

MOLNÁR MÓNKA

PATOGÉN ÉLESZTŐK

YEAST PATHOGENS

ÖSSZEFOGLALÓ

A patogén gombák által okozott megbetegedések komoly terhet jelentenek az egészségügynek világszerte. Az embert megbetegíteni képes gombafajok legnagyobb része élesztőgomba. Közülük is kiemelkedő jelentőségű az opportunista patogén *Candida albicans*, amely a legtöbb fertőzést előidéző humánpatogén faj. Ez az áttekintés röviden tárgyalja a legjelentősebb patogén élesztők jellemzőit, majd összefoglalja a *C. albicans* legfontosabb sajátosságait. Végül a *C. albicans* biológiájának néhány lényeges s egyben legérdekesebbnek talált területét érintem, amelyek: a fonalas növekedésre váltás és a patogenitás összefüggése, a faj paraszexuális ciklusa, valamint a Candida biofilmek sajátosságai.

Kulcsszavak: patogén élesztők, *Candida albicans*, fonalas növekedés, paraszexuális ciklus, biofilm

ABSTRACT

Diseases caused by fungal pathogens place a heavy burden on healthcare worldwide. The majority of fungal pathogen species are yeasts. Among them, the opportunistic pathogen *Candida albicans* is of outstanding importance, being the most common cause of human infections. This review briefly discusses the characteristics of the most important pathogenic yeasts, followed by a summary of the typical features of *C. albicans*. Finally, I touch on some important and at the same time most interesting areas of the biology of *C. albicans*, such as the correlation between filamentous growth and pathogenicity, the parasexual cycle of the species, and the characteristics of Candida biofilms.

Keywords: yeast pathogens, *Candida albicans*, filamentous growth, parasexual cycle, biofilm

1. Bevezetés

Rendszertanilag a gombák az eukarióták doménjének egyik közismert országát képviselik a növények és az állatok mellett. E három, szárazföldi életmódhoz adaptálódott, multicelluláris szervezeteket összefoglaló taxon evolúciós útja mintegy egymilliárd éve vált el egymástól. A gombák evolúciójának (Bruns, 2006) és biológiájának kutatásában ma már bevett gyakorlat a molekuláris módszerek alkalmazása. Ennek is köszönhető, hogy egyre több új fajt fedeznek fel változatos, szokatlan élőhelyeken (Molnár, 2022). A leírt, kutatott fajok

száma fokozatosan nő, a Földünkön élő összes gombafaj tekintetében pedig csak becslésekre hagyatkozhatunk.

A gombafajok számát mintegy 1,5-5 millióra becsülik. Figyelemre méltó, hogy közülük csupán néhány száz faj képes az embert megbetegíteni. Az emberi szervezet fertőzése ugyanis összetett „feladat” a gomba számára: túrnie kell az emberi test gombák számára magas hőmérsékletét, képesnek kell lennie a szervezetbe való behatolásra, majd ott a szövetek lízisére és abszorpciójára, mindeközben pedig meg kell küzdenie a gazdaszervezet immunrendszerével (Köhler és mtsai., 2014).

Égészséges immunrendszerű embereknél a gombás fertőzés ritka. Veszélyt jelenthetnek azonban az aszkomikóták közül az Onygenales rendbe tartozó *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, és *Histoplasma* nemzetségek egyes fajai. Ezek – bár eredetileg talajlakók – képesek légzőszervi fertőzés után genuszonként más-más szervet preferálva komoly betegséget, esetenként szisztémás fertőzést okozni (Köhler és mtsai., 2014). A humánpatogén *Histoplasma* élesztőgombák a WHO listáján jelenleg a „Magas prioritású” patogének csoportjába vannak besorolva (lásd később).

Bár a humánpatogén fajok száma az összes gombafajhoz képest aránylag kicsi, világviszonylatban több mint 1 milliárd gombás fertőzést írnak le évente; ebből mintegy 1,6 millió halálos kimenetelű (Rokas, 2022). E paradoxon hátterében az áll, hogy számos betegséget okozó gomba opportunistá patogén, vagyis olyan szervezet, amely egészséges emberben is előfordul, de megbetegíteni általában csak a legyengült immunrendszerű személyeket képes. A bazidiomikótákhoz tartozó *Cryptococcus* nemzetség egyes fajainak patogenitásáraól például kevés leírás van a 20. század elejéről, viszont az 1950-es évektől egyre gyakrabban fordulnak elő AIDS-es betegek agyhártyagyulladását okozó kórokozókként. A fonalas aszkomikótákhoz tartozó egyes *Aspergillus* fajok sem okoznak általában megbetegedést egészséges emberben, immunhiányos állapotban viszont súlyos aspergillosist, komoly allergiás reakciókat okozhatnak. A *Candida* nemzetségbe tartozó élesztőgombák kommenzalista-ként jelen vannak az emlősök nyálkahártyáin, főleg a tápcsatornában. Legyengült immunrendszerű, beteg embereknél viszont a leggyakoribb gombás fertőzést, a candidiasist okozzák (Köhler és mtsai., 2014).

A humánpatogén életmód kialakulásának kutatása feltárta, hogy a gombák evolúciója során több mint egy tucat leszármazási vonalban jelentek meg patogén taxonok (Rokas, 2022). A legfontosabb gombás fertőzésekről, a kiváltó fajokról, az előfordulás területi eloszlásáról és az érintettek számáról is képet kaphatnak az érdeklődők Rokas (2022) friss áttekintéséből. Az ökológiai, evolúciós és genomikai kutatások segíthetnek a potenciálisan veszélyes új fajok előrejelzésében, és a jobb antifungális szerek kifejlesztésében is. Mindazonáltal a patogén baktériumokhoz és vírusokhoz képest a patogén gombákat még

mindig kevésbé ismerjük. Ezek szerencsére nem képesek emberről emberre terjedve világméretű járványokat előidézni. Mivel többnyire opportunistáknak, az utóbbi néhány évtizedben az emberi betegségek természetének megváltozásával kerültek előtérbe. A legyengült immunrendszerű emberek (genetikai immunhiánnyal születettek, kemoterápiában részesülők, szervátültetettek, AIDS-betegek, kis súlyú újszülöttek) számára veszélyesek elsősorban. A patogén gombák egyre gyakrabban okoznak nozokomiális fertőzéseket, és egyre több antifungális szerre válnak rezisztenssé.

A problémát felismerve a kutatások és a közegészségügyi ellátás segítése, orientálása érdekében a WHO 2022 októberében kiadta a patogén gombák prioritási listáját (Internet 1). A listán három prioritási csoportban 19 patogén gombataxon/-faj szerepel. A besorolás számos szempontot figyelembe vesz, mint például: a faj által okozott halálos kimenetelű fertőzések arányát, a fertőzöttek számát, a faj globális elterjedését, a betegek hospitalizációjának időtartamát, a faj antifungális szerek iránti rezisztenciáját. A besorolt 19 gombataxon/-faj túlnyomó része élesztőgomba vagy élesztő formája is ismert, ezért kijelenthetjük, hogy az élesztőgombák egészségügyi szempontból (is) kiemelkedő jelentőségűek.

2. Patogén élesztők: régi ismerősök és új fenyegetések

A patogén gombák WHO által legmagasabb, „kritikus prioritásúnak” értékelt csoportjában 4 faj szerepel: 1. *Cryptococcus neoformans*; 2. *Candida auris*; 3. *Aspergillus fumigatus*; 4. *Candida albicans*. E négy faj közül 3 élesztő; az *Aspergillus fumigatus* fonalas penészgomba. Az *Aspergillus fumigatus* az invazív aspergillosisok 90%-áért felelős faj. Növényi anyagokon előforduló, általában szaprofita életmódot folytató gomba, mely azonban meggyengült immunrendszer esetén allergiás reakciót, súlyos tüdőgyulladást, arc- és orrmelléküreggyulladást és agytályogot is okozhat (Köhler és mtsai., 2014).

A listát vezető *Cryptococcus neoformans* egy olyan „régis ismerős”, amely az utóbbi évtizedekben egyre fenyegetőbb arcát mutatja. Az első cryptococcosis megbetegedésről szóló feljegyzés 1894-ből származik. A fajt egy 31 éves nőbeteg lábszárcsontjából izolálták, akit eredetileg krónikus periosteális gyulladásal kezeltek (Freij–Freij, 2015). Napjainkban az AIDS-betegek cryptococcosis okozta halálozása 41-61%-os (Zhao és mtsai., 2023). A *C. neoformans* világszerte elterjedt opportunistáknak, amely a környezetünkben elsősorban a madárürülékkel szennyezett talajban fordul elő. Bazidiospórák vagy kiszáradt élesztősejtek belégzésével először a tüdő fertőződik meg, és súlyos tüdőgyulladás alakul ki. A fertőzés a vérrel továbbterjed, a vér-agy gátat átlépve a központi idegrendszerbe is eljut, agyhártya- és agyvelőgyulladást okozva. Nyílt sebek esetén a bőrön keresztül is bejuthat a szervezetbe.

Immunkompetens személyeknél a *C. neoformans* fertőzés ritka és enyhébb kimenetelű, AIDS-betegeknél viszont gyakori, és tipikusan agyhártyagyulladás-hoz vezet. A nagyarányú mortalitásban jelentős része van a rossz egészségügyi körülmények miatti késői diagnózisnak, illetve a megfelelő kezeléshez, szerekhez való hozzá nem férésnek (Zhao és mtsai., 2023).

A kritikus prioritású fajok listáján másodikként szereplő *Candida auris* egy „új ismerős”: 2009-ben írták le először Japánban. Egy 70 éves nőbeteg külső hallójáratából származó váladékból izolálták, innen az elnevezése: auris (latin) = fül (Sato és mtsai., 2009). A WHO kritikus prioritásának értékelte e fajt, mivel aggodalomra ad okot a globális megjelenése, fokozott képessége nozokomiális fertőzések okozására és multidrog-rezisztenciája. A *C. auris* első feltűnése óta már minden kontinensen „felütötte a fejét”. Genomjának analíziséből kiderült, hogy több mint 5000 fehérjét kódoló génnel és többféle virulenciafaktorral rendelkezik. Az egyes izolátumok összehasonlító genomanalízise feltárta, hogy származásuk szerint 4 földrajzi kládba sorolhatók. A kelet-ázsiai kládhoz tartozó törzsek kivételével – melyek csak a fület fertőzik – mind képes invazív fertőzéseket okozni, szétterjedve az egészségügyi intézményekben. Elsősorban echinocandin típusú antifungális szerekkel próbálják a betegeket kezelni; a gomba multidrog-rezisztenciája és képessége az abiotikus felszíneken történő túlélésre viszont megnehezíti az orvosok munkáját (Lockhart és mtsai., 2017; Rhodes és Fischer, 2019).

A *C. auris* patogén gombaként való gyors, szinte egyidejű globális megjelenése a klímaváltozás egy eddig talán nem eléggé komolyan vett következményére hívja fel a figyelmet. A faj patogénné válását a globális melegedés hipotézisével magyarázzák. Eszerint ez a környezetünkben már korábban is jelen levő faj azáltal lett patogén, hogy a klímaváltozáshoz igazodva hőmérsékleti adaptációt hajtott végre, termotoleránsabbá vált. Támogatja e hipotézist az a tény, hogy a *C. auris* két emberi tevékenységtől távol eső helyen is izolálták; az izolátumok közül az egyik nehezen nő magasabb hőmérsékleteken, és szenzitívebb az antifungális szerekre, mint a klinikai izolátumok (Casadevall és mtsai., 2021).

A kritikus prioritású patogén gombafajok listáján a 4. helyen a *Candida albicans* szerepel. Jelen áttekintés további fejezeteiben e faj egyes sajátosságait tárgyalom. A *C. albicans* kiemelt kezelése számos érveléssel támasztható alá. Ez a faj a „legrégebbi ismerős” a gombapatogének között; a csecsemők szájszájnyílását már Hippokratész is leírta. Tudománytörténeti sorozatában Barnett (2008) egy teljes cikket szán ennek az egy fajnak, mint a legelterjedtebb oportunista patogén élesztőgombának. A régóta ismert, széles körű elterjedését számos, molekuláris biológiai módszereket alkalmazó tanulmány is alátámasztja, melyek közül álljon itt néhány példa! Egy, 98 vizsgálati személy mikrobiomját a táplálkozással összefüggésben analizáló tanulmány megállapította, hogy a

bélben azonosított 66 gombanemzetség közül a leggyakrabban a *Saccharomyces* és *Candida* nemzetségek fajai fordulnak elő, a vizsgált minták 89, illetve 57%-ában (Hoffmann és mtsai., 2013). Egy, 20 egészséges személy szájüregének fungális mikrobiomját tanulmányozó vizsgálat szerint a leggyakoribb orális gombanemzetség a *Candida*, mely a vizsgálati személyek 75%-ánál volt kimutatható. Magát a *C. albicans* fajt a vizsgálati alanyok 40%-ánál azonosították (Ghannoum és mtsai., 2010). A tápcsatorna mellett a gomba másik jellemző előfordulási helye az urogenitális traktus. Egy, 494 szülőképes korban levő észt nő vaginális mikrobiomját leíró tanulmány szerint a vizsgálati alanyok 64,5%-ánál volt kimutatható a *Candida* nemzetségbe sorolt gomba jelenléte, melyek 82%-a *Candida albicans* volt (Drell és mtsai., 2013). Széles körű elterjedése mellett a *C. albicans* kiemelt jelentőségéhez hozzájárul az is, hogy a *Saccharomyces cerevisiae*-re kidolgozott molekuláris biológiai technikák nagy részét sikerült e fajra adaptálni, és 2004-ben a teljes genomjának szekvenciája is ismertté vált (Jones és mtsai., 2004). Ezzel a *C. albicans* modellszervezetté vált a patogén gombák kutatásában (Kabir és mtsai., 2012).

3. *Candida albicans*: a leggyakoribb opportunista patogén élesztő

3.1. Kezdeti vizsgálati irányok, alapvető ismeretek

A *C. albicans* patogenitásáról szóló első, leginkább orvosok által írt publikációk az 1840-es években jelentek meg. Elsősorban a patogén szervezet azonosításának problémájára fókuszáltak. Ez kezdetben morfológiai ismérvek szerint és növekedés-élettani tesztek alapján történt; ezért nem meglepő, hogy számtalanszor besorolták és újraosztályozták, elnevezték és átnevezték e gombát. Az 1950-es évektől kezdtek el antiszérumot használni a *C. albicans* kimutatására, valamint a fonalas növekedésre és a klamidospóra-képzésre alapozó teszteket kidolgozni; a rutinszerű azonosítást lehetővé tevő kitek pedig 1975-től jelentek meg (Barnett, 2008).

A *C. albicans* dimorfizmusáról felhalmozott korai ismeretek jó összefoglalását adja Odds (1985) cikke. Elsősorban a blasztokonídium és a hifa morfológiai jellemzőit, valamint a két forma közötti váltás ismert feltételeit taglalja az áttekintés. A „blasztokonídium” a sejtes élesztő forma korai szakirodalomban használt elnevezése. Bimbózással szaporodó, tojásdad-gömbölyded alakú, körülbelül $2,7 \times 2 \mu\text{m}$ -tól $10 \times 6 \mu\text{m}$ -ig terjedő méretű sejt. A hifa folyamatos megnyúlással növekedő, szeptumokkal tagolt, szinte teljesen hengeres alakú sejt. A két forma közötti váltásban egyaránt szerepe van a környezeti feltételeknek és a kezdeti sejtkoncentrációnak: a 37°C -nál magasabb hőmérséklet, a 6,5-nél magasabb pH, és a 10^6 sejt/ml-nél kisebb inokulum a hifás növekedésnek kedvez az élesztő formával szemben (Odds, 1985). A fonalas növekedésre

váltásnak a kezdetektől jelentőséget tulajdonítottak a faj patogenitása szempontjából (lásd később).

E két forma mellett ismert volt még a pszeudohifa és a klamidospóra. A pszeudohifa különböző mértékben megnyúlt élesztősejtekből áll. Akropetális növekedéssel jön létre; a sejtek nem válnak el egymástól, így fonalas sejtlánc formájában jelennek meg, mely elég keskeny ahhoz, hogy összetévesszük a valódi hifával. Odds (1985) az élesztő- és a hifaforma átmenetének tartja, újabban viszont nagy hangsúlyt fektetnek a pszeudohifa és a hifa megkülönböztetésére (Sudbery és mtsai., 2004). A klamidospóra vastag falú, erősen fénytörő, gömbölyded képlet, amely az ún. szuszpenzor sejten át kapcsolódik egy pszeudohifa végéhez. Csak *in vitro* kultúrákban fordul elő (Odds, 1985). Képződését általában a rossz környezeti körülményekhez való alkalmazkodásnak tulajdonítják. Csak két *Candida* faj, a *C. albicans* és a *C. dubliniensis* formál klamidospórát, ezért a faj azonosításához sokáig fontos morfológiai bélyegként használták. Jelentős előrelépés történt a klamidospórák sejtes szerkezetének megismerésében, és a morfogenezisüket befolyásoló szignálok azonosításában is, de a tényleges szerepük tisztázása még várat magára (Staib és Morschhäuser, 2007).

A *C. albicans* morfológiai változatosságáról kialakult képet tovább színezte a Slutsky és munkatársai (1985) által publikált vizsgálat, melyben legalább hétféle telepmorfológiáról, illetve ezek öröklődő, nagy gyakoriságú váltásáról számoltak be. A váltás gyakoriságát a kis dózisú UV-sugárzással való kezelés nagyban fokozta (Slutsky és mtsai., 1985). A sok új telepmorfológia közül az „opak”-nak nevezett forma bizonyult a legfontosabbnak. A klasszikus „fehér” és az újonnan leírt „opak” morfológia jól megkülönböztethető: míg az élesztő általában fehér, kúpos telepeket formál agaron, az „opak” telepek ezeknél nagyobbak és laposabbak, valamint szürke színűek. Különböznek a telepeket alkotó sejtek is. A „fehér” sejtek mérete, alakja és bimbózási módja a labortörzsek sejtjeivel megegyező, az „opak” sejtek viszont bab alakúak, térfogatuk háromszorosa, tömegük kétszerese a „fehér” sejtekének. Különbőség figyelhető meg a generációs idejük, hőmérséklet-érzékenységük és hifaformálási képességük tekintetében is. A két forma öröklődő, reverzibilis és nagy gyakoriságú váltást mutat, de ennek molekuláris hátterét és jelentőségét csak később sikerült felderíteni (Slutsky és mtsai., 1987).

A *C. albicans* – számos más klinikai szempontból jelentős fajjal együtt – a „Fungi imperfecti” vagy „Deuteromycota” mesterségesen létrehozott taxonba szokás sorolni. Olyan fajok tartoznak ide, melyek csak aszexuális úton képesek szaporodni, illetve amelyeknek még nem fedezték fel szexuális alakjukat (Molnár, 2022). A *C. albicans* vizsgálatát a kezdeti időszakban valóban megnehezítette az ivaros folyamataira vonatkozó ismeretek hiánya és a faj diploid volta. Utóbbira a DNS mennyiségének áramlásos mikrofluorometriás

meghatározásával sikerült meggyőző bizonyítékot találni. A *C. albicans* sejtek DNS-tartalmát a haploid, diploid, triploid és tetraploid *S. cerevisiae* törzsek sejtjeiéhez hasonlítva igazolták először, hogy mind a klinikai izolátumok, mind a labortörzsek diploidok (Olaiya és Sogin, 1979).

Az imperfect gombák genetikájának hagyományos vizsgálati módszere a szferoplaszt fúzió. Ezt a módszert alkalmazták Poulter és munkatársai (1981) a mutagenizált kultúrából származó, kettős auxotróf törzsek sejtjeinek egyesítésére. A prototróf fúziós termékek – melyek sejtterfogata duplája volt a szülői sejtékének, és heterozigóták voltak négy lókuszra – időnként auxotróf szegregánsokat produkáltak; ezek mérete még mindig a szülői sejtek duplája volt. E sejtek feltételezhető eredete a szerzők szerint mitotikus crossing over; közleményük a *C. albicans* paraszexuális ciklusát leíró első cikk (Poulter és mtsai., 1981). A *C. albicans* genetikai jellemzésének egy másik megközelítési módja a hősokkal kiváltott kromoszómavesztés alkalmazása. Kapcsoltsági csoportok együttes szegregációját követve legalább három kromoszóma létre sikerült e módon genetikai bizonyítékot találni (Hilton és mtsai., 1985). A faj elektroforitikus kariotípusának meghatározása iránt az 1986–87-es években igen élénk volt az érdeklődés (Barnett, 2008). A kezdeti 5–10 kromoszóma közötti számot javasoló tanulmányok után végül – kétféle pulzáló erőterű gél-elektroforézises módszert alkalmazva és kromoszóma-specifikus génpróbákkal is megerősítve az eredményt – a faj haploid kromoszóma számát 8 kromoszómában határozták meg (Lasker és mtsai., 1989).

A *C. albicans* teljes diploid genomszekvenciáját 2004-ben publikálták (Jones és mtsai., 2004). Ez megnyitotta az utat az összehasonlító genomanalízisek és a legmodernebb molekuláris biológiai módszerek széles körű alkalmazása előtt. Napjainkban a PubMed irodalmi adatbázis a „*Candida albicans*” keresőszavakra több mint 48 ezer találatot ad. A publikációk száma különösen az 1980–90-es évektől növekszik szinte exponenciális mértékben, tükrözve a faj klinikai jelentőségének és a vizsgálatában elért technológiai fejlődésnek a növekedését. E bőséges szakirodalomba most 3 területre fókuszálva kísérek meg rövid betekintést nyújtani.

3.2. Morfogenezis és gazdainvázio – a fonalas növekedésre váltás jelentősége

A *C. albicans* korai vizsgálatától kezdve ismert, hogy a gomba képes élesztőformából fonalas növekedésre váltani. Hagyományosan a fonalas formát tekintették patogénnek, az élesztőformát kommenzalistának. Disszeminált fertőzések esetén viszont mindhárom sejtípus (élesztő, pseudohifa és hifa) jelen van. Ennek fényében az élesztősejtet a vérben való szétterjedéshez alkalmas formának, a fonalas növekedést pedig elsősorban a szervek megtámadásához alkalmas alaknak kezdték értelmezni. A faj morfogenezisének tanulmányozásával,

majd a biofilmek szerkezetének és fejlődésének megismerésével azonban világossá vált, hogy a patogenitás és az egyes morfológiai formák között komplex kapcsolat van.

A fonalas növekedés előnye a szövetekbe való behatolásnál és a gazda immunrendszere elleni védekezésben régóta ismert. Korai tanulmányok demonstrálták a fonalas forma patogenitásban betöltött szerepét, *in vivo* egérmodellt alkalmazva. A virulensnek ismert *C. albicans* törzsek sejtjeit kísérleti egerek hasi bőrszövege alá oltva, majd az injektlás helyéről mintát véve és azt mikroszkóposan vizsgálva megfigyelhető, hogy az élesztősejtek már 60 percen belül pszeudohifa-formálásba kezdenek. 6 óra múltán már tipikus pszeudomicélium izolálható az egér kötőszövetéből az injektlás helyén. A váltás gyorsasága arra utal, hogy a fonalas formának a fertőzésben lényeges szerepe van; a szerzők feltételezik, hogy ez a szerep a gazda immunrendszere elleni védekezés is lehet (Hill és Gebhardt, 1956). Egy hasonló vizsgálatban a kutató a gomba disszeminációját is nyomon követve megállapította, hogy az egér szervei közül elsőként a hasnyálmirigyből, később pedig a veséből is kimutatható a patogén jelenléte, ami a szervekbe a vérárammal jut el. A szervek megtámadásához alkalmas formának a fonalas növekedést tekinti, mivel az élesztőformát könnyebben fagocitálják a gazda immunsejtjei (Young, 1958). A fonalas forma előnyét az immunrendszer elleni védekezésben látványosan mutatja be az a korai vizsgálat, melyben gazda-parazita interakciót vizsgáltak *C. albicans* sejtek, illetve tengerimalac neutrofil sejtek és nyúl alveoláris makrofágok között. Az neutrofil sejtek elpusztították a fagocitált élesztősejtet, de az elektronmikroszkópos képeken jól látható, hogy a *C. albicans* sejt fonalas növekedésre váltással „kitör” az őt fagocitáló makrofág sejtéből (Arai és mtsai., 1977).

A fonalas növekedésre váltás genetikai hátterének felderítésében az vezetett áttöréshez, hogy ennek a képességnek a meglétét felismerték a *Saccharomyces cerevisiae*-nél is (Gimeno és mtsai., 1992). A *S. cerevisiae*-nél kidolgozott molekuláris technikákat alkalmazva, és a morfológiai váltásban részt vevő génjeinek *C. albicans* homológjait megkeresve jelentős előrehaladásra nyílt lehetőség. E módszer illusztrálására következik néhány jelentős és reprezentatív publikáció. Liu és munkatársai (1994) klónozták elsőként a *S. cerevisiae* Ste12p funkcionális homológját kódoló CPH1 gént. *S. cerevisiae*-ben ez a transzkripciós faktor a feromon válasz által aktivált szignál transzdukciós út MAP kinázainak targete; szükséges a pszeudohifás növekedéshez. A *C. albicans* homológ megszakított formáját hordozó törzs (*cph1/cph1*) csökkent mértékben képes hifás növekedésre szilárd táptalajon – bár folyadékközegben, szérummal kiváltva a hifázása még normális (Liu és mtsai., 1994). A váltást szabályozó másik *S. cerevisiae* kulcsfehérje (Phd1p) *C. albicans* homológja génjének (EFG1) klónozásával sikerült olyan *C. albicans* mutáns előállítani,

melynek fonalas növekedése teljes mértékben defektes. A *cph1/cph1 efg1/efg1* kettős mutáns sem pszeudohifát, sem hifát formálni nem képes, hiába próbálják számos stimulussal kiprovokálni, beleértve a patogenitás szempontjából leginkább kritikus szérummal vagy makrofágokkal történő indukciót. Ez az élesztőformában maradó kettős mutáns egérmodellben is avirulensnek bizonyult (Lo és mtsai., 1997). Az EFG1 génről kiderült, hogy megfelelő szintű expressziója esszenciális a *C. albicans* különböző morfológiai formái közötti váltáshoz; Efg1p egy kettős szerepű: gátló és aktiváló hatást is kifejtő transzkripciósfaktor (Stoldt és mtsai., 1997).

A hifás növekedésre váltás szerepéről a következő kép alakult ki. A nyálkahártyák felszínes fertőzése az élesztősejtek megtapadásával kezdődik, majd az invazív növekedésű hifák szövetekbe hatolásával folytatódik; az okozott szöveti károsodás kiváltja az immunrendszer makrofágjainak választát. A szisztémás fertőzések a gasztrointesztinális traktusból indulnak ki. Az élesztősejtek a szájüreg és bél epitéliumához tapadnak, majd gyorsan hifás növekedésre váltanak. Az epiteliális sejtekbe hatolásnak kétféle módja van. Az egyik a hifasejtek endocitózisa a gazdasejt által, amely nem feltétlenül igényli élő hifasejtek meglétét. A másik út során az élő, növekvő hifa aktív penetrációja játszódik le a plazmamembránon át. Az orális epitélium mindkét úton fertőződhet; az intesztinális epitélium megfertőződése a második úton történik (Sudbery, 2011). A fonalas növekedés genetikai hátteréről ma már ismert, hogy milyen környezeti hatásokra, mely szignálutak közvetítésével történik a hifaszpecifikus gének aktiválása, valamint a polarizált növekedés sejtmechanizmusa mögötti genetikai háttér feltárásában is jelentős haladás történt (Sudbery, 2011). Számos olyan faktort sikerült azonosítani, melyek hozzájárulnak a *C. albicans* patogenitásához. Ezek közé tartozik a fonalas növekedésre váltás fentebb vázolt képessége vagy a későbbiekben tárgyalt biofilmképzés is. A probléma iránt érdeklődők szélesebb áttekintést kaphatnak a *C. albicans* patogenitás faktorairól Mayer és munkatársai tanulmányából (Mayer és mtsai., 2013).

Az életmód és a morfológiai formák kapcsolatának bemutatásához szükséges azt is megemlíteni, hogy a *C. albicans* kommenzialista életmódhoz való adaptációját is kimutatták. Az emlősök bélcsatornájában található körülmények váltják ki a gomba fenotípusos átalakulását. A WOR1 transzkripciósfaktor által irányítottan kialakuló GUT (gastrointestinally induced transition) sejtek morfológiailag különböznek a korábban leírt sejt típusoktól, és olyan transzkripciósfaktor mintázattal rendelkeznek, amely a tápcsatornában való életmódra optimalizálja őket. A *C. albicans* tehát külön genetikai programot használ a kommenzialista és a patogén életmódjához (Pande és mtsai., 2013).

3.3. A *C. albicans* paraszexualis ciklusa

A *C. albicans*ról sokáig úgy tartották, hogy teljes mértékben hiányzik a szexuális ciklusa, ami nagyban megnehezítette hagyományos genetikai eszközökkel való kutatását. Ezért váltott ki nagy érdeklődést Hull és Johnson (1999) publikációja, melyben leírták a *S. cerevisiae* MATa1, MAT α 1 és MAT α 2 génjeinek megfelelőjét e szervezetben. A *C. albicans* MTL (mating-type like) gének: MTLa1, MTL α 1 és MTL α 2 által kódolt transzkripciósz regulátor fehérjék szekvenciájának hasonlóságán túl a párosodási típust meghatározó régiók elrendeződése is hasonlóknak bizonyult, továbbá konzervált a pozíciója a MAT α 1 illetve MTL α 1 génekben található intronnak is. A *C. albicans* párosodási típus lókusza ugyanakkor több olyan gént is tartalmaz, melyek nem fordulnak elő más gombák MAT-lókuszában (Hull és Johnson, 1999).

A *C. albicans* sejtek párosodását először két, különböző megközelítést alkalmazó vizsgálatban mutatták ki. Hull és munkatársai (2000) abból indultak ki, hogy mivel a párosodáshoz és meiózishoz szükséges *S. cerevisiae* gének homológjai a *C. albicans*ban is megvannak, az ivaros folyamat lehetősége fennáll. Ugyanakkor egy párosodási típusra heterozigóta MTL α /MTLa genotípusú törzs sejtjei várhatóan nem fognak konjugálni. Az MTL-lókuszt genetikai manipulációjával olyan diploid törzseket hoztak létre, melyekből az „a” illetve „ α ” információ hiányzott; emellett különböző auxotróf markereket hordoztak. Ezeket a törzseket egérbe injektálva kimutatták, hogy a gazdaszervezetben a *C. albicans* sejtek konjugációja lejátszódott: az ivaros folyamat eredményeként létrejött termékek tetraszómok voltak arra a két kromoszómára, melyeket követni tudtak, ploiditásfokuk pedig lényegesen meghaladta a „2n”-t (Hull és mtsai., 2000). A másik vizsgálatban a csak MTL α , illetve MTL α allélt hordozó törzsek izolálásához azt használták fel, hogy a *C. albicans* a szorbóztartalmú táptalajon csak úgy tud növekedni, ha az egyik – párosodási típus lókuszt is hordozó – 5. kromoszómáját elveszíti. A törzsek táptalajon való kereszteződését komplementáló auxotróf markereket hordozó prototrófok izolálásával igazolták. Ezek a prototrófok mindkét MTL-allélt, valamint mindkét szülői törzsből származó molekuláris markereket tartalmaztak, egymagvúak voltak, továbbá DNS-tartalmuk „4n” volt (Magee–Magee, 2000).

A sejtés élesztőforma korábban megfigyelt morfológiai változatosságának értelmére akkor derült fény, amikor Miller és Johnson (2002) igazolták, hogy a „fehér-opak” váltást és a sejtek párosodását egyaránt a párosodási típus lókuszt homeodomén proteinjai irányítják. Az „opak” formára váltás kritikusan szükséges a konjugációhoz, mivel e sejtek $\sim 10^6$ -szor gyakrabban konjugálnak, mint a „fehér”, közönséges élesztősejtek. A „fehér” élesztősejtek gazdaszervezetben való túlélése viszont meghaladja az „opak” sejtekét. A „fehér-opak” váltás tehát egyaránt biztosítja a gazdában való túlélést, és a genetikai

változatossághoz vezető mating-kompetens (párosodni képes) sejtek meglétét (Miller és Johnson, 2002). A paraszexuális ciklus ellenkező párosodási típus-hoz tartozó „opak” sejtek konjugációjával kezdődik, a képződött tetraploid termék pedig random kromoszómavesztések sorozatával tér vissza a diploid vagy közel diploid állapotba. A termékek – ha megfelelő konfigurációban öröklik a párosodási típus alléljeit – mating-kompetensek lehetnek. A paraszexuális ciklussal adott a genetikai anyag megváltozásának lehetősége, és felhasználható egyszerű genetikai manipulációkra is (Bennett–Johnson, 2003).

A paraszexuális ciklus molekuláris eszközökkel történő analízise több érdekes megfigyeléshez vezetett. A kromoszómavesztéses folyamat termékeinek elemzésére használt SNP (egy nukleotidos polimorfizmus) és komparatív genomhibridizációs analízis feltárta, hogy 1. a termékekben a szülői törzsekből származó kromoszómák keveredése figyelhető meg; 2. sok izolátumban kiterjedt rekombináció történt a homológ kromoszómák között; 3. a termékek megváltozott telepmorfológiát is mutattak, tehát fenotípusos variációk jöttek létre; 4. a SPO11 gén kiütése megakadályozta a homológ rekombinációt a paraszexuális ciklus során.

Úgy tűnik tehát, hogy legalább egy meiózisspecifikus gént a *C. albicans* „átprogramozott” a paraszexuális ciklusában való használatra (Forche és mtsai., 2008).

A *C. albicans* paraszexuális ciklusa, illetve morfológiai típusai iránt érdeklődők részletes információkat nyerhetnek két friss áttekintésből. Noble és munkatársai (2017) tárgyalják a faj morfológiai típusainak jellemzőit, az egyes formák előfordulását a gazdaszervezetben és virulenciapotenciálját, valamint a morfológiai váltások mögött feltáruló genetikai hátteret (Noble és mtsai., 2017). Egy friss tanulmány pedig a *C. albicans* és a *C. glabrata* fajok paraszexuális ciklusáról szerzett ismeretek összefoglalására vállalkozik (Bedeckovic–Usher, 2023).

3.4. Biofilmek

A biofilmek mikrobiális közösségek, amelyek a környezetünkben a szilárd felszíneken és az emlős gazdaszervezetben is kialakulhatnak. Az orvosi eszközökön, implantátumokon kialakuló biofilmek klinikai jelentősége óriási, mivel ellenállnak a gazda immunrendszerének, és egyre több antifungális szerre rezisztensek. Az első *C. albicans* biofilmet említő, PubMed-en fellelhető esettanulmány szerint egy beteg Hickman-katéterén kialakuló, *Staphylococcus epidermidis* és *Candida albicans* sejteket tartalmazó biofilm okozta a páciens visszatérő bakteriális és gombás fertőzését. Már e tanulmány szerzői is felvetik, hogy a felszínhez való tapadás miatt nehéz a szokott mintavételi módszerekkel kimutatni a biofilmet formáló mikroorganizmusokat, valamint hogy a biofilm

szerkezete megvédheti a kórokozókat az ellenük használt szerektől (Tchek-medyan és mtsai., 1986).

A probléma jelentőségét felismerve a kutatók a biofilmek növekedésének *in vitro* tesztelését lehetővé tevő modellek kidolgozásába fogtak. Az első *Candida* biofilmek tanulmányozására használt modell például különböző katéter-anyagokon teszteli 15 aktív fertőzésből származó *C. albicans* izolátum, továbbá más *Candida* fajok biofilmképző képességét. A kutatók elektronmikroszkóp (SEM) használatával demonstrálják, hogy a katéterfelszíneken 48 óra elteltével már érett biofilm alakul ki, ami az élesztősejtek, pszeudohifák és hifák sűrű szövete, olykor extracelluláris mátrixszal fedve (Hawser–Douglas, 1994). A szerzők felvetik, hogy a modelljük alkalmas az antifungális szerek biofilmekre gyakorolt hatásának tesztelésére is, amelyet a következő vizsgálatukban meg is valósítanak. Öt antifungális szer tesztelése után megállapítják, hogy a *Candida* biofilmek fokozott rezisztenciával jellemezhetők az ellenük használt különféle szerekkel szemben (Hawser–Douglas, 1995).

A *C. albicans* biofilmek vizsgálatának egy újabb érdekes eredménye, hogy a patogén gomba morfológiailag azonos, de tulajdonságaiban és szabályozásában különböző biofilmek kialakítására képes. A párosodási típus lókuszának státuszától függően, az α/α sejteket tartalmazó biofilm áthatolhatatlan bizonyos mérettartományba tartozó molekulák, valamint a humán leukociták számára és az antifungális szerekkel szemben rezisztens. Ezzel szemben az a/a vagy α/α sejteket tartalmazó biofilm permeábilisabb, leukociták számára könnyebben támadható, és szenzitívebb az antifungális szerekre. Míg az előbbi biofilmet a Ras1/cAMP szignálút, utóbbit a MAPK szignálút szabályozza (Yi és mtsai., 2011). A két biofilmtípus közötti további lényeges különbség, hogy az MTL lókusza homozigóta sejteket tartalmazó típus a/a , illetve α/α „opak” sejteket is tartalmaz, melyek nagyságrendileg gyakrabban konjugálnak, mint az MTL-lókusza heterozigóta biofilmek sejtjei. Ez a megfigyelés vezetett a hipotézishez, hogy a *C. albicans* specializált, „szexuális” (MTL-homozigóta) és „patogén” (MTL-heterozigóta) biofilmeket képez (Park és mtsai., 2013).

A *C. albicans* biofilmek szerkezetéről és kialakulásának szabályozásáról összegyűjtött ismeretek jó összefoglalása található Lohse és munkatársai (2017) áttekintésében. Eszerint a biofilmek fejlődésének négy stádiuma különböztethető meg. Az első, ún. adhéziós stádiumban élesztősejtek tapadnak meg az implantátum felszínén vagy éppen a gazdaszervezet nyálkahártyáján. A második szakaszban (iniciáció) a megtapadt sejtek egy bazális réteget hoznak létre, amelyben élesztősejtek, pszeudohifák és hifák is találhatóak. Ezt a stádiumot proliferációs szakasznak is nevezik. A harmadik, ún. érési stádiumban komplex, strukturált biofilm alakul ki, melynek sejtjei gazdag extracelluláris mátrixba mélyednek. Utóbbit proteinek, szénhidrátok, lipidek és nukleinsavak alkotják. Végül a diszperziós stádiumba jutott biofilm felszínéről élesztősejtek

szakadnak le, melyek szétterjedve új biofilm kialakítását kezdhetik meg. A *C. albicans* biofilmek kialakulásában több mint 50 transzkripciós szabályozó vesz részt, melyek közül 9 központi szerepet tölt be (Lohse és mtsai., 2017).

Befejezésül egy, a *Candida* biofilmek antifungális szerek elleni védekező mechanizmusait áttekintő friss közlemény néhány fontos megállapítását idézem. Az invazív fungális fertőzések ellen használt szereknek 3 csoportja ismert. A szisztémás és felszínes fertőzésekre leggyakrabban azolokat írnak fel. A makacs fertőzésekre felírt echinocandinok az antifungális szerek legújabb csoportját képviselik. Az antifungális szerek legrégebben használt csoportját, melyet súlyos, szisztémás fertőzésekre írnak fel, a poliének alkotják. Ha a *Candida* sejtek biofilmet alakítanak ki a fertőzés során, sokkal nagyobb koncentrációjú antifungális szer is hatástalan lehet ellenük, mint a planktonikus sejtek ellen. A biofilmek fokozott rezisztenciájának jelenleg 3 fő oka ismert: 1. A drogok penetrációja ellen fizikai barrierként ható és a biofilm szerkezetét támogató extracelluláris mátrix léte. 2. A biofilmet alkotó sejtekben fokozott működést mutató transzporterek, melyek képesek az antifungális szerek eltávolítására a sejtből. 3. Metabolikusan nyugvó állapotban levő, nagy fokú drog-rezisztenciát mutató perzisztáló sejtek léte a biofilmben. Mindezek miatt, és mert a biofilmekre specifikusan ható antifungális szert még nem sikerült találni, a téma kutatása fokozott figyelmet érdemel (Kaur–Nobile, 2023).

4. Záró gondolatok

Az élesztőgombák emberi kultúrában betöltött legősibb szerepe az élelmiszerek készítésében követhető nyomon. Nagyon régi azonban az a kapcsolat is, amely az egyes humánpatogén fajokhoz köti az embert. A patogén fajok minél alaposabb megismerése nemcsak tudományos szempontból jelentős. Egyes ismeretek – elsősorban a *C. albicans*ról – a köztudatba is átmentek. Ez helyes, megalapozott és irracionális, értelmetlen javaslatok és kezelésmódok keverékéhez vezetett a kandidiázis természetgyógyászati, illetve laikus kezelésében; ezért is szükséges a patogén élesztőkről szóló alapvető ismereteknek az intelligens laikusok számára is követhető módon történő rövid összefoglalása.

FELHASZNÁLT SZAKIRODALOM

- Arai, T.–Mikami, Y.–Yokoyama, K. (1977): *Phagocytosis of Candida albicans by rabbit alveolar macrophages and guinea pig neutrophils*. Sabouraudia 15: 171–7. <https://doi.org/10.1080/00362177785190261>
- Barnett, J. A. (2008): *A history of research on yeasts 12: medical yeasts, part 1, Candida albicans*. Yeast 25: 385–417. <https://doi.org/10.1002/yea.1595>

- Bedeckovic, T.–Usher, J. (2023): *Is there a relationship between mating and pathogenesis in two human fungal pathogens, Candida albicans and Candida glabrata?* Curr Clin Microbiol Rep 10: 47–54. <https://doi.org/10.1007/s40588-023-00192-8>
- Bennet, R. J.–Johnson, A. D. (2003): *Completion of a parasexual cycle in Candida albicans by induced chromosome loss in tetraploid strains.* EMBO J 22: 2505–15. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg235>
- Bruns, T. (2006): *Evolutionary biology: a kingdom revised.* Nature 443: 758–61. <https://doi.org/10.1038/443758a>
- Casadevall, A.–Kontoyiannis, D. P.–Robert, V. (2021): *Environmental Candida auris and the global warming emergence hypothesis.* mBio 12: e00360-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00360-21>
- Drell, T.–Lillsaar, T.–Tummeleht, L.–Simm, J.–Aaspõllu, A.–Väin, E.–Saarma, I.–Salumets, A.–Donders, G. G. G.–Metsis, M. (2013): *Characterization of the vaginal micro- and mycobium in asymptomatic reproductive-age Estonian women.* PLoS One 8: e54379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054379>
- Forche, A.–Alby, K.–Schaefer, D.–Johnson, A. D.–Berman, J.–Bennett, R. J. (2008): *The parasexual cycle in Candida albicans provides an alternative pathway to meiosis for the formation of recombinant strains.* PLoS Biol 6: e110. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060110>
- Freij, J. B.–Freij, B. J. (2015): *The earliest account of human Cryptococcosis (Busse- Buschke disease) in a woman with chronic osteomyelitis of the tibia.* Pediatr Infect Dis J 34: 1278. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000865>
- Gebhardt, L. P.–Hill, D. W. (1956): *Morphological transformation of Candida albicans in tissues of mice.* Proc Soc Exp Biol Med 92: 640–4. <https://doi.org/10.3181/00379727-92-22570>
- Ghannoum, M. A.–Jurevic, R. J.–Mukherjee, P. K.–Cui, F.–Sikaroodi, M.–Naqvi, A.–Gillevet, P. M. (2010): *Characterization of the oral fungal microbiom (mycobium) in healthy individuals.* PLoS Pathog 6: e1000713. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713>
- Gimeno, C. J.–Ljungdahl, P. O.–Styles, C. A.–Fink, G. R. (1992): *Unipolar cell divisions in the yeast S. cerevisiae lead to filamentous growth: regulation by starvation and RAS.* Cell 68: 1077–90. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90079-R](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90079-R)
- Hawser, S. P.–Douglas, L. J. (1994): *Biofilm formation by Candida species on the surface of catheter materials in vitro.* Infect Immun 62: 915–21. <https://doi.org/10.1128/iai.62.3.915-921.1994>
- Hawser, S. P.–Douglas, L. J. (1995): *Resistance of Candida albicans biofilms to antifungal agents in vitro.* Antimicrob Agents Chemother 39: 2128–31. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2128>
- Hilton, C.–Markie, D.–Corner, B.–Rikkerink, E.–Poulter, R. (1985): *Heat shock induces chromosome loss in the yeast Candida albicans.* Mol Gen Genet 200: 162–168. <https://doi.org/10.1007/BF00383330>
- Hoffmann, C.–Dollive, S.–Grunberg, S.–Chen, J.–Li, H.–Wu, G. D.–Lewis, J. D.–Bushman, F. D. (2013): *Archaea and fungi of the human gut microbiom: correlation with diet and bacterial residents.* PLoS One 8: e66019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066019>
- Hull, C. M.–Johnson, A. D. (1999): *Identification of a mating type-like locus in the asexual pathogenic yeast Candida albicans.* Science 285: 1271–5. <https://doi.org/10.1126/science.285.5431.1271>
- Hull, C. M.–Raisner, R. M.–Johnson, A. D. (2000): *Evidence for mating of the "asexual" yeast Candida albicans in a mammalian host.* Science 289: 307–10. <https://doi.org/10.1126/science.289.5477.307>

- Jones, T.–Federspiel, N. A.–Chibana, H. et al. (2004): *The diploid genome sequence of Candida albicans*. Proc Natl Acad Sci USA 101: 7329–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401648101>
- Kabir, M. A.–Hussain, M. A.–Ahmad, Z. (2012): *Candida albicans: a model organism for studying fungal pathogens*. ISRN Microbiol 2012: 538694. <https://doi.org/10.5402/2012/538694>
- Kaur, J.–Nobile, C. J. (2023): *Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms*. Curr Opin Microbiol 71: 102237. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102237>
- Köhler, J. R.–Casadevall, A.–Perfect, J. (2014): *The spectrum of fungi that infects humans*. Cold Spring Harb Perspect Med 5: a019273. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019273>
- Lasker, B. A.–Carle, G. F.–Kobayashi, G. S.–Medoff, G. (1989): *Comparison of the separation of Candida albicans chromosome-sized DNA by pulsed-field electrophoresis techniques*. Nucleic Acids Res 17: 3783–93. <https://doi.org/10.1093/nar/17.10.3783>
- Liu, H.–Köhler, J.–Fink, G. R. (1994): *Suppression of hyphal formation in Candida albicans by mutation of a STE12 homolog*. Science 266: 1723–6. <https://doi.org/10.1126/science.7992058>
- Lo, H. J.–Köhler, J. R.–DiDomenico, B.–Loebenberg, D.–Cacciapuoti, A.–Fink, G. R. (1997): *Nonfilamentous C. albicans mutants are avirulent*. Cell 90: 939–49. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80358-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80358-X)
- Lockhart, S. R.–Etienne, K. A.–Vallabhaneni, S. et al. (2017): *Simultaneous emergence of multidrug-resistant Candida auris on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses*. Clin Infect Dis 64: 134–140. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>
- Lohse, M. B.–Gulati, M.–Johnson, A. D.–Nobile, C. J. (2018): *Development and regulation of single- and multi-species Candida albicans biofilms*. Nat Rev Microbiol 16: 19–31. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.107>
- Magee, B. B.–Magee, P. T. (2000): *Induction of mating in Candida albicans by construction of MTL α and MTL α strains*. Science 289: 310–3. <https://doi.org/10.1126/science.289.5477.310>
- Mayer, F. L.–Wilson, D.–Hube, B. (2013): *Candida albicans pathogenicity mechanisms*. Virulence 4: 119–28. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
- Miller, M. G.–Johnson, A. D. (2002): *White-opaque switching in Candida albicans is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating*. Cell 110: 293–302. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00837-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00837-1)
- Molnár, M. (2022): *Élesztőgombák régóta ismert és újonnan felfedezett élőhelyeken*. Acta Academiae Nyiregyhaziensis 6: 349–362.
- Noble, S. M.–Gianetti, B. A.–Witchley, J. N. (2017): *Candida albicans cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host*. Nat Rev Microbiol 15: 96–108. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.157>
- Odds, F. C. (1985): *Morphogenesis in Candida albicans*. Crit Rev Microbiol 12: 45–93. <https://doi.org/10.3109/10408418509104425>
- Olaiya, A. F.–Sogin, S. J. (1979): *Ploidy determination in Candida albicans*. J Bacteriol 140: 1043–9. <https://doi.org/10.1128/jb.140.3.1043-1049.1979>
- Pande, K.–Chen, C.–Noble, S. M. (2013): *Passage through the mammalian gut triggers a phenotypic switch that promotes Candida albicans commensalism*. Nat Genet 45: 1088–91. <https://doi.org/10.1038/ng.2710>
- Park, Y.-N.–Daniels, K. J.–Pujol, C.–Srikantha, Y.–Soll, D. R. (2013): *Candida albicans forms a specialized "sexual" as well as "pathogenic" biofilm*. Eukaryot Cell 12: 1120–31. <https://doi.org/10.1128/EC.00112-13>

- Poulter, R.–Jeffery, K.–Hubbard, M. J.–Shepherd, M. G.–Sullivan, P. A. (1981): *Parasexual genetic analysis of Candida albicans by spheroplast fusion*. J Bacteriol 146: 833–40. <https://doi.org/10.1128/jb.146.3.833-840.1981>
- Rhodes, J.–Fischer, M. C. (2019): *Global epidemiology of emerging Candida auris*. Curr Opin Microbiol 52: 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.05.008>
- Rokas, A. (2022): *Evolution of the human pathogenic lifestyle in fungi*. Nat Microbiol 7: 607–619. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01112-0>
- Satoh, K.–Makimura, K.–Hasumi, Y.–Nishiyama, Y.–Uchida, K.–Yamaguchi, Y. (2009): *Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital*. Microbiol Immunol 53: 41–4. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>
- Slutsky, B.–Buffo, J.–Soll, D. R. (1985): *High-frequency switching of colony morphology in Candida albicans*. Science 230: 666–9. <https://doi.org/10.1126/science.3901258>
- Slutsky, B.–Staebell, M.–Anderson, J.–Risen, L.–Pfaller, M.–Soll, D. R. (1987): *"White-opaque transition": a second high-frequency switching system in Candida albicans*. J Bacteriol 169: 189–97. <https://doi.org/10.1128/jb.169.1.189-197.1987>
- Sudbery, P. E. (2011): *Growth of Candida albicans hyphae*. Nat Rev Microbiol 9: 737–48. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
- Sudbery, P.–Gow, N.–Berman, J. (2004): *The distinct morphogenetic states of Candida albicans*. Trends Microbiol 12: 317–24. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.05.008>
- Staib, P.–Morschhäuser, J. (2007): *Chlamydospore formation in Candida albicans and Candida dubliniensis – an enigmatic developmental programme*. Mycoses 50: 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01308.x>
- Stoldt, V. R.–Sonneborn, A.–Leuker, C. E.–Ernst, J. F. (1997): *Efg1p, an essential regulator of morphogenesis of the human pathogen Candida albicans, is a member of a conserved class of bHLH proteins regulating morphogenetic processes in fungi*. EMBO J 16: 1982–91. <https://doi.org/10.1093/emboj/16.8.1982>
- Tchekmedyian, N. S.–Newman, K.–Moody, M. R.–Costerton, J. W.–Aisner, J.–Schimpff, S. C.–Reed, W. P. (1986): *Special studies of the Hickman catheter of a patient with recurrent bacteremia and candidemia*. Am J Med Sci 291: 419–24. <https://doi.org/10.1097/00000441-198606000-00009>
- Yi, S.–Sahni, N.–Daniels, K. J.–Lu, K. L.–Srikantha, T.–Huang, G.–Garnaas, A. M.–Soll D. R. (2011): *Alternative mating type configurations (a/a versus a/a or α/α) of Candida albicans result in alternative biofilms regulated by different pathways*. PLoS Biol 9: e1001117. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001117>
- Young, G. (1958): *The process of invasion and the persistence of Candida albicans injected intraperitoneally into mice*. J Infect Dis 102: 114–20. <https://doi.org/10.1093/infdis/102.2.114>
- Zhao, Y.–Ye, L.–Zhao, F., et al. (2023): *Cryptococcus neoformans, a global threat to human health*. Infect Dis Poverty 12: 20. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01073-4>

Internet 1. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>)

Honlap: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>

SZERZŐI ADATOK

Dr. habil Molnár Mónika PhD
Nyíregyházi Egyetem
Természettudományi és Informatikai Kar
molnar.monika@nye.hu