Monika Staniszewska[1], Małgorzata Bondaryk[1], Joanna Piłat[2], Katarzyna Siennicka[3], Urszula Magda[3], Wiesław Kurzątkowski[1]

CZYNNIKI ZJADLIWOŚCI *CANDIDA ALBICANS*

VIRULENCE FACTORS OF *CANDIDA ALBICANS*

[1] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
[2] Politechnika Warszawska
[3] Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego

STRESZCZENIE

Candida albicans to oportunistyczny patogen, który powoduje infekcje u ludzi. Celem pracy jest przedstawienie roli poszczególnych czynników zjadliwości *C. albicans* w patogenezie kandydoz. Analizowano następujące czynniki wirulencji: pleomorfizm, adhezję, produkcję enzymów hydrolitycznych (proteazy aspartylowej), tamponadę naczyń krwionośnych przez konglomeraty strzępek (tzw. *fungus ball*).

Pleomorfizm oznacza zdolność do wytwarzania różnych form morfologicznych: blastokonidiów, *germ tube*, pseudostrzępek oraz strzępek prawdziwych. Każda z tych form wykazuje własny profil zjadliwości i spełnia ważną rolę w procesie patogenezy w różnych fazach rozwoju zakażenia. Strzępki prawdziwe dzięki zwiększonej przyczepności do ściany naczyń krwionośnych oraz sekrecji enzymów hydrolitycznych wykazują zdolność do penetrowania w głąb tkanek gospodarza. Ponadto, w inwazji naczyniowej struktura „*Candida fungus ball*" utworzona z różnych morfotypów może zamknąć tętnicę, co w konsekwencji prowadzi do zawału. W literaturze opisano białka m. in. czynniki quorum sensing (QS), które oddziałują na proces morfogenezy u *C. albicans*.

Candida albicans wytwarza całą gamę enzymów hydrolitycznych, z których rolę w patogenezie zakażeń odgrywają lipazy, fosfolipazy oraz proteazy aspartylowe. Rolą proteaz jest trawienie błon komórkowych, a także przeciwciał układu odpornościowego. W wyniku działania proteaz *C. albicans* unika odpowiedzi obronnej gospodarza w procesie zakażenia.

Kluczowym etapem rozwoju kandydoz jest adhezja morfotypów C. *albicans* do komórek nabłonkowych jamy ustnej, przełyku, jelit oraz pochwy, która zapoczątkowuje proces inwazji tkanek gospodarza. Wiedza dotycząca roli czynników zjadliwości *C. albicans* tj. pleomorfizmu, adhezji oraz aktywności enzymatycznej w zakażeniach ludzkich tkanek *in vivo* jest niewystarczająca, co stwarza potrzebę prowadzenia dalszych badań w zakresie ekspresji genów wirulencji bezpośrednio w materiale klinicznym jak również oceny histopatologicznej zakażonych tkanek w celu lepszego zrozumienia patogenezy kandydoz.

SŁOWA KLUCZOWE: *Candida albicans, czynniki zjadliwości, patogeneza kandydoz*

ABSTRACT

Candida albicans is the most common etiological factor of opportunistic human fungal infections. In this review, we focus on the major virulence factors that mediate the pathogenesis of *C. albicans.* Among these virulence factors, secreted aspartyl proteases, adherence, pleomorphism are the most important features of *C. albicans* infections. Ability to exist as different pleomorphic forms is defined as pleomorphism. A number of quorum sensing (QS) molecules have been described which affect morphogenesis process in *C. albicans*. Furthermore, the morphological transition of *C. albicans* in response to changing environmental conditions represent a means by which the strain adapts to different biological niches. Furthermore, every morphotype has own virulence profile and each pleomorphic form provide critical functions required for pathogenesis. *Candida albicans* is a producer of extracellular hydrolytic enzymes. Among them lipases, phospholipases and secreted aspartyl proteinases (Sap)

© Copyright Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

are most significant in virulence. Sap proteins contribute to pathogenesis by digestion of host cell membranes and molecules of the host immune system to avoid antimicrobial attack by the host. One of the key features in the development of *candidiasis* is adhesion of *C. albicans* to buccal and vaginal epithelial cells. The adhesion to host cells represents the first step in the internalization process which involves adhesins. Knowledge of the role of the various *C. albicans'* virulence factors during *in vivo* infections is still incomplete, therefore further studies including quantification of genes expression and histopathological examination of tissues damage are required to fully understand pathogenesis of this opportunistic pathogen.

KEY WORDS: *Candida albicans, pathogenesis, virulence factors*

WSTĘP

Grzyby z rodzaju *Candida* u zdrowych ludzi wchodzą w skład flory fizjologicznej błon śluzowych przewodu pokarmowego, oddechowego, moczowo-płciowego, a także skóry, nie wywołując przy tym objawów rozwoju zakażenia (1). Komensale z rodzaju *Candida* występują u 50% populacji ludzkiej (1-2). Wśród nich dominuje *Candida albicans* (70%), oportunistyczny patogen będący przyczyną infekcji u ludzi, zarówno zakażeń powierzchniowych jak i inwazyjnych kandydoz układowych charakteryzujących się wysoką śmiertelnością (30-70%) (1-4). *Candida albicans* nie wywołuje choroby u zdrowych ludzi. Do rozwoju kandydozy dochodzi w wyniku zaburzeń odporności wynikających z: immunosupresji, leczenia steroidami, długotrwałego cewnikowania naczyń, inwazyjnych procedur medycznych, długotrwałego leczenia antybiotykami o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, uszkodzenia skóry w wyniku oparzeń, zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, cukrzycy, niskiej wagi wcześniaków, zakażenia HIV (1-5). Czynnikiem etiologicznym kandydoz są także inne gatunki grzybów z rodzaju *Candida* tj. *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis, C. dubliniensis* i *C. tropicalis*. Kandydozy dzielą się na powierzchniowe i systemowe (układowe). Powierzchniowe zakażenia (*mucocutaneous candidiasis*) dotyczą skóry i paznokci oraz błon śluzowych jamy ustnej, gardła, przełyku, jelit, pęcherza moczowego oraz pochwy (2). Kandydozy układowe objawiają się zapaleniem płuc, wsierdzia (*endocarditis*), mięśnia sercowego (*myocarditis*), osierdzia (*pericarditis*), opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*), gałki ocznej (*endophthalmitis*), stawów (*arthritis*), kości (*osteomyelitis*) (4). Układowe zakażenia mają częściej charakter endogenny. Źródłem zakażenia jest własna flora drożdżakowa. Rzadziej zakażenia te mają charakter egzogenny i są przenoszone przez personel medyczny, materiały opatrunkowe, sprzęt chirurgiczny i anestezjologiczny (4).

Grzybice układowe o etiologii *C. albicans* stanowią poważny problem kliniczny o wymiarze światowym. Według *Hamala* i wsp. (5), szczepy *Candida* spp. są na czwartym miejscu wśród wszystkich patogenów powodujących zakażenia pacjentów w czasie pobytu w oddziałach intensywnej terapii. Według *Schelenza* i wsp. (3), *C. albicans* jest odpowiedzialna za 59% wszystkich kandydemii nabytych przez pacjentów podczas hospitalizacji oraz za 55% infekcji krwiopochodnych. Natomiast *Enoch* i wsp. (2) wykazali, że *C. albicans* jest odpowiedzialna za 79.4% kandydemii u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii i 37,5% kandydemii u pacjentów hematologicznych. Wysoka częstość występowania kandydoz, a także wysoka śmiertelność u chorych z immunosupresją spowodowały dążenie do lepszego poznania patogenezy zakażeń wywoływanych przez *C. albicans*.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie roli poszczególnych czynników zjadliwości *C. albicans* w rozwoju kandydozy. Analizie podlegać będą następujące czynniki wirulencji *C. albicans*: pleomorfizm, adhezja, produkcja enzymów hydrolitycznych (proteazy aspartylowej, fosfolipazy, lipazy), tamponada naczyń krwionośnych przez konglomeraty strzępek (tzw. *fungus ball*) oraz zmienność fenotypowa - *phenotype switching* (7, 8-11).

PLEOMORFIZM

Jedną z cech wirulencji *C. albicans* jest zdolność do tworzenia czterech form morfologicznych: blastokonidiów, form *germ tube*, pseudostrzępek oraz strzępek prawdziwych. Zjawisko to określane jest jako pleomorfizm. Opisano też u *C. albicans* zjawisko „dymorfizmu" tj. występowania w postaci pączkującej formy blastokonidialnej oraz strzępek prawdziwych (7, 12-13).

Morfogeneza, jako jedna z cech wirulencji *C. albicans*, od lat stanowi przedmiot intensywnych badań (12-14). Wielu badaczy uważa, że zdolność *C. albicans* do tworzenia form micelialnych (form *germ tube*, pseudostrzępek i strzępek prawdziwych) jest kluczową cechą patogenezy zakażeń, od kiedy wykazano, że mutanty upośledzone w wytwarzaniu strzępek nie są zjadliwe (7, 11).

Liczni badacze (11-14) w swoich pracach wykazali wpływ czynników środowiskowych na tworzenie się form micelialnych z blastokonidiów takich jak: temperatura powyżej 35°C; pH wyższe niż 6.5; niska zawartość tlenu oraz podłóż mikrobiologicznych zawierających m.in. *N*-acetyloglukozaminę, prolinę, alkohol lub surowicę. W ostatnich latach przedmiotem inten-

sywnych analiz stały się czynniki molekularne mające związek z morfogenezą *C. albicans*. Według *Kumamoto* i *Vincesa* (15) proces kiełkowania blastokonidiów zależy od regulatora filamentacji (Efg1). Natomiast *Zhao* i wsp. (16) wykazali, że regulator transkrypcji genu *TUP1p* jak i różnych innych genów zaangażowanych w wirulencję odgrywa rolę w powstawaniu komórek blastokonidialnych z form strzępek. Delecja genu *TUP1* jest odpowiedzialna za uwięzienie komórek w formie micelialnej, a delecja genów *TUP1* i *EFG1* zapewnia wzrost strzępek z form pączkujących (16). Wykazano też, że utrata białek Hsl1 i Hsl7 (negatywnych regulatorów filamentacji) prowadzi do hiperfilamentacji (16).

Każdy z morfotypów *C. albicans* wykazuje własny profil wirulencji (9, 17-18). *Soll* (17) dowiódł, że zarówno owalne pączkujące komórki blastokonidialne, jak i strzępki *C. albican*s kolonizują błony śluzowe zdrowych ludzi i tworzą mikroflorę (komensale) lub prowadzą do rozwoju zakażenia (patogeny oportunistyczne). *Schaller* i wsp. (19) wykazali, że inwazji *C. albicans* w głąb tkanek ludzkiej skóry w modelu *in vitro* (RHE - *Reconstituted Human Tissue*) towarzyszy wzrastająca ilość form strzępek. Morfologiczna tranzycja komórek *C. albicans* w odpowiedzi na zmieniające się warunki środowiska jest przejawem adaptacji szczepu do różnych niszy biologicznych gospodarza, a każdy z morfotypów spełnia ważną rolę w patogenezie zakażeń, stanowiąc o zjadliwości szczepów *C. albicans* (18). Poprzez zmianę morfotypu drobnoustrój ten jest zdolny do pokonywania barier fizjologicznych gospodarza (1). Formy pleomorficzne ułatwiają *C. albicans* kolonizację, inwazję oraz tworzenie struktury określanej jako „*fungus ball*" blokującej główne arterie naczyń krwionośnych (13). Blastokonidia *C. albicans* wchłonięte przez makrofagi w procesie fagocytozy wytwarzają formy micelialne oraz proteinazę aspartylową uszkadzając błonę komórkową makrofaga, co prowadzi do jego destrukcji (1).

Zarówno komórki blastokonidialne jak i strzępki są patogenne i obie odgrywają rolę w różnych fazach rozwoju choroby (18). Komórki blastokonidialne wprowadzane bezpośrednio do krwi są efektywnie rozsiewane, co prowadzi do rozwoju infekcji układowych (2-6). W przeciwieństwie, hiperfilamenty (długie strzępki prawdziwe) nie są efektywnie rozsiewane z prądem krwi. Ponadto udowodniono, że formy micelialne przylegają silniej do nabłonka jamy ustnej niż pączkujące komórki blastokonidialne (6, 19).

ENZYMY PROTEOLITYCZNE

Candida albicans wytwarza całą gamę enzymów hydrolitycznych, co ułatwia adhezję patogenu do komórek gospodarza i jest związane z kolonizacją błon śluzowych (19-22). Umożliwia to penetrację tkanek oraz trawienie komórek odpornościowych i przeciwciał (23), a zwiększona aktywność enzymatyczna koreluje ze zwiększoną wirulencją szczepu w badaniach *in vitro* (7).

PROTEAZY ASPARTYLOWE

W piśmiennictwie jest wiele doniesień, które świadczą o roli proteazy aspartylowej (Sap) w zakażeniach o etiologii *C. albicans* (15, 19, 21). Liczni autorzy (15, 19, 21, 23) badając cechy wirulencji *C. albicans* dowiedli, że ekspresja Sap wiąże się z tworzeniem strzępek prawdziwych, adhezją i zmiennością fenotypową.

Badania za pomocą technik mikroskopii elektronowej oraz znakowania białek ziarnami złota dowiodły, że izoenzymy Sap są zlokalizowane wewnątrz ściany komórkowej blastokonidiów oraz form micelialnych *C. albicans* (20). Enzymy hydrolityczne (Sap) kodowane przez rodzinę dziesięciu genów *SAP* katalizują hydrolizę wiązań peptydowych (CO-NH) w białkach (23). Proteazy *C. albicans* trawią błony komórkowe oraz przeciwciała układu odpornościowego. Powoduje to uniknięcie odpowiedzi obronnej gospodarza w procesie zakażenia (4).

Badania modeli (RHE - *Reconstituted Human Tissue*) zakażeń *in vitro* (ludzkiego nabłonka jamy ustnej - keratynocyty pochodzące z linii komórek raka TR 146 oraz ludzkiej skóry – keratynocyty pochodzące z napletka) o etiologii *C. albicans* oraz próbek pochodzących od pacjentów świadczą o udziale proteinazy aspartylowej (Sap) w patogenezie kandydoz (21). Białka Sap są kluczowymi czynniki wirulencji mającymi m.in. udział w adhezji *C. albicans* do tkanek gospodarza (6, 17). *López-Ribot* i wsp. (24) dowiedli, że geny *SAP* znalezione u *C. albicans* nie mają swoich odpowiedników u mniej patogennego gatunku – *Saccharomyces cerevisiae*.

Naglik i wsp. (21) oraz *Lermann* i *Morschhäuser* (22) badali rolę wszystkich izoenzymów Sap w modelu (RHE) zakażenia ludzkiej tkanki nabłonkowej. Autorzy ci wykazali, że inwazji oraz uszkodzeniom skóry w poszczególnych fazach przebiegu kandydozy, towarzyszy ekspresja białka Sap5. Zastosowanie specyficznego inhibitora Sap (pepstatyny A) doprowadziło do zahamowania adhezji komórek *C. albicans* oraz inwazji w głąb tkanek gospodarza. Dowodzi to roli Sap w wirulencji *C. albicans* (18, 21). Ponadto dowiedziono, że Sap5 i Sap9 są najsilniej ekspresjonowanymi izoenzymami w warunkach *in vivo*, a ich ekspresja nie zależy od morfotypu *C. albicans* (21). Badania te (21-22) przeczą dotychczas prezentowanym doniesieniom, że *C. albicans* wykazuje ekspresję białek Sap1-3 podczas kolonizacji i wstępnej inwazji komórek nabłonkowych (18). *Naglik* i wsp. (21) wykazali, że rodziny izoenzymów Sap1-3 oraz Sap4-6 odgrywają niewielką rolę w uszkodzeniu

tkanek w modelu RHE. *Lermann* i *Morschhäuser* (22) poddają w wątpliwość udział izoenzymów Sap w procesie zakażenia RHE. Autorzy ci, w przeciwieństwie do wyników prezentowanych przez *Naglika* i wsp. (21), nie wykazali hamowania Sap wytwarzanych przez *C. albicans* w procesie inwazji tkanek w modelu RHE stosując inhibitor Sap (pepstatynę A). Powyższe różnice mogą wynikać z czułości stosowanych metod, odmienności doświadczalnych modeli zakażeń oraz różnorodności pomiędzy stosowanymi szczepami *C. albicans* (22).

Aktywność enzymatyczna *C. albicans* stanowi przedmiot badań *in vivo*. *Schaller* i wsp. (20) wykazali, że w doświadczalnym modelu kandydozy szczurów izoenzymy Sap1 oraz Sap2 są wytwarzane przez strzępki *C. albicans*. Z wcześniejszych badań wiadomo, że izoenzymy Sap4 i Sap6 wykazują ekspresję na poziomie konstytutywnym w pleomorficznych komórkach *C. albicans* izolowanych z modelu kandydozy żołądka myszy, podczas gdy Sap2, Sap3 i Sap5 ulegają rzadko ekspresji (24). Wykazano, że geny *SAP* są wytwarzane podczas procesu kolonizacji oraz patogenezy zakażeń *C. albicans* (19, 21-22). Zgodnie z doniesieniami literaturowymi (22) rozbieżności dotyczące udziału poszczególnych izoenzymów Sap w modelu ludzkiej oraz mysiej kandydozy wynikają nie tylko z odmienności modeli badawczych i stosowanych technik molekularnych, ale również z faktu, że *C. albicans* jest komensalem/ patogenem człowieka, a nie myszy.

ADHEZJA

Adhezja *C. albicans* do komórek nabłonkowych jamy ustnej, przełyku, jelit oraz pochwy jest kluczowym etapem rozwoju kandydozy (7, 15, 25). Adhezja rozpoczyna proces inwazji komórek *C. albicans* w głąb tkanek gospodarza (11).

W procesie tym zaangażowane są adhezyny. Z badań wynika, że mannan jest składnikiem kompleksu ściany komórkowej zawierającym wysoce glikozylowane białka, których reszty kwasu asparaginowego oraz seryny/ treoniny są połączone kolejno przez wiązania glikozydowe (typu *N*- i *O*-) z różnej długości łańcuchami cukrowymi (11). Udowodniono, że mannan stanowi około 15.2-22.9% suchej masy ściany komórkowej *C. albicans*, co stanowi ok. 40% polisacharydów ściany komórkowej (26).

Mannoproteiny ściany komórkowej łączą się z siecią β-1.3-glukan-chityna za pomocą kowalentnych wiązań zarówno bezpośrednio jak i pośrednio przez cząsteczki β-1.6-glukanu (11). Mannan jest wykrywany na zewnętrznej powierzchni ściany komórkowej *C. albicans*, a wiązania mannozy są odpowiedzialne za serospecyficzność szczepów (11). W adhezję do powierzchni komórek gospodarza zaangażowane są u *C. albicans* fimbrie (25). Wykazano, że główna strukturalna podjednostka fimbrii ma masę molekularną 66000 Da i składa się w 85% z węglowodanów (głównie reszty mannozy) i w 15% z białek. Według *Yu* i wsp. (27) łańcuchy cukrowe mannoprotein *C. albicans* uczestniczą w procesie adhezji do komórek gospodarza. Hydrofobowość powierzchni komórki (*cell surface hydrophobicity* CSH) jest czynnikiem wirulencji ułatwiającym adhezję komórek *C. albicans* do tkanek gospodarza (25). Dowiedziono, że zahamowanie procesu mannozylacji wpływa na wzrost hydrofobowości komórki i zwiększoną adhezję (25). Nie jest to jednak jedyny mechanizm związany z adhezją. Adhezja komórek *C. albicans* do tkanek gospodarza wymaga również udziału sił biofizycznych, włączając hydrofobowość powierzchni komórki. Ponadto, w tym procesie ważną rolę odgrywają również pH, dwutlenek węgla, żelazo, a także oddziaływanie sił elektrostatycznych (25).

Liczni autorzy wykazali, że zwiększona mannozylacja białek zewnętrznych fimbrii zmniejsza adhezję komórek *C. albicans* do tkanek nabłonkowych, jak również plastikowych narzędzi medycznych (stanowiących wrota dla rozwoju kandydozy rozsianej) (1, 27). Udowodniono również, że formy strzępek przylegają silniej do błon śluzowych jamy ustnej niż komórki pączkujące (blastokonidia) (11, 27). Adhezja do komórek nabłonkowych i śródbłonkowych gospodarza jest kluczowym etapem w rozwoju kandydozy, ułatwia ona formom micelialnym *C. albicans* penetrację w głąb tkanek (14, 18). Ma to szczególne znaczenie w inwazji układu krwionośnego. Dowiedziono, że podczas inwazji tkanek gospodarza formy blastokonidialne przechodzą w formy inwazyjnych strzępek prawdziwych. Ponadto, proces ten (morfogeneza) podlega kontroli czynników białkowych quorum sensing – QS (28).

PODSUMOWANIE

Candida albicans jest oportunistycznym patogenem wywołującym infekcje u ludzi. Mimo intensywnych badań, zjadliwość *C. albicans* wciąż nie została w pełni poznana. Wiedza z zakresu wirulencji poszczególnych form pleomorficznych *C. albicans*, adhezji oraz produkcji enzymów hydrolitycznych jest nadal niepełna i wymaga prowadzenia szeregu badań w celu lepszego zrozumienia patogenezy kandydoz. Badania te przyczynią się również do ulepszenia diagnostyki oraz opracowania nowych strategii zwalczania infekcji powodowanych przez ten oportunistyczny patogen.

PODZIĘKOWANIA. Praca jest finansowana z funduszu projektu badawczego własnego Nr NN 404 11 3639 uzyskanego w ramach konkursu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

PIŚMIENNICTWO

1. Raška M, Běláková J, Křupka M i in. Candidiasis – do we need to fight or to tolerate the *Candida* fungus? Folia Microbiol 2007, 52: 297-312.
2. Enoch DA, Ludlam HA, Brown N. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. J Med Microbiol 2006, 55: 809-818.
3. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2008, 61: i31-i34.
4. Warzocha K i Seferyńska I. Zakażenia grzybicze w hematologii. W Dzierżanowska D, (red.) Zakażenia grzybicze - wybrane zagadnienia. Bielsko Biała: α-medica press. 2006: 137-153.
5. Hamal P, Kappe R, Rimek D. Rate of transmission and endogenous origin of *Candida albicans* and *Candida glabrata* on adult intensive care units studied by pulsed field gel electrophoresis. J Hosp Infect 2001, 49: 37-42.
6. Morrison ChJ, Hurst SF, Reiss E. Competitive binding enzyme-linked immunosorbent assay that uses the secreted aspartyl proteinase of *Candida albicans* as an antigenic marker for diagnosis of disseminated candidiasis. Clin Diagn Lab Immunol 2003, 10: 835-848.
7. Barnett JA. A history of research on yeasts 12: medical yeasts part I, *Candida albicans*. Yeast 2008, 25: 385-417.
8. Antony G, Saralaya V, GopalkrishnaBhat K i in. Effect of phenotypic switching on expression of virulence factors of *Candida albicans* causing candidiasis in diabetic patients. Rev Iberoam Micol 2010, 26: 202-205.
9. Staniszewska M, Bondaryk M, Siennicka K, i in. Role of aspartic proteinases in *Candida albicans* virulence. Part I: Substrate specificity of aspartic proteinases and *Candida albicans* pathogenesis. Post Mikrobiol 2012a 51: 127-135.
10. Staniszewska M, Bondaryk M, Siennicka K, i in. Role of aspartic proteinases in *Candida albicans* virulence. Part II: expression of *SAP1-10* aspartic proteinase during *Candida albicans* infectins *in vivo.* Post Mikrobiol 2012b, 51: 137-142
11. Wächtler B, Wilson D, Haedicke K, i in. From attachment to damage: defined Genes of *Candida albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells. PLOS ONE 2011, doi:10.1371/journal.pone.0017046
12. Staniszewska M, Bondaryk M, Siennicka K, i in. Ultrastructure of *Candida albicans* pleomorphic forms: Phase-Contrast Microscopy, Scanning and Transmission Electron Microscopy. Pol J Microbiol 2012c, 61: 129-135.
13. Staniszewska M, Bondaryk M, Siennicka K, i in. *Candida albicans* morphotypes. Scanning electron microscopy. *Candida albicans* morphogenesis. Mikol Lek 2012b, 19: 53-56.
14. Biswas SK, Yokoyama K, Nishimura K i in. Effect of pH, carbon source and K^+ on the Na^+-inhibited germ tube formation of *Candida albicans*. ISHAM Med Mycol 2000, 38: 363-369.
15. Kumamoto CA i Vinces MD. Alternative *Candida albicans* lifestyles: Growth on surface. Annu Rev Microbiol 2005, 59: 113-130.
16. Zhao R, Lockhart SR, Daniels K i in. Roles of TUP1 in switching, phase maintenance, and phase-specific gene expression in *Candida albicans*. Eukaryot Cell 2002, 1: 353-365.
17. Soll DR. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. Acta Tropica 2002, 81: 101-110.
18. Brand A. Hyphal Growth in Human Fungal Pathogens and Its Role in Virulence. Int J Microbiol 2012, doi:10.1155/2012/517529
19. Schaller M, Schackert C, Korting HC i in. Invasion of *Candida albicans* correlates with expression of secreted aspartic proteinases during experimental infection of human epidermis. J Invest Dermatol 2000, 114: 712-717.
20. Schaller M, Borelli C, Korting HC i in. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. Mycoses 2005, 48: 365-377.
21. Naglik JR, Moyes D, Makwana J i in. Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. Microbiol 2008, 154: 3266-3280.
22. Lermann U i Morschhäuser J. Secreted aspartic proteases are not required for invasion of reconstituted human epithelia by *Candida albicans*. Microbiol 2008, 154: 3281-3295.
23. Schild L, Heyken A, de Groot PWJ, i in.Proteolytic Cleavage of Covalently Linked Cell Wall Proteins by *Candida albicans* Sap9 and Sap10. Eukaryot Cell 2011, 10:98-109.
24. López-Ribot JL, Casanova M, Monteagudo C i in. Evidence for the presence of high-affinity laminin receptor--like molecule on the surface of *Candida albicans* yeast cells. Infect Immune 2004, 62:742-746.
25. Schofield DA, Westwater C, Warner T i in. Hydrolytic gene expression during oroesophageal and gastric candidiasis in immunocompetent and immunodeficient gnotobiotic mice. JID 2003, 188: 591-599.
26. Umeyama T, Kaneko A, Watanabe H i in. Deletion of the CaBIG1 gene reduces β-1,6-glucan synthesis, filamentation, adhesion, and virulence in *Candida albicans*. Infect Immun 2006, 74: 2373-2381.
27. Yu L, Lee KK, Hodges RS i in. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* to glycosphingolipid (asialo-GM_1) receptor is achieved by a conserved receptor-binding domain present on their adhesins. Infect Immun 1994, 62: 5213-5219.
28. Kruppa M. Quorum sensing and *Candida albicans*. Mycoses 2008, 52: 1-10.

Otrzymano: 26.04.2012 r.
Zaakceptowano do druku: 16.08.2012 r.

Adres do korespondencji:
Dr Monika Staniszewska
Samodzielna Pracownia Promieniowców i Grzybów Niedoskonałych
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny
Chocimska 24, 00-791 Warszawa
tel.: +48 22 54 21 228; fax: + 48 22 849 74 84
adres e-mal: mstaniszewska@pzh.gov.pl