



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

---

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN COMO ANTIFÚNGICOS  
DE DERIVADOS DE NAFTOQUINONAS CON  
AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS AMINOBENZOICOS”**

TESIS PROFESIONAL PARA RECIBIR EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO**

PRESENTA:

**LUIS ARTURO FLORES GALAVIZ**

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. SILVIA ELENA LOREDO CARRILLO**

CODIRECTORA DE TESIS:

**DRA. ELISA LEYVA RAMOS**

**SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., AGOSTO 2025**





Síntesis y evaluación como antifúngicos de derivados de naftoquinonas con aminoácidos y ácidos aminobenzoicos © 2025 por Luis Arturo Flores Galaviz se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.

Ésta tesis para obtener el título de Químico fue elaborada en el Laboratorio de Ciencias Químicas bajo la dirección de la Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo, así como en el Laboratorio de Micología Experimental a cargo del Dr. Ismael Acosta Rodríguez; ambos pertenecientes a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Parte de la caracterización espectroscópica se realizó en el Laboratorio de Polímeros del Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato, a cargo del Dr. Antonio Martínez Richa.

Todos los resultados obtenidos en este trabajo pertenecen en totalidad a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

---

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN COMO ANTIFÚNGICOS DE DERIVADOS  
DE NAFTOQUINONAS CON AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS  
AMINOBENZOICOS”**

TESIS PROFESIONAL PARA RECIBIR EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO**

PRESENTA:  
**LUIS ARTURO FLORES GALAVIZ**

**INTEGRANTES DEL JURADO EVALUADOR**

MCA. LILIA ESTHER LANDÍN RODRÍGUEZ

\_\_\_\_\_

DRA. LAURA ANGÉLICA HERNÁNDEZ ALVARADO

\_\_\_\_\_

DRA. LUZ MARÍA TORRES RODRÍGUEZ

\_\_\_\_\_

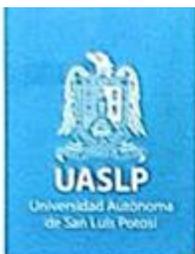
**SECRETARIA GENERAL**

M.E. MA. GUADALUPE ALEJO GONZÁLEZ

\_\_\_\_\_

**SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., AGOSTO 2025**





## APROBACIÓN DE TEMA DE TESIS

LUIS ARTURO FLORES GALAVIZ

PRESENTE

Por este conducto me permito informar a USTED que el H. Consejo Técnico Consultivo de esta Facultad de Ciencias Químicas, en sesión ordinaria de fecha **15 de febrero de 2024** tuvo a bien aprobar el tema de su tesis profesional titulada: **"Síntesis y evaluación como antifúngicos de derivados de naftoquinonas con aminoácidos y ácidos aminobenzoicos"** del PE de Química, bajo la Dirección de la Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo Profesora y co-dirigido por la Dra. Elisa Leyva Ramos ambas Profesoras Investigadoras de la Facultad de Ciencias Químicas y se realizará en las instalaciones del Laboratorio de Síntesis Orgánica dentro de la misma Facultad.

El protocolo fue revisado por la coordinación y la Consejera Maestra del del PE de Química que avalan que cumple los requisitos. Se aprobó.

Cuando Secretaria General entregue la carta de aprobación del protocolo por el HCTC se indicará que deben cumplirse los objetivos planteados; y que cualquier modificación durante el desarrollo del proyecto tendrá que ser sometida a autorización del HCTC, por la o el tesista con aval de su Directora o Director de tesis.

Para los fines legales que al interesado convengan, se le extiende la presente en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., a los veinte días del mes de febrero del dos mil veinticuatro.

*"SIEMPRE AUTÓNOMA. POR MI PATRIA EDUCARÉ"*



FACULTAD  
CIENCIAS QUÍMICAS  
SECRETARÍA  
GENERAL

ME. MA. GUADALUPE ALEJO GONZÁLEZ  
SECRETARIA GENERAL



ANIVERSARIO DE LA  
AUTONOMÍA  
UASLP 2023

[www.uaslp.mx](http://www.uaslp.mx)

Av. Dr. Manuel Nava Núm. 6  
Zona Universitaria - CP 78210  
San Luis Potosí, S.L.P.  
tel. (444) 826 24 40 al 46  
fax (444) 826 2372

C.c.p Archivo

## AGRADECIMIENTOS

A mis viejos amigos Gerardo, Adrián, Raúl, Jorge, Daniel, Sebastián y Alex, personas maravillosas cuya amistad me ha hecho crecer y aprender a sobrellevar los altibajos de la vida.

A mis nuevos amigos Elizabeth, Gustavo, Daniel Eduardo, Issac, Óscar, Ana Lucía, Diana, Johana, Nadiezhda, Rafael, Adrián, Carlos y Edwin, de quienes atesoro sus enseñanzas, aprecio y apoyo.

A mi amiga Dulce, cuya paciencia, sinceridad y cariño han estado desde el principio de este camino.

A mis asesoras, la Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo y la Dra. Elisa Leyva Ramos, por haberme dado la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación. Les agradezco profundamente sus consejos y paciencia durante la realización de este trabajo.

A la Fundación (L'oréal-UNESCO-AMC), cuyo apoyo otorgado en 2022 al Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UASLP hizo posible este trabajo.

Al Dr. José Ismael Acosta Rodríguez, que sin cuyo su apoyo y conocimientos no habría sido posible llevar a cabo una parte fundamental de este trabajo.

Finalmente, a mi familia: a mis padres, Arturo y Lourdes, y a mi hermana Andrea, a quienes debo todo cuanto he logrado. Nunca habrá palabras ni acciones suficientes para agradecerles por todo su amor, por estar siempre y por ser la luz de mi vida.

## RESUMEN

Los derivados de naftoquinona poseen una amplia gama de propiedades biológicas, por lo que representan una opción viable para el desarrollo de diversos tipos de agentes farmacológicos, como antifúngicos. Por otro lado, hongos del género *Candida*, como *C. albicans*, han desarrollado mecanismos de resistencia contra agentes antifúngicos, por lo que se necesitan buscar alternativas para el tratamiento de infecciones causadas por estos hongos.

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona empleando microondas. Estos derivados fueron caracterizados empleando espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier con reflectancia atenuada y espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón. En general, se obtuvieron rendimientos moderados entre 49 y 80 %.

Se determinó el efecto de los derivados sintetizados sobre la formación de tubo germinal de *Candida albicans*, encontrando que todos los compuestos inhibieron el crecimiento de tubo germinal a todas las concentraciones empleadas.

## ABSTRACT

Naphthoquinones derivatives exhibit a wide range of biological properties, representing a viable option in the development of diverse types of pharmacological agents, like antifungal agents. On the other hand, fungi from *Candida* genus, like *Candida albicans*, have developed resistance mechanisms against antifungal agents, resulting in an emergent need of searching alternatives for the treatment of infections caused by these fungi.

In this work, the synthesis of 3-chloro-2-aminoacid-1,4-naphthoquinone and 3-chloro-2-carboxyphenylamine-1,4-naphthoquinone derivatives was made using microwave methodology. These derivatives were characterized by attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. Overall, moderate yields were obtained, around 49 and 80 %.

The effect of these derivatives over germ tube formation of *Candida albicans* was determined, finding out that the compounds inhibited germ tube formation at the concentrations used.

## CONTENIDO

1.	Introducción .....	1
2.	Antecedentes .....	3
2.1.	Naftoquinonas .....	3
2.1.1.	Propiedades biológicas de las naftoquinonas .....	4
2.1.2.	Mecanismos de acción de las naftoquinonas .....	5
2.1.3.	Derivados sintéticos de las naftoquinonas .....	7
2.2.	Infecciones fúngicas invasivas .....	8
2.3.	Género <i>Candida</i> .....	9
2.3.1.	Tratamientos para infecciones por hongos del género <i>Candida</i> .....	9
2.3.1.1.	Compuestos azólicos .....	9
2.3.1.2.	Equinocandinas .....	10
2.3.1.3.	Polienos .....	11
2.3.1.4.	Análogos de nucleósidos .....	12
2.3.2.	Resistencia a agentes antifúngicos .....	13
2.4.	<i>C. albicans</i> .....	14
2.4.1.	Factores de virulencia de <i>C. albicans</i> .....	16
3.	Justificación .....	18
4.	Hipótesis .....	19
5.	Objetivos .....	19
5.1.	Objetivo general .....	19
5.2.	Objetivos específicos .....	19
6.	Referencias bibliográficas .....	20

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de compuestos pertenecientes a la familia de las quinonas.....	3
Figura 2. Especies redox de las naftoquinonas (a) y mecanismo general de reducción por flavoproteínas (b). .....	6
Figura 3. Estructuras moleculares de los compuestos azólicos ketoconazol, miconazol y fluconazol. ....	10
Figura 4. Estructura molecular de la equinocandina caspofungina. ....	11
Figura 5. Estructura molecular del polieno amfotericina B. ....	12
Figura 6. Estructura molecular de la flucitosina.....	13
Figura 7. Principales morfologías de <i>C. albicans</i> . ....	15

## ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Definición</b>
ASD	Agar Sabouraud Dextrosa
Q <sup>•-</sup>	Anión radical semiquinona
QH <sup>•</sup>	Radical libre semiquinona
<sup>1</sup> H-RMN	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón
5-FC	5-fluorocitosina
AcOEt:EtOH	Acetato de etilo:etanol
Als	Secuencia parecida a aglutinina
C.	<i>Candida</i>
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CHCl <sub>3</sub> :MetOH	Cloroformo:metanol
CHCl <sub>3</sub> :MetOH:AcOEt	Cloroformo:metanol:acetato de etilo
-COOH	Grupo funcional carboxilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>5</sub>	Dimetilsulfóxido semideuterado
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
GSH	Glutación
HaCaT	Línea celular de queratinocitos humanos
Hex:AcOEt	Hexano:acetato de etilo
HO <sup>•</sup>	Radical hidroxilo
HOD	Agua semideuterada
Hwp1	Proteína 1 de la pared de hifa
IFIs	Infecciones fúngicas invasivas
IRTF-RTA	Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada

KOH	Hidróxido de potasio
<i>I</i>	Número cuántico de espín nuclear
<i>m</i> -	<i>meta</i> -
MW	Microondas
NADP+	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Grupo funcional amonio
<i>o</i> -	<i>orto</i> -
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Anión radical superóxido
<i>p</i> -	<i>para</i> -
PIN1	Prolil isomerasa 1
PPIasas	Peptidil-prolil-cis/trans-isomerasas
R	Cadena lateral de aminoácido
R <sub>f</sub>	Factor de retención
-RH	Cadena lateral protonada de aminoácido
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SiOH	Grupos funcionales silanol
α	Alfa
β	Beta

## 1. Introducción

Gracias a las investigaciones de Robert Koch y Louis Pasteur en el siglo XIX, fue posible relacionar a los microorganismos como la causa de enfermedades infecciosas como el ántrax, el cólera, la tuberculosis y la rabia; que por muchos años habían cobrado la vida de muchas personas a lo largo de la historia <sup>1</sup>. A partir de entonces, con el establecimiento de la teoría del germen de la enfermedad y con el nacimiento de la microbiología, comenzó una dura carrera de supervivencia contra los “animáculos” que había observado Antoni van Leeuwenhoek en el siglo XVII <sup>1,2</sup>. Desde entonces, la pasteurización, las técnicas de esterilización en entornos quirúrgicos, la invención de las vacunas, el descubrimiento de los antibióticos como la penicilina, el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y la reacción en cadena de la polimerasa han sido avances en la microbiología que han permitido salvar millones de vidas humanas <sup>2,3</sup>. Sin embargo, desde la década de 1940, se ha observado que el mal uso que se le ha dado a los antibióticos ha provocado el desarrollo de resistencia en los microorganismos, de entre los cuales *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, son algunos de los que representan un mayor riesgo en la actualidad <sup>3</sup>. Además de las bacterias anteriormente mencionadas, diversas especies de hongos de los géneros *Candida* y *Aspergillus* han exhibido el desarrollo de resistencia a agentes antifúngicos <sup>4</sup>. Éstos dos géneros de hongos son de suma importancia médica, pues, junto con los géneros *Cryptococcus*, *Pneumocystis* e *Histoplasma*, forman parte del grupo de hongos responsables del 90% de muertes asociadas a micosis invasivas <sup>5</sup>, siendo que el género *Candida* es responsable de un 70% de estas infecciones <sup>6</sup>, de las cuáles, más del 40% son ocasionadas por la especie *Candida albicans* (*C. albicans*) <sup>5</sup>; un hongo que forma parte de la flora microbiana normal de aproximadamente el 70% de la población adulta <sup>7</sup>. Es por estas razones que resulta extremadamente importante la búsqueda de más alternativas para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos, tanto para frenar el alarmante desarrollo

de resistencia a antibióticos, como para evitar la muerte de millones de personas a lo largo del mundo <sup>3,4</sup>.

Un tipo de compuestos que han sido planteados como alternativa para el desarrollo de nuevos fármacos son las naftoquinonas, que son un grupo perteneciente a la familia de quinonas, caracterizadas por un par de grupos carbonilo conjugados en un anillo de seis miembros <sup>8</sup>. Las naftoquinonas, que poseen el núcleo de quinona incorporado a un núcleo de naftaleno, se pueden encontrar como metabolitos secundarios en familias de plantas superiores, hongos, actinomicetos y líquenes <sup>9</sup>. Estos compuestos han llamado la atención ya que, tanto sus derivados naturales como sintéticos, han mostrado potencial como antifúngicos <sup>10,11</sup>, antibacterianos <sup>12-14</sup> y anticancerígenos <sup>15-17</sup>. Entre los derivados sintéticos de naftoquinona que se han estudiado se encuentran las anilino-/amino-naftoquinonas cuyas propiedades biológicas son amplias, mostrando potencial como antibacterianos <sup>18</sup>, antimaláricos <sup>19</sup>, anticancerígenos <sup>20-23</sup>, tripanocidas <sup>24</sup> y antifúngicos <sup>25</sup>. Estas propiedades se han relacionado con la capacidad del núcleo de naftoquinona de experimentar reacciones de óxido-reducción, aceptando de uno a dos electrones en su estructura, así como de la posibilidad para llevar a cabo reacciones electrofílicas entre las posiciones 2 y/o 3 con fragmentos de biomoléculas <sup>25-27</sup>. La efectividad de dichas propiedades se puede modular modificando el núcleo de naftoquinona, siendo algunas opciones la adición de átomos nucleofílicos en las posiciones 2 y 3 por medio de adiciones 1,4 tipo Michael o la sustitución nucleofílica de naftoquinonas halogenadas <sup>28,29</sup>.

Con base en lo descrito anteriormente, en esta tesis se realizó la síntesis de derivados de naftoquinona con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos, así como la evaluación de su potencial como antifúngicos a través de la prueba de inhibición de tubo germinal contra *C. albicans*. De tal forma que puedan ser considerados como una opción viable en la búsqueda de alternativas en el desarrollo de nuevos antifúngicos.

## 2. Antecedentes

### 2.1. Naftoquinonas

Las quinonas son una familia de compuestos orgánicos derivados de la oxidación de fenoles. Se caracterizan por poseer un anillo de seis miembros con dos grupos carbonilo (en posición 1,4 o 1,2), conjugados con un doble enlace. Dependiendo del sistema aromático al que esté acoplado el sistema quinónico, las quinonas pueden ser clasificadas en benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas, antracilinas, entre otras <sup>8</sup>. En la Figura 1 se pueden apreciar algunos compuestos pertenecientes a la familia de las quinonas.

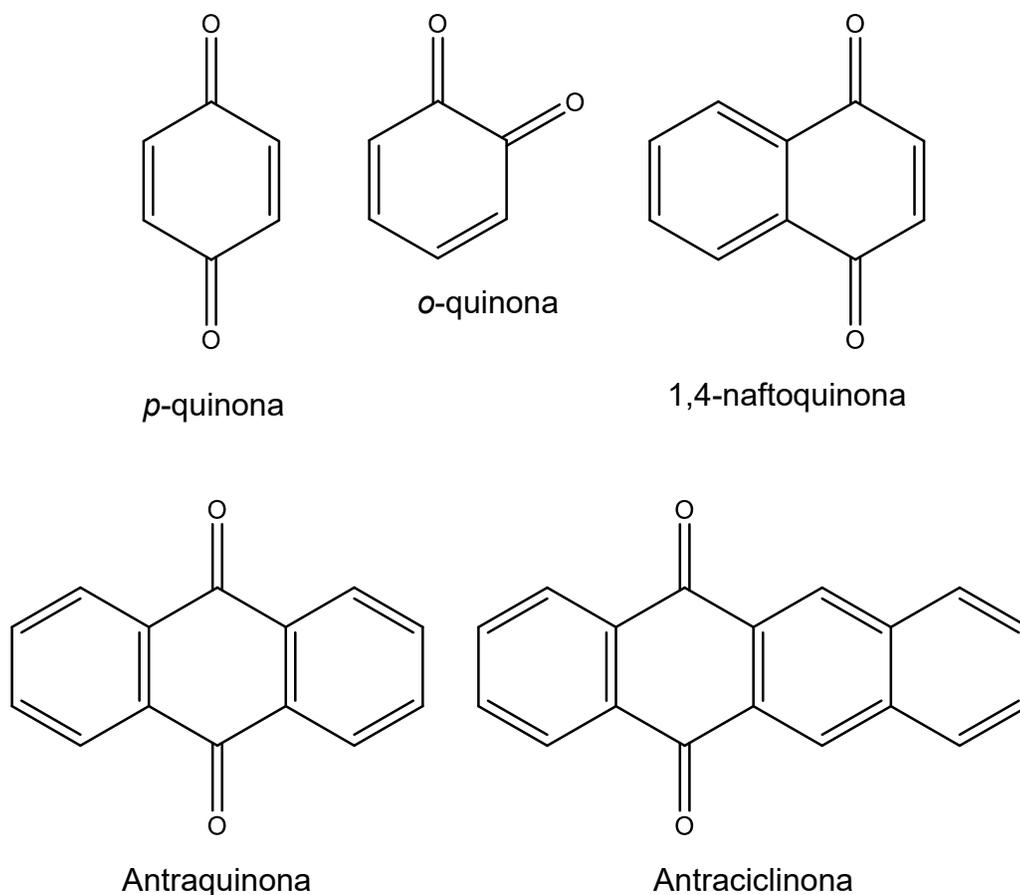


Figura 1. Ejemplos de compuestos pertenecientes a la familia de las quinonas.

Las quinonas se han encontrado como metabolitos secundarios en especies de angiospermas, gimnospermas, hongos, líquenes y helechos. Sin embargo, también se han llegado a descubrir en especies animales como equinodermos y artrópodos <sup>8</sup>. En el caso específico de las naftoquinonas, han sido encontradas en familias de plantas superiores, tales como *Bignoniaceae*, *Droseraceae*, *Juglandaceae*, *Plumbagnaceae* y *Ebanaceae*; siendo algunos ejemplos el lapachol, la plumbagina, la 7-metiljuglona, la droserona y la juglona. Algunos organismos fúngicos de las familias *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium* producen naftoquinonas cuya composición depende de la relación en los niveles de fuentes de carbono y nitrógeno, así como del pH y el medio de cultivo, siendo la juglona la naftoquinona más sencilla en ser producida por estos organismos. Los actinomicetos del género *Streptomyces* producen naftoquinonas derivadas de isopreno, como la flaviolina. Finalmente, algunos géneros de líquenes como *Cetraria* y *Cladonia*, también producen naftoquinonas como metabolitos secundarios, un ejemplo de éstas es la naftazarina <sup>9</sup>. Algunos de los mecanismos por los que se biosintetizan las naftoquinonas naturales comprenden la vía del acetato/malonato, que parte de una molécula de acetil coenzima A que se condensa con moléculas de malonil coenzima A para formar un poli  $\beta$ -cetoéster que posteriormente se cicla para formar la respectiva naftoquinona. Otra vía de biosíntesis de naftoquinonas es la del ácido 4-hidroxibenzoico, que proviene del metabolismo de la fenilalanina. Dicho ácido sufre una alquilación por una molécula de geranulpirofosfato <sup>8</sup>.

### **2.1.1. Propiedades biológicas de las naftoquinonas**

Muchas de las naftoquinonas naturales, así como algunos derivados sintéticos de éstas, poseen una amplia variedad de propiedades biológicas. La plumbagina, presente en especies del género *Drosera*, es activa contra cocos *Gram (+)* y contra protozoarios parásitos como las leichmanias <sup>8</sup>. Además, la plumbagina posee potencial como anticancerígeno y como antifúngico contra hongos del género *Aspergillus* y *Candida* <sup>30</sup>. Un análogo estructural de la plumbagina, la juglona, producida por

especies del género *Juglandaceae*, es capaz de inducir la formación de micronúcleos en el crecimiento de células de melanoma y generar apoptosis, lo que la puede catalogar como un potencial anticancerígeno <sup>31</sup>. A partir de un extracto de las raíces de *Plumbago zeylanica*, se descubrió el potencial de la lawsona como agente de curado de plásmidos, lo que podría suprimir el desarrollo de resistencia a antibióticos en microorganismos como *Escherichia Coli* y *Acinetobacter baumannii* <sup>32</sup>. Por otro lado, algunos aductos de Mannich derivados de la lawsona mostraron actividad antifúngica contra algunos hongos del género *Candida* <sup>10</sup>.

### **2.1.2.Mecanismos de acción de las naftoquinonas**

El par de carbonilos conjugados en el sistema quinónico le da a las naftoquinonas la capacidad de aceptar de uno a dos electrones. Además, la conjugación  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada de dicho sistema hace posibles reacciones electrofílicas sobre las posiciones 2 y 3 <sup>26</sup>. Ambas propiedades se han relacionado con los principales mecanismos de acción por los cuales se explican la mayoría de las propiedades biológicas de las naftoquinonas <sup>25,27</sup>. La reducción de las naftoquinonas puede llevarse a cabo mediante mecanismos de uno o dos electrones que pueden ser catalizados por algunas flavoproteínas en un entorno biológico <sup>26</sup>. Enzimas como la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) -citocromo P450 reductasa y la NADPH-citocromo b<sub>5</sub> reductasa, pueden realizar reducciones por un solo electrón sobre el núcleo de naftoquinona, para formar especies tipo anión radical semiquinona ( $Q^{\bullet-}$ ) y, posteriormente, especies tipo hidroquinona (Figura 2b). Además, durante la reducción de naftoquinonas mediada por enzimas, se da lugar a la generación de aniones radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) <sup>18,26,33,34</sup>.

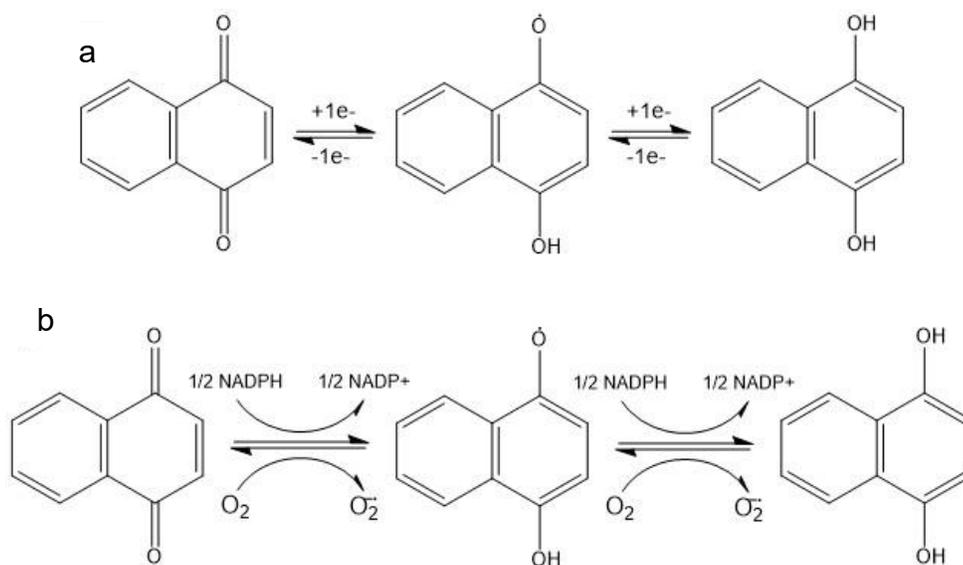
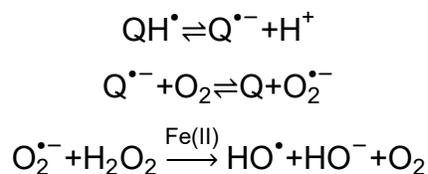


Figura 2. Especies redox de las naftoquinonas (a) y mecanismo general de reducción por flavoproteínas (b) <sup>33</sup>.

La cinética de la primera reducción de las naftoquinonas se ve influenciada por la estructura de la naftoquinona <sup>18</sup>. Las especies  $Q^{\bullet-}$  reducen el oxígeno molecular en el medio para formar especies  $O_2^{\bullet-}$  que pueden dismutarse por acción de la enzima superóxido dismutasa para generar  $H_2O_2$  <sup>18</sup>. Por medio de la reacción de Haber-Weiss catalizada por hierro, el  $O_2^{\bullet-}$  reacciona con el  $H_2O_2$  para generar radicales hidroxilo ( $HO^{\bullet}$ ) en el interior de las células <sup>35</sup>.

Reacción de Haber-Weiss catalizada por hierro:



Donde la forma de radical libre de la semiquinona ( $QH^{\bullet}$ ) se desprotona para dar lugar al  $Q^{\bullet-}$  que reduce el oxígeno en el medio a el  $O_2^{\bullet-}$ , mismo que, por catálisis con hierro, reacciona con el  $H_2O_2$  para generar el  $HO^{\bullet}$ . Estas especies, conocidas como ROS

(especies reactivas de oxígeno, por sus siglas en inglés), inducen estrés oxidativo que provoca apoptosis celular <sup>18</sup>.

Se ha observado que la naturaleza electrofílica de las naftoquinonas las hace objetivo de ataques nucleofílicos por parte de ciertos grupos funcionales presentes en proteínas y enzimas, afectando las funciones biológicas de éstas. La juglona inhibe selectivamente la actividad enzimática de las peptidil-prolil-cis/trans-isomerasas (PPlasas) parvulina de *Escherichia Coli* y PIN1 humana. Esta inhibición es provocada por la formación de un enlace covalente entre los grupos tiol de los fragmentos de cisteína de estas PPlasas, y el carbono 3 de la juglona, por medio de una adición de tipo Michael <sup>36</sup>. También se ha observado una interacción de la juglona y la plumbagina con el glutatión (GSH), en donde ambas naftoquinonas producen una disminución en la cantidad de este tripéptido al ser incubadas con células HaCaT (línea celular de queratinocitos humanos, por sus siglas en inglés). En el primer caso, se observó que la disminución de GSH se debe a la formación de conjugados con las posiciones 2 y 3 de la juglona, generando hidroquinonas-GSH conjugadas que posteriormente son oxidadas por otras moléculas de juglona o sufren una autooxidación en presencia de aire, formando así los respectivos aniones semiquinona. Mientras que, para la plumbagina, el mecanismo de acción tiende a la formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que oxida al GSH para formar disulfuro de glutatión; aunque también puede llegar a formar conjugados con el GSH, pero de manera más lenta que la juglona <sup>37</sup>.

### **2.1.3. Derivados sintéticos de las naftoquinonas**

Debido a las propiedades estructurales de las naftoquinonas y sus efectos en sistemas biológicos, se ha trabajado en la síntesis de derivados sintéticos con el núcleo naftoquinónico, encontrándose derivados con propiedades antibacterianas <sup>12-14</sup>, antiplaquetarias, antiinflamatorias, antihistamínicas <sup>38</sup>, antifúngicas <sup>11</sup> y anticancerígenas <sup>15-17</sup>. Un tipo de compuestos naftoquinónicos que han sido explorados es el de las amino- y anilino-naftoquinonas, ya que han mostrado potencial como antibacterianos <sup>39</sup>, antimaláricos <sup>19</sup>, anticancerígenos <sup>20-23</sup>, tripanocidas <sup>24</sup> y

antifúngicos <sup>25</sup>. Algunas propiedades biológicas de las amino- y anilino-naftoquinonas se han relacionado con su capacidad de formar puentes de hidrógeno intramoleculares <sup>23,25,40</sup>; por ejemplo, algunas 2-(fluoroanilino)-1,4-naftoquinonas pueden experimentar la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares del tipo C=O--H-N y C=O--F, facilitando la aceptación del electrón en la primera reducción del núcleo de naftoquinona para formar el radical anión semiquinona correspondiente <sup>41</sup>. Por otro lado, también se ha llegado a proponer que los amino derivados de naftoquinona, cuyos sustituyentes favorezcan la electrofilicidad frente a nucleófilos celulares, sufren una mejora en sus efectos biológicos debido a la deslocalización del par de electrones libres en el átomo de nitrógeno del grupo amino <sup>22</sup>.

## 2.2. Infecciones fúngicas invasivas

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) se dan cuando una infección micótica superficial penetra en el torrente sanguíneo, invade tejido de órganos o zonas estériles del cuerpo, o cuando provoca una infección sistémica <sup>42</sup>. Se estima que alrededor de 6.55 millones de personas padecen de infecciones micóticas graves anualmente, de las cuáles 3.75 millones mueren, siendo que 2.55 millones de dichas muertes se atribuyen directamente a las infecciones fúngicas <sup>43</sup>. El grupo poblacional principalmente afectado por este tipo de infecciones es el de las personas inmunodeprimidas, que comprende: infectados por VIH; niños prematuros o recién nacidos; personas de la tercera edad; personas en unidades de cuidados intensivos; usuarios de prótesis, catéteres o dispositivos intravenosos; pacientes con quemaduras graves; pacientes con intervenciones quirúrgicas extensas; receptores de trasplantes de progenitores hematopoyéticos u órganos sólidos; y personas bajo tratamientos con fármacos antineoplásicos, antibióticos de amplio espectro, corticoides o inmunosupresores <sup>5</sup>. Aproximadamente, el 90% de las muertes por infecciones micóticas se relaciona a los géneros *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis* <sup>44</sup>. De este grupo, el género *Candida* es el principal causante de IFIs, ya que el 70% de éstas son ocasionadas por candidiasis invasiva a nivel mundial <sup>6</sup>.

### **2.3. Género *Candida***

Especies del género *Candida* habitan como microorganismos comensales en la mucosa de los tractos gastrointestinal y genital de huéspedes sanos, aunque también pueden encontrarse de manera ubicua en la piel y en las mucosas nasales, orales y rectales. Sin embargo, pueden llegar a ser patógenos oportunistas con la capacidad de provocar infecciones superficiales y sistémicas; en este último caso se conocen como candidiasis invasivas. Estas infecciones ocurren cuando la resistencia inmunológica del huésped se encuentra debilitada, ya sea local o sistémicamente, o cuando existe una disrupción en las barreras naturales del cuerpo, como las mucosas o el tejido epitelial <sup>45,46</sup>. La mayoría de las candidiasis invasivas están relacionadas con 5 especies de *Candida*: *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. albicans*; siendo esta última la responsable del 40 al 75% de las candidiasis invasivas <sup>5</sup>. Sin embargo, en las últimas décadas algunas especies de *Candida* han desplazado a *C. albicans* como causa de infecciones en el torrente sanguíneo, entre estas especies se encuentran *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* <sup>45,47</sup>.

#### **2.3.1. Tratamientos para infecciones por hongos del género *Candida*.**

Existen cuatro clases de antifúngicos que se emplean para el tratamiento de infecciones por hongos del género *Candida*: compuestos azólicos, equinocandinas, polienos y análogos de nucleótidos (5-flucitosina) <sup>48</sup>.

##### **2.3.1.1. Compuestos azólicos**

Los agentes antifúngicos de tipo azólico tienen como blanco farmacológico a la 14  $\alpha$ -desmetilasa, una enzima tipo citocromo P-450 con un grupo hemo en su sitio activo. Esta enzima, codificada por el gen ERG11 en *C. albicans* y *C. neoformans*, se encarga

de transformar el lanosterol a ergosterol, estero principal de la membrana citoplasmática en hongos. Al interferir con la actividad de esta enzima, se provoca la acumulación de lanosterol y la formación defectuosa de la membrana. Dentro de la célula del hongo, un átomo de nitrógeno del fármaco se une al átomo de hierro del grupo hemo en el sitio activo de ERG11, lo que inhibe la activación del oxígeno necesario para la desmetilación del lanosterol <sup>49</sup>. Entre los compuestos azólicos de uso farmacéutico se encuentran los imidazoles (miconazol, econazol, clotrimazol y ketoconazol) y los triazoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol) (Figura 3). El ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol se administran sistémicamente, mientras que el clotrimazol y el miconazol son administrados tópicamente <sup>50,51</sup>.

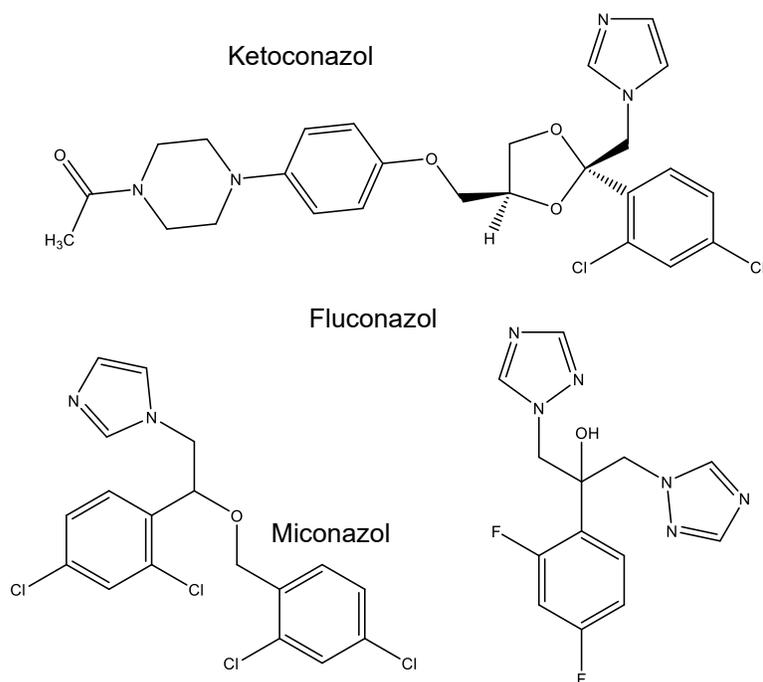


Figura 3. Estructuras moleculares de los compuestos azólicos ketoconazol, miconazol y fluconazol.

### 2.3.1.2. Equinocandinas

Las equinocandinas inhiben de manera no competitiva a la enzima 1,3-β-D glucano sintasa, enzima encargada de la síntesis del 1,3-β-D glucano, componente esencial de

la pared celular principal del hongo patógeno. De esta manera se provoca una inestabilidad osmótica en la pared celular, que se vuelve incapaz de soportar la presión osmótica derivando en lisis celular. Las equinocandinas empleadas para el tratamiento de infecciones por especies de *Candida* son la caspofungina (Figura 4), la micafungina y la anidulafungina <sup>50,52</sup>.

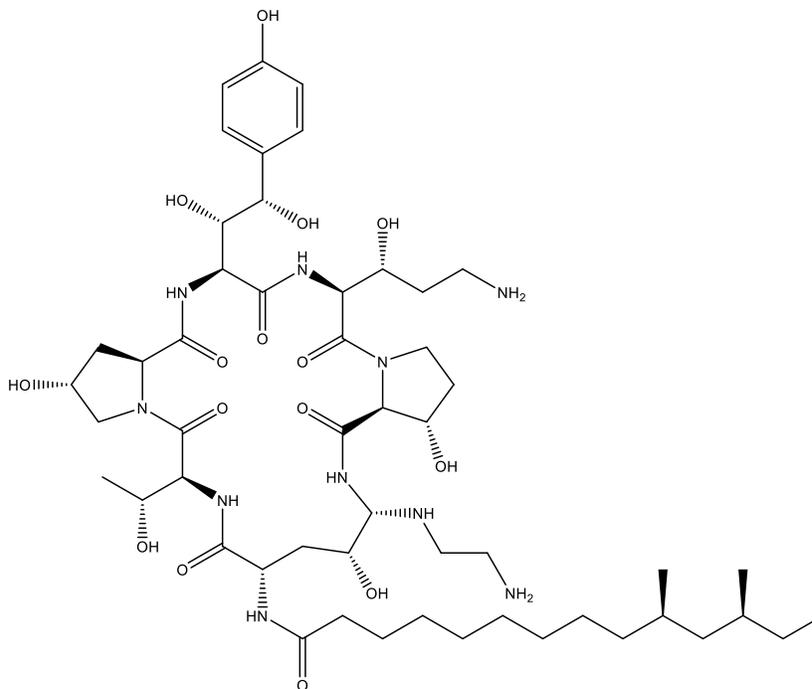


Figura 4. Estructura molecular de la equinocandina caspofungina.

### 2.3.1.3. Polienos

Los agentes antifúngicos de tipo polieno forman complejos con el ergosterol, generando conductos a través de la membrana celular de los hongos, incrementando la permeabilidad de ésta y causando la fuga de material fundamental para la supervivencia de las células. La amfotericina B (Figura 5) y la nistatina son los fármacos antifúngicos más usados de esta clase. Sin embargo, debido a similitudes estructurales entre el ergosterol y el colesterol (esterol presente en las células de los mamíferos), los polienos pueden llegar a unirse con éste último, provocando toxicidad

en humanos <sup>49,50,53</sup>. Para reducir los efectos tóxicos de la amfotericina B, se ajusta la dosis de administración por paciente y se reserva únicamente para el tratamiento de infecciones micóticas progresivas <sup>50</sup>. Una alternativa para reducir la toxicidad de la amfotericina B es la administración como complejos de lípidos <sup>54</sup>.

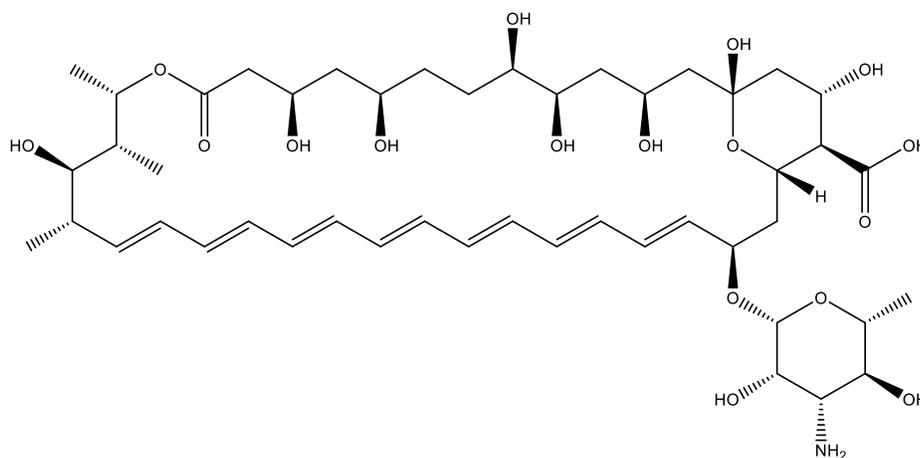


Figura 5. Estructura molecular del polieno amfotericina B.

#### 2.3.1.4. Análogos de nucleósidos

En esta categoría se encuentra la Flucitosina o 5-fluorocitosina (5-FC) (Figura 6) que al ser un análogo de la pirimidina actúa como antimetabolito de la citosina. La 5-FC es transportada al interior de las células fúngicas por citosina permeasas, donde es desaminada por la citosina desaminasa para formar 5-fluorouracilo, que se puede incorporar al ARN, y altera la síntesis de proteína timidilato sintasa, encargada de la síntesis y reparación del ADN. El 5-fluorouracilo puede sufrir subsecuentes fosforilaciones que producen nucleótidos fluorinados tóxicos que interfieren con la síntesis de ADN y ARN <sup>48,55</sup>. Se administra en combinación con amfotericina B para evitar la expresión de resistencia. Además, las dosis de administración deben ser controladas, pues provoca la supresión reversible de la médula ósea, que deriva en neutropenia y trombocitopenia <sup>50</sup>.

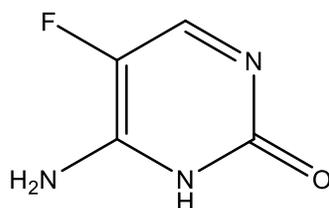


Figura 6. Estructura molecular de la flucitosina.

### 2.3.2. Resistencia a agentes antifúngicos

Aspectos como la plasticidad del genoma de los hongos y su rápida tasa de reproducción, así como las propiedades intrínsecas de los agentes antifúngicos y los largos periodos profilácticos de personas susceptibles a infecciones fúngicas (personas inmunocomprometidas, receptores de trasplantes de órganos, usuarios de prótesis, entre otros), que derivan en un aumento del uso de tratamientos antifúngicos, han incrementado el desarrollo de resistencia a agentes antifúngicos <sup>56</sup>.

Existen tres mecanismos muy reconocidos por los cuáles se puede desarrollar resistencia a los agentes antifúngicos: alteración de la interacción del agente antifúngico con el blanco por modificación genética o sobreexpresión, reducción de la concentración intracelular del fármaco y activación de vías de respuesta a estrés celular <sup>57</sup>. Varios de estos mecanismos se han relacionado con el desarrollo de la resistencia de varias especies de *Candida* a agentes antifúngicos de tipo azólico, como la sobreexpresión o mutaciones en el gen ERG11 de *C. albicans* <sup>49,58</sup>; o la sobreexpresión de bombas de eflujo, tales como las proteínas CDR1 y CDR2 en *C. albicans*, CgCDR1 y PDH1 en *C. glabrata*, y CdCDR1 en *C. dubliniensis* <sup>59</sup>.

Cepas clínicas de *C. albicans* han mostrado resistencia a 5-FC por medio de la disminución en la actividad de uracilo fosforibosil transferasa, que convierte la 5-FC en ácido 5-fluorouridílico <sup>55</sup>.

El desarrollo de resistencia a antifúngicos de tipo polieno es poco común, sin embargo, algunas cepas clínicas de *C. albicans* y *C. glabrata*, mostraron resistencia cruzada a amfotericina B después de estar expuestas a tratamiento con fármacos azólicos <sup>49</sup>.

En *C. albicans*, se ha determinado que el gen FKS1 es la subunidad catalítica objetivo de las equinocandinas<sup>60</sup>. Sin embargo, en cepas clínicas de *C. albicans* resistentes al tratamiento con equinocandinas, se ha observado que FSK1 sufre mutaciones que lo hacen menos susceptible a estos fármacos; por ejemplo, ciertas mutaciones en la región Fenilalanina 641-Prolina 649 disminuye la susceptibilidad a la caspofungina<sup>61</sup>. La capacidad de *C. albicans* para formar biopelículas también representa un mecanismo de resistencia para compuestos azólicos, equinocandinas y polienos, ya que el ambiente de las biopelículas cambia drásticamente respecto al de las células en estado planctónico (células dispersas), por condiciones como la depleción de ergosterol, la regulación positiva de CDR1 y MDR1 o el incremento en los niveles de 1,3-β-D glucano en la pared celular de las células<sup>49</sup>.

#### **2.4. *C. albicans***

*C. albicans* es un hongo que coloniza las superficies mucosas de las cavidades oral y vaginal, así como el tracto digestivo y la piel de aproximadamente el 70% de la población adulta, habitando como parte de la flora microbiana normal humana<sup>7</sup>. *C. albicans* se puede presentar en diversas morfologías, entre las cuáles las mejor descritas son: blastospora (levadura), hifa verdadera (micelio) y pseudohifa (Figura 7)<sup>62</sup>.

- Blastospora: Forma unicelular de apariencia ovoide con una longitud de 4 a 6 μm. Se reproducen por gemación, que involucra el crecimiento de la célula hija, desarrollada en la superficie de la célula madre. Una vez que se ha dado la división nuclear, se forma un septo entre la célula madre y la célula hija que las separa, formando así dos blastosporas<sup>50,63</sup>.
- Hifa verdadera: Consiste en una extensión tubular de paredes gruesas, que se compone de múltiples unidades fúngicas, divididas por tabiques. La generación de la hifa inicia con la formación de tubo germinal, que consiste en material celular en forma de cilindro que crece de manera continua sobre la superficie

de una blastospora. En las hifas, puede ocurrir división mitótica de las células. Cuando las hifas se extienden y entrelazan, forman una masa conocida como micelio, que actúa como recolector de nutrientes <sup>50,63</sup>.

- Pseudohifa: Forma intermedia entre la blastospora y la hifa verdadera. Se da cuando, durante el proceso de gemación, la célula hija se elonga y se mantiene unida a la célula madre después de la formación del septo. Las paredes celulares de esta forma son menos rígidas y presentan zonas de constricción <sup>50,62</sup>.

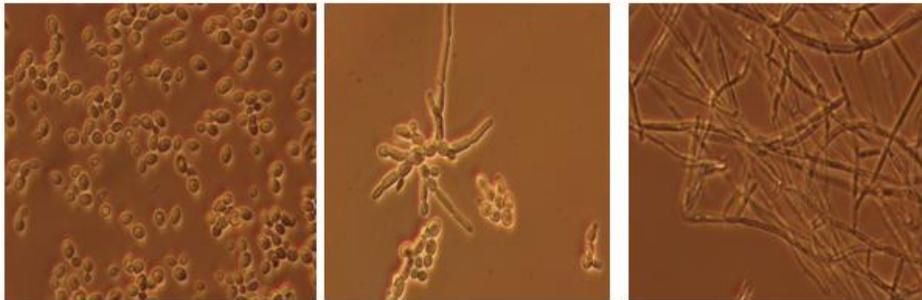


Figura 7. Principales morfologías de *C. albicans*. De izquierda a derecha: Levadura o blastospora, pseudohifa e hifa verdadera <sup>64</sup>.

El cambio de una morfología a otra en *C. albicans* se ve determinado por las condiciones ambientales a las que esté expuesto el hongo, como los nutrientes disponibles en el medio, la temperatura de incubación y el pH <sup>62</sup>. De esta manera, al controlar las condiciones de crecimiento *in vitro*, se puede inducir el crecimiento de una morfología de manera selectiva.

Lee y colaboradores <sup>65</sup> observaron que, en un medio simple compuesto de sales inorgánicas, glucosa, biotina y algunos aminoácidos, es posible obtener de forma pura la morfología de levadura o de hifa variando únicamente la temperatura. Determinaron que a 25 °C sólo se da el crecimiento de *C. albicans* en morfología levaduriforme. Mientras que las levaduras sembradas a 37 °C comienzan a desarrollar tubo germinal entre las 2 y 3 horas de incubación. Dichos cultivos mantuvieron una población consistente únicamente de colonias de micelio entre las 18 y 27 horas de incubación,

después de las cuales se observa la producción de blastosporas a partir de las hifas existentes.

Al manipular la concentración de ciertos nutrientes se puede controlar el crecimiento de alguna morfología específica; por ejemplo, se ha observado que, con un medio preparado con fosfatos a concentraciones mayores a 600 mM, se puede obtener la morfología de pseudohifa en una proporción de casi el 100 % <sup>66</sup>.

Buffo y colaboradores <sup>67</sup> pudieron establecer puntos de transición de pH y temperatura, a partir de los cuales se puede inducir el crecimiento de levadura o hifa en levaduras de *C. albicans* mantenidas en fase estacionaria en G1 por depleción de zinc, siendo estos puntos un pH de 6.0 y una temperatura de 35.5 °C. Por ejemplo, si las levaduras son incubadas a una temperatura de 37 °C a un pH menor de 6.0, la mayoría de las células permanecerán como levaduras; pero si el pH se eleva por encima de 6.0, se comenzarán a desarrollar hifas. Se observó un comportamiento similar al manipular únicamente la temperatura de incubación, manteniendo un mismo valor de pH.

#### **2.4.1. Factores de virulencia de *C. albicans***

La transición de levadura (blastospora) a micelio (hifa) que experimenta *C. albicans* representa un factor de virulencia de importancia, ya que la hifa y su proceso de formación desencadenan procesos que favorecen la patogenicidad del hongo <sup>68,69</sup>. En primer lugar, la morfología micelial de *C. albicans* es una forma invasiva, debido a que, en tejidos afectados por candidiasis cutánea, vaginal y orofaríngea, ha sido observada la presencia de hifas de *C. albicans* entre las células epiteliales de dichos tejidos. La patogenicidad del hongo se ha relacionado con este aspecto invasivo de la hifa, puesto que mutantes de *C. albicans*, con la capacidad atenuada de invadir tejido epitelial, muestran una virulencia reducida en modelos animales <sup>70</sup>.

La formación de la hifa también propicia la expresión de proteínas que favorecen la adherencia de *C. albicans* a las células epiteliales del huésped, lo que incrementa la virulencia del hongo. Als3p es una proteína perteneciente a la familia de proteínas Als (secuencia parecida a aglutinina, por sus siglas en inglés), que, similar a las proteínas

Als1p y Als5p, es capaz de adherirse a tejido epitelial, así como de invadir las células de dicho tejido de manera significativa <sup>71</sup>. Sin embargo, Als3p sólo se expresa en células miceliales del hongo <sup>72</sup>.

Otra importante proteína que favorece la adherencia de *C. albicans* es la Hwp1 (proteína 1 de la pared de hifa, por sus siglas en inglés), que se expresa en la superficie de las hifas del hongo. La sección amino terminal de esta proteína le permite simular el sustrato para transglutaminasas, formando uniones estables con células epiteliales <sup>73</sup>. La adherencia facilita el transporte de toxinas y enzimas del patógeno, así como su diseminación y penetración en el tejido del huésped <sup>47</sup>.

La formación de biopelículas comprende otro factor de virulencia importante de *C. albicans*, puesto que son capaces de formarse tanto en mucosas superficiales como en dispositivos médicos, como catéteres venosos centrales y urinarios, marcapasos, válvulas mecánicas cardíacas, prótesis articulares, lentes de contacto y dentaduras <sup>74</sup>. Estas biopelículas proporcionan protección a *C. albicans*, ya sea incrementando la resistencia a agentes antifúngicos <sup>75</sup> u obstaculizando el acceso de los fagocitos a las células del hongo <sup>76</sup>.

El desarrollo de una biopelícula de *C. albicans* inicia con una célula levaduriforme del hongo adherida a un sustrato. La levadura comenzará a proliferar sobre la superficie y las células generadas desarrollarán hifas que marcarán el inicio de la maduración de la biopelícula, donde se inicia la acumulación de una matriz compuesta de polisacáridos extracelulares alrededor de las células del hongo. Finalmente, nuevas levaduras generadas dentro de la matriz no adheridas a la capa basal son liberadas de la biopelícula, favoreciendo así la dispersión del hongo <sup>77</sup>.

Tanto la proteína Als1p como la Als3p son fundamentales para el correcto desarrollo de biopelículas durante una infección por candidiasis. Además, estas mismas proteínas se unen a la proteína Hwp1 para favorecer la adherencia hifa-hifa <sup>78</sup>.

Las biopelículas se componen de dos capas, la primera es una capa basal formada mayormente de levaduras empaquetadas, encargada de la fijación de la biopelícula al sustrato, mientras que la segunda se compone mayormente de hifas. Baillie y Douglas <sup>79</sup> trataron con cepas de *C. albicans* mutantes, una incapaz de formar levaduras

("yeast") y otra incapaz de formar hifa ("hypha"). La primera cepa ("hypha") desarrolló una biopelícula de menor profundidad en comparación con las cepas silvestres de referencia, pero con una capacidad similar de adherencia. La cepa incapaz de formar levaduras ("yeast") formó una biopelícula compuesta de una red de hifas y pseudohifas, de menor densidad que las cepas de referencia y que la cepa incapaz de formar hifas, así como con una menor capacidad de adherencia al sustrato. Sin embargo, ambas cepas mutantes muestran un crecimiento y desarrollo mucho más lento que las cepas de referencia. Estas observaciones señalan una relación estrecha entre el desarrollo de biopelículas de *C. albicans* y su polimorfismo, pues es necesaria la presencia de sus diferentes morfologías para la correcta formación y adherencia de las biopelículas.

### **3. Justificación**

Factores como el incremento en la realización de trasplantes de órganos y en la utilización de prótesis y catéteres intravenosos, así como una mayor implementación de quimioterapias y tratamientos con antibióticos de amplio espectro, han propiciado el aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales, de las cuales las IFIs son responsables de un porcentaje considerable. Las especies del género *Candida* son de las principales causantes de IFIs, conocidas en este caso como candidiasis, de las cuáles *C. albicans* es la responsable de un gran porcentaje de éstas. A pesar de existir tratamientos efectivos para tratar candidiasis invasivas, como los compuestos azólicos, las equinocandinas, los polienos y la 5-fluorocitosina, se ha observado un creciente desarrollo de resistencia a estos antifúngicos, por lo que es necesario buscar nuevos compuestos que puedan servir como alternativas de tratamiento contra hongos patógenos.

Las naftoquinonas han llamado la atención por su variedad de propiedades biológicas, teniendo potencial como antibacterianos, antifúngicos y anticancerígenos, antimaláricos, así como por la versatilidad para obtener derivados sintéticos, por lo que

resultan de interés para la búsqueda de compuestos biológicamente activos para combatir la resistencia a agentes antifúngicos de *C. albicans*.

#### **4. Hipótesis**

Al igual que otros derivados anilino y amino de naftoquinona, los derivados aminoácido y ácido aminobenzoico de naftoquinona, mostrarán una potencial actividad como antifúngicos contra el hongo *C. albicans*. Además, a partir de la prueba de inhibición de tubo germinal se podrá tener indicios sobre si el hongo afecta a la transición de levadura a micelio.

#### **5. Objetivos**

##### **5.1. Objetivo general**

Realizar la síntesis de algunos derivados aminoácido y ácido aminobenzoico de naftoquinona, caracterizarlos y evaluar su actividad contra *C. albicans*.

##### **5.2. Objetivos específicos**

- Realizar la síntesis de derivados aminoácido-naftoquinona empleando microondas.
- Realizar la síntesis de derivados ácido aminobenzoico-naftoquinona empleando microondas.
- Realizar la caracterización de los compuestos sintetizados por espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada y resonancia magnética nuclear de protón.
- Evaluar la actividad antifúngica de los compuestos contra *C. albicans* por medio de la prueba de inhibición de tubo germinal.

## 6. Referencias bibliográficas

- (1) Madigan, T. M.; Bender, K. S.; Buckley, H. D.; Sattley, W. M.; Stahl, A. D. *Brock: Biology of Microorganisms*; Pearson Global Editions: Harlow, 2021.
- (2) Opal, S. M. A Brief History of Microbiology and Immunology. In *Vaccines: A Biography*; Springer New York: New York, NY, 2010; pp 31–56. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1108-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1108-7_3).
- (3) Ventola, C. L. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* **2015**, *40* (4), 277–283.
- (4) Wiederhold, N. P. Antifungal Resistance: Current Trends and Future Strategies to Combat. *Infection and Drug Resistance* **2017**, *2017* (10), 249–259. <https://doi.org/10.2147/IDR.S124918>.
- (5) Quindós, G. Epidemiología de Las Micosis Invasoras: Un Paisaje En Continuo Cambio. *Revista Iberoamericana de Micología* **2018**, *35* (4), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.002>.
- (6) Fang, W.; Wu, J.; Cheng, M.; Zhu, X.; Du, M.; Chen, C.; Liao, W.; Zhi, K.; Pan, W. Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Challenges and Recent Developments. *Journal of Biomedical Science* **2023**, *30* (42). <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00926-2>.
- (7) Noble, S. M.; Gianetti, B. A.; Witchley, J. N. Candida Albicans Cell-Type Switching and Functional Plasticity in the Mammalian Host. *Nature Reviews Microbiology* **2017**, *15* (2), 96–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.157>.
- (8) Bruneton, J. *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales.*; Editorial Acribia: Zaragoza, España, 2001.
- (9) Babula, P.; Adam, V.; Havel, L.; Kizek, R. Noteworthy Secondary Metabolites Naphthoquinones – Their Occurrence, Pharmacological Properties and Analysis. *Current Pharmaceutical Analysis* **2009**, *5* (1), 47–68. <https://doi.org/10.2174/157341209787314936>.
- (10) Futuro, D. O.; Ferreira, P. G.; Nicoletti, C. D.; Borba-Santos, L. P.; Da Silva, F. C.; Rozental, S.; Ferreira, V. F. The Antifungal Activity of Naphthoquinones: An Integrative Review. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2018**, *90* (1), 1187–1214. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170815>.
- (11) Neto, J. B. A.; da Silva, C. R.; Neta, M. A. S.; Campos, R. S.; Siebra, J. T.; Silva, R. A. C.; Gaspar, D. M.; Magalhães, H. I. F.; de Moraes, M. O.; Lobo, M. D. P.; Grangeiro, T. B.; Carvalho, T. S. C.; Diogo, E. B. T.; da Silva Júnior, E. N.; Rodrigues, F. A. R.; Cavalcanti, B. C.; Júnior, H. V. N. Antifungal Activity of Naphthoquinoidal Compounds In Vitro against Fluconazole-Resistant Strains of Different Candida Species: A Special Emphasis on Mechanisms of Action on Candida Tropicalis. *PLoS ONE* **2014**, *9* (5), e93698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093698>.
- (12) Ge, Y.; Li, A.; Wu, J.; Feng, H.; Wang, L.; Liu, H.; Xu, Y.; Xu, Q.; Zhao, L.; Li, Y. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Non-Peptide Boronic Acid Derivatives as Proteasome Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *128*, 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.01.034>.

- (13) Paul, P.; Chakraborty, P.; Chatterjee, A.; Sarker, R. K.; Dastidar, D. G.; Kundu, T.; Sarkar, N.; Das, A.; Tribedi, P. 1,4-Naphthoquinone Accumulates Reactive Oxygen Species in Staphylococcus Aureus: A Promising Approach towards Effective Management of Biofilm Threat. *Archives of Microbiology* **2021**, *203* (3), 1183–1193. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02117-1>.
- (14) Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Singh, R. V.; Vaish, M.; Chaturvedi, A. K.; Shukla, P. K. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antibacterial and Antiviral Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (14), 3463–3466. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.075>.
- (15) Delarmelina, M.; Daltoé, R. D.; Cerri, M. F.; Madeira, K. P.; Rangel, L. B. A.; Lacerda Júnior, V.; Romão, W.; Taranto, A. G.; Greco, S. J. Synthesis, Antitumor Activity and Docking of 2,3-(Substituted)-1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing Nitrogen, Oxygen and Sulfur. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26* (9), 1804–1816. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150157>.
- (16) Schepetkin, I. A.; Karpenko, A. S.; Khlebnikov, A. I.; Shibinska, M. O.; Levandovskiy, I. A.; Kirpotina, L. N.; Danilenko, N. V.; Quinn, M. T. Synthesis, Anticancer Activity, and Molecular Modeling of 1,4-Naphthoquinones That Inhibit MKK7 and Cdc25. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *183*, 111719. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111719>.
- (17) Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B. Design, Synthesis and Evaluation of Novel 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antifungal and Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (5), 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.01.002>.
- (18) da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. Um Panorama Atual Da Química e Da Farmacologia de Naftoquinonas, Com Ênfase Na Beta-Lapachona e Derivados. *Química Nova* **2003**, *26* (3), 407–416. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000300019>.
- (19) Prescott, B. Potential Antimalarial Agents. Derivatives of 2-Chloro-1,4-Naphthoquinone. *Journal of Medicinal Chemistry* **1969**, *12* (1), 181–182. <https://doi.org/10.1021/jm00301a053>.
- (20) Córdova-Rivas, S.; Araujo-Huitrado, J. G.; Rivera-Avalos, E.; Escalante-García, I. L.; Durón-Torres, S. M.; López-Hernández, Y.; Hernández-López, H.; López, L.; de Loera, D.; López, J. A. Differential Proliferation Effect of the Newly Synthesized Valine, Tyrosine and Tryptophan–Naphthoquinones in Immortal and Tumorigenic Cervical Cell Lines. *Molecules* **2020**, *25* (9), 2058. <https://doi.org/10.3390/molecules25092058>.
- (21) De Moraes, T.; Filha, M. J. S.; Camara, C. A.; Silva, T. M. S.; Soares, B. M.; Bomfim, I. S.; Pessoa, C.; Ximenes, G. C.; Silva, V. A., Jr. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of a Series of 2-Amino-Naphthoquinones against Human Cancer Cells. *Molecules* **2014**, *19* (9), 13188–13199. <https://doi.org/10.3390/molecules190913188>.
- (22) Prachayasittikul, V.; Pingaew, R.; Worachartcheewan, A.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Synthesis, Anticancer Activity and QSAR Study of 1,4-Naphthoquinone Derivatives. *European Journal*

- of *Medicinal Chemistry* **2014**, *84*, 247–263.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.024>.
- (23) Rivera-Ávalos, E.; de Loera, D.; Araujo-Huitrado, J. G.; Escalante-García, I. L.; Muñoz-Sánchez, M. A.; Hernández, H.; López, J. A.; López, L. Synthesis of Amino Acid–Naphthoquinones and In Vitro Studies on Cervical and Breast Cell Lines. *Molecules* **2019**, *24* (23), 4285.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24234285>.
- (24) Sieveking, I.; Thomas, P.; Estévez, J. C.; Quiñones, N.; Cuéllar, M. A.; Villena, J.; Espinosa-Bustos, C.; Fierro, A.; Tapia, R. A.; Maya, J. D.; López-Muñoz, R.; Cassels, B. K.; Estévez, R. J.; Salas, C. O. 2-Phenylaminonaphthoquinones and Related Compounds: Synthesis, Trypanocidal and Cytotoxic Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22* (17), 4609–4620.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.030>.
- (25) Leyva, E.; López, L. I.; de la Cruz, R. F. G.; Espinosa-González, C. G. Synthesis and Studies of the Antifungal Activity of 2-Anilino-/2,3-Dianilino-/2-Phenoxy- and 2,3-Diphenoxy-1,4-Naphthoquinones. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43* (3), 1813–1827. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2732-3>.
- (26) Brunmark, A.; Cadenas, E. Redox and Addition Chemistry of Quinoid Compounds and Its Biological Implications. *Free Radical Biology and Medicine* **1989**, *7* (4), 435–477. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90126-3](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90126-3).
- (27) Kumagai, Y.; Shinkai, Y.; Miura, T.; Cho, A. K. The Chemical Biology of Naphthoquinones and Its Environmental Implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2012**, *52* (1), 221–247.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134517>.
- (28) Leyva, E.; Loredó-Carrillo, S. E.; López, L.; Escobedo-Avellaneda, E.; Navarro-Tovar, G. Importancia Química y Biológica de Naftoquinonas. Revisión Bibliográfica. *Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry* **2017**, *74* (577).
- (29) Navarro-Tovar, G.; Vega-Rodríguez, S.; Leyva, E.; Loredó-Carrillo, S.; de Loera, D.; López-López, L. I. The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (4), 496. <https://doi.org/10.3390/ph16040496>.
- (30) Padhye, S.; Dandawate, P.; Yusufi, M.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H. Perspectives on Medicinal Properties of Plumbagin and Its Analogs. *Medicinal Research Reviews* **2012**, *32* (6), 1131–1158. <https://doi.org/10.1002/med.20235>.
- (31) Aithal, K. B.; Kumar, S. M. R.; Rao, N. B.; Udupa, N.; Rao, S. B. S. Juglone, a Naphthoquinone from Walnut, Exerts Cytotoxic and Genotoxic Effects against Cultured Melanoma Tumor Cells. *Cell Biology International* **2009**, *33* (10), 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.06.018>.
- (32) Patwardhan, R. B.; Dhakephalkar, P. K.; Chopade, B. A.; Dhavale, D. D.; Bhonde, R. R. Purification and Characterization of an Active Principle, Lawsone, Responsible for the Plasmid Curing Activity of *Plumbago Zeylanica* Root Extracts. *Frontiers in Microbiology* **2018**, *9* (1). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02618>.

- (33) Pereyra, C. E.; Dantas, R. F.; Ferreira, S. B.; Gomes, L. P.; Silva-Jr, F. P. The Diverse Mechanisms and Anticancer Potential of Naphthoquinones. *Cancer Cell International* **2019**, *19* (1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0925-8>.
- (34) Kehrer, J. P. The Haber–Weiss Reaction and Mechanisms of Toxicity. *Toxicology* **2000**, *149* (1), 43–50. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00231-6](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00231-6).
- (35) Wardman, P. Bioreductive Activation of Quinones: Redox Properties and Thiol Reactivity. *Free Radical Research Communications* **1990**, *8* (4–6), 219–229. <https://doi.org/10.3109/10715769009053355>.
- (36) Hennig, L.; Christner, C.; Kipping, M.; Schelbert, B.; Rücknagel, K. P.; Grabley, S.; Küllertz, G.; Fischer, G. Selective Inactivation of Parvulin-Like Peptidyl-Prolyl *Cis/Trans* Isomerases by Juglone. *Biochemistry* **1998**, *37* (17), 5953–5960. <https://doi.org/10.1021/bi973162p>.
- (37) Inbaraj, J. J.; Chignell, C. F. Cytotoxic Action of Juglone and Plumbagin: A Mechanistic Study Using HaCaT Keratinocytes. *Chemical Research in Toxicology* **2004**, *17* (1), 55–62. <https://doi.org/10.1021/tx034132s>.
- (38) Huang, S.; Wu, Q.; Liu, H.; Ling, H.; He, Y.; Wang, C.; Wang, Z.; Lu, Y.; Lu, Y. Alkaloids of *Dendrobium Nobile* Lindl. Altered Hepatic Lipid Homeostasis via Regulation of Bile Acids. *Journal of Ethnopharmacology* **2019**, *241*, 111976. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111976>.
- (39) da Silva, C. C.; Chaves, O. A.; Paiva, R. O.; da Costa, G. L.; Netto-Ferreira, J. C.; Echevarria, A. Antibacterial Activity of 2-Amino-1,4-Naphthoquinone Derivatives Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacterial Strains and Their Interaction with Human Serum Albumin. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2020**, *31* (9), 1838–1851. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20200070>.
- (40) Vega-Rodríguez, S.; Jiménez-Cataño, R.; Leyva, E.; Loredó-Carrillo, S. E. Intramolecular Hydrogen Bonds in Fluorinated, Methoxylated, or Unsubstituted 2-(Anilino)-1,4-Naphthoquinones. A Theoretical Study. *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, *145*, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.10.001>.
- (41) Leyva, E.; López, L. I.; Loredó-Carrillo, S. E.; Rodríguez-Kessler, M.; Montes-Rojas, A. Synthesis, Spectral and Electrochemical Characterization of Novel 2-(Fluoroanilino)-1,4-Naphthoquinones. *Journal of Fluorine Chemistry* **2011**, *132* (2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.12.001>.
- (42) Webb, B. J.; Ferraro, J. P.; Rea, S.; Kaufusi, S.; Goodman, B. E.; Spalding, J. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infectious Diseases* **2018**, *5* (8). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy187>.
- (43) Denning, D. W. Global Incidence and Mortality of Severe Fungal Disease. *The Lancet Infectious Diseases* **2024**, *24* (7), e428–e438. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8).
- (44) Brown, G. D.; Denning, D. W.; Gow, N. A. R.; Levitz, S. M.; Netea, M. G.; White, T. C. Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine* **2012**, *4* (165). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404>.
- (45) Leite-Jr, D. P.; Vivi-Oliveira V. K.; Maia, M. L. S.; Macioni, M. B.; Oliboni, G. M.; de Oliveira, I. D.; Garcia, J. A.; Araújo, M. R.; Pereira, R. S.; Pal, M.; Takahashi, J. P. F.; Bonfietti, L. X.; Chang, M. R.; Melhem, M. S. C. The *Candida* Genus

- Complex: Biology, Evolution, Pathogenicity Virulence and One Health Aspects, Beyond the *Candida Albicans* Paradigm. A Comprehensive Review. *Virology & Immunology Journal* **2023**, 7 (4), 1–38. <https://doi.org/10.23880/vij-16000331>.
- (46) Miceli, M. H.; Díaz, J. A.; Lee, S. A. Emerging Opportunistic Yeast Infections. *The Lancet Infectious Diseases* **2011**, 11 (2), 142–151. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70218-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70218-8).
- (47) Deorukhkar, S. C.; Saini, S. Candidiasis: Past, Present and Future. *International Journal of Infectious and Tropical Diseases* **2015**, 2 (1), 12–24. <https://doi.org/10.14194/ijitd.2.1.2>.
- (48) Denning, D. W.; Hope, W. W. Therapy for Fungal Diseases: Opportunities and Priorities. *Trends in Microbiology* **2010**, 18 (5), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.02.004>.
- (49) Shapiro, R. S.; Robbins, N.; Cowen, L. E. Regulatory Circuitry Governing Fungal Development, Drug Resistance, and Disease. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2011**, 75 (2), 213–267. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00045-10>.
- (50) Kenneth J., R.; C. George, R. *Sherris. Microbiología Médica.*; McGraw-Hill, Ed.; 2011.
- (51) Spampinato, C.; Leonardi, D. *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents. *BioMed Research International* **2013**, 2013 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1155/2013/204237>.
- (52) Sucher, A. J.; Chahine, E. B.; Balcer, H. E. Echinocandins: The Newest Class of Antifungals. *Annals of Pharmacotherapy* **2009**, 43 (10), 1647–1657. <https://doi.org/10.1345/aph.1M237>.
- (53) Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. The Biology and Chemistry of Antifungal Agents: A Review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (19), 5678–5698. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>.
- (54) Mathew, B. P.; Nath, M. Recent Approaches to Antifungal Therapy for Invasive Mycoses. *ChemMedChem* **2009**, 4 (3), 310–323. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800353>.
- (55) Whelan, W. L. The Genetic Basis of Resistance to 5-Fluorocytosine in *Candida* Species and *Cryptococcus Neoformans*. *CRC Critical Reviews in Microbiology* **1987**, 15 (1), 45–56. <https://doi.org/10.3109/10408418709104447>.
- (56) Fisher, M. C.; Hawkins, N. J.; Sanglard, D.; Gurr, S. J. Worldwide Emergence of Resistance to Antifungal Drugs Challenges Human Health and Food Security. *Science* **2018**, 360 (6390), 739–742. <https://doi.org/10.1126/science.aap7999>.
- (57) Robbins, N.; Caplan, T.; Cowen, L. E. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annual Review of Microbiology* **2017**, 71 (1), 753–775. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345>.
- (58) Marichal, P.; Koymans, L.; Willemsens, S.; Bellens, D.; Verhasselt, P.; Luyten, W.; Borgers, M.; Ramaekers, F. C. S.; Odds, F. C.; Vanden Bossche, H. Contribution of Mutations in the Cytochrome P450 14 $\alpha$ -Demethylase (Erg11p, Cyp51p) to

- Azole Resistance in *Candida Albicans*. *Microbiology* **1999**, *145* (10), 2701–2713. <https://doi.org/10.1099/00221287-145-10-2701>.
- (59) Sanglard, D.; Odds, F. C. Resistance of *Candida* Species to Antifungal Agents: Molecular Mechanisms and Clinical Consequences. *The Lancet Infectious Diseases* **2002**, *2* (2), 73–85. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00181-0).
- (60) Douglas, C. M.; D'Ippolito, J. A.; Shei, G. J.; Meinz, M.; Onishi, J.; Marrinan, J. A.; Li, W.; Abruzzo, G. K.; Flattery, A.; Bartizal, K.; Mitchell, A.; Kurtz, M. B. Identification of the FKS1 Gene of *Candida Albicans* as the Essential Target of 1,3-Beta-D-Glucan Synthase Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, *41* (11), 2471–2479. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.11.2471>.
- (61) Perlin, D. S. Resistance to Echinocandin-Class Antifungal Drugs. *Drug Resistance Updates* **2007**, *10* (3), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2007.04.002>.
- (62) Sudbery, P.; Gow, N.; Berman, J. The Distinct Morphogenic States of *Candida Albicans*. *Trends in Microbiology* **2004**, *12* (7), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.05.008>.
- (63) Molero, G.; Díez-Orejas, R.; Navarro-García, F.; Monteoliva, L.; Pla, J.; Gil, C.; Sánchez-Pérez, M.; Nombela, C. *Candida Albicans*: Genetics, Dimorphism and Pathogenicity. *International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology* **1998**, *1* (2), 95–106.
- (64) Drummond, R. A. *BiteSized Immunology: Patogens & Disease - Candida albicans*. British Society for Immunology. <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-disease/candida-albicans>.
- (65) Lee, K. L.; Buckley, H. R.; Campbell, C. C. An Amino Acid Liquid Synthetic Medium for the Development of Mycelial and Yeast Forms of *Candida Albicans*. *Medical Mycology* **1975**, *13* (2), 148–153. <https://doi.org/10.1080/00362177585190271>.
- (66) Hornby, J. M.; Dumitru, R.; Nickerson, K. W. High Phosphate (up to 600 mM) Induces Pseudohyphal Development in Five Wild Type *Candida Albicans*. *Journal of Microbiological Methods* **2004**, *56* (1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2003.09.021>.
- (67) Buffo, J.; Herman, M. A.; Soll, D. R. A Characterization of pH-Regulated Dimorphism in *Candida Albicans*. *Mycopathologia* **1984**, *85* (1–2), 21–30. <https://doi.org/10.1007/BF00436698>.
- (68) Deorukhkar, S. C.; Roushani, S. Virulence Traits Contributing to Pathogenicity of *Candida* Species. *Journal of Microbiology & Experimentation* **2017**, *5* (1), 8–11. <https://doi.org/10.15406/jmen.2017.05.00140>.
- (69) Talapko, J.; Juzbašić, M.; Matijević, T.; Pustijanac, E.; Bekić, S.; Kotris, I.; Škrlec, I. *Candida Albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi* **2021**, *7* (2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>.
- (70) Zhu, W.; Filler, S. G. Interactions of *Candida Albicans* with Epithelial Cells. *Cellular Microbiology* **2010**, *12* (5), 273–282. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01412.x>.
- (71) Sheppard, D. C.; Yeaman, M. R.; Welch, W. H.; Phan, Q. T.; Fu, Y.; Ibrahim, A. S.; Filler, S. G.; Zhang, M.; Waring, A. J.; Edwards, J. E. Functional and Structural

- Diversity in the Als Protein Family of *Candida Albicans*. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, 279 (29), 30480–30489. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401929200>.
- (72) Hoyer, L. L.; Payne, T. L.; Bell, M.; Myers, A. M.; Scherer, S. *Candida Albicans* ALS3 and Insights into the Nature of the ALS Gene Family. *Current Genetics* **1998**, 33 (6), 451–459. <https://doi.org/10.1007/s002940050359>.
- (73) Staab, J. F.; Bradway, S. D.; Fidel, P. L.; Sundstrom, P. Adhesive and Mammalian Transglutaminase Substrate Properties of *Candida Albicans* Hwp1. *Science* **1999**, 283 (5407), 1535–1538. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1535>.
- (74) Nobile, C. J.; Johnson, A. D. *Candida Albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology* **2015**, 69 (1), 71–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104330>.
- (75) Ramage, G.; Saville, S. P.; Thomas, D. P.; López-Ribot, J. L. *Candida* Biofilms: An Update. *Eukaryotic Cell* **2005**, 4 (4), 633–638. <https://doi.org/10.1128/EC.4.4.633-638.2005>.
- (76) Williams, D. W.; Jordan, R. P. C.; Wei, X.-Q.; Alves, C. T.; Wise, M. P.; Wilson, M. J.; Lewis, M. A. O. Interactions of *Candida Albicans* with Host Epithelial Surfaces. *Journal of Oral Microbiology* **2013**, 5 (1). <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.22434>.
- (77) Tsui, C.; Kong, E. F.; Jabra-Rizk, M. A. Pathogenesis of *Candida Albicans* Biofilm. *Pathogens and Disease* **2016**, 74 (4), ftw018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw018>.
- (78) Nobile, C. J.; Schneider, H. A.; Nett, J. E.; Sheppard, D. C.; Filler, S. G.; Andes, D. R.; Mitchell, A. P. Complementary Adhesin Function in *C. Albicans* Biofilm Formation. *Current Biology* **2008**, 18 (14), 1017–1024. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.06.034>.
- (79) Baillie, G. S.; Douglas, L. J. Role of Dimorphism in the Development of *Candida Albicans* Biofilms. *Journal of Medical Microbiology* **1999**, 48 (7), 671–679. <https://doi.org/10.1099/00222615-48-7-671>.