

ARAŞTIRILMAKTA OLAN ANTİFUNGAL ETKİLİ DİĞER BİLEŞİKLER

Banu SANCAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, (banusancak@yahoo.com)

Son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların sayısındaki artışla birlikte, buna paralel olarak sistemik mantar infeksiyonlarının görülme sıklığında da artış meydana gelmiştir (1). Günümüzde mantar infeksiyonlarının tedavisi halen büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça sınırlı sayıdadır ve bu ilaçların kullanımı, ilaçların toksitesi veya uygun olmayan farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Ayrıca kullanımda olan antifungal ilaçlara karşı görülen direnç giderek artış göstermektedir (2).

Günümüzde, mantar infeksiyonlarının önem kazanmasının bir diğer nedeni, bu infeksiyonlara yol açan mantarların cins ve tür düzeyinde dağılımının değişmesidir. Etken olarak en sık gördüğümüz *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans* yerine non-*albicans* *Candida* türleri, *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Scedosporium* gibi daha nadir görülen mantar cins ve türleri ortaya çıkmıştır (3). Konvensiyonel ve yeni antifungal ilaçların ise bu etkenlere karşı olan aktiviteleri ya sınırlıdır ya da tam olarak bilinmemektedir.

Bu nedenlerden dolayı, yeni ve dirençli mantar cins ve türlerine karşı etkili, toksik etkisi bulunmayan ve kullanımda olan antifungal ilaçlarla çapraz direnç göstermeyen yeni antifungal ilaçlara ihtiyaç doğmuştur.

A) Hücre duvar biyosentezi inhibitörleri

Kitin sentezi inhibisyonu

Nikkomisinler

Kitin, beta 1,4 bağlarıyla bağlanmış N-asetilglukozamin ünitelerinden meydana gelmiş bir polisakkarittir. Mantar hücresi duvarının bir bileşeni olan kitin, mantar morfogenezinde önemli rol oynar. Duvarda kitin eksikliği osmotik lizise yol açmaktadır. (4, 5).

İlk kez 1976 yılında tanımlanmış olan nikkomisinler, nükleozit-peptid yapısında olan doğal bir antifungal ilaçlardır. UDP-N-asetilglukozamin analogları olan nikkomisinler, bu bileşiklerle kompetisyona girerek kitin sentetaz enzimini inhibe ederek hücre duvarında yer alan kitinin sentezine engel olurlar (6).

Nikkomisin Z, antifungal etkinliği olan doğal nikkomisinlerdendir. Düşük toksite göstermesi ve antifungal özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle diğer ilaçlarla beraber kombinasyon kullanımı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (7-11)

B) Hücre membranına etki edenler

1) Ergosterol sentezine etki eden bileşikler

Statin grubu ilaçlar

Mantar hücre membranında bulunan steroller, insan hücre membranında bulunan sterollerden farklılık göstermeleri nedeniyle antifungal ilaçlar için önemli bir hedef haline gelmiştir. Azol grubu ilaçlar dışında terbinafin gibi ergosterol sentezini önleyen diğer ilaçlar da vardır.

Yeni olası hedefler arasında ergosterol sentezinin skualen molekülü oluşumundan önceki basamaklarda yer alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) sentezini sağlayan HMG-CoA sentetaz ve mevalonik asit sentezini sağlayan HMG-CoA redüktaz gibi enzimler bulunmaktadır.

Bilindiği gibi, ergosterol sentez yolağında hız sınırlayan enzim HMG-CoA sentetazdır. Statin grubu kolesterol düşürücü ilaçlar, kompetisyon yoluyla HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederler (12). Bu enzimin inhibisyonu sonucunda kolesterol ve ergosterol sentezi inhibe olmaktadır. Dolayısıyla, günümüzde çeşitli çalışmalarda statin grubu ilaçların *in vitro* antifungal etkinlikleri araştırılmaktadır.

Chin ve ark. (13), fluvastatin, pravastatin, lovastatin ve simvastatinin *in vitro* koşullarda *Candida* türlerine ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı flukonazol ve itrakonazol ile olan etkileşimini araştırmışlar ve sadece fluvastatinin bu iki azol grubu ilaçla sinerjik etki gösterdiğini saptamışlardır. Ancak lovastatin ve simvastatin birer ön ilaçtır ve bu formdayken herhangi bir etkinlikleri yoktur. Bu ilaçlar, sindirim sistemi salgılarıyla karşılaştıktan sonra inaktif olan lakton formundan aktif olan asit formuna dönüşmektedir. Fluvastatin ise bir ön ilaç değildir. Macreadie ve ark. (14) ise, simvastatin ve atorvastatinin *Candida* türleri ve *A. fumigatus*'a karşı *in vitro* etkinliklerini araştırdıkları çalışmalarında, bu iki ilacı kullanmadan önce inaktif olan lakton formundan aktif olan asit formuna dönüştürmüşlerdir. Sonuç olarak, bu iki statin grubu ilacın *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *A. fumigatus*'un üremelerini inhibe ettiği ancak *C. krusei* için böyle bir etkinin olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada kullanılan üremeyi inhibe eden ilaç düzeyi, hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ilaç düzeyiyle benzerdir. Chamilos ve ark. (15)'nin yaptıkları bir diğer çalışmada; lovastatinin, Zygomycetes sınıfı mantarlara fungisidal etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca lovastatinin vorikonazol ile birlikte kullanıldığında *in vitro* sinerjik etkisi olduğu görülmüştür.

Bu veriler doğrultusunda Kontoyiannis (16), gelişmiş ülkelerde diyabetik hastalarda görülen zigomikoz olgularının sıklığında meydana gelen azalmanın bir nedeninin, bu hastaların %40-60'ında görülen dislipidemi nedeniyle kullandıkları statin grubu ilaçlar olabileceği hipotezini ortaya atmıştır.

Günümüzde statin ailesinin diğer üyelerinin tek başına ya da posakonazol gibi diğer azol grubu ilaçlarla birlikte *in vivo* ve *in vitro* antifungal etkinliklerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ardışık sterol biyosentez inhibisyonu akla yatkın olsa da, statinlerin antifungal etkinlik mekanizması halen açıklığa kavuşmamıştır. Bunu nedeni, statinlerin hücre içi metabolizmasında birçok etkisinin olmasıdır. Örneğin, lovastatin mantardan insana kadar tüm ökaryotlarda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozis için oldukça korunmuş bir işlem olan protein izoprenilasyonunun inhibitörüdür (17). Lovastatinin, Ras ve diğer birçok izoprenoidlerin inhibisyonunu içeren mekanizmalar yoluyla birçok insan kanser hücre serilerinin apoptozisini indüklediği gösterilmiştir. Yine benzer şekilde; lovastatinin *Mucor racemosus*'da, mantarın morfogenezi ile ilişkili 3 Ras geninin (*Mras1*, 2 ve 3) ekspresyonunu süprese ettiği ve apoptozise benzer hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir (18).

2) Sfingolipitlere etki eden bileşikler

Sfingolipitler, birkaç nedenden dolayı antifungaller için iyi bir hedef olabilir. Bunlardan birincisi, sfingolipitler ökaryotik membranın önemli bir yapıtaşdır. Bu yapı, mantar ve insan hücrelerinde farklılık gösterir ki bu seçici etkili bir antifungal ilaç geliştirilmesini sağlayabilir

(19). İkincisi, sfingolipitler mantara ait önemli patojenite determinantlarından biridir (20, 21). Üçüncüsü, sfingolipitler hücre içi sinyal iletiminde önemli bir role sahiptir.

Sfingolipitler, iki yolla antifungal ilaçlar için hedef olabilirler: 1) Sfingolipit biyosentezini inhibe ederek, 2) Sfingolipitle direkt etkileşime girerek.

Sfingolipit biyosentezini inhibe eden bileşikler

Sfingolipitler, fosfogliserolipit, glikogliserolipit ve sterollerin yanı sıra mantar sitoplazmik membranında yer alan önemli bir komponenttir. Sfingolipit sentezi inhibisyonu, üreme inhibisyonu ve bunu takiben hücre ölümüyle sonuçlanır.

İnsan ve mantar sfingolipit biyosentez yolları birbirine çok benzer olmasına karşın, sadece mantara özgül olan enzimler de vardır. Dolayısıyla, mantarlara özgül olan bu enzimler, yeni antifungaller için iyi bir hedeftir (5).

Sfingolipit biyosentez yolağında serin palmitoiltransferaz, seramid sentaz ve inozitol fosfoseramid sentaz olmak üzere üç önemli enzim yer almaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilmiş olan çeşitli ürünler, sfingolipit biyosentez yolağında yer alan bu enzimleri inhibe etmektedir. Sfingofunginler, lipoksamisin ve viridiofungin, serin palmitoiltransferazı, fuminosin B1, australifungin, seramid sentazı ve aureobasidinler, khafrefungin ve rustmisin ise inozitol fosfoseramid sentazı inhibe ederler (5).

Sfingolipitle direkt etkileşime girerek etki eden bileşikler

Son yıllarda sfingolipitle direkt etkileşime girerek etki eden doğal ürünlerin keşfedilmesi üzerine, bu bileşiklerin antifungal tedavide kullanılması gündeme gelmiştir. Bu moleküller, sfingolipit biyosentezinde yer alan enzimleri inhibe ederek değil, sitoplazmik membranda yer alan sfingolipit ile polien-ergosterol etkileşimine benzer şekilde bir etkileşim göstererek etkilerini gösterirler (22). Bunlar arasında bitki ve böcek defensinleri, siringomisin E ve antigelozil seramid antikorları yer almaktadır (19, 23, 24).

C) Protein sentezi inhibitörleri

1) "Elongation factor 2" inhibisyonu

Protein sentezi, antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedef olmasına karşın mantar ve insan protein sentez yollarınının yakın benzerliği nedeniyle bu yolla etki eden antifungal bileşiklerin tedavide kullanımı oldukça zordur.

Protein sentezi, tüm hücrelerde önemli bir işlemdir. Başlatma ("Initiation"), uzatma ("elongation") ve sonlanma ("termination") olmak üzere üç fazdan meydana gelir. Bu süreç içinde iki çözülebilir uzatma faktörü ("elongation factor", EF) mantarlara özgüllük gösterir. Bunlardan EF3, sadece mantar ribozomları için gereklidir, EF2 ise memelilerdekinden en az bir fonksiyonel farklılık göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı protein sentezinde yer alan bu iki önemli faktör, antifungal ilaç geliştirilmesinde önemli birer hedef haline gelmiştir (25).

Sordarin

Sordarinler, protein sentezinde translasyonu inhibe ederek etki gösteren yeni bir sınıf antifungal bileşiklerdir. *Sordaria araneosa* adlı mantarın bir fermentasyon ürünüdür ve bir diterpen glikoziddir. Antifungal aktivitesi ilk kez 1971 yılında tanımlanmıştır (26, 27).

Sordarinler, mantar protein sentezini güçlü ve seçici olarak inhibe ederler. İnsan ve mantar EF2'si arasında yüksek aminoasit sekans homolojisi (%85) olmasına karşın, ribozom-EF2 kompleksine yüksek bir afinite ile bağlanıp EF2-ribozom bileşimini sabitleştirir ve translokasyonu inhibe ederler. Ribozomun büyük alt ünitesinin çözünür faktörlerle etkileşim gösteren kısmı olan ribozomal sap proteini PO da bu bağlanmaya dahil olur ki bu proteinde meydana gelen bir mutasyon, sordarinlerde direnç yol açmaktadır (5, 28-30).

Candida krusei, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'ya karşı aktivite göstermezken, *C. albicans*'a karşı yüksek seviyede aktivite göstermesi, bu bileşiğin çok özgül bir bağlanma bölgesi olduğunu düşündürmektedir (31, 32). Sordarinler, *Aspergillus* türlerine karşı ise minimal *in vitro* aktivite göstermektedir (32). Ancak diğer antifungal ilaçlarla invazif aspergilloz tedavisinde kombine kullanımı konusunda yerinin ne olacağına dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (32).

Sordarinin keşfinden sonra sordarisin içeren zofimarin (5), SCH57404 (33), R-135853 (34) ve moriniafungin (31) gibi birçok bileşik farklı mantarlardan elde edilmiştir.

Azasordarin

Aktivasyon profili daha geniş ve farmakolojik özellikleri daha iyi olan yeni sordarin türevleri geliştirilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda azasordarinler olarak adlandırılan grup ortaya çıkmıştır (5). Bu bileşikler, sordarisin indasen halka sisteminin 8a pozisyonunda, sordarinde bulunan 4' şeker yerine 6-metimorfolin-2-yl grubunu içermeleri ile karakterizedir (26).

Azasordarinler, *C. krusei* hariç flukonazole dirençli suşlar dahil olmak üzere çeşitli *Candida* türlerine karşı aktivite gösterirler (35). Bunun yanı sıra bu bileşikler, *Pneumocystis carinii*, *Rhizopus arrhizus* ve *B. capitatum*'a karşı da potent etkiye sahiptir. *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus* türlerine karşı ise inhibitör aktivitesi yoktur (36).

2) İzolösil tRNA sentetaz inhibisyonu

İkofungipen

İkofungipen (PLD-118 ya da BAY-10-8888), oral ve parenteral formları bulunan beta aminoasit yapısında olan yeni bir antifungal ilaçtır. Doğal bir bileşik olan sispentasinin sentetik bir türevidir. Kimyasal yapısı, biyolojisi ve etki mekanizması diğer antifungallerden farklılık gösterir. İzolösil-tRNA sentetazı kompetitif yolla inhibe ederek protein sentezini önlerler (37). Hedef bölgesinde, hücre içi inhibitör konsantrasyonu, duyarlı mantar hücresi içinde ilacın aktif birikimi sonucunda ortaya çıkar. İlaç, aminoasit permeazlar tarafından aktif olarak hücre içine alınmaktadır. Hücre içi birikim işlemi mayalara özgül olup, küf mantarlarında yer almaz. Dolayısıyla antifungal etki spektrumu mayalarla sınırlıdır. Non-*albicans* türler içinde *in vivo* etkinlik en fazla *C. glabrata* ve *C. krusei*'de saptanmıştır. *Candida* türlerine karşı antifungal etkinliği olan ve azollerle çapraz direnç göstermeyen ikofungipen, kandidaz olgularının oral ve parenteral tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip bir ilaçtır (38-41).

In vitro çalışmalarda azol dirençli kökenler dahil olmak üzere *C. albicans* (42) ve diğer *Candida* türlerine (38, 39) karşı antifungal etkinliği gösterilmiştir. *In vivo* hayvan çalışmalarında da disemine kandidoz oluşturulmuş hayvan modellerinde de ikofungipenin antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Yine bağışıklık sistemi baskılanmış tavşan modelinde flukonazol dirençli *C. albicans* ile oluşturulan orofaringeal ve özofagiyal kandidozda doza bağlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (38). Petraitiene ve ark. (40)'nın ikofungipenin antifungal etkinliğini ve farmakokinetiğini araştırdıkları disemine kandidoz oluşturulmuş nötropenik

hayvan modeli çalışmalarında ilacın *in vivo* antifungal etkinliğinin doza bağlı gerçekleştiği gösterilmiş ve ayrıca ilacın beyin ve göz dokularında potent aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. İlacın halen faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Kullberg BJ, Oude Lashof AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002; 7:183-191.
2. Vanden Bossche H, Warnock DW, Dupont B, et al. Mechanisms and clinical impact of antifungal drug resistance. *J Med Vet Mycol* 1994; 32 (Suppl 1): 189-202.
3. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 915-933.
4. Groll AH, De Lucca AJ, Walsh TJ. Emerging targets for the development of novel antifungal therapeutics. *Trends Microbiol* 1998; 6: 117-124.
5. Vicente MF, Basilio A, Cabello A, Pelaez F. Microbial natural products as a source of antifungals. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 15-32.
6. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): S157-S187.
7. Brun YF, Dennis CG, Greco WR, et al. Modeling the combination of Amphotericin B, Micafungin, and NIKKOMYCIN Z against *Aspergillus fumigatus in vitro* using a novel response surface paradigm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1804-1812.
8. Ganesan LT, Manavathu EK, Cutright JL, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. *In-vitro* activity of nikkomycin Z alone and in combination with polyenes, triazoles or echinocandins against *Aspergillus fumigatus*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 961-966.
9. Li RK, Rinaldi MG. *In vitro* antifungal activity of nikkomycin Z in combination with fluconazole or itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1401-1405.
10. Stevens DA. Drug interaction studies of a glucan synthase inhibitor (LY 303366) and a chitin synthase inhibitor (Nikkomycin Z) for inhibition and killing of fungal pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2547-2548.
11. Chiou CC, Mavrogiorgos N, Tillem E, Hector R, Walsh TJ. Synergy, pharmacodynamics, and time-sequenced ultrastructural changes of the interaction between nikkomycin Z and the echinocandin FK463 against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3310-3321.
12. Lorenz RT, Parks LW. Effects of lovastatin (mevinolin) on sterol levels and on activity of azoles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1660-1665.
13. Chin NX, Weitzman I, Della-Latta P. *In vitro* activity of fluvastatin, a cholesterol-lowering agent, and synergy with flucanazole and itraconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 850-852.
14. Macreadie IG, Johnson G, Schlosser T, Macreadie PI. Growth inhibition of *Candida* species and *Aspergillus fumigatus* by statins. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 262: 9-13.
15. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Lovastatin has significant activity against zygomycetes and interacts synergistically with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 96-103.
16. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1089-1090.
17. Chan KK, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 10-19.
18. Roze LV, Linz JE. Lovastatin triggers an apoptosis-like cell death process in the fungus *Mucor racemosus*. *Fungal Genet Biol* 1998; 25: 119-133.
19. Thevissen K, Francois IE, Aerts AM, Cammue BP. Fungal sphingolipids as targets for the development of selective antifungal therapeutics. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 923-928.
20. Luberto C, Toffaletti DL, Wills EA, et al. Roles for inositol-phosphoryl ceramide synthase 1 (IPC1) in pathogenesis of *C. neoformans*. *Genes Dev* 2001; 15: 201-212.
21. Pinto MR, Rodrigues ML, Travassos LR, Haido RM, Wait R, Barreto-Bergter E. Characterization of glucosylceramides in *Pseudallescheria boydii* and their involvement in fungal differentiation. *Glycobiology* 2002; 12: 251-260.
22. Thevissen K, Ferket KK, Francois IE, Cammue BP. Interactions of antifungal plant defensins with fungal membrane components. *Peptides* 2003; 24: 1705-1712.

23. Stock SD, Hama H, Radding JA, Young DA, Takemoto JY. Syringomycin E inhibition of *Saccharomyces cerevisiae*: requirement for biosynthesis of sphingolipids with very-long-chain fatty acids and mannose- and phosphoinositol-containing head groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1174-1180.
24. Thevissen K, Warnecke DC, Francois IE, et al. Defensins from insects and plants interact with fungal glucosylceramides. *J Biol Chem* 2004; 79: 3900-3905.
25. Dominguez JM, Gomez-Lorenz MG, Martin JJ. Sordarin inhibits fungal protein synthesis by blocking translocation differently to fusidic acid. *J Biol Chem* 1999; 274: 22423-22427.
26. Tully TP, Bergum JS, Schwarz SR, et al. Improvement of sordarin production through process optimization: combining traditional approaches with DOE. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2007; 34: 193-202.
27. Serrano-Wu MH, St Laurent DR, Mazzucco CE, et al. Oxime derivatives of sordaricin as potent antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 943-946.
28. Capa L, Mendoza A, Lavandera JL, Gomez de las Heras F, Garcia-Bustos JF. Translation elongation factor 2 is part of the target for a new family of antifungals. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2694-2699.
29. Bueno JM, Cuevas JC, Fiandor JM, Garcia-Ochoa S, Gomez de las Heras F. Antifungal sordarins. Synthesis and structure-activity relationships of 3',4'-fused dioxolane and dioxane derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2002;12: 121-124.
30. Castro J, Cuevas JC, Fiandor JM, Fraile MT, de las Heras FG, Ruiz JR. Antifungal sordarins. part 3: synthesis and structure-activity relationships of 2',3'-fused oxirane derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 1371-1374.
31. Basilio A, Justice M, Harris G, et al. The discovery of moriniafungin, a novel sordarin derivative produced by *Morinia pestalozzioides*. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 560-566.
32. Herreros E, Martinez CM, Almela MJ, Marriott MS, De Las Heras FG, Gargallo-Viola D. Sordarins: *in vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2863-2869.
33. Coval SJ, Puar MS, Phife DW, Terracciano JS, Patel M. SCH57404, an antifungal agent possessing the rare sordaricin skeleton and a tricyclic sugar moiety. *J Antibiot* (Tokyo) 1995; 48: 1171-1172.
34. Kamai Y, Kakuta M, Shibayama T, Fukuoka T, Kuwahara S. Antifungal activities of R-135853, a sordarin derivative, in experimental candidiasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 52-56.
35. Cuenca-Estrella M, Mellado E, Diaz-Guerra TM, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Azasordarins: susceptibility of fluconazole-susceptible and fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* spp. to GW 471558. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1905-1907.
36. Serrano-Wu MH, Laurent DR, Carroll TM, et al. Identification of a broad-spectrum azasordarin with improved pharmacokinetic properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 1419-1423.
37. Carillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 130-139.
38. Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, et al. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of candida isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3959-3967.
39. Mittendorf J, Kunisch F, Matzke M, Militzer HC, Schmidt A, Schonfeld W. Novel antifungal beta-amino acids: synthesis and activity against *Candida albicans*. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 433-436.
40. Petraitiene R, Petraitis V, Kelaher AM, et al. Efficacy, plasma pharmacokinetics, and safety of icofungipen, an inhibitor of *Candida* isoleucyl-tRNA synthetase, in treatment of experimental disseminated candidiasis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2084-2092.
41. Yeates C. Icofungipen (PLIVA). *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 838-44.
42. Hasenoehrl A, Galic T, Ergovic G, et al. *In vitro* activity and *in vivo* efficacy of icofungipen (PLD-118), a novel oral antifungal agent, against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3011-3018.