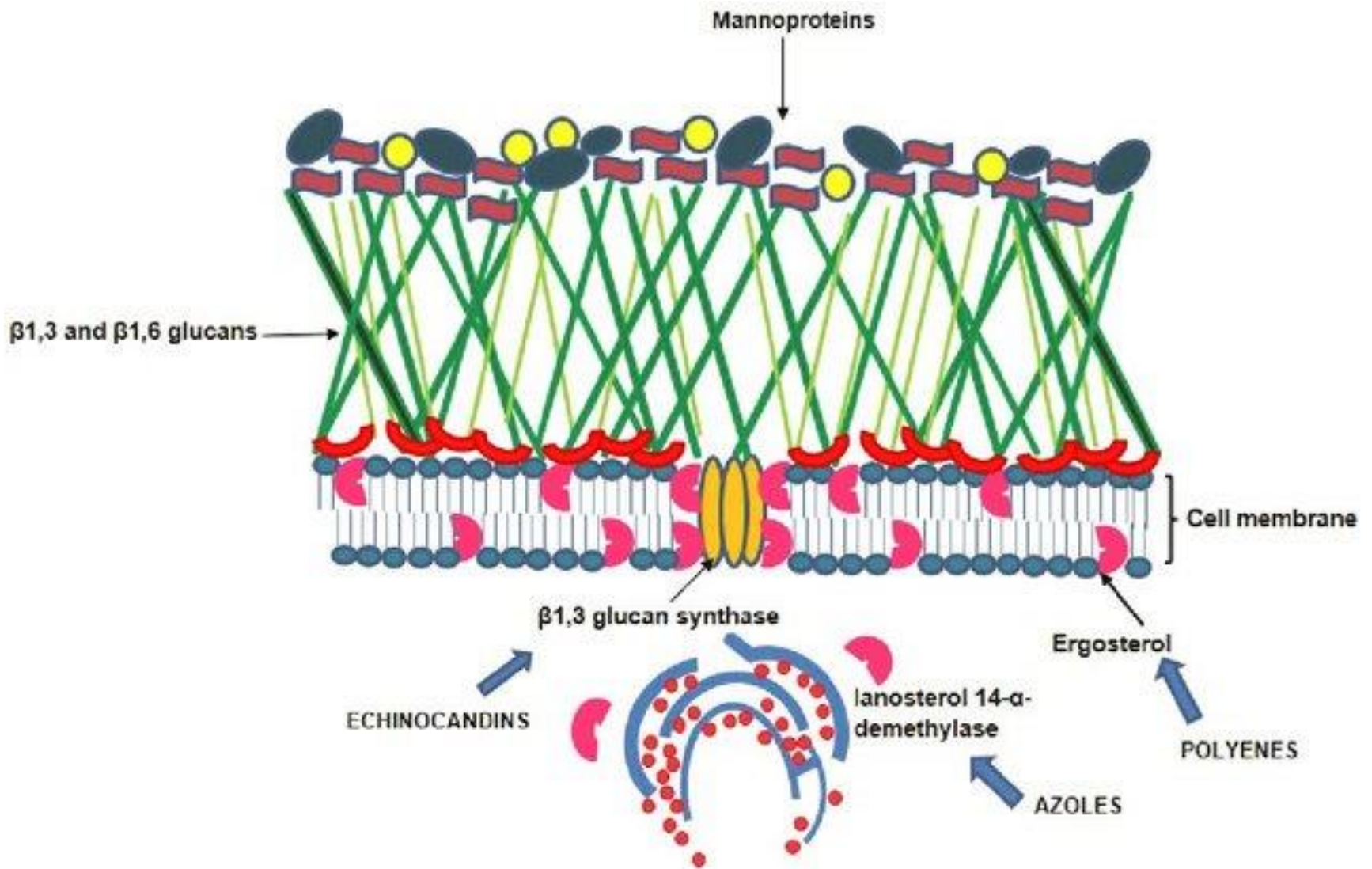
Σαμπατάκου Ελένη



# Τρόπος δράσης αντιμυκητιακών φαρμάκων



# Τρόπος δράσης αντιμυκητιακών φαρμάκων



# Μυκητιακές λοιμώξεις. Η σημασία της ανοσολογικής απόκρισης

- Η ανοσοανεπάρκεια που σχετίζεται με συστηματικές μυκητιάσεις (IFI) περιλαμβάνει σοβαρού βαθμού και μεγάλης διάρκειας ουδετεροπενία, αλλογενή μεταμόσχευση και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ( ειδικά σε ασθενείς με graft-versus-host disease) και HIV λοίμωξη
- Η έκβαση των IFI σε βαρεια ανοσοκατασταλμένους παραμένει κακή, παρά την διαθεσιμότητα νέων αντιμυκητιακών.
- Ως εκ τούτου, στοχεύοντας την ανοσολογική απόκριση με ανοσοθεραπεία, πέραν των κλασσικών αντιμυκητιακών, αποτελεί το πλέον αποτελεσματικό και σύγχρονο πεδίο έρευνας.

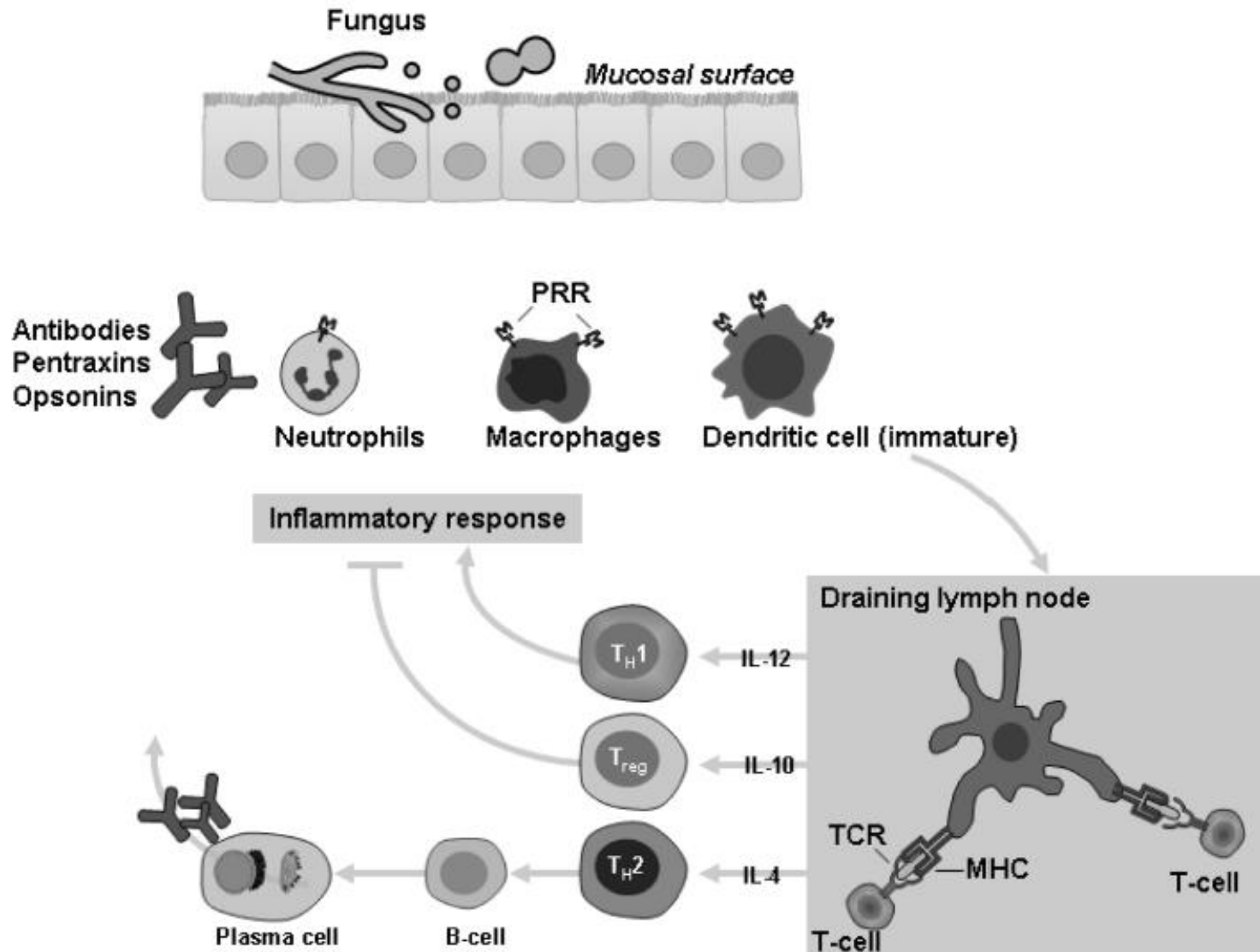
# Έμμεση δράση αντιμυκητιασικών

- Πέραν της *in vitro* μυκητοστατικής ή μυκητοκτόνου δράσης τους, τα αντιμυκητιακά επιδρούν *in vivo* στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Το είδος της ανοσοτροποποίησης ποικίλει και εξαρτάται από το αντιμυκητιακό, 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, φυσική ανοσία (innate immunity)

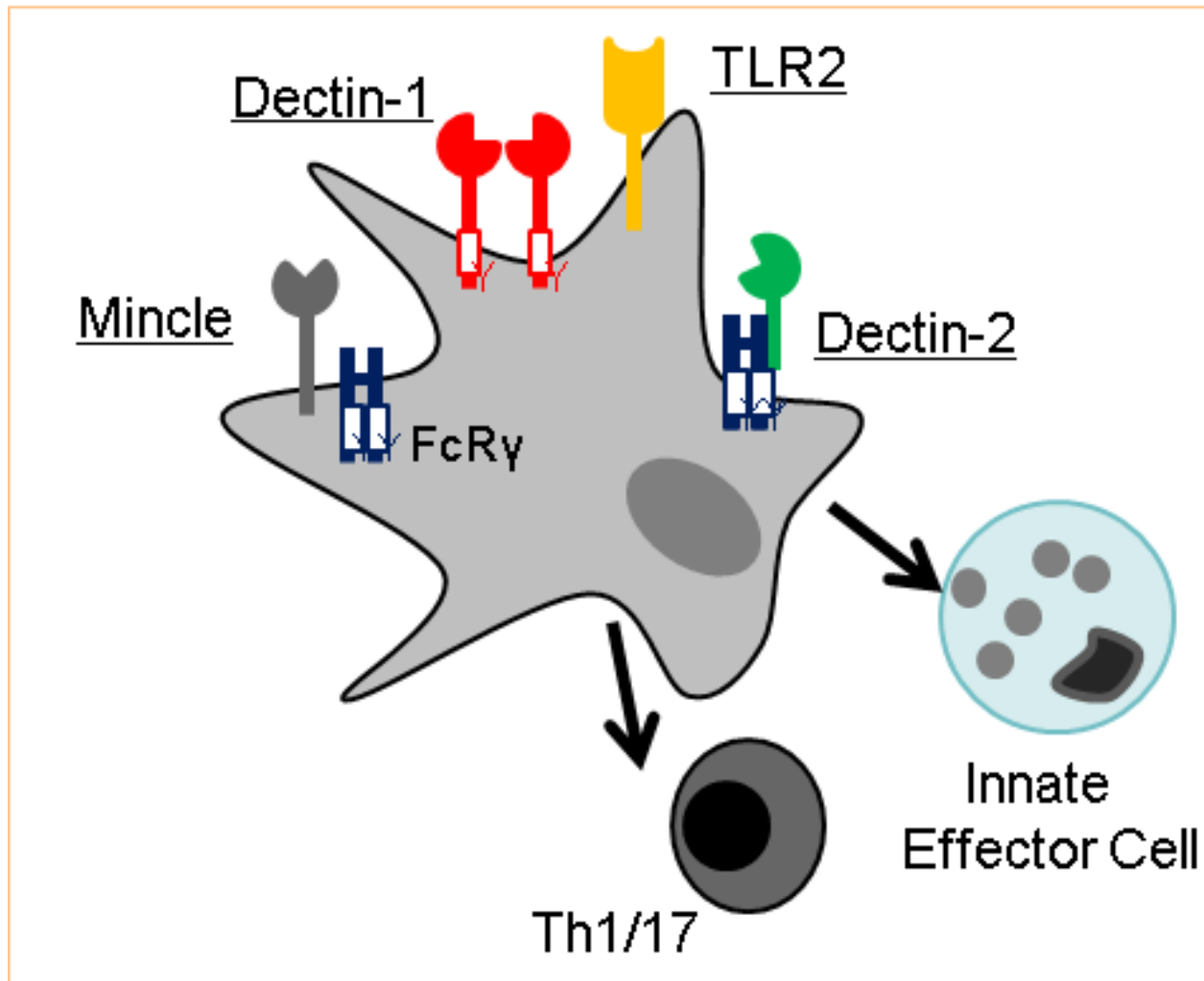
- Η πρώτη γραμμή φυσική ανοσία περιλαμβάνει φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα) και διαλυτούς παράγοντες (συμπλήρωμα, κολλεκτίνες και defensins)
- Η ανοσία αυτή είναι ικανή να αναγνωρίσει και να καταστρέψει ταχέως μύκητες μέσω υποδοχέων αναγνώρισης ( pattern recognition receptors-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

# Η ανοσιακή απάντηση σε διηθητική μυκητίαση



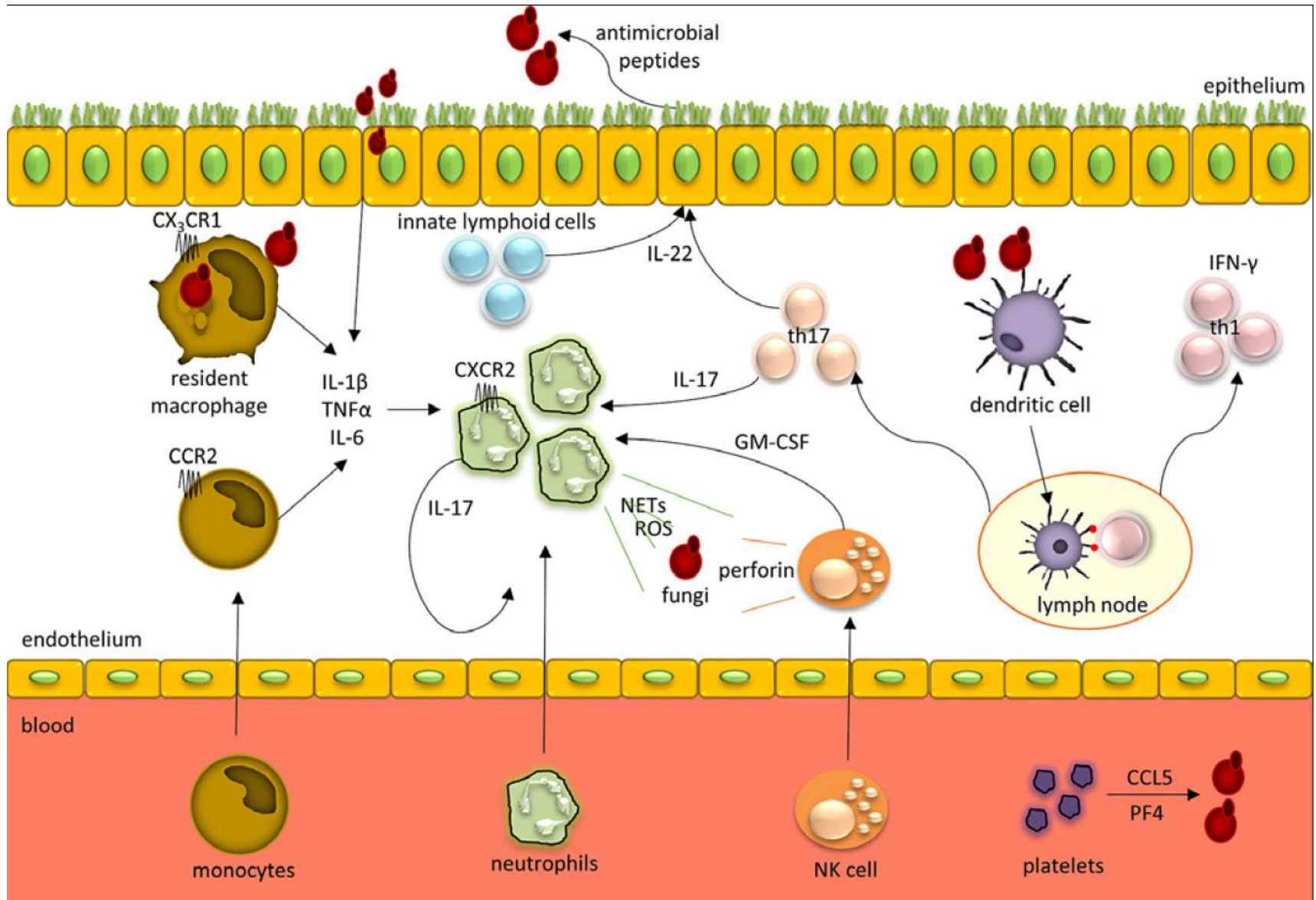


# The pattern recognition receptors implicated in the recognition and clearance of fungal pathogens





# Effector mechanisms against fungal pathogens



# Distinct alleles of mannose-binding lectin (MBL) and surfactant proteins A (SP-A) in patients with chronic cavitary pulmonary aspergillosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis

Mudit Vaid<sup>1</sup>, Savneet Kaur<sup>1</sup>, Helen Sambatakou<sup>2,a</sup>, Taruna Madan<sup>1</sup>, David W. Denning<sup>2,\*</sup> and P. Usha Sarma<sup>1,b</sup>

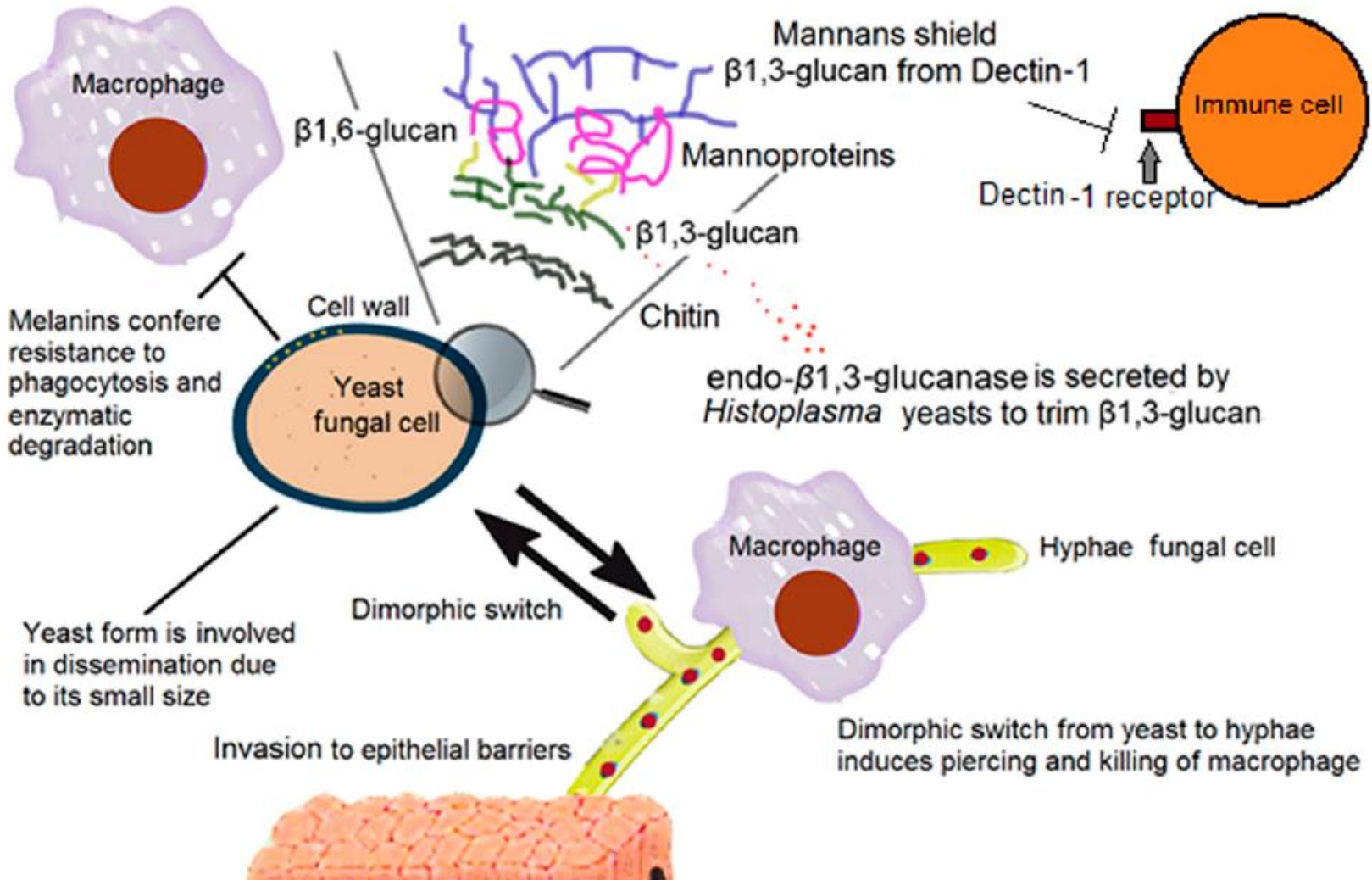
**Conclusions:** Distinct alleles, genotypes and genotype combinations of *SP-A2* and *MBL* may contribute to differential susceptibility of the host to CCPA or ABPA.

## Cytokine profiling of pulmonary aspergillosis

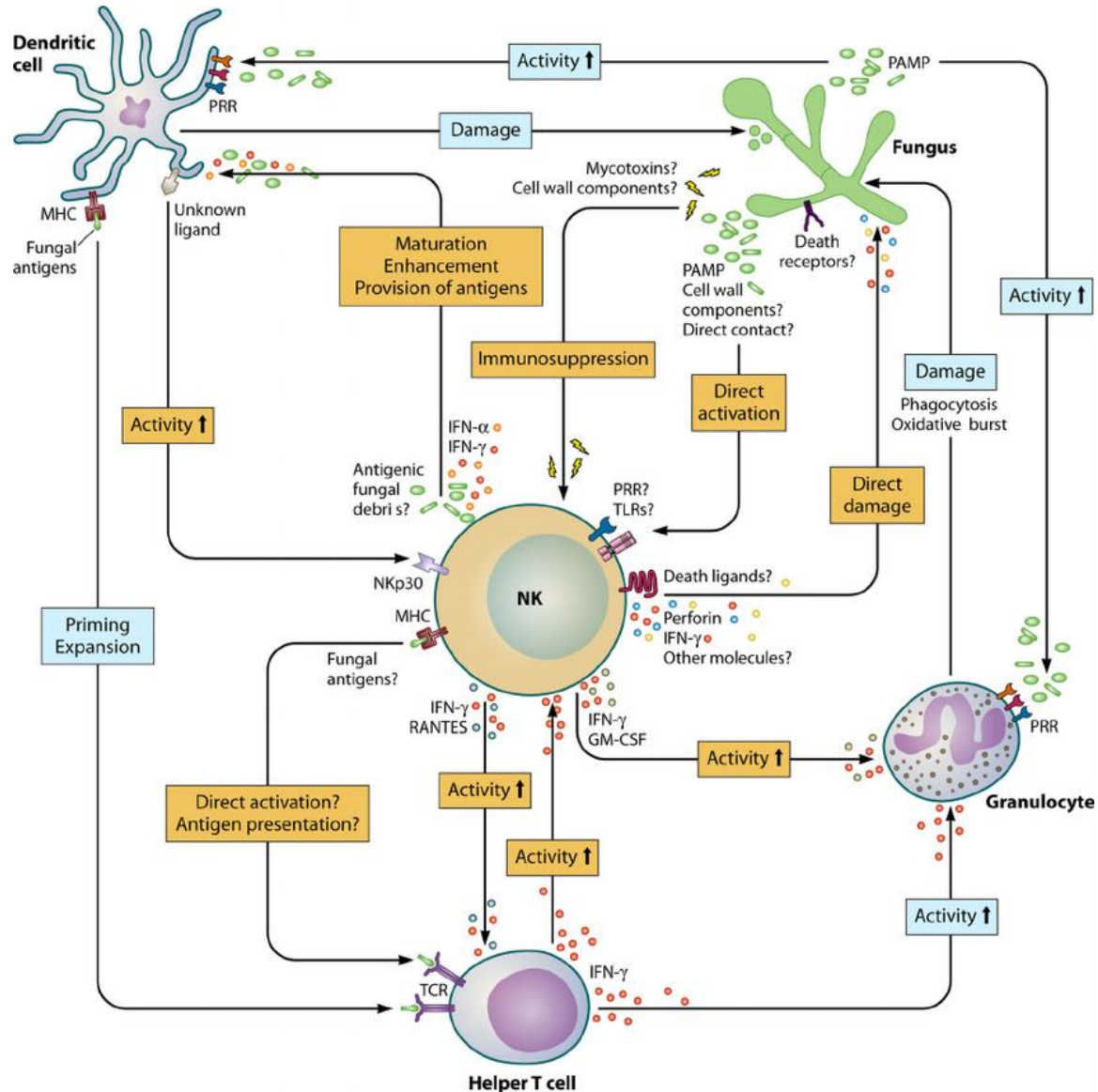
**H. Sambatakou,\*†§ V. Pravica,‡ I. V. Hutchinson‡ & D. W. Denning\***

2006 Blackwell Publishing Ltd, *International Journal of Immunogenetics* **33**, 297–302

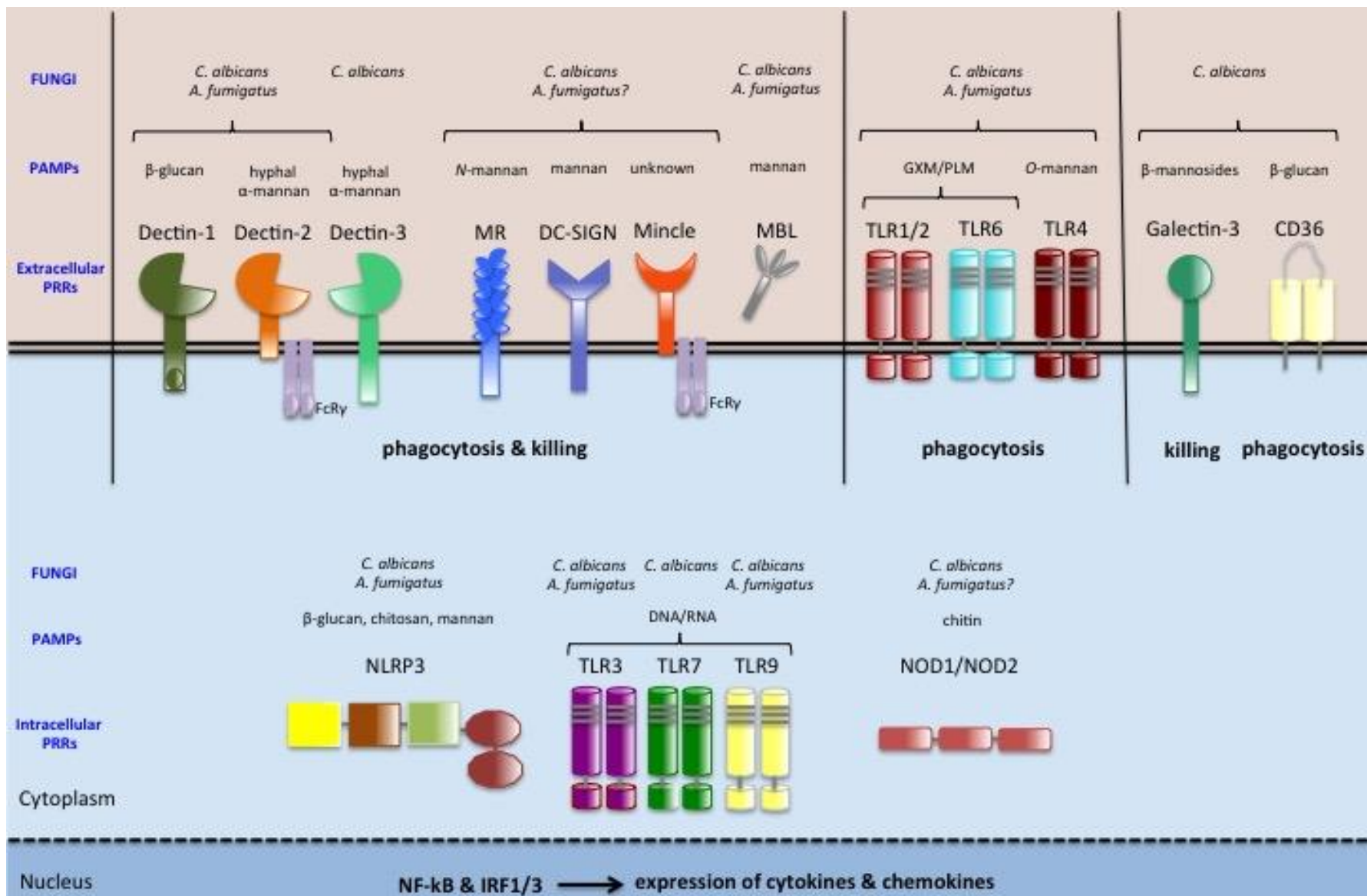
# Fungi: Other mechanisms for evading the host's immune response.



# 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> | β 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><br><i>A. fumigatus</i>                                 | Phospholipomannan<br>Unknown        | TLR2                   |  |
| <i>C. albicans</i><br><i>A. fumigatus</i>                                 | Mannan (O-linked)<br>Unknown        | TLR4                   |  |
| <i>C. albicans</i>  | Unknown                             | TLR9                   |  |
| <i>A. fumigatus</i>   | Unknown                             | CD14                   | Coreceptor with TLR2   |
| <i>C. albicans</i><br><i>A. fumigatus</i>                                 | Unknown<br>Galactomannan            | DC-SIGN                |  |
| <i>C. albicans</i>  | β1,2 oligomannan                    | Galectin-3 (with TLR2) |  |
| <i>A. fumigatus</i>   | Galactomannan                       | Pentraxin 3            |  |
| <i>C. albicans</i>  | Unknown                             | Mannan-binding lectin  |  |
| <i>C. albicans</i><br><i>P. jirovecii</i>                                 | Mannan (N-linked)<br>Glycoprotein A | Mannose receptor       |  |

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

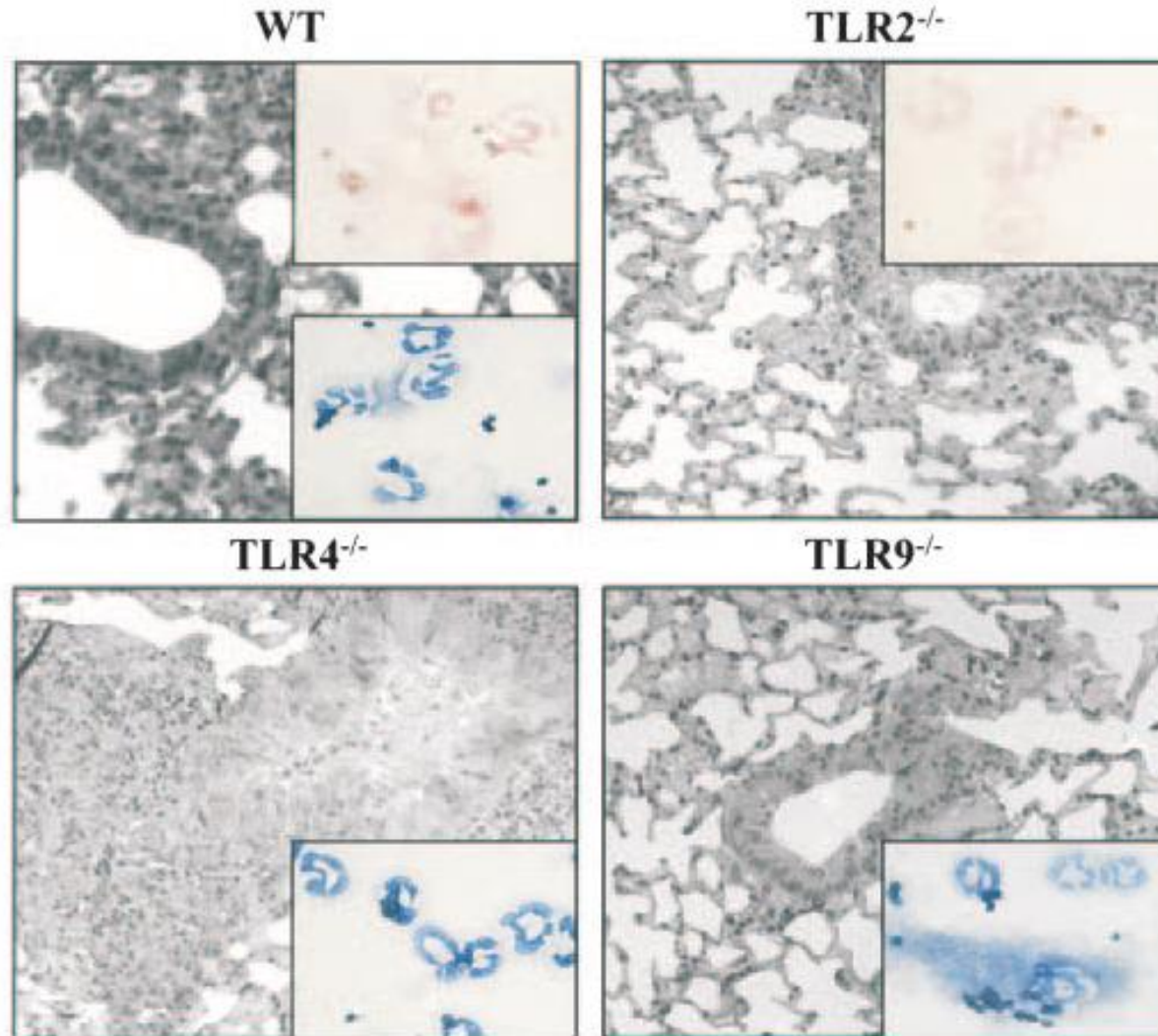
**Silvia Bellocchio,\* Silvia Moretti,\* Katia Perruccio,\* Francesca Fallarino,\* Silvia Bozza,\*  
Claudia Montagnoli,\* Paolo Mosci,\* Grayson B. Lipford,<sup>†</sup> Lucia Pitzurra,\* and  
Luigina Romani<sup>2\*</sup>**

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.

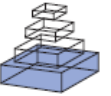


# Mice were treated with cyclophosphamide and injected with *Aspergillus* conidia intranasally

H&E-stained sections were prepared from lungs of infected mice at 4 days postinfection



**AMB: A PROINFLAMMATORY DRUG**



# 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>*

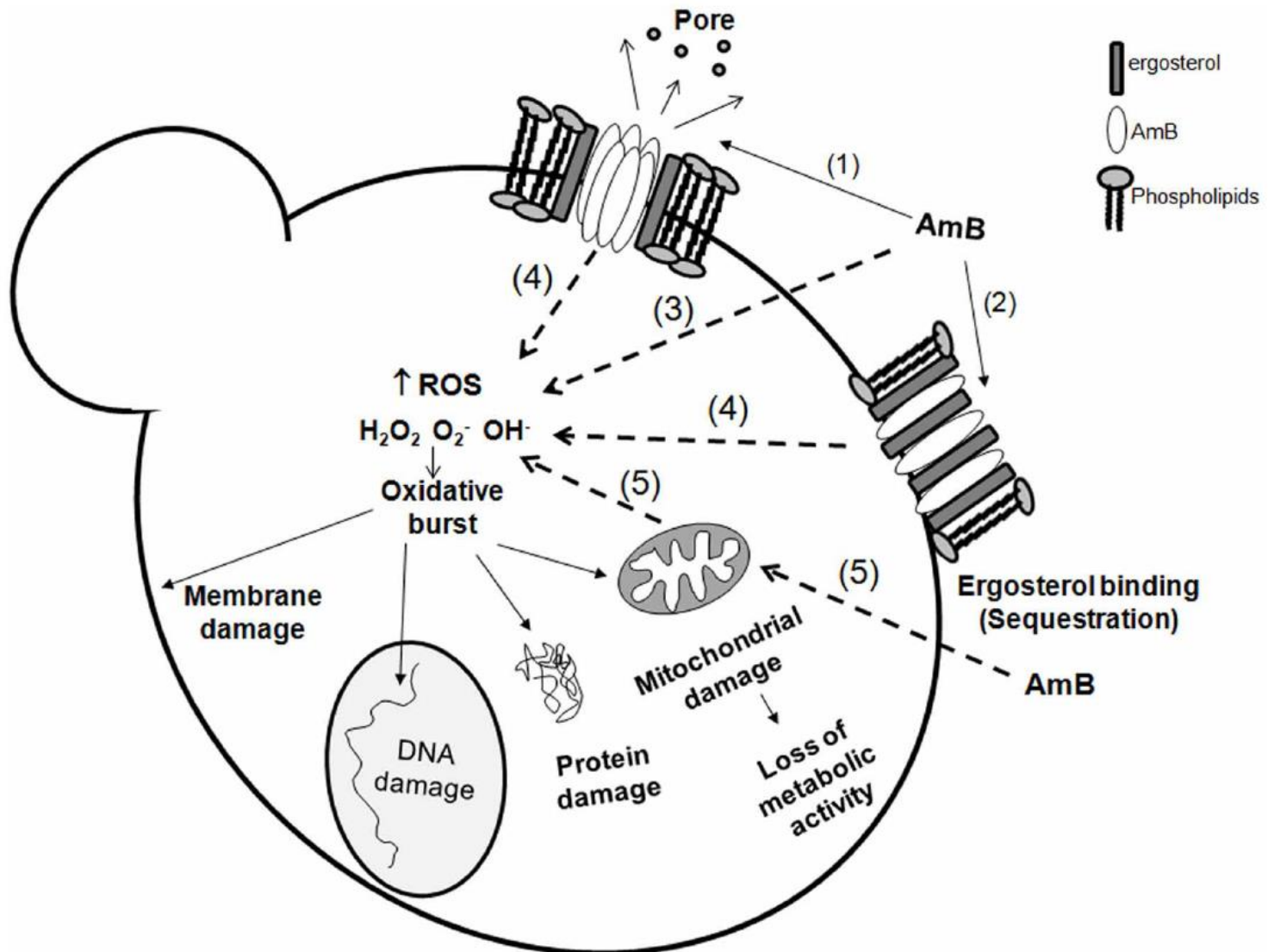
# AmB – Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες

- Πέραν της απευθείας δράσης στα μυκητιακά 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 πολυμορφοπύρηνα (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).

# Αμφοτερικίνη Β – Μηχανισμοί δράσης



# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ *IN VITRO* ΚΑΙ *IN VIVO*

## AmB (I)

- 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 (Intercellular Adhesion Molecule 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; Simitopoulou and Roilides, 2005; Simitopoulou et al., 2005*



# ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ *IN VITRO* ΚΑΙ *IN VIVO* AmB (II)

- Επιπλέον, επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην αγγειογένεση (*Lin et al., 2009*).
- Το AmB επίσης επάγει την συσσώρευση νιτρικού οξέος ή μονοξειδίου του αζώτου (NO) (*Mozaffarian et al., 1997*) και ελευθέρων ριζών O<sup>2</sup>- 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 (*Suschek 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-γ και διαφόρων δόσεων AmB. Το AmB προήγαγε παραγωγή NO, TNF-α και IL-1, με αποτέλεσμα αυξημένη αντικρυπτοκοκκική δραστικότητα 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 χορήγηση 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 AMB μόνη 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.**

## AmB: 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-α σε ποντίκια (*Louie et al., 1995*).
- Όμως, με βάση την ανοσοτροποποιητική δράση του AmB μπορεί 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?**



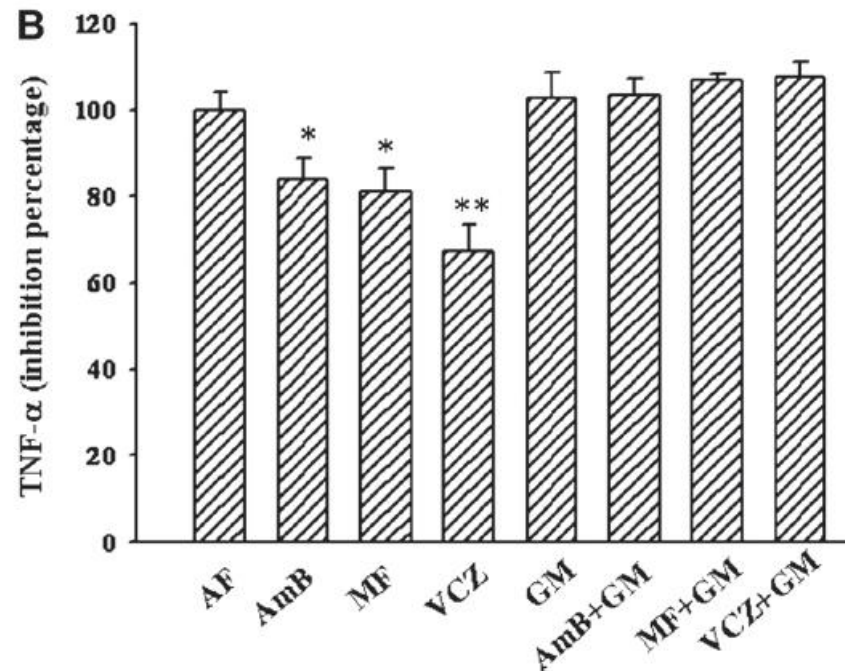
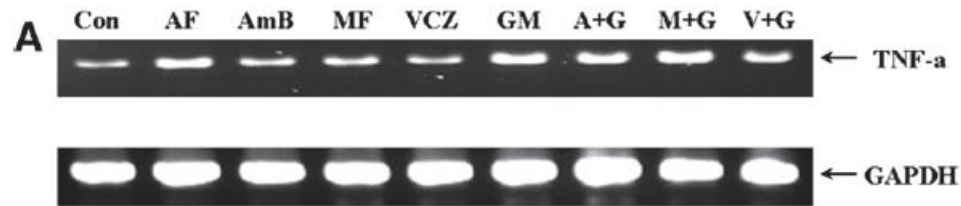
## **Immunomodulatory effects of antifungal agents on the response of human monocytic cells to *Aspergillus fumigatus* conidia**

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.

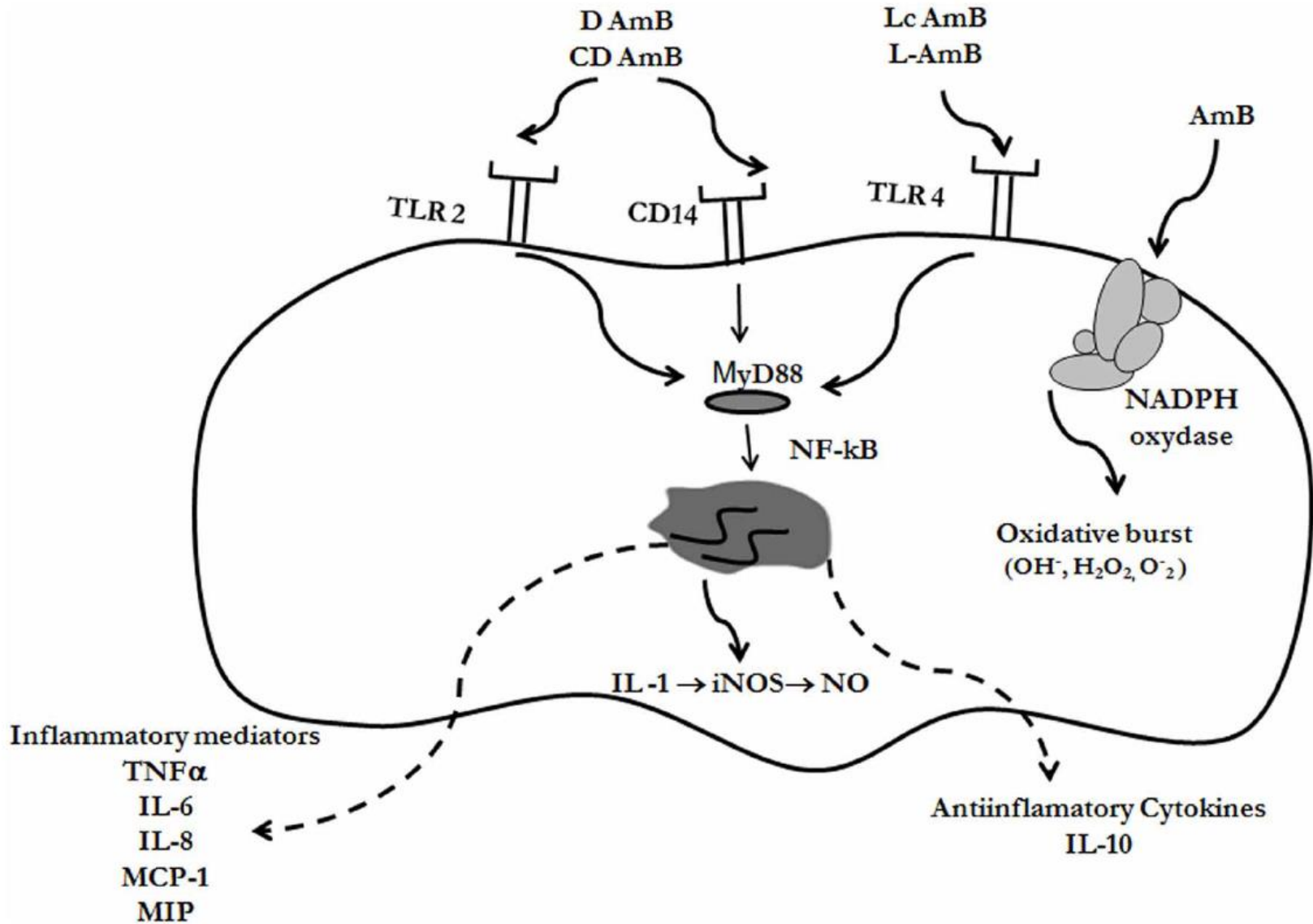
# Effects of antifungal drugs on TNF- $\alpha$ mRNA expression (A) and TNF- $\alpha$ production (B) in THP-1 cells.

*Choi et al., 2010*



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

# Ανοσοτροποποίηση σε διαφορετικές μορφές AmB



## **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

# Η προφλεγματώδης δράση της AmB-D μπορεί να μην είναι πάντα ευεργετική, τουλάχιστον σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς

## 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>

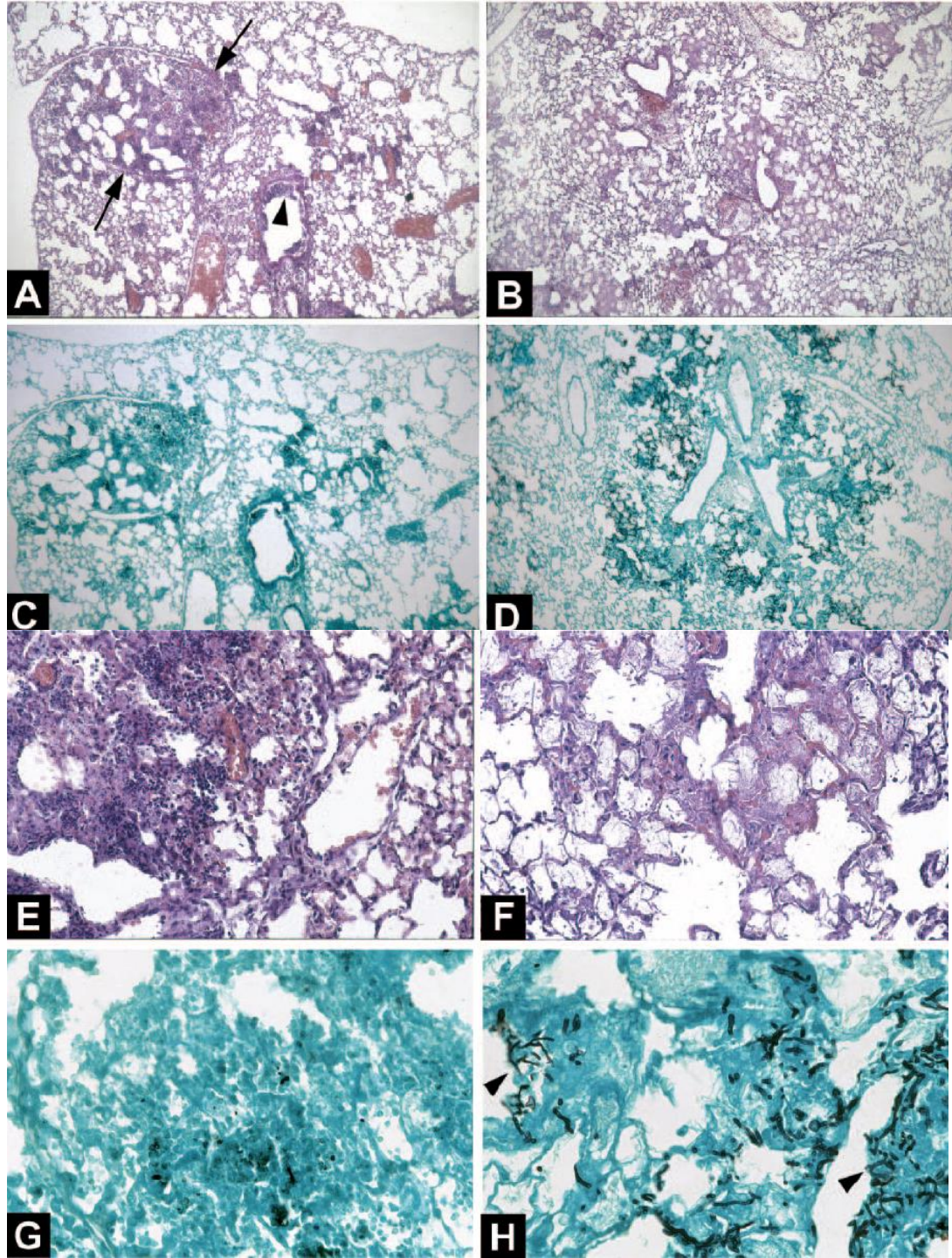
*Unité de Défense Innée et Inflammation, INSERM E336,<sup>1</sup> Unité de Recherche et d'Expertise Histotechnologie et Pathologie,<sup>2</sup> and Unité des Aspergillus,<sup>3</sup> Institut Pasteur, Paris, France*

*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 το έκδοχο.



AmB fails to attenuate and may even promote tissue damage from excessive inflammation.



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

**LIPID FORMULATIONS OF AMB:  
IMMUNOMODULATION BY THE LIPID  
CARRIER**

## NOTES

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

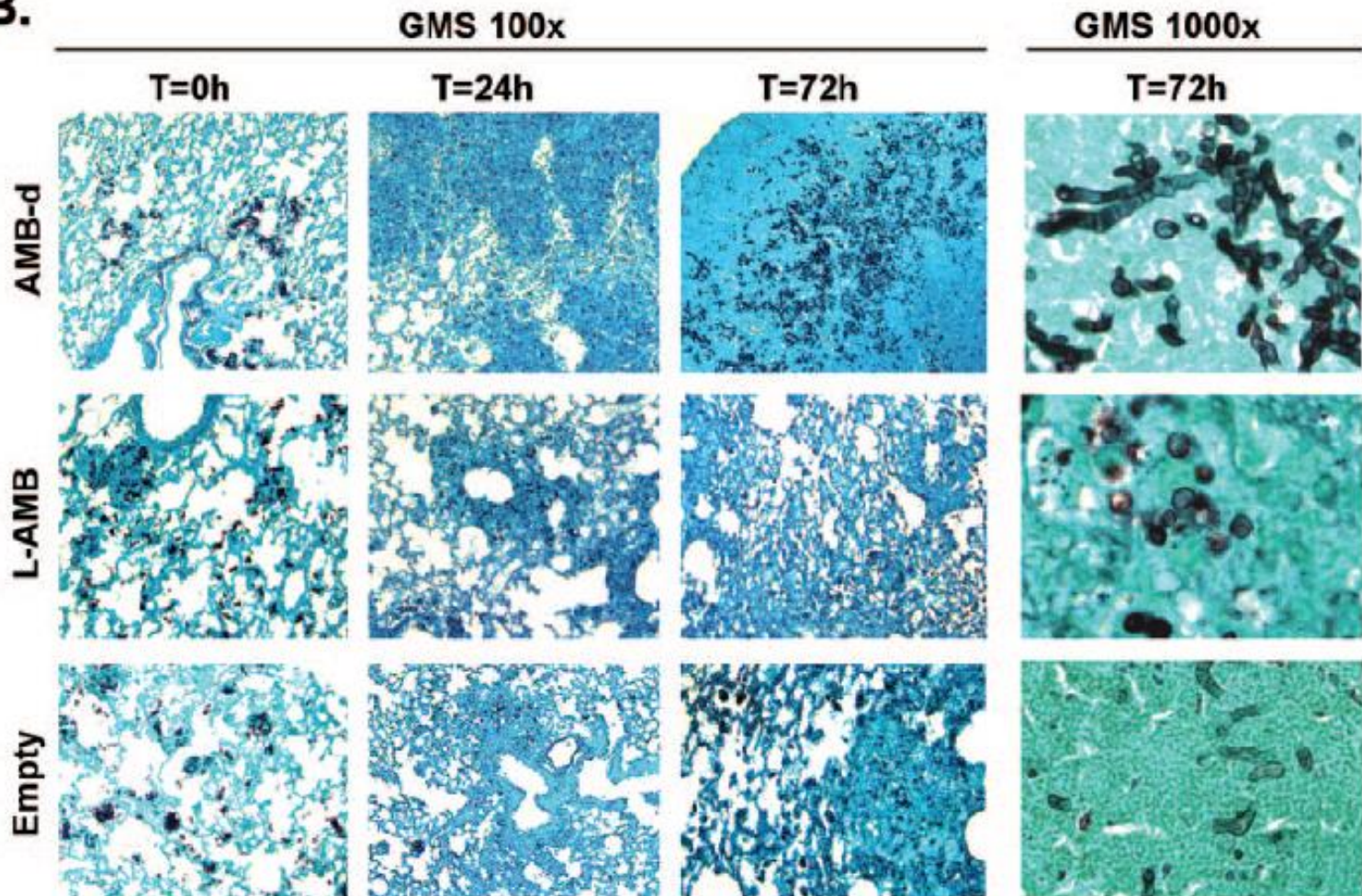
Russell E. Lewis,<sup>1,2\*</sup> Georgios Chamilos,<sup>1</sup> Randall A. Prince,<sup>1,2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1,2</sup>

**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.**

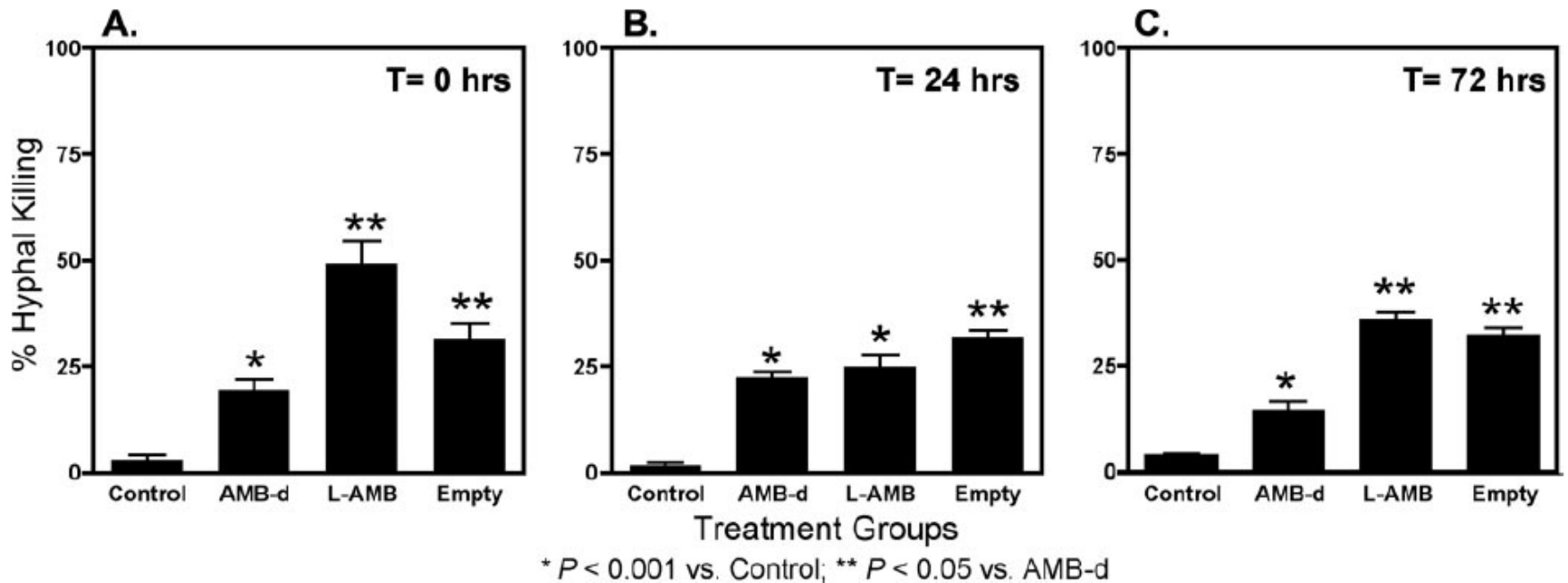


Pretreatment with L-AMB or empty liposomes, but not AMB-d is associated with enhanced fungal clearance, survival, and reduced lung injury in corticosteroid-immunosuppressed mice with IPA

**B.**



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



Shown are baseline data (A) and data obtained 24 h (B) and 72 h (C)

# Σύνοψη των ανοσοτροποποιητικών δράσεων αντιμυκητιακών – polyenes AmB-D

| Drug, immune function                      | Nature of interaction   | Experimental system(s)      |
|--|---|-----------------------------|
| AmB-D<br>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<br>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<br>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<br>Neutrophils and mononuclear cells   | Down-regulation of inflammatory cytokine genes   | In vitro   |

# ΑΖΟΛΕΣ: ΣΥΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΥΚΗΤΩΝ(I)

- Η ομάδα των αζολών έχει την μικρότερη ανοσοτροποποιητική δραστηριότητα 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 GM-CSF, G-CSF, 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 (II)

- Οι μηχανισμοί αλληλ/σεων αζολών με φαγοκύτταρα είναι μερικώς κατανοητοί, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η μείωση της εργοστερόλης καθιστά τα μυκητιακά κύτταρα πιο ευαίσθητα σε καταστροφή από φαγοκύτταρα με οξειδωτικούς και μη οξειδωτικούς μηχανισμούς.
- Ένας ευαίσθητος σε υπεροξειδίο 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 (III)

- Πρόσφατα περιεγράφησαν πιο άμεσες επιδράσεις στο ανοσοποιητικό.
- Η βορικοναζόλη φάνηκε να επάγει την έκφραση των TLR2, την δράση του πυρηνικού παράγοντα kB 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 ].

# Σύνοψη ανοσοτροποποιητικών δράσεων αντιμυκητιακών – azoles

| Drug, immune function                       | Nature of interaction   | Experimental system(s)                         |
|---|---|--|
| Azoles<br>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 (I)

- 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].

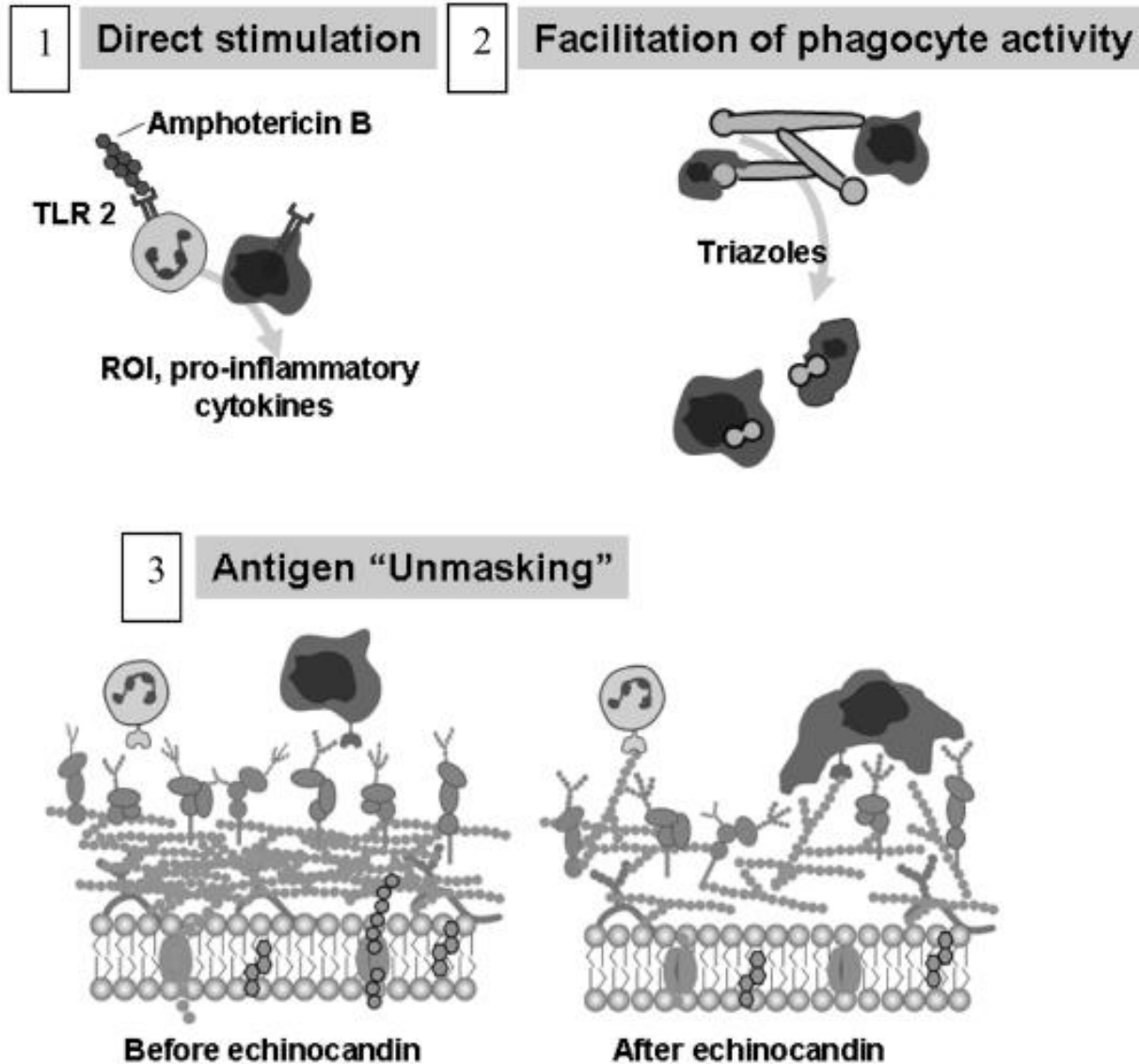
## ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ: b-GLUCAN UNMASKING ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΜΥΚΗΤΟΚΤΟΝΟ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ (II)

- Η b-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 b-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 b-glucan, με αποτέλεσμα την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- από μακροφάγα [Lamaris GA, et al. J Infect Dis].

# Σύνοψη ανοσοτροποποιητικών δράσεων αντιμυκητιακών – Echinocandins

| Drug, immune function        | Nature of interaction   | Experimental system(s) |
|------------------------------|---|------------------------|
| Echinocandins<br>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               |

# Αλληλεπίδραση αντιμυκητιακών με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή



# 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

# Μουκορμύκωση και εχينوκανδίνες?

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2011, p. 3584–3587  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01812-10  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 7

## 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>

# Caspofungin impairs early hyphal proliferation in neutropenic but not corticosteroid-immunosuppressed mice with invasive pulmonary mucormycosis

5 animals to compare lung histology results at 72 h

