

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**A morfológiai átalakulások szerepe a *Candida albicans*  
gazdaszervezetben történő túlélésében és annak inváziójában**

Jakab Ágnes

Témavezető: Prof. Dr. Pócsi István



**DEBRECENI EGYETEM**  
Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola  
Debrecen, 2017

**A morfológiai átalakulások szerepe a *Candida albicans* gazdaszervezetben történő túlélésében és annak inváziójában**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a gyógyszerészeti tudományok tudományágban

Írta: **Jakab Ágnes** okleveles biológus

Készült a Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti tudományok doktori  
iskolája (Mikrobiológia programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Pócsi István, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Gazdag Zoltán, PhD

Dr. Somogyvári Ferenc, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

2017. június 28. 11 óra, Debreceni Egyetem GYTK, Gyógyszerhatástani  
Tanszék könyvtára

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Pesti Miklós, az MTA doktora

Gálné Dr. Miklós Ida, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Pesti Miklós, az MTA doktora

Gálné Dr. Miklós Ida, PhD

Dr. Gazdag Zoltán, PhD

Dr. Somogyvári Ferenc, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

2017. június 28. 13 óra, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet  
„A” épületének tanterme

## BEVEZETÉS

A *Candida albicans* az emberi szervezetből leggyakrabban izolált oportunista patogén élesztőgomba. Ez a diploid, polimorf gomba alkalmazkodott a melegvérű gazdaszervezetekhez, így a normál flóra részét képezve az egészséges egyének 30-70 %-ban a szájüreg, a gastrointesztinális traktus és a női nemi szervek nyálkahártyáját kolonizálja. Azonban az elmúlt évtizedekben a predesztináló tényezők számának növekedésével és elterjedésével párhuzamosan növekedett a *C. albicans* által okozott felületi és invazív megbetegedések gyakorisága. A *Candida* fertőzések főbb kockázati tényezői közé tartoznak az immunszuppresszió (kortikoszteroid kezelés, neutropénia, HIV fertőzés, diabétesz), a hosszantartó kórházi kezelések, a centrális vénás katéterek, a széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása, hormonális terápiák, a szív és gastrointesztinális műtétek, az életkor, a rosszindulatú tumorok és a hematológiai kórképek.

A *C. albicans* számos virulencia faktoral rendelkezik, amelyek segítik a gomba gazdaszervezetben történő elterjedését. Ezen virulencia faktorok közül az egyik legjelentősebbnek a *C. albicans* morfológiai átalakulását tekintik. A *C. albicans* élesztőről fonalas formára történő átváltása a környezetében bekövetkező változásokra adott gyors válaszok egyikének tekinthető. A morfológiai képletek közötti átváltást számos környezeti és belső tényező egyaránt előidézi és szabályozza, legyen szó akár az előhelyén uralkodó környezeti feltételek, úgymint a pH érték vagy a CO<sub>2</sub> tenzió megváltozásáról, a különböző nyomelemekért pl. vasért vívott harcra, a gazdaszervezet kolonizációjakor őt érő legkülönbözőbb

környezeti stresszhatásokról (például az oxidatív, ozmotikus, sejtfal, sejtmembrán, pH stressz) vagy éppen az immunszuppresszív beavatkozásokról.

A szakirodalomban gyakran vannak párhuzamot a *C. albicans* élesztő→hifa morfológiai átalakulása, a gazdaszervezetben történő szaporodása, illetve az általa okozott invazív fertőzések között. Ugyanis a *C. albicans*-ra jellemző élesztő és (pszeudo)hifa morfológiai formák, illetve ezek egymásba történő átalakulásának a lehetősége, jelentős előnyhöz juttatja a gombát a fertőzés különböző stádiumaiban. Az élesztő forma a véráramban történő elterjedésben és az epitélium sejtekhez történő tapadásban játszik szerepet. A fonalas formák a gazdaszervezet szöveteinek és sejtjeinek károsításában, a makrofágokból történő menekülésben, így a fagocita sejtek lízisében és a szervek, mint például a vese kolonizációjában vesznek részt.

A véráramba jutott *C. albicans* eliminálására, illetve a szöveti invázió megállítására ép, jól működő veleszületett és adaptív immunrendszerre van szükség. A *Candida* fertőzések szempontjából így igen veszélyezett csoportot jelentenek a glükokortikoid terápiában részesülő betegek. Ugyanis az transzplantátum kilökődésének megelőzésére vagy épp az autoimmun, érrendszeri, dermatológiai és gastrointesztinális betegségeknel alkalmazott szteroidok csökkentve az immunválaszt, jelentősen megnövelik a *C. albicans* fertőzések iránti fogékonyságot.

A glükokortikoidok azonban nemcsak az emberi szervezetre, hanem a normál flóra részét képező *C. albicans* fiziológiájára, virulenciájára is hatással vannak. A humán gyógyászatban alkalmazott egyes kortikoszteroidok (metilprednizolon, hidrokortizon) fokozzák a *C.*

*albicans* szaporodását, csírázását, hifázását, extracelluláris aszpartát proteáz és foszfolipáz termelését, epitélium sejtekhez történő adhézióját, illetve megnövelik a szájnyálkahártya és a gasztrointesztinális régió kolonizálási rátáját.

A betametazon egy közepes erősségű szintetikus glükokortikoid, amelynek jól ismert a gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív hatása, használják reumatológiai, bőrgyógyászati (viszketés és ekcéma), allergiás bántalmak, továbbá szemfertőzések kezelésére ~1-2 mM koncentrációban. A betametazont szem- és fülcseppekben, illetve gélekben gyakran antimikrobiális szerekkel együtt alkalmazzák a műtéteket követő fertőzések elkerülésére. Irodalmi adat nem áll rendelkezésünkre a szteroid *C. albicans* virulenciájára gyakorolt hatásáról, de feltételezzük a kapcsolatot a betametazon kezelés és a *C. albicans* fertőzés között.

A *C. albicans*ra jellemző élesztő→hifa morfológiai átalakulás infekcióban betöltött szerepének a megismeréséhez, a tranzíciót kiváltó egyes környezeti faktorok/stresszhatások vizsgálata mellett, az immunszuppresszáns kezelések révén kialakuló fertőzések nyomon követése is hozzájárulhat.

## CÉLKITŰZÉS

Munkánk célja az egyre nagyobb egészségügyi problémát okozó *C. albicans* morfológiai átalakulásának a jellemzése volt. Mivel az invazív gombafertőzések és az élesztő→hifa átalakulásra való képesség szorosan összefüggnek, így a következő kérdésekre kerestük a választ:

- (i) A *C. albicans* élőhelyét jellemző környezeti tényezőkben bekövetkező változások felelősek-e a candidiasisok kialakulásáért?
- (ii) A fertőzéskor egy adott stresszhez történő adaptáció védelmet eredményez-e a *Candida* sejtek számára más stresszhatásokkal szemben?
- (iii) Az immunszuppresszáns kezelés nyomán fennálló immunválasz hiány vajon az egyedüli oka a gombás fertőzések kialakulásának?

Az alábbi kutatásokat végeztük el, hogy a felmerült kérdésekre választ adjunk:

1. Az emberi szervezet legkülönbözőbb anatómiai helyeit jellemző környezeti paraméterek hatásának vizsgálata a *C. albicans* fonalas formáinak elágazási frekvenciájára.
2. Megnövekedett oxidatív stressz toleranciával jellemzett *C. albicans* mutáns törzsek környezeti stresszhatásokra adott válaszána k vizsgálata.
3. A betametazon gombaéletteni hatásának feltérképezése a *C. albicans* virulenciájára, egyes antifungális szerekkel történő interakciójára, oxidatív stressz érzékenységre valamint a *C. albicans* infekció dinamikájára emberi epitélium sejt modelleken.

## ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

### A vizsgált *C. albicans* törzsek

Vizsgálataink során az SC5314 (ATCC-MYA 2876) genomszekvenált *C. albicans* törzssel, az ATCC 14053 teszt törzssel, 5 *C. albicans* klinikai izolátummal (4774, 8387, 10934, 19890, 20072), illetve a belőlük létrehozott *t*-butil-hidroperoxid toleráns mutáns törzsekkel (AF06, 4774T, 8387T, 10934T, 19890T, 20072T) dolgoztunk. Az oxidatív stressz toleráns *C. albicans* mutáns törzseket a szülői törzsek egyre növekvő *t*-butil-hidroperoxid koncentrációjú tápoldatban történő folyamatos tenyésztésével Fekete és munkatársai hozták létre. Az izolátumok a Debreceni Egyetem ÁOK Orvosi Mikrobiológia Intézetének gyűjteményéből származtak.

### Környezeti tényezők hatásának vizsgálata a *C. albicans* fonalas formáinak elágazási idejére

A CO<sub>2</sub> és a hemin *C. albicans* morfológiai átalakulására gyakorolt hatását vizsgáltuk a szájüregre (pH 4,5-8,0), a gasztrointesztinális traktusra (pH 2,0-8,0), illetve a hüvely lumenére (pH 4,2-5,3) jellemző pH értékeken. A CO<sub>2</sub> tenzió kiválasztásánál a gasztrointesztinális traktusra (5,1-29 (v/v) %) és a hüvely lumenére (6,1- 8,3 %) jellemző értékeket vettük figyelembe.

A vizsgálatokat bikarbonát mentes RPMI-1640 tápközegben végeztük, melyet 10 % főtális marha szérummal egészítettünk ki. Kísérlettől függően a tápoldat pH értékét 4,2, 5,3, 7,0 vagy 8,0-ra állítottuk be, illetve egyes kísérletsorozatban a tápközeghez 50 µg/ml hemint (vas forrás) is adtunk. A kultúrákat 37 °C-on légköri, 5 vagy 10 % CO<sub>2</sub> tenzió mellett inkubáltuk

és videomikroszkóp rendszerrel nyomon követtük a hemin, a CO<sub>2</sub> és a pH hatását a *C. albicans* sejtekre.

A *C. albicans* kultúrákban a sejt morfológiai paraméterek közül a fonalas morfológiai forma típusát, a csírázási időt (csírázás megkezdéséig eltelt idő), az elágazási időt (a csíráásától az első hifa elágazásig eltelt idő) és a hifahosszt (a hifa csúcstól az első hifa elágazásig) határoztuk meg. Mindegyik kísérleti beállításkor 8-23 sejtet választottunk ki a statisztikai elemzéshez.

### **Stressz keresztvédelem vizsgálata az oxidatív stressz toleráns *C. albicans* mutáns törzseken**

A kísérlet során megvizsgáltuk a környezeti stresszt generáló ágensek gombasejtek szaporodására és morfológiai átalakulásra kifejtett hatását. Vizsgálatainkban a *C. albicans* szülői és mutáns törzseket oxidatív, ozmotikus, nehézfém, sejtfa, sejtmembrán, nem-feltekeredett fehérje választ kiváltó, pH (savas és alkalikus) és hő stressznek tettük ki.

Az élesztő sejtek szaporodását a stresszt generáló vegyülettel kiegészített tápoldatban spektrofotometriásan, 11 órán keresztül követtük nyomon.

Az élesztő, pseudohifa és hifa morfológiai formákat fénymikroszkóppal és kalkofluor fehér festést követően fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk.

### **A betametazon hatásának vizsgálata a *C. albicans* virulenciájára**

A betametazon gombaélettani hatásának vizsgálatához a *C. albicans* SC5314 élesztősejteket 1-4 mM betametazont tartalmazó élesztőkivonat

pepton dextróz tápoldatban 37 °C-on történő rázatással (2,3 Hz), 6 órán keresztül inkubáltuk.

Az élesztősejtek szaporodását és az antifungális szerek hatását (menadion-nátrium-biszulfit, amfotericin B, flukonazol, nisztatin) a kultúrák szaporodására az optikai denzitás értékekben ( $OD_{640}$ ) bekövetkező változásokkal követtük nyomon. A sejtek túlélési képességét Klepser és munkatársai által leírt idő-ölés görbék segítségével határoztuk meg.

A *C. albicans* telepek méretét élesztőkivonat pepton dextróz agaron követtük nyomon.

A virulencia faktorok közül a csírázó sejtek számát birka szérum jelenlétében, az extracelluláris foszfolipáz aktivitást tojássárgáját tartalmazó táptalajon, a pszeudohifa képzést kukoricaliszt-Tween agaron, míg a hifaképzést Spider táptalaj felszínén vizsgáltuk.

A kataláz, glutation reduktáz, glutation peroxidáz, glükóz 6-foszfát dehidrogenáz, szuperoxid dizmutáz enzimek specifikus aktivitását fotometriásan határoztuk meg.

A sejtek reaktív részecske tartalmának a mérése 2',7'-diklórfluoreszcindiacetát felhasználásával fluorimetriás módszerrel történt.

A sejtek oxidált és redukált glutation tartalmát „rate assay” eljárás (Anderson 1985) segítségével detektáltuk.

A betametazon hatását a *C. albicans* fertőzés dinamikájára a szájüregi pikkelysejtes karcinómájából származó TR146, az emberi kolorektális adenokarcinómából származó C2BBel (Caco-2 klón), illetve az A-431 hüvelyi epidermális karcinómából származó sejtvonalakon végeztük el. A kísérletekhez felhasznált *C. albicans* SC5314 kultúrákat 1 vagy 2 mM betametazon jelenlétében vagy hiányában tenyésztettük elő (betametazon

előkezelés). Az epithélium sejtek fertőzést 1 vagy 2 mM betametazon hozzáadásával vagy anélkül végeztük el (betametazon kezelés).

A *C. albicans* epithelium sejtekhez történő tapadását (adhézió) 1 órás fertőzést követően vizsgáltuk meg. A letapadt sejtek számát, kalkofluor fehér fluoreszcens festékkel történő jelölést követően, fluoreszcens mikroszkóppal határoztuk meg.

A betametazon kezelések *C. albicans* invazív képességére gyakorolt hatását 3 órás inkubációs időt követően vizsgáltuk meg. Az Alexa Fluor 488 fluoreszcens festékkel konjugált szukcinált concanavalin A majd kalkofluor fehér fluoreszcens festékekkel történő jelölés lehetővé tette a hifa hosszak, az invazív (csak kalkofluor fehér festékkel jelölt) és nem invazív (kalkofluor fehér és Alexa-ConA festékekkel jelölt) hifák vizsgálatát fluoreszcens mikroszkóppal.

A citotoxicitás mértékét a laktát dehidrogenáz enzim felszabadulását detektáló kit (Roche, Németország) segítségével határoztuk meg.

Az interleukin-6 és interleukin-8 koncentrációkat 24 órás inkubációs időt követően a minták felülúszójából eBioscience ELISA kit segítségével határoztuk meg.

### **Statisztikai elemzés**

A statisztikai elemzésekhez az átlagokat és szórásokat legalább három független kísérlet adataiból határoztuk meg. A szignifikancia vizsgálatokhoz Student-féle t tesztet, Welch-féle t próbát vagy Tukey-féle tesztet (GraphPad Prism 7) használtunk. Minden esetben a  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A *C. albicans* fonalas formáinak vizsgálatokor kapott elágazási idők statisztikai kiértékelésénél Welch-féle  $t$  próbával páronkénti összehasonlítást végeztünk. A kapott  $p$  értékek korrigálása Holm-módszerrel (1976) történt. A kereszttolerancia vizsgálatokor az egyes stressz típusok szaporodást gátló hatását a következőképpen határoztuk meg: a kontroll tenyészetek szaporodási értékeinek átlagából kivontuk a stressznek kitett tenyészetek szaporodási értékeit. A szignifikanciát a mutáns és a megfelelő szülői törzseknél feljegyzett szaporodást gátló értékek átlagai között határoztuk meg. A  $p$  értékek egyoldali  $t$  tesztek követő Holm korrekcióval lettek meghatározva. Mind a két kísérletkor esetében a statisztikai elemzés 3.1.2 verziószámú R interaktív statisztikai számítási környezet (R Core Team, 2014) segítségével történt.

A *C. albicans* epitélium sejtekkel történő interakciójának a vizsgálatokor a kapott adatok statisztikai kiértékelését 2-utas ANOVA varianciaanalízissel és Tukey-féle teszttel végeztük.

## AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

### **1. Környezeti tényezők hatása a *C. albicans* fonalas formáinak elágazási idejére**

1.1. A videomikroszkóp technika révén könnyű, gyors és pontos meghatározást lehetővé tevő elágazási időt választottuk a *C. albicans* sejtek fiziológiai állapotának a leírására. Ugyanis a vizsgált paraméterek közül a sejtek csírázási idejében bekövetkező változások törzsspecifikusnak bizonyultak, a hifa elágazási idejével ellentétben ezt a paramétert nem befolyásolták az alkalmazott tenyésztési körülmények.

1.2. Az elágazási idők korrelációt mutattak az első elágazás megjelenésekor mért hifa hosszakkal (a tenyésztési edénnyel paralell növekedő hifák hossza), amiből arra következtettük, hogy a hifák növekedési ütemét nem befolyásolja szignifikánsan a tenyésztési körülmények változása.

1.3. A *Candida* törzsek fonalas növekedést kiváltó médiumban történő tenyésztése a hifa (pH 7,0 és 8,0) vagy a pseudohifa (pH 4,2 és 5,3) morfológiai formának kedvezett függetlenül a hemin jelenlététől vagy éppen az aktuális CO<sub>2</sub> tenziótól.

1.4. A heminnel kiegészített semleges pH értékű médiumban tenyésztett *C. albicans* tenyészeteket jellemezte a legrövidebb elágazási idő, míg a pH értékének semlegesről (pH 7,0) alkalikusra (pH 8,0) történő eltolódása, illetve a semleges pH 7,0-es kultúra 5 % CO<sub>2</sub>-al történő kiegészítése az elágazási idők növekedést eredményezte. Elmondhatjuk, hogy a hifa elágazás mértékét befolyásolja a gomba fiziológiai állapota, a tápanyag tartalom vagy egyes metabolitok koncentrációjának a megváltozása. A nélkülözhetetlen tápanyagok kimerülése a hifa elágazás frekvenciájának csökkenését eredményezve, a szöveti invázió kiváltó okaként jegyezhetjük fel.

1.5. Amikor a *C. albicans* hifa formája a mélyebb szöveteket, szerveket vagy épp a vérereket éri el, a pH érték és a CO<sub>2</sub> koncentráció megnövekedik, ami eredményeink alapján hosszabb elágazási időhöz és így kevésbé elágazó micélium kialakulásához vezethet, ezáltal kedvezve a mély szöveti candidiasis kialakulásának.

1.6. A pH érték vagy a CO<sub>2</sub> koncentráció növekedése hemin jelenlétében hosszabb elágazási időt eredményezett. Ezen környezeti tényezők kedveznek a *C. albicans* vékonybélben történő inváziójának vérzés/fekély esetében.

1.7. Az alkalmazott savas pH értékek és az 5-10 % CO<sub>2</sub> a hüvely lumenben érzékelhető körülmények egyszerűsített modelljének tekintettük. A savas pH értékek gátolták az élesztő→hifa morfológiai átváltást, ami védelmet jelenthet az invazív *Candida* fertőzésekkel szemben a menstruációs ciklus 4-14. napja között. Másrészt a menstruációs ciklus alatti pH növekedés, a viszonylag nagy CO<sub>2</sub> tenzió, valamint a menstruációs folyadék hemoglobin tartalma elősegítheti a hifa forma képződését és vele együtt akár a *C. albicans* invázióját is.

1.8. Sikeresen alkalmaztunk egy számszerűsíthető paramétert, az elágazási időt, a *C. albicans* morfológiai, fiziológiai és virulencia állapotának a jellemzésére, az emberi szervezet különböző anatómiai helyein fennálló környezeti feltételek mellett.

## **2. Stressz keresztvédelem vizsgálata az oxidatív stressz toleráns *C. albicans* mutáns törzseken**

2.1. A folyamatosan indukált antioxidáns védelmi rendszerrel rendelkező, oxidatív stresszhez adaptálódott *C. albicans* mutáns törzsek megnövekedett toleranciát mutattak a gazdaszervezetben fellelhető oxidatív, ozmotikus, nehézfém, sejtfal, sejtmembrán, nem-feltekeredett fehérje választ kiváltó, pH és hőstresszel szemben.

2.2. A *C. albicans* morfológiai átalakulása és az általános stressz tolerancia közötti kapcsolat vizsgálatakor igazoltuk, hogy a *C. albicans* sejtek morfológiai átalakulását az alkalmazott stresszkezelés és annak típusa befolyásolja, és nem pedig a sejtek megnövekedett oxidatív stressz toleranciája. Ugyanis a vizsgált *C. albicans* szülői és mutáns törzsek kizárólag élesztő formában növekedtek a stresszmentes körülmények esetén, míg az élesztő→(pszeudo)hifa morfológiai átalakulás csak elszórtan jelentkezett az egyes stresszhatásokra (hőstressz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kezelés). A *C. albicans* sejtek válaszolhatnak morfológiai átalakulással a környezeti stresszre, de valószínűleg ez nem áll kapcsolatban az oxidatív stresszhez alkalmazkodott sejtek stressz keresztvédelmével.

### **3. Glükokortikoid kezelés hatása a *C. albicans* virulenciájára**

3.1. A gyógyászatban használt glükokortikoid betametazon szignifikánsan megnövelte a *C. albicans* szövetekben történő elterjedéséért felelős foszfolipáz aktivitását, valamint a gomba hifaképzését, azaz befolyásolta a *C. albicans* virulenciáját.

3.2. A betametazon stimulálta a *C. albicans* hüvelyi epitélium sejtekhez történő tapadását és megkönnyítette a bél és hüvelyi epithelium sejtek invázióját, függetlenül az invazív *C. albicans* hifák növekedési ütemétől.

3.3. A betametazon fokozta a *C. albicans* szájüregi és bélhám epitélium sejtekben okozott károsodásának mértékét, valamint csökkentette a szájüregi és hüvelyi epitélium sejtek interleukin-6 és interleukin-8 termelését, így valószínűsítjük, hogy az immunsejtek fertőzés helyére történő toborzását is.

3.4. A betametazon gyengítette az amfotericin B és a nisztatin antimikotikumok hatását. A tapasztal hatáscsökkenés rávilágít, hogy igen fontos a gyógyászatban párhuzamosan alkalmazott gyógyszerek közötti interakció kutatása, továbbá megkérdőjelezi az eddig együttesen alkalmazott szerek hatékonyságát.

3.5. A kortikoidok által indukált immunszupresszió már önmagában is lehetőséget teremt a *C. albicans* gyorsabb expanziójára. Azonban a szteroidok hatva a mikroorganizmus metabolizmusára immáron bizonyítottan szerepet játszanak a gomba gazdaszervezetben történő gyorsabb elszaporodásában.

3.6. A szteroidok nagy koncentrációban történő helyi alkalmazása várhatóan megnöveli a betegek fogékonyságát a különböző epiteliális *Candida* fertőzések szájüregben, emésztő rendszerben és hüvelyben történő kialakulására.

3.7. A betametazon glükokortikoid csökkentette a kataláz és a szuperoxid-dizmutáz enzimek aktivitását, és megnövelte a sejtek reaktív részecske tartalmát, ami arra utal, hogy a betametazon a *C. albicans* sejtekben oxidatív stresszt vált ki.

3.8. A betametazon kezelések módosították az élesztő sejtek oxidatív stressz érzékenységét, ugyanis ha szuperoxidot generáló menadion nátrium biszulfittal [menadion (K3 vitamin) vízben jól oldódó származéka] kombináltuk, akkor jelentős fungisztatikus (YPD tápközegben)/ fungicid (RPMI-1640 tápközegben) hatást értünk el, a tápközeg összetételétől függően.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az opportunistá patogén gomba betegséget okozó képességét gyakran kapcsolják össze a polimorf *C. albicans*ra jellemző élesztő→fonalas morfológiai átalakulással. A humán szervezetben a gombát érő legkülönbözőbb stresszhatások, illetve azok megváltozása, kiváltó okai lehetnek az élesztő→fonalas forma közötti átváltásnak, így a candidiasis kialakulásának.

Kísérleteinkből kiderült, hogy a szájüreg, bél és hüvely nyálkahártyáját jellemző környezeti feltételekben bekövetkező változások, mint a pH eltolódása, CO<sub>2</sub> tenzió növekedése vagy vérzés létrejötte, befolyásolják a gomba morfológiai átalakulását, elősegítve a *Candida* infekció kialakulását. Javasoljuk a *C. albicans* elleni terápiás eljárások kiterjesztését a fiziológiailag releváns pH-értékek és a CO<sub>2</sub>-koncentrációk fertőzés helyén történő helyreállítására, megelőzve vagy legalább megakadályozva a *Candida* sejtek mélyebb szövetekben történő megjelenését, illetve a *C. albicans* sejtek felszínén lévő hemoglobin/hemkötő receptorokon keresztüli hemoglobin és hemin felvétel megzavarását. A humán szervezetben, a behatoló mikroorganizmusok elpusztításában döntő szerepet játszanak a peroxidokat termelő fagocita sejtek. Kimutattuk, hogy a *C. albicans* krónikus oxidatív stresszhez történő alkalmazkodása védelmet jelent a gomba számára a gazdaszervezetet jellemző egyéb stresszhatásokkal szemben. A tapasztalt kereszttolerancia jelenségével azonban nem hozható összefüggésbe a gomba morfológiai átalakulása.

A glükokortikoidokat gyulladásgátló és immunszuppresszív hatásuk révén széles körben alkalmazzák a humán terápiában. Azonban a betametazon nagy dózisban történő alkalmazása megnöveli a *C. albicans* infekciók kialakulásának kockázatát, ugyanis fokozzák a humán patogén hifázó képességét és foszfolipáz termelését, befolyásolják az antifungális szerek hatásfokát, valamint a *C. albicans* epitélium sejtekkel történő interakcióját (adhézió, invázió, sejt károsítás, interleukin termelés), illetve sebezhetőbbé teszik az élesztő sejteket az oxidálószerekre, mint például a szuperoxidot generáló menadionra. A menadion betametazonnal történő együttes alkalmazása klinikai jelentőséggel is bírhat, ugyanis a helyileg alkalmazható glükokortikoid tartalmú gyógyszerek megfelelő oxidánsokkal (menadion származékok) kombinálva alkalmasak lehetnek egy új, hatékony, helyi alkalmazású antifungális stratégia kifejlesztésére a mikózisok megelőzésére vagy kezelésére a bőrgyógyászat területén.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a *C. albicans* környezetét jellemző faktorok bárminemű megváltozása, az immunválasz gyengülése esetleg hiánya, illetve az immunsejtek általi felismerés rendellenes működése predesztináló tényezője a candidiasisok kialakulásának. Így a morfológiai átalakulás infekcióban betöltött szerepének mélyebb megértése elsődleges fontosságúnak tűnik az általa okozott gombafertőzések megelőzése, gyors diagnosztizálása és/vagy visszaszorítása érdekében.

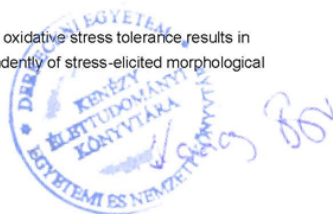


Nyilvántartási szám: DEENK/92/2017.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Jakab Ágnes  
Neptun kód: C2FIP5  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10051691

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Jakab, Á.**, Antal, K., Emri, T., Boczonádi, I., Imre, A., Gebri, E., Majoros, L., Pfliegler, V. P., Szarka, M., Balla, G., Balla, J., Pócsi, I.: Effects of hemin, CO<sub>2</sub>, and pH on the branching of *Candida albicans* filamentous forms.  
*Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 63 (4), 387-403, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/030.63.2016.023>  
IF: 0.568 (2015)
2. **Jakab, Á.**, Mogavero, S., Förster, T. M., Pekmezovic, M., Jablonowski, N., Dombrádi, V., Pócsi, I., Hube, B.: Effects of the glucocorticoid betamethasone on the interaction of *Candida albicans* with human epithelial cells.  
*Microbiology-(UK).* 162 (12), 2116-2125, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.000383>  
IF: 2.268 (2015)
3. **Jakab, Á.**, Emri, T., Sipos, L., Kiss, Á., Kovács, R. L., Dombrádi, V., Kemény-Beke, Á., Balla, J., Majoros, L., Pócsi, I.: Betamethasone augments the antifungal effect of menadione-towards a novel anti-combination therapy.  
*J. Basic Microbiol.* 55 (8), 973-981, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jobm.201400903>  
IF: 1.585
4. **Jakab, Á.**, Antal, K., Kiss, Á., Emri, T., Pócsi, I.: Increased oxidative stress tolerance results in general stress tolerance in *Candida albicans* independently of stress-elicited morphological transitions.  
*Folia Microbiol.* 59 (4), 333-340, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12223-014-0305-7>  
IF: 1





---

További közlemények

5. Bertóti, R., Vasas, G., Gonda, S., Nguyen, M. N., Szőke, É., **Jakab, Á.**, Pócsi, I., Emri, T.:  
Glutathione protects *Candida albicans* against horseradish volatile oil.  
*J. Basic Microbiol.* 56 (10), 1071-1079, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbom.201600082>  
IF: 1.585 (2015)

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,006**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
5,421**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudásmetrymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.04.10.



## További benyújtott közlemények

Pfliegler WP, Boros E, Pázmándi K, **Jakab Á**, Zsuga I, Kovács R, Urbán E, Bácsi A, Majoros L, Pócsi I (2016). Commercial strain-derived clinical *Saccharomyces cerevisiae* isolates evolve new phenotypes, but not higher pathogenicity. *Molecular Nutrition and Food Research*.

Boros E, Pfliegler WP, Kovács R, **Jakab Á**, Majoros L, Barta Z, Pócsi I (2017). Diverse and dynamic: physiological traits of *Candida albicans* isolates from a single hospital show low niche specialization. *J. Basic Microbiology*.

## Értekezés témájához kapcsolódó előadások és poszterek listája

**Jakab, Á.**, Mogavero, S., Emri, T., Hube, B., Pócsi, I. (2016) Betametazon glükokortikoszteroid hatása a *Candida albicans* virulenciájára. Magyar Mikrobiológiai Társaság 2016. évi Nagygyűlése, Keszthely.

**Jakab Á.**, Sipos, Kiss Á., Emri T., Pócsi I. (2014) Glükokortikoszteroid hatása az opportunistá patogén *Candida albicans* virulenciájára és oxidatív stressz érzékenységre. Tavaszi Szél Konferencia, 1. helyezett, Debrecen.

**Jakab Á.**, Sipos L., Kiss Á., Emri T., Pócsi I. (2014) Glucocorticosteroid effects the virulence of major fungal pathogen *Candida albicans*. National Young Biotechnology Students' Associations Conference, Szeged.

**Jakab Á.** (2012) A *Candida albicans* morfológiai átalakulása és központi környezeti stresszválasza. Biotechnológia szimpózium, DAB székház, Debrecen.

**Jakab Á.**, Karányi Zs., Kiss Á., Pócsi I., Pócsi I. (2012) A *Candida albicans* morfológiai átalakulása, mint nem általános környezeti stresszválasz. *Mycology Clusiana* 51, 31-32. V. Magyar Mikológia Konferencia, Budapest.