

# NOVEDOSA Y EFICIENTE COMPOSICIÓN ANTIFÚNGICA PARA APLICACIONES FARMACOLÓGICAS Y FITOSANITARIAS

**P** PATENTED TECHNOLOGY

## CONTACT DETAILS:

OTRI - Área de Relaciones con la Empresa  
Universidad de Alicante  
Tel.: +34 96 590 99 59  
Email: [areaempresas@ua.es](mailto:areaempresas@ua.es)  
<http://innoua.ua.es>

## ABSTRACT

El Grupo de Fitopatología de la Universidad de Alicante ha desarrollado una composición antifúngica basada en el uso combinado de quitosano, u oligosacáridos del quitosano, con inhibidores capaces de alterar la expresión génica de determinadas dianas moleculares para aumentar la sensibilidad de las células eucariotas a los efectos del quitosano o de sus oligosacáridos.

Esta composición es inocua para los seres humanos y se caracteriza porque inhibe eficazmente el crecimiento de gran variedad de hongos. Tiene aplicaciones a nivel farmacológico, en agricultura, alimentación, textil, etc.

Se buscan empresas que estén interesadas en explotar comercialmente esta tecnología.



## INTRODUCTION

La quitina es la fibra natural de mayor abundancia, después de la celulosa. Se trata de un polímero natural muy abundante que se encuentra, entre otros, en los caparazones de los crustáceos, siendo por tanto un subproducto importante de la industria pesquera.

Por otra parte, el quitosano es el polímero de N-glucosamina que se obtiene por N-deacetilación parcial de la quitina.

Estudios científicos han demostrado que el **quitosano ejerce una acción antifúngica en diversos hongos** por múltiples mecanismos, entre ellos:

- Inhibe el crecimiento de las hifas;
- Inhibe la germinación de esporas;
- Reduce la producción de toxinas;
- Incrementa la producción de conidios en hongos filamentosos.

La hidrólisis ácida o la rotura enzimática de las cadenas de quitosano, genera cadenas más cortas de oligosacáridos de quitosano (en adelante, COS).

La actividad biológica del quitosano depende de su peso molecular, del grado de deacetilación y del pH del medio. Sin embargo, COS es más soluble y biológicamente más activo que el quitosano.

En ambos casos, tanto el quitosano como COS actúan desestabilizando y/o permeabilizando las membranas celulares de bacterias, levaduras y hongos.

Tanto el quitosano como COS son **no-tóxicos para mamíferos**, por lo que son de especial interés para su uso como antifúngicos en diversas aplicaciones.

No obstante, debido a que muchos hongos patógenos desarrollan resistencia al tratamiento prolongado con quitosano o con COS, resulta deseable **mejorar la acción antifúngica mediante la identificación de dianas moleculares** cuya inhibición/activación contribuya a mejorar el efecto de estas sustancias en la muerte o inhibición del crecimiento de las células eucariotas (preferentemente hongos).

#### TECHNICAL DESCRIPTION

Tras realizar una amplia batería de ensayos específicos (quimiogenómica, haploinsuficiencia, análisis de transcriptomas, etc.) para poner de manifiesto la efectividad de la composición de la invención en la inhibición del crecimiento de las células eucariotas, se ha identificado el **gen ARL1** (que codifica para la proteína Arl1- una GTPasa implicada en el tráfico de la membrana plasmática-) **como diana del quitosano o de COS en células eucariotas**, y que pone de manifiesto su **efectividad en la inhibición del crecimiento de células eucariotas, hongos y bacterias**.

En la presente invención se propone el **uso de un inhibidor del gen ARL1 para aumentar la sensibilidad de las células eucariotas a quitosano o a sus oligosacáridos (COS)**.

Como inhibidores del gen ARL1, se entiende cualquier molécula que se une a dicho gen, o a sus factores de transcripción, o a cualquiera de sus productos de expresión, e inhiba o disminuya la expresión y/o actividad del factor al que se une y/o a su señalización intracelular. Dicho inhibidor se selecciona de la lista siguiente:

- ARN de silenciamiento;
- Anticuerpo específico para la proteína Arl1 (preferiblemente monoclonal);
- Inhibidor GTP-GAMMA-S;
- Inhibidor MLS000532223 de GTPasas;
- Inhibidor AMF-26 de GTPasas;
- Antagonistas (preferiblemente químicos).

Esta **composición** (quitosano o COS, y un inhibidor del gen ARL1) **se usa para bloquear ex vivo** (es decir, fuera del cuerpo humano o animal) **el ciclo celular y la transcripción en células eucariotas** (de hongos filamentosos, levaduras, mamíferos y células tumorales humanas o animales), provocando estrés oxidativo, muerte celular, inhibición del crecimiento o de su proliferación celular.

Los **hongos** a los que se refiere la presente invención se encuentran, aunque sin limitarse, en la siguiente lista:

- *Candida albicans*;
- *Candida glabrata*;
- *Botrytis cinerea*;
- *Fusarium oxysporum*;
- *Aspergillus fumigatus*;
- *Cryptococcus neoformans*;
- *Saccharomyces cerevisiae*;
- *Zygosaccharomyces bailii*;
- *Trichosporon* spp.;
- *Malassezia* spp.;
- *Scedosporium* spp.;
- Cualquiera de los hongos descritos como sensibles a quitosano.

La presente composición se refiere a su **uso ex vivo como antifúngico**, es decir, que inhibe tanto el crecimiento del hongo sin llegar a provocar su muerte (fungistático), como provocando su muerte (fungicida).

Esta invención se refiere al uso de la composición en combinación con al menos otro compuesto antitumoral o antifúngico, seleccionado, entre otros, de la siguiente lista:

- Anfotericina B;
- Terbinafina;
- Fluconazol;
- Análogos de fluoropirimidinas;
- Análogos de echinocandinas.

Esta composición (quitosano o COS, y un inhibidor del gen ARL1) puede usarse con fines farmacéuticos en cantidades terapéuticamente efectivas **para prevenir o tratar tumores, o infecciones fúngicas, sin causar efectos adversos**.

Esta composición farmacéutica puede prepararse en forma **sólida** (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o **líquida** (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración: parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, epidural, intraespinal, intraestromal, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intralesional, intraarterial, intracardiaca, intramuscular, intranasal, intracraneal, subcutánea, intraorbital, intracapsular, tópica, mediante parches transdérmicos, vía vaginal, vía rectal, mediante la administración de un supositorio, percutánea, spray nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión y vía catéter, entre otras.

También puede estar en forma de formulaciones de liberación sostenida (por ejemplo, nanopartículas, liposomas, nanoesferas, en materiales poliméricos, en implantes biodegradables o no biodegradables, o en micropartículas biodegradables, entre otras). Esta preparación combinada se puede usar por separado, de forma secuencial o de forma simultánea.

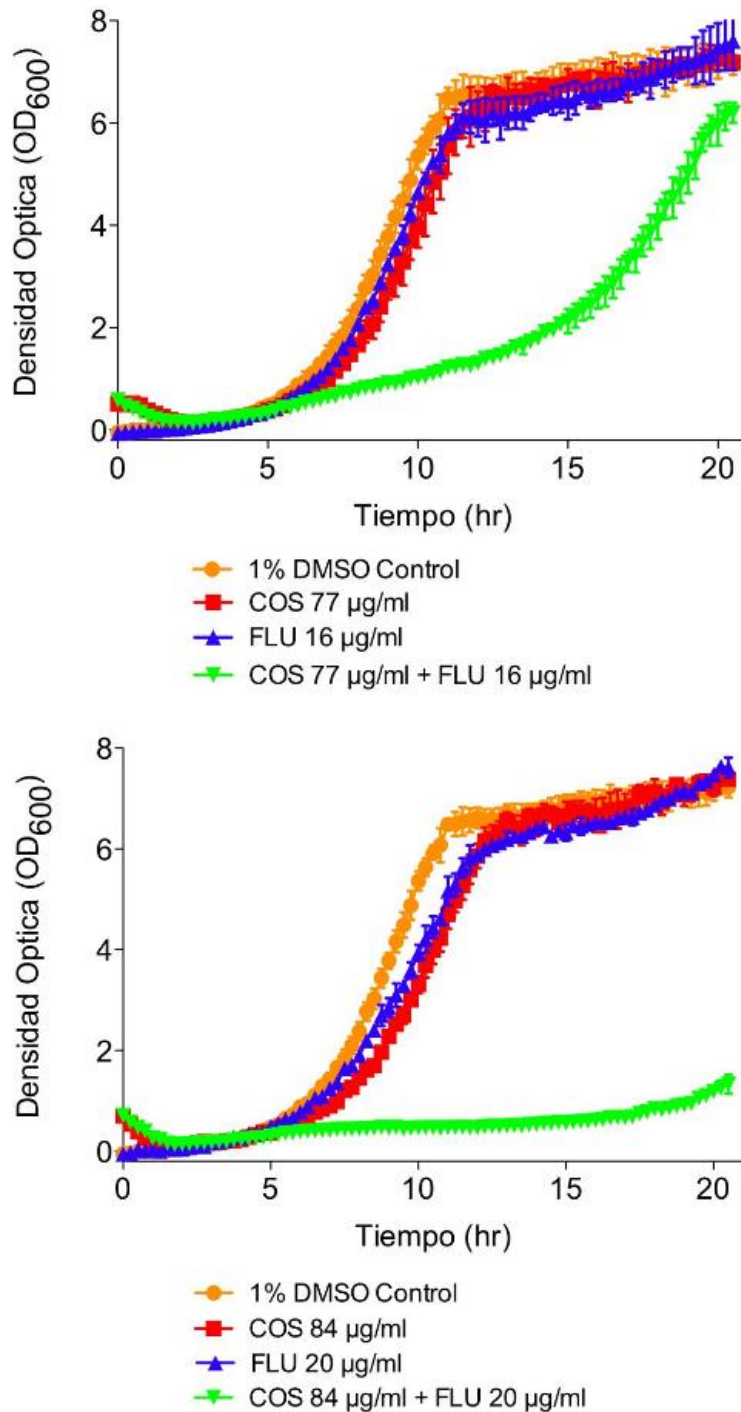


Figura 1. Estas figuras muestran el efecto sinérgico inhibitorio de COS sobre el crecimiento celular cuando se utiliza en combinación con un compuesto antifúngico (en este caso, fluconazol)

#### TECHNOLOGY ADVANTAGES AND INNOVATIVE ASPECTS

Con el objetivo de superar la resistencia de ciertos hongos (por ejemplo, *Candida albicans*) al tratamiento prolongado con quitosano o con COS, la presente invención mejora la acción antifúngica de estos compuestos mediante la identificación de dianas moleculares cuya inhibición/activación contribuye a mejorar el efecto de estas sustancias en la muerte o inhibición del crecimiento de las células eucariotas. En la presente invención se propone el uso de un inhibidor del gen *ARL1* para aumentar la sensibilidad de las células eucariotas a quitosano o a sus oligosacáridos (COS).

Los diferentes experimentos realizados por el grupo de investigación constatan el importante efecto sinérgico de la combinación objeto de la presente invención (quitosano o COS, y un inhibidor del gen *ARL1*) en la inhibición del crecimiento de células eucariotas (hongos filamentosos, levaduras, mamíferos y células tumorales humanas o animales).

Tanto el quitosano como COS son no-tóxicos para mamíferos, por lo que son de especial interés para su uso como antifúngicos en

diversas aplicaciones.

#### CURRENT STATE OF DEVELOPMENT

El grupo de investigación ha llevado a cabo una batería de ensayos a nivel **laboratorio donde se ha comprobado con éxito la efectividad de esta novedosa composición** en la inhibición del crecimiento de células eucariotas (hongos filamentosos, levaduras, mamíferos y células tumorales humanas o animales), **entre un 45-86%**.

El escalado industrial es sencillo y económicamente viable respecto a los beneficios que aporta esta invención en los distintos sectores de aplicación.

#### MARKET APPLICATIONS

Esta composición puede ser utilizada como antifúngico en diversas aplicaciones:

- **Uso farmacológico:**

- Como **medicamento** de uso humano o veterinario para el tratamiento y/o prevención de **tumores** benignos, pre-malignos o malignos (cáncer);
- Como **medicamento** de uso humano o veterinario para el tratamiento y/o prevención de **infecciones fúngicas** por parte de hongos patógenos, tales como: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Trichosporon spp.*, *Malassezia spp.*, *Scedosporium spp.*, entre otros;

- **En agricultura** (en tratamientos fitosanitarios, preferiblemente en infecciones causadas por *Botrytis cinerea* y *Fusarium oxysporum*);
- En la industria **alimentaria** (por ejemplo, para el recubrimiento de alimentos con el fin de evitar su contaminación microbiana);
- En la industria **textil**;
- Como **detergente** (para la limpieza de distintas superficies).

#### COLLABORATION SOUGHT

El grupo de investigación **busca empresas interesadas en adquirir esta tecnología para su explotación comercial** mediante acuerdos de licencia, cooperación técnica, etc.).

#### INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

Esta tecnología se encuentra protegida mediante solicitud de las siguientes patentes:

- Número de solicitud: P201230823
- Fecha de solicitud: 30/05/2012

#### MARKET APPLICATION (6)

Agroalimentación y Pesca  
Biología  
Biología Molecular y Biotecnología  
Calzado y Textil  
Farmacéutica, Cosmética y Oftalmológica  
Medicina y Salud