

Hongos patógenos heredan resistencia al tratamiento sin cambiar su ADN

MARÍA ISABEL NAVARRO-MENDOZA¹ Y CARLOS PÉREZ-ARQUES^{2,3}

¹Departamento de Producción Vegetal y Microbiología, Universidad Miguel Hernández, Elche, España.

²Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University, Durham, NC, USA.

³Departamento de Genética y Microbiología, Universidad de Murcia, España.

✉ maribel.navarro@umh.es | carlos.parg@um.es

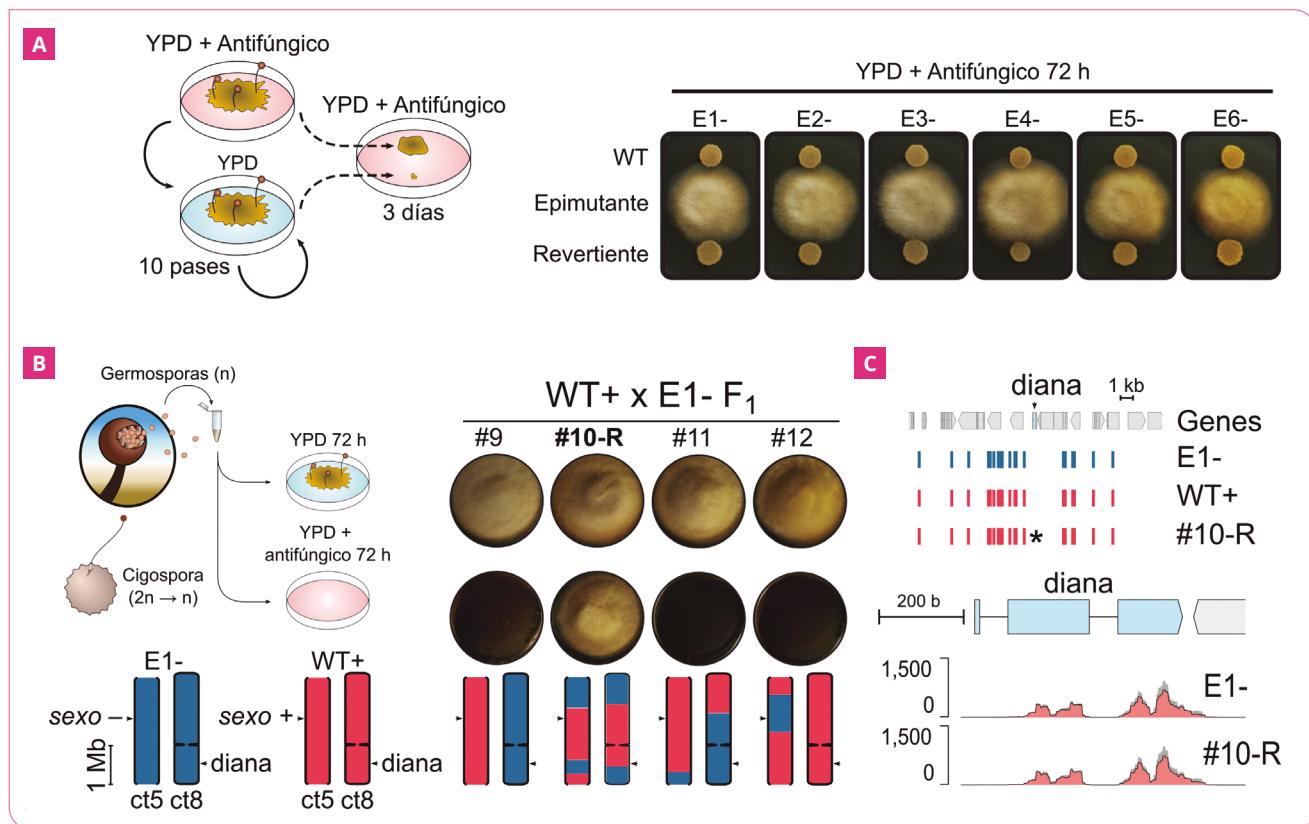


Figura 1. Epimutaciones basadas en ARN de interferencia confieren resistencia a antifúngicos y son heredables. A. Los Epimutantes resistentes a antifúngicos mantienen su resistencia y crecen normalmente mientras el antifúngico está presente, pero vuelven a ser susceptibles (Revertentes) tras 10 pasos sin el fármaco. B. Tras cruzar un epimutante resistente (E1-, sexo -) con un aislado silvestre y susceptible (WT+, sexo +), una proporción no mendeliana de la descendencia hereda la resistencia (progenie #10-R). Como evidencia de recombinación meiótica durante la reproducción sexual, se muestran dos grandes regiones cromosómicas: ct5, que contiene el gen que determina el sexo (+ o -); y ct8, que contiene el gen diana del antifúngico. En ambos, se observa la distribución de distintos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) heredados del padre de sexo + (rojo) o - (azul). C. La progenie #10-R heredó el locus que contiene la diana del antifúngico del padre susceptible (WT+, sexo +, indicado con un asterisco), pero adquirió la resistencia del padre epimutante (E1-, sexo -), como indican sus perfiles de pequeños ARN idénticos.

Investigadores de la UMH y la Universidad de Duke han demostrado que los hongos patógenos pueden resistir a fármacos antifúngicos sin necesidad de mutar su ADN. En lugar de cambios genéticos permanentes, estos hongos Mucorales utilizan un mecanismo sorprendente: epimutaciones, generadas por moléculas pequeñas de ARN de interferencia. Estas

epimutaciones funcionan como un interruptor (Fig. 1a):

Aparecen cuando el hongo se enfrenta al antifúngico, silenciando la expresión de su proteína diana.

Desaparecen paulatinamente cuando el fármaco deja de estar presente, reactivándose la expresión de esa proteína.

Pero lo más sorprendente es que las epimutaciones pueden transmitirse a la descendencia sin cambios en el genoma, simplemente mediante la transferencia de las moléculas de ARN de padres a hijos. El trabajo confirma que estos mecanismos de herencia epigenética no siguen las leyes mendelianas clásicas. Tras la meiosis, aunque parte de la descendencia recibía

la copia del gen diana del antifúngico del progenitor sensible (Fig. 1b), podía heredar la resistencia gracias a los pequeños ARN transmitidos por el progenitor resistente (Fig. 1c).

Este hallazgo tiene enormes implicaciones médicas. Las infecciones por hongos multi- y panresistentes son especialmente peligrosas en pacientes inmunocomprometidos y representan un reto creciente para la salud mundial. Ahora sabemos que la resistencia puede surgir de manera transitoria y reversible, y transmitirse a generaciones posteriores, lo que ayuda a

explicar por qué es tan difícil combatir las infecciones fúngicas invasivas.

Pero la investigación va más allá de las enfermedades infecciosas. Estos resultados muestran que el ARN, por sí mismo, puede portar información hereditaria a lo largo de generaciones. Este fenómeno se conecta con la hipótesis del mundo de ARN, que plantea que las primeras formas de vida se basaban en esta molécula, capaz de almacenar información y de catalizar reacciones químicas. El hecho de que, en organismos actuales, el ARN aún pueda transmitir información hereditaria recuer-

da ese posible pasado ancestral y sugiere que el papel del ARN en la biología es mucho más versátil y duradero de lo que se pensaba.

Este trabajo no solo amplía nuestro conocimiento sobre el tratamiento de las micosis, sino que también abre nuevas preguntas sobre los límites de la herencia epigenética y sobre cómo diseñar estrategias innovadoras para frenar la resistencia a los antifúngicos.

.....

Pérez-Arques, C., Navarro-Mendoza, M.I., Xu, Z., Walther, G., Heitman, J. (2025). RNAi epimutations conferring antifungal drug resistance are inheritable. *Nat Commun* 16, 7293. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62572-6>

XXIV Congreso Nacional de Microbiología de los Alimentos



Es un placer comunicar la próxima celebración del **congreso de Microbiología de los Alimentos** que tendrá lugar en el Principado de Asturias del **14 al 17 de septiembre de 2026**.

Sede: Recinto Ferial de Asturias Luís Adaro. Paseo Doctor Fleming, 481. 33201 Gijón.

Organizado por el grupo especializado de Microbiología de los Alimentos-SEM y el Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC) con la colaboración de la Delegación del CSIC en Asturias.



Más información en:

<https://www.semicrobiologia.org/grupos-especializados/microbiologia-de-los-alimentos>

¡Esperamos contar con tu presencia!