

Enfeksiyöz Ajanlarla Mücadelede Yenilikçi Bir Molekül: Skualamin

An Innovative Molecule to Combat Infectious Agents: Squalamine

Emine Merve Alan[®], Mehmet Erman Or[®], Banu Dokuzeylül[®]

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İnsan ve hayvan sağlığı için önemli bir tehdit faktörü olan antibiyotik direnci her geçen gün dünyanın daha büyük bir sorunu hâline gelmektedir. Özellikle, artan bilinçsiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı antimikrobiyal tedavi yönetimini zorlaştırmıştır. Bu nedenle, son yıllarda, yenilikçi moleküller olan aminosterol türevlerinin antimikrobiyal etkilerine olan ilgi artmıştır.

Bu derlemede, antibakteriyel, antiviral, antiparaziter, antifungal etkinlikleri üzerine çalışmalar yapılmış olan ve veteriner alanda enfeksiyöz ajanlarla mücadele için yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceğine inandığımız skualamin hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Skualamin, aminosterol, veteriner hekimlik

ABSTRACT

Antibiotic resistance, an important threat to human and animal health, is becoming a greater problem for the world every day. In particular, the increase in unconscious and uncontrolled use of antibiotics has complicated the management of antimicrobial therapy. For this reason, the interest in the antimicrobial effects of the aminosterol derivatives, a group of innovative molecules has increased in recent years.

In this review, it is aimed to provide detailed information about squalamine, which has been the subject of various studies due to its antibacterial, antiviral, antiparasitic and antifungal activities and we believe that it may provide a new therapeutic approach for combating viral infectious agents in veterinary field.

Keywords: Squalamine, aminosterol, veterinary medicine

Alındığı tarih:

19.07.2018

Kabul tarihi:

17.01.2019

Yayın tarihi:

30.06.2019

ORCID Kayıtları

E. M. Alan 0000-0002-4422-2241

M. E. Or 0000-0002-8764-1956

B. Dokuzeylül 0000-0003-3086-4726

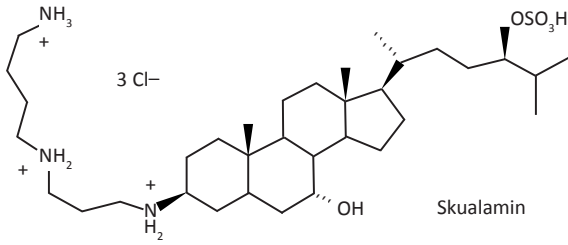
✉ mervealan1213@gmail.com

GİRİŞ

İnsan ve hayvan sağlığını tehdit eden antibiyotik direnci, tedavide güçlükler neden olarak her geçen gün daha büyük bir sorun hâline gelmekte ve bunun için yeni çözüm yolları aranmaktadır⁽¹⁾. Günümüzde, çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı geliştirilmiş ajanlardan, kolistin ve aminoglikozidlerin uzun süreli int-ravenöz kullanımının, başta renal toksisite olmak üzere, birçok toksik etkiye neden olduğu bildirilmiştir⁽²⁻⁴⁾. Dolayısıyla, çok ilaca dirençli bakterilere karşı yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur^(3,5). Bu bağlamda, son yıllarda, yenilikçi moleküller olan aminosterol türev-

lerinin antimikrobiyal etkilerine olan ilgi artmıştır^(3,6).

Skualamin, ilk kez 1993 yılında, köpek balığı *Squalus acanthias*'ın dokularından ve daha sonra 2007 yılında parazitik bir balık türü olan *Petromyzon marinus*'un beyaz kan hücrelerinden tanımlanmış doğal bir aminosteroldür⁽⁷⁻⁹⁾. Kimyasal olarak, bir polar olmayan merkeze ve iki polar uca sahip katyonik ampifilik bir moleküldür. Aynı zamanda suda çözünebilir bir yapıya sahiptir^(1,3,7). Bugüne kadar yapılmış in vivo ve in vitro çalışmalarla kanıtlanan, antimikrobiyal ve antianjiyogenik özellikler de dâhil olmak üzere birçok terapötik etkinliğe sahip yenilikçi bir moleküldür^(1,10).



Şekil 1. Skualamin'in kimyasal yapısı⁽¹⁾.

Antibakteriyel

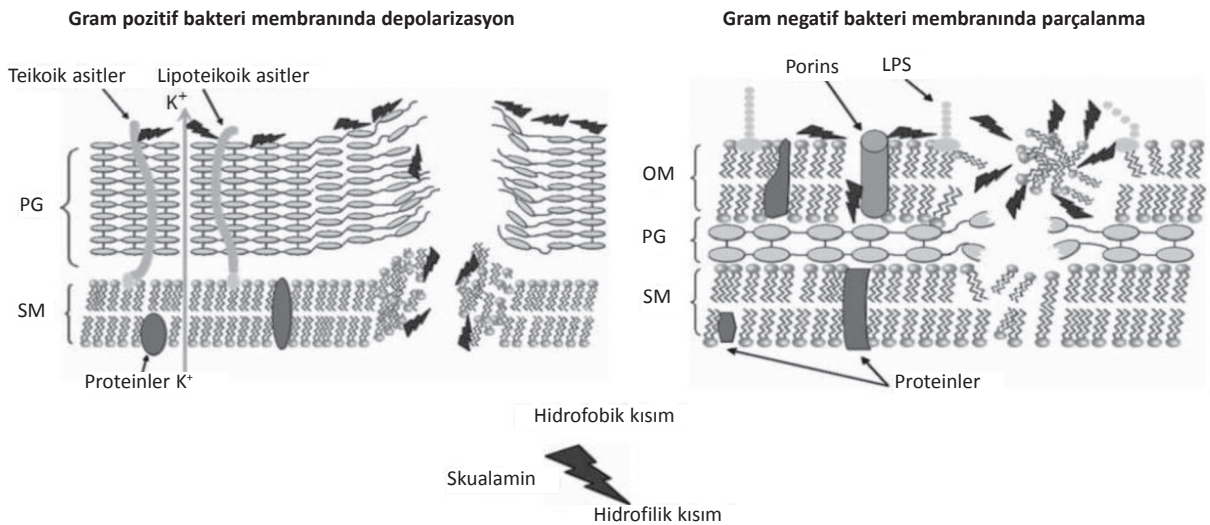
Gram negatif bakterilerin dış zarı, antibiyotik penetrasyonuna ek bir engel oluşturmakta ve bu nedenle Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan çok sayıda antibiyotik, Gram negatif bakterilere karşı daha az etkinlik göstermektedir⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Salmi ve ark.⁽¹⁵⁾ skualamin'in Gram negatif bakterilerdeki etki mekanizması hakkında yaptıkları bir çalışmada, skualamin'in pozitif yüklü amino gruplarıyla, lipopolisakkarit yapısındaki negatif yüklü fosfat gruplarının etkileşime girdiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda, etki mekanizmasının, effluks pompasının direncinden etkilenmediğini ileri sürerek bakteriyel membran bütünlüğünü hedef alan aktif bir molekül olduğunu bildirmişlerdir.

Beşeri alanda yapılan bir çalışmada, kistik fibroz hastalarının balgamlarından izole edilen çeşitli çok ilaca

dirençli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı skualamin etkinliği araştırılmış ve bakterilerin dış membranıyla etkileşime girerek membran yapısının destabilizasyonuna neden olduğu, böylece bakterinin dış ortama olan geçirgenliğini arttırdığı saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

2010 yılında yapılan bir çalışmada, minimum inhibitör konsantrasyon düzeyinde skualamin kullanımının, Gram pozitif ve Gram negatif patojenlerin canlılığını yalnızca 1-2 saat içinde yüksek oranda düşürdüğü tespit edilmiş ve skualamin'in Gram negatif (Örn: *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram pozitif (Örn: *Staphylococcus aureus*) bakterilere karşı hızlı bir bakterisidal etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmıştır^(1,3,17).

Bakteriyel direncin önüne geçmek için etkili diğer bir yaklaşım, dirençli suşların içerisine girebilen antibiyotik konsantrasyonunu arttıracak kemosenstizer bir maddenin geliştirilmesidir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, skualamin'in bilinen klasik antibiyotiklerle kombine kullanımında, hücre içi antibiyotik konsantrasyonunda meydana getirdiği değişiklik araştırılmıştır. Bu çalışmada test edilmiş olan *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* ve *P. aeruginosa* için skualamin'in kemosenstizer etkinlik gösterdiği ve hücre



Şekil 2. Skualamin'in antibakteriyel etkisini gösteren şema⁽¹⁾.

PG; peptidoglikan, SM; sitoplazmik membran, DM; dış membran.

İçerisinde antibiyotik konsantrasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Bu sonuç, skualamin ve antibiyotik kombinasyonu yapıldığında, az miktarda antibiyotik kullanımıyla da terapötik etkinlik sağlanabileceğini göstermiştir⁽¹³⁾.

Bazı antibiyotiklerin sınırlı akciğer penetrasyonu nedeniyle inhale antibiyotik kullanımı, tedavi konusunda daha etkili olabilmektedir. Ayrıca inhale antibiyotik kullanımı, sistemik kullanıma göre daha az toksik etki meydana getirmektedir⁽³⁾. Kistik fibroz hastalarında yapılan çalışmada, inhalasyon yoluyla antibiyotik kullanımıyla, ilacın solunum sisteminde yüksek lokal konsantrasyon sağlayabildiği ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür^(3,18). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, skualamin türev formülasyonlarının aerosol kullanımı için uygun olduğu kanıtlanmıştır^(3,18). Bunun üzerine, *P. aeruginosa* kaynaklı pnömone şekillenen ratlarda skualamin'in aerosol kullanımının etkinliği araştırılmıştır⁽³⁾. Yapılan çalışmada, pnömone ratlara altı gün boyunca inhalasyon yoluyla günde iki kez olmak üzere 3 mg skualamin verilmiştir. Akciğerin bakteriyel yükünü ve histolojik lezyonlarını azalttığı sonucuna varılmıştır. *P. aeruginosa* ve diğer bakterilerin antibiyotik dirençli suşlarını tedavi etmek için yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gereksinimi göz önüne alındığında, skualamin'in kronik bakteriyel akciğer enfeksiyonu ve kolonizasyonu için etkili bir tedavi stratejisi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Nebulizatörlerin bakteriyel kontaminasyonu, kistik fibrozis hastaları için nebulizatör performansının azalmasına ve kontamine bakteriler tarafından hastanın reenfeksiyon riskinin artmasına neden olan önemli bir faktördür. Bu doğrultuda, geniş spektrumlu antimikrobiyal bir bileşik olan skualamin'in nebulizatör dezenfektanı olarak kullanımı üzerine çalışma yapılması amacıyla %2.5 skualamin içeren çözünür nitelikte tablet geliştirilmiştir. Skualamin'in *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* ile kontamine edilen nebulizatör üzerindeki dezenfeksiyon çalışmasının başarıyla sonuçlandığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Acinetobacter baumannii, sıklıkla üriner sistem, solunum sistemi ve deri ile ilgili hastane enfeksiyonlarına neden olan nozokomiyal bir patojendir. Bakterinin çoklu ilaca direnç kazanması, enfeksiyonların nüksüne ve kronik hastalık oluşumuna neden olmasıyla tedavilerin etkinlik oranını azalttığı bilinmektedir. 2018 yılında in vitro ortamda, kolistin'le karşılaştırılmalı olarak skualamin'in *A. baumannii* popülasyonu üzerindeki etkinliği ölçülmüş ve skualamin'in, kolistin'den farklı olarak minimal hemolitik konsantrasyonda kullanılmış olmasına rağmen, patojene karşı büyük bir etkinlik gösterdiği saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada⁽²¹⁾, skualamin'in pomad olarak kullanımındaki etkinliği test edilmiş ve *S. aureus* kolonizasyonu olan farelere %1'lik pomad uygulamasından yalnızca 1 saat sonra *S. aureus*'un canlılık oranının 4 kat azalmış olduğu görülmüştür. Böylece, skualamin'in burun ve deri dekolonizasyonu için yararlı olabileceği ve cerrahi operasyon öncesinde cilt ve burun antisepsisi için güçlü bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Brunel ve ark.⁽²²⁾ tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada, skualamin'in kutanöz toksisitesi, tıraşlı farelerin sırtlarına pomad tarzında uygulanarak 15 gün süreyle incelenmiş ve tedavi sonrası farelerde hiçbir cilt lezyonu, kızarıklık veya inflamasyon görülmediği ve bu farelerin yeme içmesinde de herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Skualamin'in dezenfeksiyon alanındaki etkinliği de yine aynı araştırmacıların yaptığı çalışmayla incelenmiştir. Çalışmaya göre; skualamin ve analoglarıyla muamale edilen ekipmanlarda herhangi bir bozulma meydana gelmediği görülmüş ve skualamin'in, kontamine olan herhangi bir malzemeyi dezenfekte etme konusunda hızlı, basit ve etkili bir madde olabileceği kanıtlanmıştır.

2014 yılında, antimikrobiyal olarak güvenli kullanımının sağlanabilmesi için skualamin ve metabolitlerinin genotoksitesinin ölçülmesi gerektiği düşünülmüş ve tüm deneysel sonuçlar skualamin'in genotoksik olmayan bir molekül olduğunu göstermiştir. Bileşiğin uzun vadeli güvenliğini belirlemek amacıyla in vivo

deneilerin de yapılması gerektiği bildirilmiş olup 21. yüzyılın antienfeksiyöz ajanları arasında lider olabileceği görüşüne varılmıştır⁽²³⁾.

2013 yılında mikobakteriler ile yapılan çalışmada, skualamin'in mikobakteriler üzerinde yeterli bir etkinlik sağlayamadığı sonucuna varılmıştır⁽²⁴⁾.

Antiviral

Skualamin'in antibakteriyel özellikleri üzerine yapılan çalışmaların yanı sıra antiviral etkinliği üzerine de çalışmalar yapılmış ve son zamanlarda geniş spektrumlu antiviral aktivitesinin keşfedilmesiyle terapötik etkinlik alanı genişlemiştir⁽²⁵⁾.

Zasloff ve ark.⁽²⁵⁾ skualamin'in elektrostatik yükünün membrana bağlı proteinlerle yer değiştirebilme kabiliyeti üzerine yoğunlaşarak, antiviral etkinlik gösterebileceği fikrini öne sürmüşlerdir. Skualamin'in, bazı RNA ve DNA viruslarına karşı hem in vitro hem de in vivo ortamdaki etkinliğini inceleyen araştırmacılar, skualamin parenteral uygulamadan sonra dolaşımdan karaciğer-safra yoluyla atıldığı için, karaciğeri enfekte eden viruslar üzerine ilk araştırmalarını yoğunlaştırmışlardır. İn vitro çalışmalar sırasında, skualamin'in Dengue, Hepatit-B ve Hepatit Delta viruslarının (HDV) hareketini etkili bir şekilde durdurabildiğini saptamışlardır. Toksikite açısından yapılan değerlendirmede, Dengue virusunu %100 oranında inhibe eden ve Hepatit B virusunu inaktive etmek için kullanılan skualamin konsantrasyonunun herhangi bir toksisiteye neden olmadığı fakat HDV için etkili konsantrasyondaki skualamin kullanımının sitotoksik olduğu bildirilmiştir^(25,26).

Skualamin'in, Yellow Fever Virus (YFV), Equine Encephalitis Virus (EEV) ve Murine Cytomegalovirus (MCMV) enfeksiyonlarını önlemedeki etkinliğini belirlemek için fare ve hamster üzerinde yapılan bir çalışmada⁽²⁵⁾, hayvanlara virus enfeksiyonundan bir gün önce, subkutan ve intraperitoneal yollarla skualamin tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Bu uygulamanın, daha sonraki intraperitoneal ve subkutan uygulamalara da bağlı olarak, virusu kusursuz bir

şekilde inhibe edebildiği görülmüştür.

Antiparaziter

Skualamin'in anti-leishmanial ve anti-tripanasomal etkinliği olup olmadığını belirlemek isteyen bazı araştırmacılar, *Trypanosoma brucei* ve *Leishmania donovani* suşlarına karşı in vitro ortamda etkinlik gösterdiğini, *Trypanosoma cruzi*'ye karşı ise az etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir⁽²⁷⁾.

Antifungal

İnvaziv mantar enfeksiyonları, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir risk teşkil etmektedir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Salmi ve ark.⁽³¹⁾ yaptıkları bir çalışmada, aminosterollerin antifungal etkisini sınırlı sayıda maya suşunda bildirmişlerdir. 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, araştırmacılar fungemi vakalarından topladıkları 21 maya izolatına karşı skualamin'in hücre içi ATP atılımını indükleyerek mayaların hücre membranında bozulmaya yol açtığını ve bu şekilde fungisid etki gösterdiğini saptamışlardır⁽²⁸⁾.

Dermatofitler üzerine yapılan başka bir çalışmada⁽³²⁾, skualamin'in, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton soudanense*, *Microsporium canis*, *Microsporium audouinii*, *Microsporium persicolor*, *Microsporium cookie* ve *Microsporium gypseum* izolatlarına karşı in vitro ortamda antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır.

Yakın zamanda Coulibaly ve ark.⁽³³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, *Tinea kapitis* yakınmalı, 6-15 yaş aralığındaki erkek çocuklardan 5'i %1'lik skualamin merhem ile 15'i ise plasebo ile 3 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Tedavi süresinin sonunda, skualamin'in herhangi bir yan etkiye neden olmadığı ve plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi bir saç büyüme skoru meydana getirdiği gözlenmiştir. Tam bir klinik iyileşme sağlanmamış olmasına rağmen, skualamin'in sistemik antidermatofit ilaçlarla kombine kullanımının yararlı olabileceği konusunda ileri çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliğe sahip ve kolayca sentezlenebilir bir molekül olan skualamin'in önümüzdeki yıllarda hem beşeri alanda hem veteriner alanda antienfeksiyöz ajanlar arasında önemli bir yere sahip olabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Alhanout K, Malesinki S, Vidal N, Peyrot V, Rolain JM, Brunel JM. New insights into the antibacterial mechanism of action of squalamine. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1688-93. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq213>
2. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):R27. <https://doi.org/10.1186/cc3995>
3. Hraiech S, Brégeon F, Brunel JM, et al. Antibacterial efficacy of inhaled squalamine in a rat model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2452-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dks230>
4. Maviglia R, Nestorini R, Pennisi MA. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. *Curr Drug Target.* 2009;10(9):895-905. <https://doi.org/10.2174/138945009789108846>
5. Livermore DM, Blaser M, Carrs O, et al. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):1941-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr262>
6. Alhanout K, Rolain JM, Brunel JM. Squalamine as an example of a new potent antimicrobial agents class: a critical review. *Curr Med Chem.* 2010;17(32):3909-17. <https://doi.org/10.2174/092986710793205417>
7. Moore KS, Wehrli S, Roder H, Rogers M, Forrest, JN, McCrimmon D, Zasloff M. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1993;90(4):1354-1358. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.4.1354>
8. Yun SS, Li W. Identification of squalamine in the plasma membrane of white blood cells in the sea lamprey, *Petromyzon marinus*. *J Lipid Res.* 2007;48(12):2579-86. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700294-JLR200>
9. Wehrli SL, Moore KS, Roder H, Durell S, Zasloff M. Structure of the novel steroidal antibiotic squalamine determined by two-dimensional NMR spectroscopy. *Steroids.* 1993;58(8):370-8. [https://doi.org/10.1016/0039-128X\(93\)90040-T](https://doi.org/10.1016/0039-128X(93)90040-T)
10. Brunel JM, Salmi C, Loncle C, Vidal N, Letourneux Y. Squalamine: a polyvalent drug of the future? *Curr Cancer Drug Targets.* 2005;5(4):267-72. <https://doi.org/10.2174/1568009054064642>
11. Davin-Regli A, Boll JM, James CE, et al. Membrane permeability and regulation of drug "influx and efflux" in enterobacterial pathogens. *Curr Drug Targets.* 2008;9(9):750-9. <http://doi.org/10.2174/138945008785747824>
12. Falagas ME & Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(6):630-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.12.012>
13. Lavigne JP, Brunel JM, Chevalier J, Pagès JM. Squalamine, an original chemosensitizer to combat antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):799-801. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq031>
14. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(12):893-903. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1994>
15. Salmi C, Loncle C, Vidal N, et al. Squalamine: an appropriate strategy against the emergence of multidrug resistant gram-negative bacteria? *PLoS One.* 2008;3(7):e2765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002765>
16. Alhanout K, Brunel JM, Raoult D, Rolain JM. In vitro antibacterial activity of aminosterols against multidrug-resistant bacteria from patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(4):810-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp281>
17. Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):377-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001>
18. Alhanout K, Brunel JM, Dubus JC, Rolain JM, Andrieu V. Suitability of a new antimicrobial aminosterol formulation for aerosol delivery in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2797-800. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr380>
19. Djouhri-Bouktab L, Alhanout K, Andrieu V, et al. Soluble squalamine tablets for the rapid disinfection of home nebulizers of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):555-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.006>
20. Nicol M, Mlouka MAB, Berthe T, et al. Anti-persister activity of squalamine against *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3):337-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.004>
21. Djouhri-Bouktab L, Alhanout K, Andrieu V, Raoult D,

- Rolain JM, Brunel JM. Squalamine ointment for *Staphylococcus aureus* skin decolonization in a mouse model. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1306-10. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr114>
22. Brunel JM, Raoult D, Rolain JM. "Use of squalamine or analogue as a disinfecting agent.", 2017. ABD. Patent # 9,700,051. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
 23. Alhanout K, Giorgio CD, Méo MD, Brunel JM. Non-genotoxic assessment of a natural antimicrobial agent: squalamine. *Anti-Infective Agents.* 2014;12(1):75-9. <https://doi.org/10.2174/22113525113119990114>
 24. Ghodbane R, Ameen SM, Drancourt M, Brunel JM. In vitro antimicrobial activity of squalamine derivatives against mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb).* 2013;93:565-6. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.04.006>
 25. Zasloff M, Adams AP, Beckerman B, et al. Squalamine as a broad-spectrum systemic antiviral agent with therapeutic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):15978-83. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108558108>
 26. Ozaslan M. Squalamine: May be an effective viral control. *Int J Virol.* 2012;8(3):285-7. <https://doi.org/10.3923/ijv.2012.285.287>
 27. Khabnadideh S, Tan CL, Croft SL, Kendrick H, Yardley V, Gilbert IH. Squalamine analogues as potential anti-trypanosomal and anti-leishmanial compounds. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(11):1237-9. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00196-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00196-7)
 28. Alhanout K, Djouhri, L, Vidal N, Brunel JM, Piarroux R, Ranque S. In vitro activity of aminosterols against yeasts involved in blood stream infections. *Med Mycol.* 2011;49(2):121-5. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.502189>
 29. Fisher BT, Zaoutis TE. Treatment of invasive candidiasis in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Drugs.* 2008;10(5):281-98. <https://doi.org/10.2165/00148581-200810050-00003>
 30. Klepser ME. *Candida* resistance and its clinical relevance. *Pharmacotherapy.* 2006;26(6Pt2):68S-75S. <https://doi.org/10.1592/phco.26.6part2.68S>
 31. Salmi C, Loncle C, Vidal N, Laget M, Letourneux Y, Brunel JM. Antimicrobial activities of 3-amino- and polyaminosterol analogues of squalamine and trodusquemine. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2008;23(6):860-5. <https://doi.org/10.1080/14756360701809910>
 32. Coulibaly O, Alhanout K, Ollivier C, et al. In vitro activity of aminosterols against dermatophytes. *Med Mycol.* 2013;51(3):309-12. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.724773>
 33. Coulibaly O, Thera MA, Koné AK, et al. A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of squalamine ointment for tinea capitis treatment. *Mycopathologia.* 2015;179(3-4):187-93. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9849-y>