جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵
صفحات: ۳۳۱ - ۳۳۶

مقایسه ویرولانس جدایه‌های ساپروفیت و پاتوژن کاندیدا آلبیکنس با استفاده از مدل کاندیدیازیس سیستمیک موشی

مجید ریاضی‌پور[?] Ph.D. ، علی ناصری* Ph.D.

چکیـده

هدف: در برخی از مطالعات برای بررسی فاکتورهای ویرولانس کاندیدا آلبیکنس جدایه‌های بیماران را به عنوان ویرولنت و جدایه‌های به دست آمده از حاملین سالم را غیر ویرولنت در نظر گرفته‌اند. هدف این مطالعه آن بود تا صحت این فرض را با استفاده از مدل ایجاد کاندیدیازیس سیستمیک در موش بررسی نماید.

روش بررسی: ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* از میزبان‌های بیمار یا حاملین سالم جداسازی شد. سوسپانسیونی از بلاستوکونیدی‌های هر ایزوله حاوی تعداد 10^6 سلول از طریق سیاهرگ دمی به گروه‌های ده‌تایی موش BALB/c تزریق و زمان مرگ و میر موش‌های هر گروه ثبت شد. سپس توزیع زمان بقای موش‌ها با استفاده از روش آماری Life table تعیین و نتایج با استفاده از آزمون Log Rank آنالیز شد.

یافته‌ها: ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* از نظر قدرت بیماری‌زایی اختلافات قابل توجهی با یکدیگر نشان دادند به طوری که میانگین زمان بقای موش‌های دریافت کننده آنها از ۵ تا ۲۶/۲ روز به ترتیب برای پرحدت‌ترین و کم‌حدت‌ترین ایزوله متغیر بود. میانگین زمان بقای موش‌های دریافت کننده جدایه‌های بیماران ۱/۱±۱۳/۷ روز و میانگین زمان بقای موش‌های دریافت کننده جدایه‌های حاملین سالم ۱/۲±۱۲/۴ روز بود و ایزوله‌های دارای ویرولانس زیاد و نیز ایزوله‌های دارای ویرولانس کم هر دو در بین مخمرهای جدا شده از میزبان‌های بیمار یا جدا شده از میزبان‌های سالم وجود داشت.

نتیجه‌گیری: نتیجه آن که بیمار یا سالم بودن میزبان، ویرولانس ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* را پیشگویی نمی‌کند و این فرض که ایزوله‌های بیماران نسبت به ایزوله‌های ناقلین سالم، ویرولانس بالاتری دارند نباید مبنای انتخاب ایزوله‌های ویرولنت و به کار بردن آنها در مطالعات قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: *کاندیدا آلبیکنس*، ویرولانس، میزبان، کاندیدیازیس.

مقـدمـه

گونه‌های کاندیدا، شایع‌ترین عوامل بیماری‌های قارچی در انسان هستند که عفونت‌های سطحی و سیستمیک هر دو را به ویژه در افراد ضعیف شده یا افراد دارای اختلال ایمنی ایجاد می‌کنند. این جنس بیش از ۲۰۰ گونه دارد اما تعداد اندکی از آنها به عنوان عامل عفونت گزارش شده‌اند که مهمترین آنها *کاندیدا آلبیکنس* است (۱،۲). ایزوله‌های کلینیکی کاندیدا آلبیکنس از نظر قدرت بیماری‌زایی با یکدیگر تفاوت دارند. این تفاوت‌ها به فاکتورهای ویرولانس و نیز به خصوصیات میزبان و بافت‌های هدف نسبت داده می‌شود (۲). به عبارت دیگر فاکتورهای ویرولانس همراه با

دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۲۴، اصلاح مقاله: ۸۵/۱۰/۲۱، پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۲۸

? استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌اله(عج)، و مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، تهران ـ ایران
* استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بیرجند
آدرس پست الکترونیکی: mriazipour@yahoo.com

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

زمینه‌های مساعد کننده میزبان مشخص می‌کنند که یک فرد به بیماری مبتلا شود یا ناقل سالم باقی بماند (۳). در برخی از مطالعات، بدون در نظر گرفتن اهمیت فاکتورهای میزبان، جدا کردن استرین‌های *کاندیدا آلبیکنس* از افراد مبتلا به کاندیدیازیس، مبنای گروه‌بندی آنها به عنوان ایزوله‌های دارای ویرولانس بالا و جداسازی آنها از افراد سالم، اساس تصمیم‌گیری برای غیر ویرولنت یا کم ویرولنت بودن آنها فرض شده است (۱۰-۴). هدف مطالعه حاضر آن است تا صحت این فرض را با استفاده از ایجاد کاندیدیازیس سیستمیک در موش که استاندارد طلایی برای تعیین ویرولانس *کاندیدا آلبیکنس* محسوب می‌شود (۲) مورد ارزیابی قرار دهد.

روش بررسی

ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*: هفده ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* که از میزبان‌های سالم و یا مبتلا به کاندیدیازیس جدا و با آزمایشهای قارچ شناسی مورد تائید قرار گرفته بود، از آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تهیه شد.

اندازه‌گیری ویرولانس: برای تعیین ویرولانس از روش ایجاد کاندیدیازیس سیستمیک در موش استفاده شد (۱۱). برای این کار، هر یک از ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* به طور خطی روی پلیت حاوی سابورو دکستروز آگار کشت و در ۳۵ درجه سانتی گراد انکوبه شد. پس از ۴۸ ساعت سلولها جمع‌آوری شد و پس از سه بار شستشو در نرمال سالین سوسپانسیون و با روش پورپلیت تعداد واحد تشکیل دهنده کلنی (CFU) Colony Forming Unit در هر میلی لیتر از آن شمارش شد. سپس غلظت هر سوسپانسیون در حد دو میلیون واحد CFU تنظیم و مقدار نیم میلی لیتر از آن از طریق سیاهرگ دمی به هر یک از اعضای یک گروه ده تایی موش نر BALB/c، دارای ۱۰-۱۲ هفته سن و ۲ ± ۲۳ گرم وزن، تزریق و تعداد مرگ هر گروه روزانه کنترل و ثبت می‌شد. پس از مردن موشها، با آزمایش مستقیم و کشت نمونه‌ای از بافت کلیه آنها، مرگ به علت کاندیدیازیس تائید می‌شد.

آنالیز آماری: روشهای آماری مربوط به بقاء شامل Life Table، Kaplan-Meier و آزمون Log Rank از نرم افزار SPSS برای آنالیز نتایج مورد استفاده قرارگرفت.

یافته‌ها

جدول ۱ نتایج به دست آمده از ارزیابی ویرولانس ایزوله‌های مورد مطالعه را در مدل موشی کاندیدیازیس سیستمیک نشان می‌دهد.

جدول ۱. توزیع فراوانی زمان بقاء و نسبت مرگ گروه‌های موش پس از دریافت ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*

گروه موش	منبع جدا سازی *کاندیدا آلبیکنس*	میانگین زمان بقاء (روز)	مرگ و میر ده روزه (درصد)
۱	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۲۶/۲ ± ۳ /۲	۰
۲	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۹/۵ ±۰/۷	۸۰
۳	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۱۰/۵ ± ۳/۹	۹۰
۴	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۸۰± /۳	۱۰۰
۵	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۵/۸ ±۰/۹	۱۰۰
۶	میزبان سالم	۱۲ ± ۲/۵	۶۰
۷	میزبان سالم	۱۹/۲ ± ۲/۴	۰
۸	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۱۶/۶ ± ۴/۹	۶۰
۹	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۲۴/۶ ± ۳/۷	۰
۱۰	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۵ ± ۰/۶	۱۰۰
۱۱	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۲۳/۴ ± ۴/۲	۲۰
۱۲	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۲۴/۲ ± ۵/۷	۴۰
۱۳	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۵/۶ ± ۰/۲	۱۰۰
۱۴	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۱۱/۳ ± ۳/۸	۸۰
۱۵	میزبان مبتلا به کاندیازیس	۷/۴ ± ۰/۴	۱۰۰
۱۶	میزبان سالم	۹/۲ ± ۲/۲	۸۰
۱۷	میزبان سالم	۹/۴ ± ۰/۵	۸۰

چنانکه از جدول مشخص می‌شود، هنگامی که یک موش Balb/c (با مشخصاتی که در این مطالعه به کار رفته است) یک میلیون واحد شمارش کلنی *کاندیدا آلبیکنس* را از طریق ورید دمی دریافت کند، بر حسب ایزوله *کاندیدا آلبیکنس* تزریق شده، ممکن است زمان بقایش پس از تزریق از ۱ تا ۴۵ روز متغیر باشد. با استفاده از روش آماری کاپلان- مایر و با محاسبه Log Rank معنی‌دار بودن اختلاف میانگین زمان بقای گروههای تزریق شده با ایزوله‌های مورد مطالعه، مورد آزمون قرار گرفت. ملاک آزمون (Log Rank = 150.14) نشان داد که ایزوله‌های به کار رفته به

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

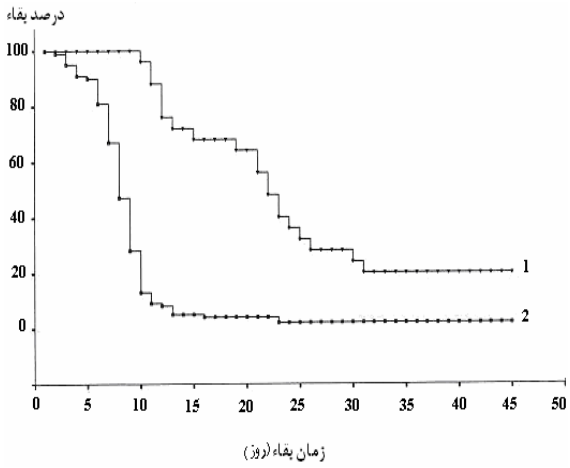
طور کلی از نظر میانگین زمان بقا با یکدیگر اختلاف کاملاً معنی‌داری دارند (P<۰/۰۰۰۱). سپس با ملاک قرار دادن متوسط زمان بقای کل موش‌ها (۱۳/۴روز)، ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس* به دو گروه تقسیم شدند:

۱. ایزوله‌های دارای ویرولانس کم: شامل ایزوله‌هایی که میانگین زمان بقای موش‌های تزریق شده با آنها از متوسط زمان بقای موشهای تزریق شده با کل ایزوله‌ها بالاتر قرار داشت. از مجموع ۱۷ ایزوله مورد مطالعه تعداد ۶ ایزوله دارای میانگین زمان بقایی بالاتر از حد متوسط کل ایزوله‌ها بودند. پس از آزمون کاپلان-مایر مشخص شد که اختلاف میانگین ۵ مورد از آنها با هر یک از ایزوله‌های واقع در زیر حد متوسط، معنی‌دار است. بنابراین، این ۵ ایزوله در یک گروه با عنوان گروه دارای ویرولانس کم قرار گرفتند. به عبارت دیگر، قدرت مرگ‌زایی این گروه از ایزوله‌ها از متوسط قدرت مرگ‌زایی کل ایزوله‌ها کمتر بود.

۲. ایزوله‌های دارای ویرولانس زیاد: ایزوله‌هایی که میانگین زمان بقای موش‌های تزریق شده با آنها کمتر از متوسط زمان بقای کل ایزوله‌ها بود، در این گروه قرار گرفتند. بدین معنی که ایزوله‌های این گروه، قدرت کشندگی بالاتر از متوسط قدرت کشندگی کل ایزوله‌ها داشتند. تعداد ۱۱ ایزوله دارای میانگین زمان بقای کمتر از حد متوسط بودند که آزمون آماری، اختلاف ۱۰ مورد از آنها با ایزوله‌های بالای حد متوسط را نشان داد.

نمودار ۱ توزیع این دو گروه ایزوله را نشان می‌دهد. با استفاده از روش آماری کاپلان-مایر، میانگین زمان بقای ایزوله‌های کم ویرولنت ۲۳/۵۲ روز و میانگین زمان بقای ایزوله‌های دارای ویرولانس زیاد ۸/۱۷ روز محاسبه شد. برای آزمون اختلاف این دو میانگین، از آزمون Log Rank استفاده شد. شاخص Log Rank برای این آزمون، معادل ۷۷/۷۴ محاسبه شد و با توجه به این که مقدار آن از معیار تصمیم‌گیری موجود در جدول مجذور کای یعنی عدد ۳/۸۴ (برای سطح اطمینان ۹۵٪ و درجه آزادی یک) بزرگتر است، بنابراین تفاوت میانگین زمان بقای این دو گروه کاملا معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱).

جدول ۲ توزیع ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس بر حسب سالم یا بیمار بودن میزبان و میانگین زمان بقاء و درصد مرگ‌زایی ده روزه آنها



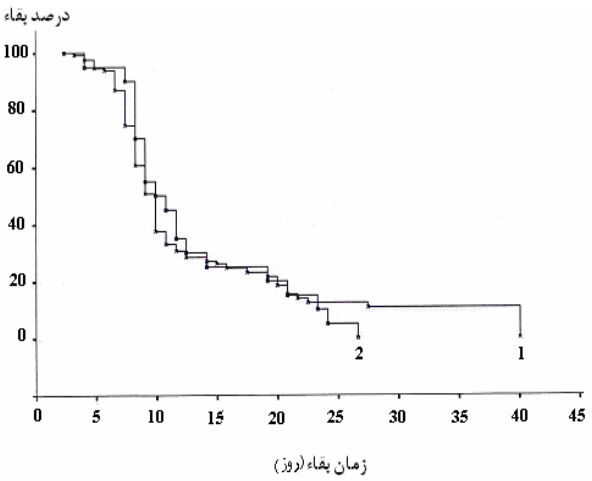
نمودار ۱. توزیع زمان بقای موش‌های دریافت کننده ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس دارای ویرولانس کم (۱) و زیاد (۲).

ایزوله‌های دارای ویرولانس زیاد در طی روزهای پس از تزریق به سرعت باعث کاهش جمعیت موش‌های دریافت کننده شده است، اما کاهش جمعیت موش‌های دریافت کننده ایزوله‌های دارای ویرولانس کم با روند کندتر و طولانی‌تری رخ داده است.

جدول ۲. نتایج تعیین ویرولانس ایزوله های *کاندیدا آلبیکنس* بر حسب بیمار یا سالم بودن میزبان

منبع جداسازی ایزوله‌های *کاندیدا آلبیکنس*	تعداد ایزوله	تعداد موش تزریق شده	نسبت مرگ‌زایی در موش (تا روز دهم)	میانگین زمان بقای موشهای دریافت کننده (روز)
میزبان بیمار	۱۳	۱۳۰	٪۶۶/۹	۱۳/۷ ± ۱/۱
میزبان سالم	۴	۴۰	٪۵۵	۱۲/۴ ± ۱/۲

را نشان می‌دهد. برای بررسی ارتباط بین ویرولانس ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس و بیمار یا سالم بودن منبع جدا سازی آنها، توزیع زمان بقای موش های تزریق شده با ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس قرار گرفته در این دو گروه با استفاده از روش آماری کاپلان مایر آزمون شد. نمودار ۲ توزیع زمان بقای موشهای تزریق شده با ایزوله‌های قرار گرفته در این دو گروه را نشان می دهد. شاخص آماری Llog Rank برای این آزمون معادل ۰/۰۳ به دست آمد که نشان می دهد این اختلاف معنی دار نیست (P=0.8580).



نمودار ۲. توزیع زمان بقای موش‌های دریافت کننده ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس جدا شده از میزبان بیمار (۱)و سالم (۲).

منحنی کاهش جمعیت موش‌های دریافت کننده ایزوله‌های جدا شده از میزبان‌های مبتلا به کاندیدیازیس و ایزوله‌های جدا شده از میزبان‌های سالم تا حد زیادی با یکدیگر انطباق دارد و بیانگر معنی‌دار نبودن تفاوت این دو گروه است.

بحث

مطالعه حاضر نشان داد ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس از نظر قدرت بیماری‌زایی تفاوت زیادی با یکدیگر دارند. در مدل تعیین ویرولانس به کار رفته در این مطالعه و با دوز تزریق به کار رفته، اختلاف ویرولانس قابل توجهی در بین ایزوله‌ها مشاهده شد به طوری که میانگین زمان بقای موشهای تزریق شده با ویرولنت ترین ایزوله، ۵ روز و میانگین زمان بقای حیوانات تزریق شده با کم ویرولنت‌ترین ایزوله، ۲۶/۲ روز بود. در طی ۱۰ روز پس از تزریق، ایزوله‌های دارای ویرولانس زیاد به طور متوسط باعث مرگ ۹۱ درصد از موشهای تزریق شده گردیدند در حالی که ایزوله‌های دارای ویرولانس کم در این مدت صرفاً ۱۲ درصد از موش‌ها را از بین بردند. اندازه گیری ویرولانس زیرگونه‌های این قارچ در مطالعات دیگران و با استفاده از مدلهای مختلف کاندیدیازیس تجربی، این تفاوت‌ها را نشان داده است (۲،۱۱). هنگامی که یک موش Balb/c (با مشخصاتی که در این مطالعه به کار رفته است) یک میلیون واحد شمارش کلنی کاندیدا آلبیکنس از طریق ورید دمی دریافت کند، بر حسب ایزوله کاندیدا آلبیکنس تزریق شده ممکن است زمان بقایش پس از تزریق از ۱ تا ۴۵ روز متغیر باشد (جدول۱). این دامنه وسیع بیانگر تفاوت ویرولانس ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس با یکدیگر است.

در برخی از مطالعات ایزوله‌های بیماران به عنوان ویرولنت و ایزوله‌های ناقلین سالم به عنوان غیر ویرولنت مورد استفاده قرار گرفته است (۸-۴). در این مطالعات به جای شاخص مستقیم ویرولانس که از تعیین ویرولانس در مدل حیوانی به دست می‌آید (۲)، از شاخص غیر مستقیم برای قضاوت در مورد قدرت بیماری زایی کاندیدا آلبیکنس استفاده شده است. مطالعه ما نشان داد سوشهای دارای ویرولانس زیاد ممکن است از ناقل سالم و یا میزبان بیمار جدا شوند و نیز ممکن است سوش‌های بدست آمده از افراد سالم و نیز بیماران در مدل موشی، ویرولانس کم و یا زیاد نشان دهند. در بین سوش های جدا شده از مخازن سالم، دو سوش دارای ویرولانس زیاد و یک سوش دارای ویرولانس کم وجود داشت. همچنین از ۱۲ سوش جدا شده از میزبان بیمار، موارد دارای ویرولانس زیاد ۸ سوش و موارد دارای ویرولانس کم ۴ سوش را به خود اختصاص داد. به نظر می رسد که ایزوله‌هایی که از بیماران مبتلا به کاندیدیازیس جدا می شوند، باید توان بیماری زایی بیشتری داشته باشند و در مدل حیوانی مرگ و میر بیشتری ایجاد نمایند اما نتایج ما نشان داد که ویرولانس با سالم یا بیمار بودن میزبان رابطه مطلقی ندارد و ممکن است از حیوان یا انسان سالم و نیز از حیوان یا انسان بیمار سوش های کم حدت تا دارای حدت بالا جدا شود. بنابر این، سالم یا بیمار بودن میزبان نمی تواند پیشگویی کننده میزان ویرولانس باشد. با توجه به این که در ایجاد کاندیدیازیس فاکتورهای عامل بیماری‌زا و میزبان هر دو در سیر بیماری اهمیت دارند (۲،۳،۱۲) به دست آوردن چنین نتیجه‌ای دور از انتظار نیست. در واقع عفونت کاندیدا پیامدی است از اندرکنش‌های پیچیده بین عوامل میزبان و فاکتورهای ویرولانس قارچ که بیان آنها تحت تاثیر شرایط محیطی قرار دارد (۱۳).

شواهد متعدد نشان می‌دهد که برخی از فاکتورهای ویرولانس کاندیدا آلبیکنس ممکن است در جایگاه‌های بافتی خاص اهمیت

داشته، در جاهای دیگر فاقد خاصیت باشند (۲،۱۱،۱۴،۱۵). در بررسی ما از روش تزریق وریدی و ایجاد بیماری سیستمیک برای اندازه‌گیری ویرولانس استفاده شد. ممکن است یافته‌های ما تنها برای این مدل معتبر باشد و تکرار آزمایشات با سایر مدلهای حیوانی که برای ایجاد کاندیدیازیس تجربی به کار می‌رود، نتایج متفاوتی ایجاد نماید. اگر چه معمولا تلقیح وریدی حیوانات تجربی به عنوان یک روش استاندارد برای سنجش صفات پاتوژنیک کاندیدا آلبیکنس به کار می‌رود (۱۱، ۱۶) اما عرضه کاندیدا آلبیکنس با این روش ممکن است الزاما صفاتی چون چسبندگی، نفوذ و فرار از دفاع موضعی میزبان که در ویرولانس نقش دارند را ارزیابی نکند (۱۷).

تقدیر و تشکر. از آقای دکتر علیرضا خسروی استاد قارچ‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران برای در اختیار گذاردن سوش‌های کاندیدا آلبیکنس تشکر می‌نمائیم.

Refrences

1. Sullivan DJ, Moran GP, Coleman DC. *Candida dubliniensis*: Ten years on FEMS. Microbiology Letters 2005; 253(1): 9-17.

2. Hu Y, Farah CS, Ashman RB. Isolates of *Candida albicans* that differ in virulence for mice elicit strain-specific antibody-mediated protective responses. Microbes and Infection 2006; 8(3): 612-620.

3. Lyon JP, Resende MA. Correlation between adhesion, enzyme production, and susceptibility to fluconazole in *Candida albicans* obtained from denture wearers. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 2006 Nov; 102(5): 632-638.

4. Bruatto M, Vidotto V, Marinuzzi G, Raiteri R, Sinicco A. Candida albicans Biotypes in HIV type 1 infected patients with oral candidiasis before and after antifungal therapy. J Clin Microbiol 1991 Apr; 726-730.

5. Hellstein J, Vawter-Hugart H, Fotos P, Schmid J, Soll DR. Genetic similarity and phenotypic diversity of commensal and pathogenic strains of Candida albicans isolated from the oral cavity. J Clin Microbiol 1993 Dec; 31(12): 3190-319.

6. Lockhart SR, Fritch JJ, Meier AS, Schroppel K, Srikantha T, Galask R, Soll DR. Colonizing populations of Candida albicans are clonal in origin but undergo microevolution through C1 fragment reorganization as demonstrated by DNA fingerprinting and C1 sequencing. J Clin Microbiol 1995 Jun; 33(6):1501-1509.

7. Odds FC, Abbott AB, Reed TA, Willmott FE. Candida albicans strain types from the genitalia of patients with and without Candida infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1983; 15(1): 37-43.

8. Xu YY, Samaranayake LP. Oral Candida albicans biotypes in Chinese patients with and without oral candidosis. Arch Oral Biol 1995 Jun; 40(6): 577-579.

9. Candido RC, Fischman O, Zaror L, Ito IY. The differentiation of Candida albicans strains by the killer system. Rev Soc Bras Med Trop 1995 Oct; 28(4): 321-324.

10. Hunter PR, Fraser CAM, Mackenzi DWR. Morphotype markers of virulence in human candidal infection. J Med Microbiol 1989; 28: 85-91.

11. Villamóna E, Gozalboa D, Roiga P, O'Connorb JE, Ferrandizc ML, Fradelizid D, Gil ML. Toll-like receptor 2 is dispensable for

acquired host immune resistance to Candida albicans in a murine model of disseminated candidiasis. Microbes and Infection 2004; 6(6): 542-548.

12. Tavanti A, Campa D, Bertozzi A, Pardini G, Naglik JR, Barale R, Senesi S. *Candida albicans* isolates with different genomic backgrounds display a differential response to macrophage infection. Microbes and Infection 2006; 8(3): 791-800.

13. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C, Coleman DC. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. FEMS Yeast Research 2004; 4(4-5): 369-376.

14. De Bernardis F, Muhlschlegel FA, Cassone A, Fonzi WA. The pH of the host niche controls gene expression in and virulence of Candida albicans. Infect Immun 1998 Jul; 66(7): 3317-25.

15. Polak A. Virulence of Candida albicans mutants. Mycoses 1992 Jan; 35(1-2): 9-16.

16. Zhao XJ, McElhaney-Feser GE, Sheridan MJ, Broedel SE Jr, Cihlar RL. Avirulence of Candida albicans FAS2 mutants in a mouse model of systemic candidiasis. Infect Immun 1997 Feb; 65(2): 829-832.

17. Culter JE, Puatative Virulence factors of Candida albicans. Annu Rev Microbiol 1991; 45: 187-218.