

MODIFICAÇÃO ENZIMÁTICA DO FLUCONAZOL VIA ACETILAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO DE UM MECANISMO INÉDITO DE RESISTÊNCIA FÚNGICA

Gouveia-Eufrasio, L.¹; Freitas, G. J. C.¹; Silva, D. L.¹; Silva, I. R.²; Carvalho, D. S.³; Drott, M. T.⁴; Almeida, B. C. T.¹; Moura, C. S. S.¹; Ribeiro, B. M. R. M.⁵; Negreli, M. F. L. A.⁵; Vilar, L. C.⁵; Werneck, S. M. C.¹; Avelar, G. S. T.¹; Gomes, A. N. P.¹; Miranda, I. L.¹; Aguilar, M. G.⁶; Freitas, R. P.⁶; Rossato, L.⁷; Bastos, R. W.⁸; César, I. C.²; Ferreira, R. S.⁵; Peres, N. T. A.¹; Santos, D. A.¹

¹Departamento de Microbiologia, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

²Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

³Programa de Pós-graduação em Biodiversidade e Evolução, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Ondina, Salvador - BA,

⁴Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA

⁵Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

⁶Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

⁷Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Grande Dourados, Dourados, MS

⁸Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN

E-mail: milagouveia@yahoo.com.br

A resistência antifúngica é reconhecida como uma ameaça global à saúde pública. Entretanto, a inativação enzimática de antifúngicos, um mecanismo amplamente documentado na resistência antibacteriana, ainda não havia sido descrita em fungos patogênicos. Sob a perspectiva da Saúde Única, este estudo demonstra que *Cryptococcus deuterogattii* e *C. neoformans*, os principais agentes etiológicos da criptococose, são capazes de inativar o fluconazol enzimaticamente. A exposição a agroquímicos induziu a superexpressão de genes que codificam acetiltransferases, especialmente *GCN5* e *NAT10*. Essas enzimas catalisam a acetilação do fluconazol, convertendo-o em *O*-acetil-fluconazol, que é incapaz de se ligar adequadamente à 14- α -desmetilase, o alvo molecular dos antifúngicos azólicos, inibindo a atividade antifúngica. Inibidores específicos de *GCN5* e *NAT10* conseguiram impedir a formação de *O*-acetil-fluconazol, destacando seu potencial promissor como adjuvantes terapêuticos. O mesmo fenótipo de resistência foi observado em outras espécies de fungos clinicamente relevantes, como *Candida albicans*, sugerindo uma abrangência desse mecanismo em outros gêneros. Além disso, o *O*-acetil-fluconazol foi detectado no líquido cefalorraquidiano de pacientes com meningite criptocócica durante tratamento com fluconazol, confirmando a relevância clínica dessas descobertas. Estes achados revelam um mecanismo de resistência antifúngica anteriormente desconhecido e sugerem que condições ambientais moldam a resistência clinicamente relevante por meio de vias enzimáticas evolutivamente conservadas. Os resultados enfatizam a necessidade crítica de não subestimar e investigar a plasticidade genética dos fungos no contexto de resistência antifúngica.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, INCT Funvir.

Palavras-chave: acetilação, inativação de fluconazol, mecanismo de resistência, *Cryptococcus* spp.