

¿Cuál es el enfoque One-Health para afrontar la resistencia antifúngica de hongos termotolerantes en medio del cambio climático?

VICO-URIBES C¹., ESTRADA-VALBUENA JJ¹., MARTÍNEZ-LÓPEZ R¹., PARRA-GIRALDO CM^{1*}

¹Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

²Departamento de Biociencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Madrid.

✉ claudia.parra@universidadeuropea.es

1. Introducción

Los hongos son responsables de significativas pérdidas agrícolas y de infecciones en animales y personas (Horianopoulos *et al.*, 2021). Estas pérdidas en la agricultura, estimadas en alrededor del 14% del rendimiento de los cultivos de plantas, equivalente a alimentar hasta 173 millones de personas cada año, han llevado a un aumento en el uso de fungicidas (Denning, 2024). Sin embargo, este aumento en el uso de fungicidas no solo tiene consecuencias en la agricultura, sino también en la salud humana. En los últimos años, se han registrado alrededor de 150 millones de casos de infecciones fúngicas graves en todo el mundo, con aproximadamente 1.7 millones de muertes anuales (Kainz *et al.*, 2020). Este incremento en las infecciones está relacionado con la adaptación de los hongos a temperaturas más elevadas, próximas a la temperatura corporal humana, debido al cambio climático (WHO, 2022). Aunque los agentes fungicidas pueden prevenir infecciones micóticas en cultivos, animales y personas, su uso indiscriminado está promoviendo la evolución y desarrollo de la resistencia, dado la amplia plasticidad de su genoma y la escasa velocidad de reproducción (Robbins *et al.*, 2017). Por lo tanto, se necesitan estrategias urgentes para controlar y reducir la resistencia antifúngica.

2. Importancia de las infecciones fúngicas

➤ Agricultura y ganadería

Para aumentar la productividad en la agricultura se abusa de pesticidas que disminuyen la diversidad de microbiota en

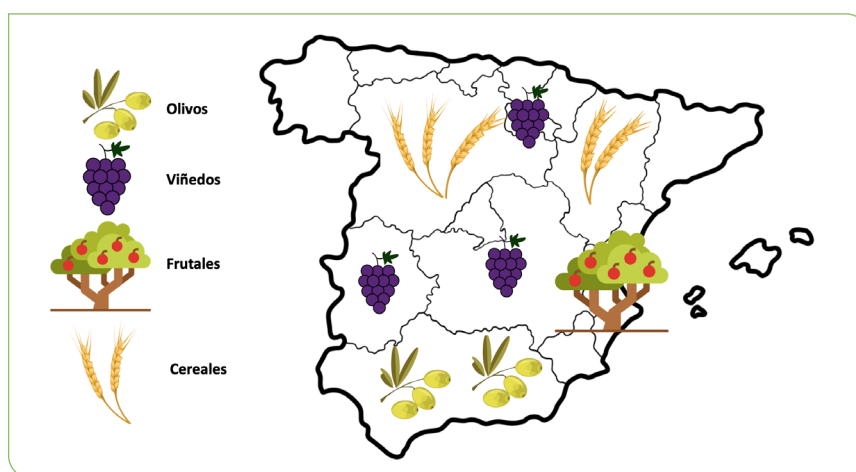
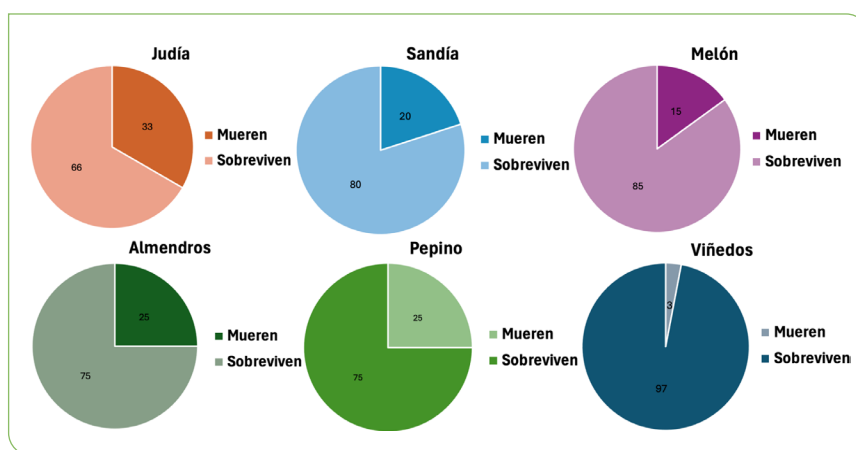


Figura 1. Mapa de los principales cultivos de España y % de pérdida debido a enfermedad fúngica. Elaboración propia. Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

de la rizosfera asociada a las plantas y las vuelven más susceptibles de contraer infecciones fúngicas, como la verticilosis, antracnosis y repilo (Fisher *et al.*, 2018; Romero Azogil, 2017). Las enfermedades fúngicas

(EF) en plantas destruyen directamente los cultivos representando pérdidas de aproximadamente el 14% en todo el mundo produciendo una escasez de alimentos, causando una pérdida anual estimada de 2

trillones de dólares. (Bisht *et al.*, 2022; Denning, 2024). De forma indirecta los hongos producen sustancias tóxicas (micotoxinas) contaminando los granos que se utilizan para alimentación animal, impactando en la salud del ganado y en la alimentación humana (Awuchi *et al.*, 2021). Los campos de cultivo más importantes en España son los viñedos, los cereales, los olivos y los frutales que también se ven afectados por diferentes hongos fitopatógenos.

Además de los cultivos, los animales (vacas, cerdos y pollos) son susceptibles de contraer infecciones fúngicas. Esto se debe a que estos animales están en contacto con suelos y aire que pueden albergar hongos dañinos tanto para los animales como para los trabajadores (Kelly *et al.*, 2021). En las granjas bovinas, debido a las micotoxinas se ha observado una disminución de producción de leche del 15%, y la muerte del 10% de los individuos por aspergilosis (Adams y col., 2016).

➤ Salud Humana

Respecto a la salud humana, las personas inmunocomprometidas (actualmente unas 160.000 en España) son las más susceptibles de contraer una EF (Perlin *et al.*, 2017) (Konopka *et al.*, 2019). Las infecciones fúngicas son un desafío para el diagnóstico, control y tratamiento a nivel global, donde la disponibilidad de terapias antifúngicas

es limitada y los costos de tratamiento son elevados (Bongomin *et al.*, 2017).

Anualmente, más de 2 millones de personas desarrollan aspergilosis invasiva en el contexto de enfermedad pulmonar o neoplasias malignas hematológicas, con una mortalidad anual bruta de aproximadamente 1.800.000. Alrededor de 1.500.000 personas padecen cada año una infección del torrente sanguíneo por *Candida*, con casi un millón de muertes. La neumonía por *Pneumocystis* afecta a más de medio millón de personas, con más de 200.000 muertes. La meningitis criptocócica afecta a casi 200.000 personas, con casi 150.000 muertes. Otras infecciones fúngicas importantes que ponen en peligro la vida afectan a unas 300.000 personas y causan 161.000 muertes. Estas estimaciones actualizadas sugieren una incidencia anual de 6,5 millones de infecciones fúngicas invasivas y 3,8 millones de muertes (Denning, 2024).

3. Antifúngicos y resistencia

Existen nueve veces más compuestos fungicidas para controlar enfermedades en cultivos que antifúngicos para tratar infecciones en animales y personas (Lucas *et al.*, 2015). Los tratamientos autorizados para humanos se limitan a cuatro clases de medicamentos: azoles, polienos, equi-

nocandinas, y el 5-fluorocitosina (Robbins *et al.*, 2017). De éstos, los azoles son los más empleados para proteger los cultivos, representando más del 26% de las fungicidas en la Unión Europea y aumentando su uso 10 veces desde 2006. (Niels Kleinkauf, 2013). La resistencia a los antifúngicos suele adquirirse debido a cambios que afectan directa o indirectamente la interacción fármaco-diana (Fisher *et al.*, 2022). Las mutaciones que resultan en cambios conformacionales en la diana del fármaco son la forma más común de resistencia en hongos termotolerantes. Otra estrategia es la sobreexpresión de la cantidad de diana disponible, o la disminución de la concentración intracelular del agente antifúngico mediante la regulación positiva de bombas de flujo (Hawkins *et al.*, 2014) Figura 1. Se cree que estas resistencias son más probables de haberse desarrollado tras una exposición prolongada, como ocurre en cultivos tratados. En 2009 se aisló por primera vez *Candida auris*, una nueva especie de *Candida* con capacidad única de adquirir mecanismos de resistencia a los 4 grupos de antifúngicos anteriormente nombrados, y que adicionalmente aparentemente viene de una adaptación de una cepa ambiental que se adaptó a la temperatura corporal logrando saltar a hospedadores humanos (Casadevall *et al.*, 2021). Algunas cepas han demostrado tener CMI elevadas para todos los fármacos disponibles, lo que supone un riesgo de salud pública (Spivak & Hanson, 2018).

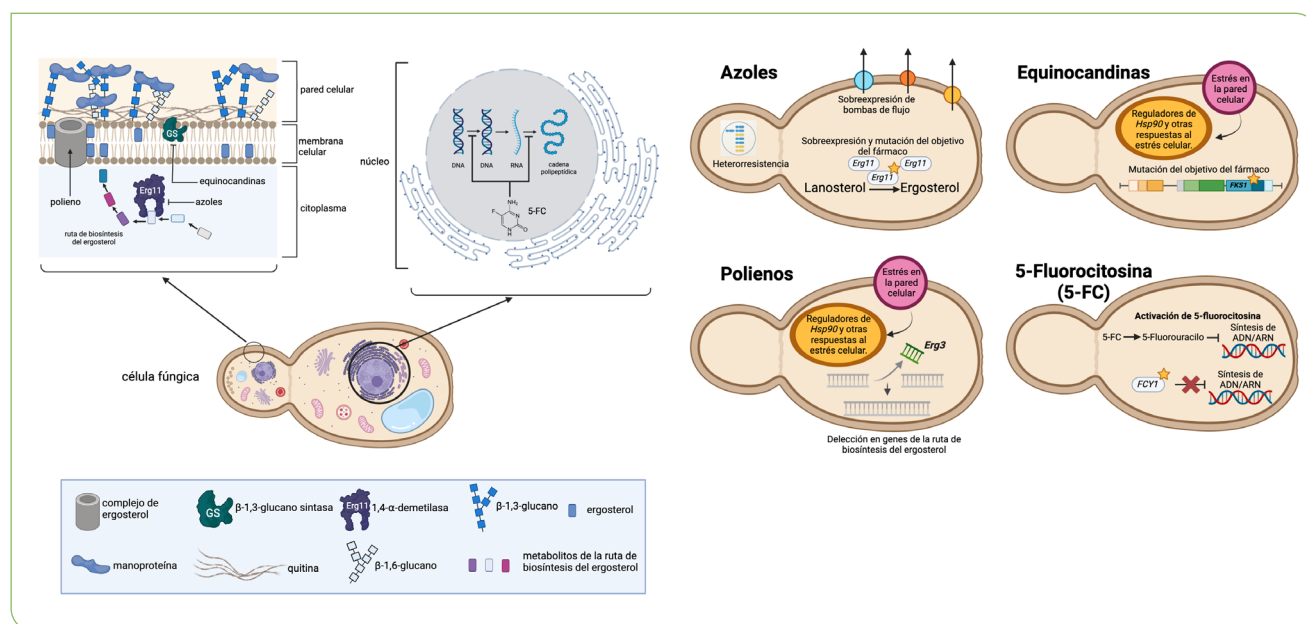


Figura 1. Mecanismos de acción de los principales antifúngicos y mecanismos de resistencia de los principales agentes antifúngicos. Creado por BioRender. Imagen inspirada en Fisher *et al.*, 2022.

4. One health y el cambio climático

“One Health” se refiere a la interconectividad entre la salud humana, animal y ambiental. Consiste en un enfoque colaborativo, multisectorial e interdisciplinario para definir y abordar problemas globales.

Los hongos crecen mejor entre los 12 y los 30°C, por lo que les resulta fácil infectar árboles, cultivos o insectos. Si los hongos ambientales que actualmente no pueden causar infecciones en humanos desarrollan una mayor tolerancia a la temperatura debido al cambio climático, muchas especies pueden convertirse en un riesgo como patógenos oportunistas en vertebrados (Figura 2). Sería interesante una caracterización de especies de hongos que son parientes cercanos de los patógenos conocidos, pero que actualmente carezcan de termotolerancia, ya que posiblemente sean candidatos a ser nuevos patógenos (Case *et al.*, 2022.).

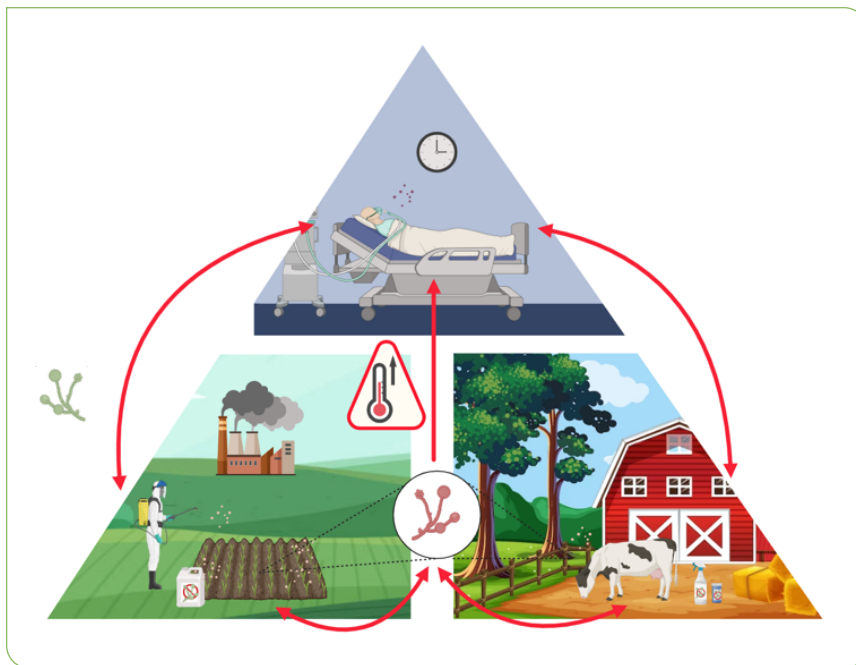


Figura 2. Estrategias basadas en un enfoque One Health para hacer frente a la resistencia a antifúngicos. B) El aumento de temperaturas debido al cambio climático y el uso de fungicidas aumentan la posibilidad de que las cepas ambientales en cultivos adquieran capacidad infectiva.

5. Estrategias one health

Los hongos termotolerantes y resistentes antifúngicos son una amenaza creciente para la salud pública. Todos, incluidos los científicos, los profesionales de la salud y el público en general, tienen un papel que desempeñar en la prevención de las infecciones por estos agentes etiológicos, Figura 2.

➤ Coordinación global y herramientas de la OMS

La Organización Mundial de la Salud proporciona un conjunto de herramientas para el control de la administración de antimicrobianos lo que incluye a los antifúngicos, junto con una serie de recomendaciones y apoyo personalizado a nivel nacional, para optimizar el uso de antimicrobianos mediante la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) (Dellit *et al.*, 2007). Asimismo, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) tiene entre sus objetivos la implantación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) en el ámbito hospitalario para controlar la aparición de resistencia y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces (Cercenado *et al.*, 2023).

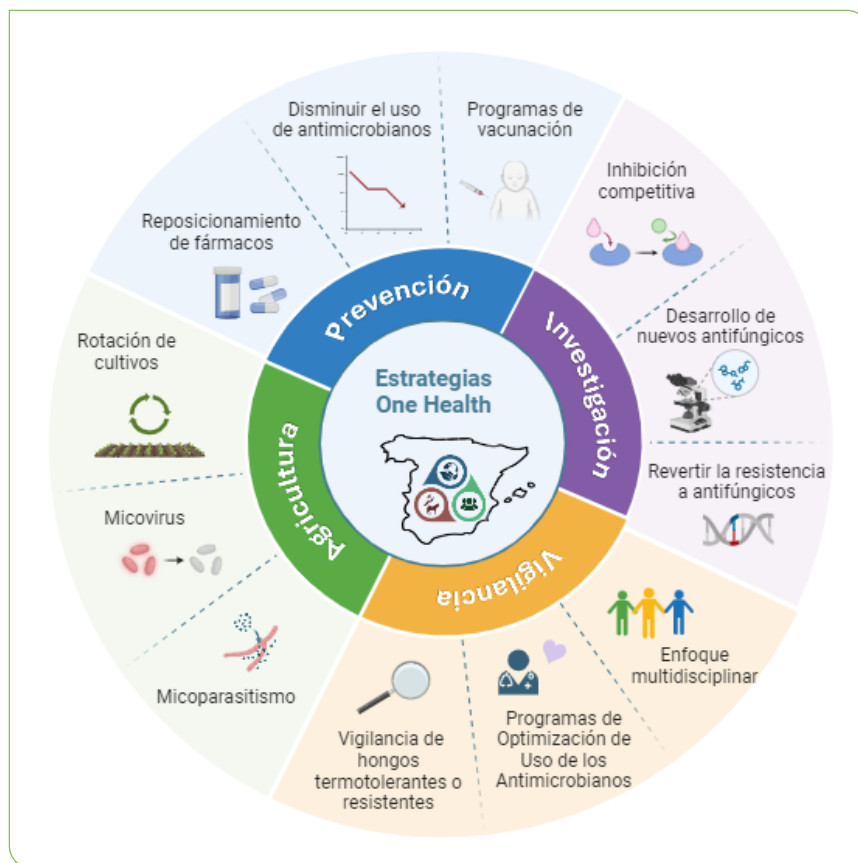


Figura 3. Estrategias basadas en un enfoque One Health para hacer frente a la resistencia a antifúngicos.

➤ Investigación de nuevos antifúngicos: desafíos y estrategias

Estrategia sería el descubrimiento de nuevos compuestos con actividad antifúngica. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antifúngicos puede requerir años y altos niveles de financiamiento para evaluar adecuadamente su eficacia clínica y viabilidad. Hasta la fecha, el arsenal terapéutico de clases de antifúngicos no es tan extenso como el de los diversos antibióticos disponibles contra las infecciones bacterianas, y no ha habido avances significativos en el descubrimiento de nuevos agentes antifúngicos en los últimos años. De hecho, la gran mayoría de los nuevos medicamentos antimicóticos aprobados para su uso en los últimos 10 años han sido nuevas versiones de la misma clase de agentes existentes (Campoy *et al.*, 2017), aunque se están desarrollando nuevos antifúngicos frente a nuevas dianas como las Orotamidas (que inhibe la síntesis de pirimidinas) (Oliver *et al.*, 2016), o el Fosmanogepix (APX001) (Tsukahara *et al.*, 2003; Hata *et al.*, 2011) que inhibe la formación de GPI, necesario para el anclaje y correcta localización de las manoproteínas en la pared celular.

Además, se están investigando otras estrategias para evitar la necesidad de desarrollar nuevos antifúngicos y fungicidas, como el reposicionamiento de ciertos fármacos aprobados y comercializados para otras patologías y que se ha visto su potencial uso en la clínica contra micosis (Kim *et al.*, 2020). Tal es el caso por ejemplo del diclofenaco un antiinflamatorio que se ha visto que reduce la transición dimórfica de *C. albicans* (Ghalennoo *et al.*, 2010), esencial para su completa virulencia, que presenta un fuerte sinergismo anticandida asociado a azoles (Brilhante *et al.* 2020).. La ventaja radica en que estos fármacos ya han sido aprobados comercialmente, lo que ahorra tiempo y contribuye a reducir costos y acelerar el tiempo de llegada al mercado.

➤ Prácticas agrícolas y manejo de resistencia a fungicidas

Entre las buenas prácticas agrícolas para el manejo de la resistencia a fungicidas se recomiendan (Carmona *et al.*, 2017):

- Aplicar un fungicida solamente cuando es necesario.

- No acortar los períodos de aplicación de los fungicidas.

- La aplicación conjunta de fungicidas de distintos sitios de acción. Es importante que aún combinando fungicidas se administre siempre la dosis plena, no reducir dosis pensando que al combinarlos se “compensa”.

- Desarrollar un programa de monitoreo de la sensibilidad de las poblaciones de los principales patógenos, y de valoración de la fungitoxicidad de las principales moléculas químicas, y de determinación de las dosis óptimas para cada mezcla comercial.

- Uso de variedades resistentes.
- Rotación de cultivos.

Es importante utilizar fungicidas en los cultivos con mecanismos de acción distintos a los fármacos antimicóticos que se utilizan en la clínica, ya que pueden ocurrir problemas de resistencia cruzada si tanto el producto clínico como el agrícola afectan exactamente el mismo sitio de la enzima (Chowdhary and Meis, 2018). Actualmente el 13% de los hongos fitopatógenos son resistentes a azoles, debido a su extendido uso en agricultura para tratar hongos como *Fusarium* y *Alternaria*, ambos hongos termotolerantes, y dificultando su tratamiento en la clínica (Bisht *et al.*, 2022). Así mismo, se ha detectado *Aspergillus* resistente a azoles en los suelos agrícolas de 60 países (Hagiwara *et al.*, 2022).

Asimismo, se buscan alternativas al uso de productos químicos antifúngicos como son:

- La aplicación de tratamientos térmicos o el uso de productos naturales como extractos de plantas o aceites esenciales (Mesa *et al.*, 2019).

- La inhibición competitiva donde se utilizan microorganismos que compiten por nutrientes, nichos biológicos o puntos de infección con patógenos de las plantas (Köhl *et al.*, 2019). En este sentido, los BCFs (hongos de control biológico) pueden proporcionar también control de patógenos mediante micoparasitismo, donde un hongo ataca activamente a otro para obtener nutrientes (Sood *et al.*, 2020). Además, los micovirus ofrecen un control adicional, transfiriendo virus de cepas hipovirulentas a patógenos fúngicos (Villan Larios *et al.*, 2023).

➤ Alternativas y reducción del uso de antimicrobianos en animales

Para reducir el uso general de antimicrobianos en los animales se promueve la prevención de enfermedades, por ejemplo, mediante los programas de vacunación contra las principales enfermedades animales transfronterizas. Las vacunas se han utilizado para controlar y prevenir enfermedades animales durante muchos años y han ayudado a erradicar la peste bovina y limitar la propagación de otras enfermedades animales como la fiebre aftosa, así como la peste de los pequeños rumiantes (Buchy *et al.*, 2020). Además, la mejora de la nutrición animal, así como el acceso a productos nutricionales en los piensos, un mejor acceso a los inmunoestimulantes y una mayor financiación de la investigación sobre nutrición animal pueden disminuir la necesidad general de antimicrobianos (McEwen *et al.*, 2017). La mejora de la bioseguridad en las explotaciones y centros de producción y el acceso a una atención de salud animal adecuada deben ser prioridades para salvaguardar la salud y el bienestar de los animales (Alarcón *et al.*, 2021).

6. Conclusión

Es necesario vigilar las EF para poder controlar el desarrollo de resistencias por parte de los hongos. Es importante seguir un enfoque integral y sostenible en un programa multidisciplinar para el control de enfermedades en los cultivos, llevando a cabo la vigilancia de hongos que potencialmente puedan afectar a humanos procedentes de la agricultura y los animales con un énfasis especial en la gestión de la resistencia a los fungicidas para garantizar resultados efectivos a largo plazo. En este sentido, se destaca la necesidad de incluir la vigilancia de hongos termotolerantes en ambientes de pacientes inmunocomprometidos o vigilar en los suelos la presencia de residuos fungicidas, dejando de utilizar los mismos fármacos antimicóticos que se usan en clínica, puesto que así se favorece la aparición de resistencias que pueden afectar a las personas

Otra medida urgente incluye la educación y la sensibilización sobre el gran problema en la salud humana a largo plazo que ocasiona el uso indiscriminado de antimicrobianos, incluyendo fungicidas, con el objetivo de cambiar el comportamiento de profesionales y la población en general (Lammie *et al.*, 2016)."

Bibliografía

- **Adams, R. S., Kephart, K. B., Ishler, V. A., Hutchinson, L. J., & Roth, G. W.** (2016). Mold and Mycotoxin Problems in Livestock Feeding. Penn State College of Agricultural Sciences. The Pennsylvania State University and U.S. Department of Agriculture. *PennState Extension*, ART-1169.
- **Alarcón, L. V., Allepuz, A., & Mateu, E.** (2021). Biosecurity in pig farms: a review. *Porcine health management*, 7(1), 5.
- **Brilhante RSN, Brasil JA, Oliveira JS, Pereira VS, Pereira-Neto WA, Sidrim JJC, Rocha MFG.** (2020). Diclofenac exhibits synergism with azoles against planktonic cells and biofilms of *Candida tropicalis*.
- **Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W.** (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi* 2017, Vol. 3, Page 57, 3(4), 57. <https://doi.org/10.3390/JOF3040057>
- **Buchy, P., Asciglu, S., Buisson, Y., Datta, S., Nissen, M., Tambyah, P. A., & Vong, S.** (2020). Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *International journal of infectious diseases : IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 90, 188–196.
- **Campoy, S., & Adrio, J. L.** (2017). Antifungals. *Biochemical pharmacology*, 133, 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>
- **Carmona, Marcelo & Sautua, Francisco.** (2017). La problemática de la resistencia de hongos a fungicidas. Causas y efectos en cultivos extensivos. *Agronomía & Ambiente*. 37. 1.
- **Casadevall, A., Kontoyiannis, D. P., & Robert, V.** (2021). Environmental *Candida auris* and the Global Warming Emergence Hypothesis. *MBio*, 12(2), 1–3. <https://doi.org/10.1128/MBIO.00360-21>
- **Case, N. T., Berman, J., Blehert, D. S., Cramer, R. A., Cuomo, C., Currie, C. R., Ene, I. v, Fisher, M. C., Fritz-Laylin, L. K., Gerstein, A. C., Glass, N. L., Gow, N. A. R., Gurr, S. J., Hittinger, C. T., Hohl, T. M., Iliev, I. D., James, T. Y., J., ... Cowen, L. E.** (n.d.). The future of fungi: threats and opportunities.
- **Cercenado, E., Rodríguez-Baño, J., Alfonso, J. L., Calbo, E., Escosa, L., Fernández-Polo, A., García-Rodríguez, J., Garnacho, J., Gil-Navarro, M. V., Grau, S., Gudiol, C., Horcajada, J. P., Larrosa, N., Martínez, C., Molina, J., Nuvials, X., Oliver, A., Paño-Pardo, J. R., Pérez-Rodríguez, M. T., Ramírez, P., ... Retamar-Gentil, P.** (2023). Antimicrobial stewardship in hospitals: Expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed.), 41(4), 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.05.013>
- **Chowdhary, A., and Meis, J.F.** (2018). Emergence of azole resistant *Aspergillus fumigatus* and One Health: time to implement environmental stewardship. *Environmental Microbiology* 20: 1299–1301. <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.14055>
- **Denning, D. W.** (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet. Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)
- **Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P., et al.** (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases* 44: 159–177. <https://academic.oup.com/cid/article/44/2/159/328413>. Accessed February 26, 2024
- **Fisher, M. C., Alastruey-Izquierdo, A., Berman, J., Bicanic, T., Bignell, E. M., Bowyer, P., Bromley, M., Brüggemann, R., Garber, G., Cornely, O. A., Gurr, S. J., Harrison, T. S., Kuijper, E., Rhodes, J., Sheppard, D. C., Warris, A., White, P. L., Xu, J., Zwaan, B., & Verweij, P. E.** (2022). Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nature Reviews Microbiology* 2022 20:9, 20(9), 557–571.
- **Fisher, M. C., Hawkins, N. J., Sanglard, D., & Gurr, S.J.** (2018). Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*, 360(6390), 739–742. <https://doi.org/10.1126/science.aap7999>
- **Hata, K.; Hori, T.; Miyazaki, M.; Watanabe, N.** In vitro and in vivo antifungal activities of E1211, a water-soluble prodrug of E1210, F1–1377. In *Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, IL, USA, 17–20 September 2011; ASM: Chicago, IL, USA, 2011.
- **Hawkins, N. J., Cools, H. J., Sierotzki, H., Shaw, M. W., Knogge, W., Kelly, S. L., Kelly, D. E., & Fraaije, B. A.** (2014). Paralog re-emergence: a novel, historically contingent mechanism in the evolution of antimicrobial resistance. *Molecular Biology and Evolution*, 31(7), 1793–1802.
- **Horianopoulos, L. C., Gluck-Thaler, E., Gelber, I. B., Cowen, L. E., Geddes-Mcalister, J., Landry, C. R., Schwartz, I. S., Scott, J. A., Sellam, A., Sheppard, D. C., Spribille, T., Subramaniam, R., Walker, A. K., & Gerstein, A. C.** (2021). The Canadian Fungal Research Network: current challenges and future opportunities. *Canadian Journal of Microbiology*, 67(1), 13–22. <https://doi.org/10.1139/CJM-2020-0263>
- **Kainz, K., Bauer, M. A., Madeo, F., & Carmona-Gutierrez, D.** (2020). Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microbial Cell* (Graz, Austria), 7(6), 143–145. <https://doi.org/10.15698/MIC2020.06.718>
- **Kelly, J. T., Jang, C., Zhu, Y., Long, S., Xing, J., Wang, S., Murphy, B. N., & Pye, H. O. T.** (2021). Predicting the Nonlinear Response of PM2.5 and Ozone to Precursor Emission Changes with a Response Surface Model. *Atmosphere*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/ATMOS12081044>
- **Kim, J.H., Cheng, L.W., Chan, K.L., Tam, C.C., Mahoney, N., Friedman, M., et al.** (2020). Antifungal Drug Repurposing. *Antibiotics* 9: 812
- **Kleinkauf, N., Verweij, P. E., Arendrup, M. C., Donnelly, P. J., Cuenca-Estrella, M., Fraaije, B., Melchers, W. J. G., Adriaenssens, N., Kema, G. H. J., Ullmann, A., Bowyer, P., & Denning, D. W.** (n.d.). Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in *Aspergillus* species <https://doi.org/10.2900/76274>
- **Konopka, J. B., Casadevall, A., Taylor, J. W., Heitman, J., & Cowen, L.** (2019). One Health: Fungal Pathogens of Humans, Animals, and Plants.

- **Lammie, S. L., & Hughes, J. M.** (2016). Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence. Annual review of food science and technology, 7, 287–312. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033251>
- **Lucas, J. A., Hawkins, N. J., & Fraaije, B. A.** (2015). The evolution of fungicide resistance. Advances in Applied Microbiology, 90, 29–92.
- **McEwen, S. A., & Collignon, P. J.** (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Microbiology spectrum, 6(2), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
- **Mesa, V. A. M., Marín, P. A., Ocampo, O., Calle, J., & Monsalve, Z.** (2019). Fungicidas a partir de extractos vegetales: una alternativa en el manejo integrado de hongos fitopatógenos. RIA. Revista de Investigaciones Agropecuarias, 45(1), 23–30. [fecha de Consulta 10 de Marzo de 2024]. ISSN: 0325-8718. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86458941001>
- **Niels Kleinkauf** (2013). Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in Aspergillus species. Stockholm: ECDC; 2013. Stockholm: European Centre for Disease Control; 2013.
- **Oliver JD, Sibley GE, Beckmann N, Dobb KS, Slater MJ, McEntee L, du Pre S, Livermore J, Bromley MJ, Wiederhold NP, Hope WW, Kennedy AJ, Law D, Birch M.** (2016). F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase. Proc Natl Acad Sci U S A 113:12809–12814.
- **Perlin, D. S.** (2011). Current perspectives on echinocandin class drugs. Future Microbiology, 6(4), 441–457.
- **Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A.** (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. The Lancet Infectious Diseases, 17(12), e383–e392. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
- **Robbins, N., Caplan, T., & Cowen, L. E.** (2017). Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. Annual Review of Microbiology, 71, 753–775. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-030117-020345>
- **Sood, M., Kapoor, D., Kumar, V., Sheteiwy, M.S., Ramakrishnan, M., Landi, M., et al.** (2020). Trichoderma: The “Secrets” of a Multitalented Biocontrol Agent. Plants 9: 762. <https://www.mdpi.com/2223-7747/9/6/762>. Accessed February 26, 2024.
- **Spivak, E. S., & Hanson, K. E.** (2018). Candida auris: an Emerging Fungal Pathogen. Journal of Clinical Microbiology, 56(2).
- **Tsukahara, K.; Hata, K.; Nakamoto, K.; Sagane, K.; Watanabe, N.-A.; Kuromitsu, J.; Kai, J.; Tsuchiya, M.; Ohba, F.; Jigami, Y.; et al.** Medicinal genetics approach towards identifying the molecular target of a novel inhibitor of fungal cell wall assembly. Mol. Microbiol. 2003, 48, 1029–1042.
- **Villan Larios, D.C., Diaz Reyes, B.M., Pirovani, C.P., Loguercio, L.L., Santos, V.C., Góes-Neto, A., et al.** (2023). Exploring the Mycovirus Universe: Identification, Diversity, and Biotechnological Applications. JoF 9: 361. <https://www.mdpi.com/2309-608X/9/3/361>
- **Vitiello, A., Ferrara, F., Boccellino, M., Ponzo, A., Cimmino, C., Comberiati, E., Zovi, A., Clemente, S., & Sabbatucci, M.** (2023). Antifungal Drug Resistance: An Emergent Health Threat. Biomedicines, 11(4), 1063. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11041063>
- **Woods, M., McAlister, J. A., & Geddes-McAlister, J.** (2023). A One Health approach to overcoming fungal disease and antifungal resistance. WIREs Mechanisms of Disease, 15(4), e1610. <https://doi.org/10.1002/WSBM.1610>
- **Zahra Rashki Ghalehnoo 1, Ahmad Rashki, Mohsen Najimi, Angel Dominguez** (2010). The role of diclofenac sodium in the dimorphic transition in Candida albicans Microb Pathog. 2010 Mar-Apr;48(3-4):110-5.
-