

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Bakteriális szekunder metabolitok hatása klinikailag  
releváns *Candida* fajok ellen**

**Kovács Fruzsina**

**Témavezető: Dr. Kovács Renátó**



**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen**

**2026**

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Irodalmi áttekintés .....</b>	<b>9</b>
2.1. A <i>Candida</i> fertőzések epidemiológiai jellemzői.....	9
2.1.1 A <i>Candida albicans</i> klinikai relevanciája .....	12
2.1.2. A <i>Candida auris</i> ( <i>Candidozyma auris</i> ) klinikai relevanciája.....	14
2.2. A polimikrobiális fertőzések és klinikailag releváns <i>Candida</i> -baktérium interakciók. 16	
2.3. Surfactin .....	21
2.4. Az <i>N</i> - acil-homoszerin-lakton .....	24
<b>3. Célkitűzés .....</b>	<b>28</b>
<b>4. Anyagok és módszerek.....</b>	<b>29</b>
4.1. A kísérletekben használt izolátumok és tenyésztési körülmények.....	29
4.2. A <i>Candida</i> sejtek növekedésének vizsgálata különböző kezelésekre hatására.....	29
4.3. A <i>Candida albicans</i> dimorfizmusának vizsgálata surfactin-kezelés hatására .....	30
4.4. <i>Candida</i> sejtek kezdeti adhéziójának és korai biofilmképző képességének vizsgálata HSL kezelést követően .....	30
4.5. A <i>Candida</i> sejtek intracelluláris fémtartalmának meghatározása surfactin- illetve HSL kezelést követően.....	31
4.6. A HSL hatása a <i>Candida</i> fajok virulenciájára <i>in vivo</i> körülmények között.....	32
4.7. RNS-izolálás.....	33
4.8. Újgenerációs RNS-szekvenálás (RNS-seq) .....	33
4.9. Génkészlet dúsulási elemzés (GSE).....	34
4.10. Kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-qPCR) .....	34
4.11. Statisztikai elemzés .....	35
<b>5. Nem önállóan végzett munkák.....</b>	<b>36</b>
<b>6. Eredmények .....</b>	<b>37</b>

6.1. A surfactin hatása a <i>Candida albicans</i> növekedésére és morfológiájára .....	37
6.2. A <i>Candida albicans</i> -ban indukálódó transzkripciós változások surfactin kezelést követően .....	38
6.3. A surfactin hatása a <i>Candida albicans</i> sejtek intracelluláris fémtartalmára. ....	41
6.4. A HSL hatása a <i>Candida albicans</i> és a <i>Candida auris</i> növekedésére .....	42
6.5. A HSL hatása a <i>Candida albicans</i> és a <i>Candida auris</i> biofilm képzésére.....	43
6.6. A HSL hatása a <i>Candida</i> fajok virulenciájára <i>in vivo</i> körülmények között.....	45
6.7. A <i>Candida</i> fajok transzkripciós változásai HSL kezelést követően .....	46
6.8. A <i>Candida</i> fajok intracelluláris fémmion koncentrációjának változása HSL kezelést követően .....	51
<b>7. Megbeszélés.....</b>	<b>52</b>
<b>8. Összefoglalás.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Summary.....</b>	<b>63</b>
<b>10. Új megállapítások.....</b>	<b>64</b>
<b>11. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>65</b>
<b>12. Tárgyszavak- Keywords .....</b>	<b>80</b>
12.1. Magyar tárgyszavak .....	80
12.2. English keywords .....	80
<b>13. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>81</b>
<b>14. Függelék .....</b>	<b>83</b>
14.1. Mellékletek.....	83
14.2. A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	87

## Rövidítések jegyzéke

AHL = N-acil-homoserin-laktonok

CDC = Centers for Disease Control and Prevention, Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ

CFU = „Colony Forming Unit”

CFW = Calcofluor White fluoreszcens festék

DCM = száraz sejttömeg

DMEM = Dulbecco's Modified Eagle's tápfolyadék

DMSO = dimetil-szulfoxid

ECDC = European Centre for Disease Prevention and Control, Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ

ECM = extracelluláris mátrix

FPPL= „Fungal Priority Pathogens List”

GSE = Génkészlet-dúsulási elemzés

HIV/AIDS = humán immundeficiencia-vírus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome szerzett immunhiányos tünetegyüttes

HSL = N-(3-oxododekanoil)-L-homoserin-lakton

IC = invazív candidiasis

ICP-OES = Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy, induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria, vagy más néven induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria

MALDI-TOF = „Mátrix-assisted laser desorption/ionization time of flight”

PCA = Principal Component Analysis, transzkriptomok főkomponens-analízise  
PHE = Public Health England, Angliai Közegészségügyi Hivatal

RNA-seq = újgenerációs RNS-szekvenálás

RPMI-1640 = Roswell Park Memorial Institute 1640 tápfolyadék

RT-qPCR = kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakció

SUR = surfactin

WHO = World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

XTT = 2,3-bisz-(2-metoxi-4-nitro-5-szulfófenil)-2H-tetrazólium-5-karboxanilid

YPD = Élesztőkivonat–pepton–dextróz folyékony táptalaj

## 1. Bevezetés

A baktériumok és gombák közötti interakcióknak több típusa ismert, például a szimbiózis, az antagonizmus és a kompetíció, amelyek mind természetes mind pedig mesterséges környezetben előfordulnak (Zhang és mtsai. 2025). Az élő szervezetekben megfigyelhető baktérium–gomba kölcsönhatások esetében elsősorban a szimbionta kapcsolatokat említik, mint a normál mikrobiota működését és stabilitását biztosító jelenségeket (Zhang és mtsai. 2022). A szimbiózis kölcsönösen előnyös kapcsolat, amelyben a baktériumok és a gombák funkcionálisan kiegészítik egymást az erőforrások megosztása révén. Ez a kölcsönhatás kulcsszerepet játszik a mikrobiális ökoszisztéma egyensúlyának fenntartásában, a mikrobiális növekedés elősegítésében és a gazdaszervezet egészségének támogatásában (Allison és mtsai. 2016).

A probiotikus megközelítés — vagyis a hasznos mikroorganizmusok célzott bejuttatása a gazdaszervezetbe — ezen szimbionta kapcsolatok előnyeit kihasználva képes szabályozni a mikrobiota egyensúlyát. Számos vizsgálat igazolta, hogy ez a stratégia hatékony alternatívát jelenthet a hagyományos gombaellenes terápiákkal szemben (Allison és mtsai. 2016; Zhang és mtsai. 2022; Elshaghabee és mtsai. 2017). A baktériumok és a gombák azonban nem minden esetben élnek harmonikus együttélésben. Amennyiben a környezeti feltételek megváltoznak — például fertőzés, antibiotikumkezelés vagy más stresszhatás következtében —, a biológiai védekezési mechanizmusok aktiválódása révén gyakran antagonista kölcsönhatások alakulnak ki (Allison és mtsai. 2016). Ezen antagonista interakciók tanulmányozása nemcsak a mikrobiális közösségek működését meghatározó ökológiai törvényszerűségek mélyebb megértését segíti elő, hanem új ötletek és stratégiák kidolgozását is lehetővé teszi a fertőző betegségek megelőzésének és kezelésének területén (Zhang és mtsai. 2025).

A gomba–baktérium asszociált megbetegedések komoly terhet rónak az emberi egészségre és az egészségügyi ellátórendszerre, ezért nem meglepő, hogy egyre fokozódik az érdeklődés ezen kölcsönhatások részletes vizsgálata iránt (Allison és mtsai. 2016). A *Candida* fajokkal összefüggő polimikrobiális fertőzések előfordulásáról egyre több klinikai tanulmány számol be (Kahl és mtsai. 2023). A publikált adatok alapján több vizsgálat is arra a következtetésre jutott, hogy az invazív candidiasisban szenvedő betegek körében az esetek több mint 20%-ában polimikrobiális fertőzés áll a háttérben. Jól ismert, hogy a *Candida* fajok gyakran más baktériumfajokkal együtt kolonizálják a szervezet különböző anatómiai helyeit (Allison és mtsai. 2016; Alonso-Monge és mtsai. 2021; Lopes és Lionakis 2021; Bays és mtsai. 2024).

A polimikrobiális interakciók az utóbbi években a mikrobiológiai kutatások egyik kiemelt területévé váltak (Santus és mtsai. 2021). Mivel az antibiotikum- és antifungális szerek iránti rezisztencia világszerte növekvő problémát jelent, egyre sürgetőbbé vált a mikrobiális kölcsönhatások pontosabb feltárása — különös tekintettel a *Candida* fajok által okozott polimikrobiális fertőzések patogenezisének és terápiás lehetőségeinek megértésére.

Számos bizonyíték alátámasztja, a béltraktusban található kommenzalista *Candida albicans* központi szerepét a szisztémás candidiasis kialakulásában (Miranda és mtsai. 2009; Allison és mtsai. 2016; Alonso-Monge és mtsai. 2021; Bays és mtsai. 2024). A *C. albicans* fő virulenciafaktorai közé tartozik morfológiai plaszticitása, vagyis az a képessége, hogy élesztő formából fonalas alakba tud átalakulni. Az élesztősejtek a gazdasejtekhez való tapadást követően hifákat képeznek, amelyek lehetővé teszik a bél nyálkahártyájába történő behatolást, így a gomba képes a mélyebb szöveti rétegekbe jutva invazív fertőzést okozni (Lopes és Lionakis 2021). Számos tanulmány kimutatta, hogy a gasztrointesztinális traktus normál flórájában jelen lévő baktériumok által termelt metabolitok képesek gátolni a *C. albicans* virulenciáját, ezáltal hozzájárulnak a mikrobióta és a bélrendszer homeosztázisának fenntartásához (Allison és mtsai. 2016; Delago és mtsai. 2021; Zhang és mtsai. 2022). Ezen gombaellenes hatásoknak köszönhetően az utóbbi években megnőtt az érdeklődés a potenciálisan probiotikus fajok iránt, mint például a *Bacillus subtilis* (Elshaghabea és mtsai. 2017). Egyrészt a *B. subtilis* spórák képesek modulálni a gazdaszervezet immunválaszát; másrészt a baktérium vegetatív formája enzimeket, antioxidánsokat és vitaminokat bocsájt ki, amelyek támogatják az emésztést (Jones és mtsai. 2014). A *B. subtilis* által termelt exopoliszacharidok immunmoduláló hatása mellett, megelőzhetik az enterális kórokozók által kiváltott gyulladásos betegségeket is (Jones és Knight 2012). Ezenfelül a *B. subtilis* több törzse antimikrobiális vegyületeket képes kiválasztani, elősegítve az optimális mikrobiális egyensúly fenntartását (Su és mtsai. 2020; Arnaouteli és mtsai. 2021; Kiesewalter és mtsai. 2021). Általánosságban a *B. subtilis* hatékony forrása a természetes, gombaellenes (köztük *Candida* ellenes) hatású vegyületeknek (Devi és mtsai. 2019).

Ezek közül a természetes vegyületek közül a surfactin egy *B. subtilis* eredetű ciklikus lipopeptid, amely elsősorban a Gram-pozitív baktériumok ellen mutat aktivitást (Su és mtsai. 2020; Arnaouteli és mtsai. 2021; Kiesewalter és mtsai. 2021). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy egerekben a szájon át bevitt, LD50 (Lethal Dose, 50%; magyarul: halálos dózis, 50%) adagja meghaladta az 5000 mg/kg-ot, és általában az akut toxicitás teljes hiánya volt megfigyelhető (Georgiou és mtsai. 1992). Újabb kutatások feltárták, hogy a surfactin hatással

van az élesztőgombákra is, ugyanis hatékonyan csökkenti a *C. albicans* adhéziós képességeit és a gombasejtek hidrofobicitását (Ceresa és mtsai. 2016; Nelson és mtsai. 2020; Janek és mtsai. 2020; Suchodolski és mtsai. 2020). Mindazonáltal a surfactin hatását a *C. albicans*-ra még nem vizsgálták kellő mértékben, és a surfactin által kiváltott élettani hatások mögötti molekuláris mechanizmusok továbbra sem tisztázottak. Annak megértése, hogy a surfactin miként befolyásolja a *C. albicans* fiziológiai és genetikai tulajdonságait, kulcsfontosságú lenne a jövőbeli probiotikumok fejlesztése szempontjából.

A gomba–baktérium közötti antagonista interakciók szempontjából az egyik legjobban tanulmányozott modell a *Pseudomonas aeruginosa* és a *C. albicans* közötti interakció (Grainha és mtsai. 2020). Mivel mindkét mikroba a normál flóra tagja lehet, gyakran együttesen kolonizálják a gazdaszervezet különböző anatómiai helyeit. Mindkét faj képes biofilm képzésére, ezért gyakran társulnak beültetett orvosi eszközökhöz köthető invazív fertőzésekhez (Grainha és mtsai. 2020; Kahl és mtsai. 2023). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a gombaellenes hatásért többek között a *P. aeruginosa* által termelt N-(3-oxododekanoil)-L-homoszerin-lakton (HSL) tehető felelőssé. A szakirodalmi adatok alapján a HSL a *P. aeruginosa* elsődleges quorum sensing molekulája. Ez a jelátvivő molekula kulcsszerepet játszik a bakteriális virulenciafaktorok termelésének szabályozásában. A *Pseudomonas–Candida* interakció szempontjából korábban kimutatták, hogy gátolja a *C. albicans* hifaképződését, csökkenti a biofilmképződést, valamint apoptózist indukál a gombasejtekben (Fourie és mtsai. 2016; Miranda és mtsai. 2022). Ezek a *C. albicans* esetében leírt HSL által közvetített hatások nem feltétlenül extrapolálhatók közvetlenül a különböző non-*albicans* fajokra, ahogy ez korábban más molekulák vagy vegyületek esetén már bizonyítást nyert (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020; Jakab és mtsai. 2021).

A non-*albicans* fajok vonatkozásában az egyik legveszélyesebb és legdinamikusabban terjedő kórokozó a *C. auris*, amelyet a 2009-es azonosítása óta a világ szinte minden régiójában leírtak már (Du és mtsai. 2020). Gyors terjedése miatt napjainkra komoly globális közegészségügyi fenyegetéssé vált (Lionakis és Chowdhary 2024). A többi *Candida* fajtól eltérően a *C. auris* rendkívüli mértékben képes alkalmazkodni a szélsőséges környezeti feltételekhez, és hatékonyan kolonizálja mind az élő, mind az élettelen felszíneket (Oliva és mtsai. 2023; Lionakis és Chowdhary 2024). A *C. auris* nagyfokú rezisztenciát mutat a legtöbb gombaellenes szerrel szemben, ami hozzájárul az egészségügyi ellátással összefüggő, nehezen kontrollálható *C. auris* okozta nozokomiális járványok kialakulásához (Zamith-Miranda és mtsai. 2019; Oliva és mtsai. 2023; Kilbas és mtsai. 2025).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a *C. auris* által kolonizált bőrfelszíneken a kommenzális Gram-pozitív fajok dominanciája jelentősen csökken, miközben döntően Gram-negatív baktériumok, mint például a *P. aeruginosa*, válik meghatározóvá (Proctor és mtsai. 2021; Tharp és mtsai. 2023). A megfigyelések ellenére jelenleg nincs elegendő információ arra vonatkozóan, hogy a *P. aeruginosa*, hogyan befolyásolja a *C. auris* fiziológiai tulajdonságait, illetve, hogy a *P. aeruginosa* által termelt quorum sensing molekula, a HSL, képes-e közvetlen kölcsönhatásba lépni a *C. auris* sejtekkel.

Az eddig ismertett adatok alapján jelen disszertációban átfogó fiziológiai és molekuláris elemzéseket végeztünk annak vizsgálatára, hogy a különböző baktériumfajok által termelt szekunder metabolitok és/vagy quorum sensing molekulák milyen gombaellenes hatással rendelkeznek a két klinikailag meghatározó *Candida* fajjal szemben. Kutatásunk első szakaszában a *B. subtilis*-ből származó szekunder metabolit, a surfactin gombaellenes tulajdonságait vizsgáltuk *C. albicans* ellen. Míg a kutatásunk második részében a *P. aeruginosa*-ból származó quorum sensing molekula, a HSL *C. auris*-ra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Bízunk benne, hogy eredményeink hozzájárulnak új, innovatív terápiás megközelítések kidolgozásához a *Candida* fertőzésekkel szemben, valamint rávilágítanak a *Candida* nemzetségen belül előforduló fajok közötti fiziológiai és molekuláris különbségekre.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A *Candida* fertőzések epidemiológiai jellemzői

Az elmúlt évtizedekben az orvostudomány területén tapasztalt jelentős fejlődés eredményeként az átlagos várható élettartam jelentősen megnövekedett (Hodgson és mtsai. 2020; Pinho és mtsai. 2024). A malignus daganatos megbetegedések és a HIV/AIDS (Human Immunodeficiencia Vírus/Szerzett Immunhiányos Tünetegyüttes) elleni korszerű antiretrovirális terápia, az intenzív osztályokon alkalmazott kezelések robbanásszerű fejlődése, valamint az egyre modernebb transzplantációs technikák eredményeként számos, korábban halálos kimenetelű kórkép kezelhetővé vált hozzájárulva a mortalitási adatok csökkenéséhez és a várható élettartam meghosszabbodásához (Yapar 2014; Youngs és Arnold 2021). A mortalitási és morbiditási adatok csökkenése új kihívásokat is generált, különösen az opportunista fertőzések prevenciója és kezelése terén. Az intenzív osztályos ellátás, az onkológiai kezelések, valamint a transzplantációs medicina azon területek közé tartoznak, ahol a bakteriális és gombás fertőzések megelőzésére irányuló profilaktikus stratégiák központi szerepet töltenek be az immunszuppresszált betegek védelmében (Pinho és mtsai. 2024). Ugyanakkor a széles spektrumú antibiotikumok fokozott alkalmazása hozzájárult a különféle opportunista infekciók, elsősorban a gombás fertőzések prevalenciájának és incidenciájának a növekedéséhez különösen a súlyos immunhiányban küzdő betegek körében (Yapar 2014).

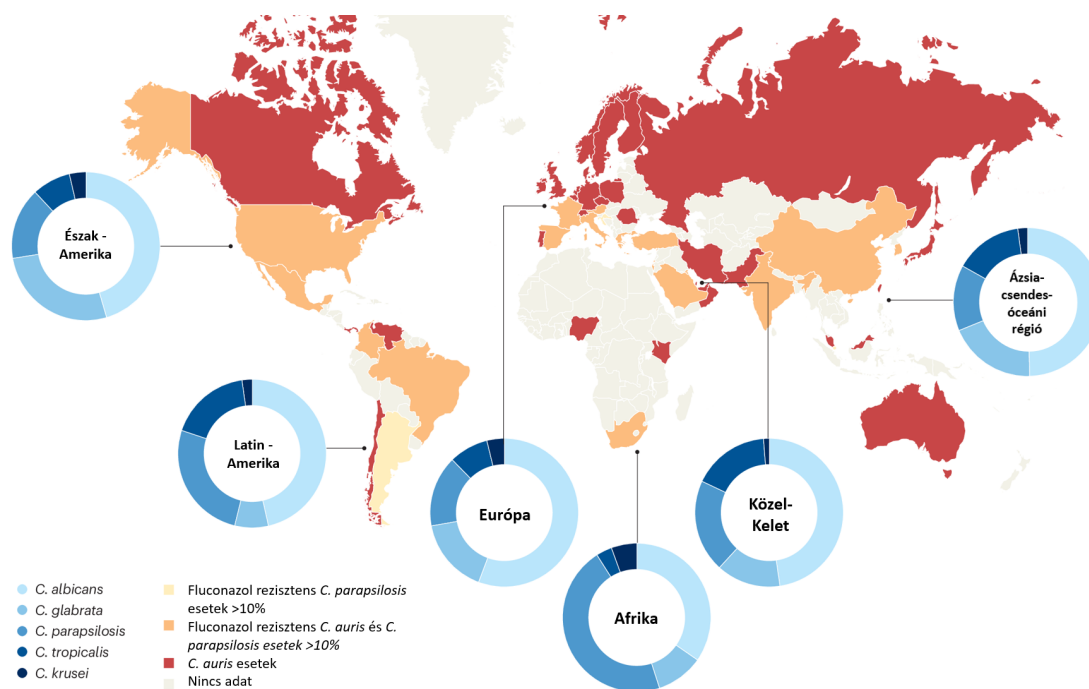
Világszerte megközelítőleg 1,7 milliárd ember szenved különféle gombák által okozott fertőzésben, amelyek túlnyomó többsége a bőrön és a nyálkahártya felszíneken okoznak elváltozásokat, ugyanakkor nem elhanyagolható ezen eukarióta mikrobák szerepe az életveszélyes invazív fertőzések kialakításában sem (Quindós 2014; Du és mtsai. 2020; Lass-Flörl és mtsai. 2024). Az 1980-as évek elejétől kezdődően a gombák egyre jelentősebb tényezőként jelennek meg az invazív fertőzések etiológiájában, amit magas mortalitási és morbiditási rátájuk is alátámaszt (World Health Organization 2022; Pinho és mtsai. 2024). A *Candida* nemzetséghez tartozó fajok továbbra is a leggyakrabban izolált invazív gombafajok világszerte az *Aspergillus* és a *Mucor* nemzetség tagjait megelőzve (Zhang és mtsai. 2022; Pinho és mtsai. 2024).

Bár a *Candida* fajok által okozott invazív fertőzések vonatkozásában a candidemia a leggyakoribb klinikai kép (Barantsevich és Barantsevich 2022), ezen speciestek klinikai megjelenése rendkívül széles spektrumot ölel fel, az enyhe, lokális bőr- és nyálkahártya-fertőzésektől egészen a súlyos, invazív formáig, mint például a szisztémás candidiasis.

Utóbbiról akkor beszélünk, ha a gomba eléri a véráramot, más sterilnek tekinthető anatómiai helyet fertőz vagy mélyebb szöveti struktúrákba hatol be (Bays és mtsai. 2024; Lass-Flörl és mtsai. 2024). Számos *Candida* faj a kommenzalista élesztőgombák közé tartozik, amelyek a környezetben és az emberi szervezetben egyaránt előfordulnak, például a bőr, a gasztrointesztinális traktus és a női genitális traktus normál mikrobiótájának részét képezik, (Pappas és mtsai. 2018). Ezen élesztőgombák patogénné való átalakulása, illetve az invazív fertőzések kialakulása rendszerint akkor következik be, amikor a gazdaszervezet immunrendszere károsodik, vagy a normál flóra egyensúlya felborul, ami a *Candida* fajok túlszaporodásához vezet az adott anatómiai régióban (Pappas és mtsai. 2018; Lass-Flörl és mtsai. 2024).

Jelenleg több mint 150 *Candida* fajt ismerünk, ugyanakkor ezek közül mindössze körülbelül 15-20 faj képes emberi megbetegedést okozni (Yapar 2014; Pappas és mtsai. 2018). Bár az egyes fajok prevalenciája és incidenciája időben és földrajzi régiótól függően is változhat, az elmúlt 20-30 év adatai alapján a *Candida* fertőzések 90-95%-át öt faj okozza: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* és a *C. krusei* (Pappas és mtsai. 2018; Barantsevich és Barantsevich 2022; Pinho és mtsai. 2024; Lass-Flörl és mtsai. 2024). Mindezek mellett ki kell emelni, hogy egyes földrajzi régiókban a *C. auris* prevalenciája drámaian megnövekedett az elmúlt 10-15 évben (1. ábra) (Lass-Flörl és mtsai. 2024).

A *Candida* nemzetség tagjainak előfordulása és prevalenciája jelentős földrajzi eltéréseket mutat (1. ábra). Ezen különbségek hátterében számos tényező állhat, többek között az egyes földrajzi területek egészségügyi ellátórendszereinek sajátosságai, a betegek demográfiai jellemzői, valamint a környezeti tényezők (Lass-Flörl és mtsai. 2024). Az elmúlt évtizedek eredményei alapján továbbra is a *C. albicans* a leggyakoribb invazív fertőzéseket okozó *Candida* faj mind a felnőtt, mind a gyermek populációban (Pinho és mtsai., 2024). Mindazonáltal ki kell emelni, hogy az elmúlt 25 év során a *C. albicans* előfordulásának gyakorisága csökkenő tendenciát mutat, amellyel párhuzamosan világszerte megnövekedett a non-*albicans Candida* fajok által okozott fertőzések aránya (1. ábra) (Pappas és mtsai. 2018; Lass-Flörl és mtsai. 2024).



1. ábra: A *Candida* fajok elterjedésének földrajzi eloszlása. (Lass-Flörl és mtsai. 2024)

A második leggyakrabban izolált faj földrajzi területtől függően a *C. glabrata*, amely elsősorban a 70 év feletti egyének, valamint a szervátültetésen átesett betegek körében fordul elő a leggyakrabban. Ennek következtében a *C. glabrata* fertőzések aránya nő az előregedő populációval bíró, fejlett régiókban (Egyesült Államokban, Ausztráliában és Észak-Európában), de a prevalencia és incidencia országon belül, régióként is változó lehet (Oliva és mtsai. 2023). A *C. glabrata* által okozott invazív candidiasis jelentős klinikai problémát jelent, körülbelül 40–60%-os morbiditási és mortalitási aránnyal, amely részben az azol alapú antifungális szerekekkel szembeni csökkent érzékenységre vezethető vissza. (Hassan és mtsai. 2021; Bays és mtsai. 2024)

Az előbbiekkal ellentétben a *C. parapsilosis* és a *C. tropicalis* fertőzések gyakrabban fordulnak elő újszülöttek és csecsemők esetében, különösen Latin-Amerikában, Dél-Afrikában és a Közel-Keleten (Bays és mtsai. 2024; Lass-Flörl és mtsai. 2024; Keighley és mtsai. 2024). Mindkét faj jelentős szerepet játszik a katéter-asszociált candidiasis kialakulásában. Míg a *C. parapsilosis*-t a központi vénás katéterrel rendelkező betegek körében izolálják gyakrabban, addig a *C. tropicalis* elsősorban a gasztrointesztinális traktust és a bőrt kolonizálja, míg különösen a lélegeztetett betegek esetén a légutakban is megjelenhet, így a kórokozó gyakran képez biofilmet a lélegeztetőcsövek és tubusok felületén (Wang és mtsai. 2021; Asogan és mtsai. 2024).

Az öt leggyakoribb *Candida spp.* közül a *C. krusei* a legritkábban izolált faj, a candidemias esetek kevesebb, mint 2%-ában figyelhető meg. A *C. krusei* okozta fungemia prediszponáló tényezői közé tartozik a parenterális táplálás, a fluconazole profilaxis alkalmazása, a központi vénás katéter jelenléte, valamint a rosszindulatú hematológiai daganatos megbetegedések (Yadav és mtsai. 2012; Gómez-Gaviria és Mora-Montes 2020).

Napjainkban a candidemia egyik legriasztóbb és legnagyobb közegészségügyi kihívást jelentő kórokozója a *C. auris*, amely az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) által összeállított „Fungal Priority Pathogens List” (WHO FPPL) alapján a kritikus prioritási csoportba tartozik (World Health Organization 2022; Oliva és mtsai. 2023; Bays és mtsai. 2024; Lionakis és Chowdhary 2024). A *C. auris* számos jellegzetes tulajdonsággal bír, amelyek hozzájárulnak kiemelt patogenitásához: egyrészt magas mortalitással járó fertőzőképessége, másrészt a multi -, illetve pánrezisztens izolátumok magas aránya. Klinikai relevanciáját tovább árnyalja, hogy a *C. auris* kiemelkedő járványkeltő képességgel bír a nozokomiális környezetben (Yadav és mtsai. 2012; Oliva és mtsai. 2023; Lionakis és Chowdhary 2024).

### **2.1.1 A *Candida albicans* klinikai relevanciája**

A *C. albicans* az emberi populáció jelentős részében kommenzalista mikroorganizmusként tünetmentesen kolonizálja a szájüreget, a gasztrointesztinális- valamint a genitális traktust. A gazdaszervezet barrierintegritásának sérülése vagy immunválaszának zavara esetén a gomba képes áttörni az epitéliumon, és a mélyebb anatómiai régiókba kerülve fertőzést idézhet elő (Lopes és Lionakis 2021; Lass-Flörl és mtsai. 2024). A *C. albicans* által okozott, orvosi szempontból jelentős fertőzések két fő csoportba sorolhatók: a nyálkahártya-fertőzések és az invazív fertőzések (Lopes és Lionakis 2021; Bays és mtsai. 2024).

Klinikai kép szempontjából a *C. albicans* által érintett nyálkahártyafelszínek közé tartozik a hüvely (vulvovaginális candidiasis), a szájüreg (oropharyngealis candidiasis), a nyelőcső (oesophagealis candidiasis), valamint ritkábban a körömágyak (onychomycosis). A bőr candidiasis ritkán fordul elő, és elsősorban bizonyos veleszületett immunhiányos állapotokban szenvedő betegek esetében figyelhető meg. A nyálkahártya candidiasis – különösen vulvovaginális candidiasis formájában – ép immunrendszerű egyéneknél is megjelenhet, ugyanakkor immunhiányos állapotok esetén a nyálkahártyafertőzések gyakorisága, súlyossága, valamint a kiújulás kockázata szignifikánsan megnő (Lopes és Lionakis 2021).

Az invazív candidiasis steril testterületeket érint, például a véráramot, de érintheti a központi idegrendszert, a májat, a lépét, a szívet és a veséket is (Lopes és Lionakis, 2021). Az invazív candidiasis súlyos fertőzés, amelyet leggyakrabban a *C. albicans* okoz, és szepszis formájában manifesztálódhat, több szervet érintő diszfunkcióval és szeptikus sokkal társulva. A *C. albicans* az intenzív osztályokon előforduló gombás eredetű szepszisek több mint 50%-ért felelős, a fertőzéshez társuló halálozási arány pedig 40–70% közé tehető (Oliva és mtsai. 2023; Acosta és mtsai. 2024). A *C. albicans* által okozott invazív candidiasis magas morbiditásának és mortalitásának kialakulásában több kockázati tényező játszik szerepet, ideértve a betegek demográfiai jellemzőit (nem, életkor) és alapbetegségeit. Emellett növeli a kockázatot a beültetett, tartósan használt orvosi eszközök (például katéterek, protézisek, implantátumok) alkalmazása, a gyors és megbízható diagnosztikai tesztek hiánya, valamint a széles spektrumú antibiotikumok gyakori használata, amelyek együttesen késleltethetik a megfelelő kezelés megkezdését (Yapar 2014; Parambath és mtsai. 2024; Acosta és mtsai. 2024).

Egyre nagyobb aggodalomra ad okot a *C. albicans* antifungális szerekkel szembeni egyre inkább növekvő rezisztenciája, amely jelentős hatással van a terápiás stratégiák kialakítására. Bár a *C. albicans* azolok iránti rezisztenciája továbbra is ritkának tekinthető (6-10%), egyre több tanulmány számol be az azolokkal szembeni érzékenység csökkenéséről a klinikai izolátumok esetében, ami a rezisztens törzsek arányának fokozatos növekedésére utal világszerte (Oliva és mtsai. 2023; Kilbas és mtsai. 2025; Parambath és mtsai. 2024). Jelenleg a candidemia és az invazív fertőzések tekintetében az echinocandinok jelentik az elsődlegesen választandó antifungális stratégiát. Ugyanakkor az utóbbi években egyre gyakrabban azonosítanak echinocandin rezisztens *C. albicans* izolátumokat is, különösen a korábban antifungális kezelésben részesült, valamint *Candida* okozta oesophagitisben szenvedő betegek körében (Parambath és mtsai. 2024; Kilbas és mtsai. 2025).

A *C. albicans* magas mortalitási arányához jelentősen hozzájárul kiváló biofilmképző képessége (Lopes és Lionakis 2021; Ponde és mtsai. 2021). A biofilmek szorosan összekapcsolódó sejtekből álló, komplex szerkezetű mikrobiális közösségek, amelyek biotikus (például nyálkahártyák) és abiotikus (például orvosi implantátumok) felszíneken egyaránt kialakulhatnak. A biofilmmé szerveződött *C. albicans* sejtek magasfokú ellenállóképességet mutatnak a hagyományos antifungális terápiákkal szemben, részben a biofilm extracelluláris mátrixa, részben a biofilmben élő sejtek eltérő metabolikus mintázatai miatt. Ezenkívül a *C. albicans* gyakran más mikroorganizmusokkal, elsősorban baktériumokkal, kooperatív módon képez kevert biofilmeket, amelyek tovább növelik a biofilm-asszociált fertőzés patogenitását

és megnehezítik a kezelést (Lopes és Lionakis 2021). Ennek következtében a biofilmmel összefüggő fertőzések jelentős klinikai kihívást jelentenek, különösen az immunszuppresszált betegek esetében (Ponde és mtsai. 2021).

Az elmúlt évtizedekben a legtöbb kórház jelentős és progresszív változást számolt be az invazív candidiasis etiológiájában a különböző betegcsoportokat illetően (Quindós 2014; Parambath és mtsai. 2024). A legtöbb országos becslés szerint az invazív candidiasis éves előfordulási aránya körülbelül 2- 10 eset 100,000 lakosra vetítve. Az elmúlt öt évben *C. albicans* invazív fertőzésekre vonatkozó tényleges epidemiológiai adatok alapján, a *C. albicans* által okozott fertőzések aránya folyamatos csökkenést mutat mind a gyermek-, mind a felnőttpopulációkban, ahogy azt a korábbiakban már kihangsúlyoztuk (Parambath és mtsai. 2024).

### **2.1.2. A *Candida auris* (*Candidozyma auris*) klinikai relevanciája**













A *C. auris* a *Candida* nemzetség egyik újonnan azonosított tagja, amelyet 2009-ben izoláltak először Japánban, egy ottani beteg külső hallójáratából. Az elmúlt évtized során a *C. auris* által okozott fertőzések globális fenyegetéssé váltak, elsősorban a kórokozó hirtelen megjelenése, gyors terjedése és többféle gyógyszerrel szembeni szerzett rezisztenciája miatt (Spivak és Hanson 2018; Du és mtsai. 2020; Lionakis és Chowdhary 2024).

Egy korábbi retrospektív vizsgálat során megállapították, hogy a legkorábbi *C. auris* izolátumot Dél-Koreában azonosították, amelyet 1996-ban tévesen *C. haemulonii* fajként határoztak meg. Bár a *C. auris* okozta fertőzések kezdetben ritkának számítottak, 2009-re nemcsak új fajként történt a hivatalos azonosítása, hanem egyre több beszámoló látott napvilágot a *C. auris* által okozott invazív fertőzésekről, valamint kórházi járványkitörésekről Ázsia és Dél-Afrika egyes régióiból (Spivak és Hanson 2018; Chakrabarti és Sood 2021; Bays és mtsai. 2024).

A 2010-es évek elején a *C. auris* négy genetikailag különálló kládja jelent meg Dél-Ázsiában (I. klád), Kelet-Ázsiában (II. klád), Dél-Afrikában (III. klád) és Dél-Amerikában (IV. klád). Ezek az egymástól függetlenül kialakult kládok az emberi mobilitás és migráció következtében rövid időn belül más országokba is eljutottak, olyannyira, hogy 2013-ban a *C. auris* megjelent Európában és az Egyesült Államokban is, majd az elkövetkező években a világ csaknem 60-70 országából azonosították (Du és mtsai. 2020; Chakrabarti és Sood 2021). A probléma fontosságát hangsúlyozza, hogy 2016-tól kezdődően a Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), az Európai Betegségmegelőzési

és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), valamint az Angliai Közegészségügyi Hivatal (Public Health England, PHE) több riasztást adott ki annak érdekében, hogy tájékoztassák az egészségügyi ellátórendszerben dolgozókat a *C. auris* által jelentett újonnan kialakuló egészségügyi kockázatról és veszélyekről (Parambath és mtsai. 2024). Emellett kötelezővé tették a *C. auris* fertőzések jelentését a helyi, állami vagy nemzeti egészségügyi hatóságok felé (Spivak és mtsai. 2018).

A *C. auris* napjainkra globális közegészségügyi fenyegetéssé vált, különösen az egészségügyi intézményekben, ahol jelentős járványok kialakítására képes, elsősorban Indiában, Dél-Európában, az Egyesült Királyságban, Brazíliában és az Egyesült Államokban. Ennek következtében a WHO által nemrégiben közzétett gombakórokozók prioritási listáján a *C. auris* a négy kritikus jelentőségű gombakórokozó egyikeként került besorolásra, elsősorban a járványkitörések gyakorisága, valamint a kórokozó multirezisztens jellege miatt (2. ábra) (World Health Organization 2022; Bays és mtsai. 2024; Parambath és mtsai. 2024).

Kritikus prioritású csoport	Magas prioritású csoport	Közepes prioritású csoport
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> )	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> )
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

2. ábra: A WHO által összeállított prioritást élvező gombás kórokozók listája (World Health Organization 2022)

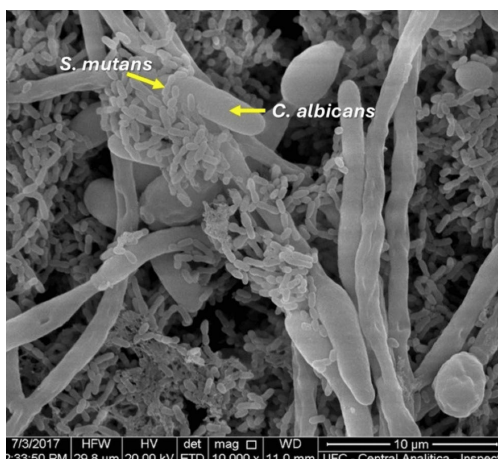
A nemzetközi adatok alapján a *C. auris* izolátumok 70-90%-a rezisztens a fluconazollal szemben, míg az amphotericin B-vel, illetve az echinocandinokkal szembeni rezisztencia mértéke földrajzi régióként jelentős eltérést mutat. Előbbi esetben 20-30%, míg az utóbbi esetben 2-5% a rezisztens izolátumok aránya (Parambath és mtsai. 2024). A gombaellenes szerek mindhárom fő csoportjával szembeni rezisztenciát mutató úgynevezett pánrezisztens izolátumokat elsősorban Dél-Ázsiában és az Egyesült Államokban írtak le (Oliva és mtsai.

2023; Bays és mtsai. 2024). Multirezisztens tulajdonsága következtében a *C. auris* a legtöbb fertőtlenítőszerrel szemben is ellenálló, ami lehetővé teszi számára, hogy hosszú ideig perzisztáljon mind a betegek és az egészségügyi dolgozók bőrén, mind pedig a kórházi környezetben megtalálható abiotikus felületeken, elősegítve ezzel a járványkitörések kialakulását az egészségügyi intézményekben (Oliva és mtsai. 2023; Lionakis és Chowdhary 2024). A *C. auris* emberről emberre történő terjedésének lehetősége miatt a fertőzés megelőzésére irányuló intézkedések kulcsfontosságúak a nozokomiális terjedés megakadályozásában (Kohlenberg és mtsai. 2022; Oliva és mtsai. 2023; Bays és mtsai. 2024). Napjainkban továbbra is jelentős különbségek figyelhetők meg a *C. auris* által okozott fertőzések epidemiológiájában. Egyes országokban csupán elszigetelt eseteket regisztrálnak, amely feltehetően a szigorúbb kórházi higiéniai protokolloknak, valamint a nozokomiális átvitel hatékony megelőzésének köszönhető. Ezzel szemben más országokban – mint például az Egyesült Államokban, Spanyolországban, Olaszországban vagy Görögországban – szükségállapotot hirdettek a több gyógyszerrel szemben rezisztens kórokozó okozta, nehezen kontrollálható járványkitörések, valamint a megnövekedett egészségügyi költségek következtében (Kohlenberg és mtsai. 2022; Bays és mtsai. 2024).

## **2.2. A polimikrobiális fertőzések és klinikailag releváns *Candida*-baktérium interakciók**

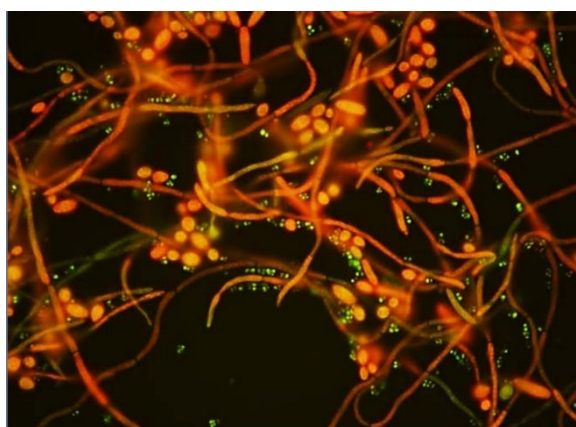
A *Candida* biofilmek, különösen a *C. albicans* szesszilis közösségek, jelentős egészségügyi problémát jelentenek a hagyományos kezelési stratégiák sikertelensége miatt. Az elmúlt két évtizedben számos tanulmány született a kevert mikrobiális infekciók és ezzel együtt a mikrobiális biofilmek klinikai jelentőségével kapcsolatban, különös tekintettel a *Candida* nemzetség tagjainak biofilmképző képességére, baktériumokkal szembeni szinergista vagy kompetitív kölcsönhatásaira, valamint ezen kölcsönhatások révén a különböző antimikrobiális molekulákkal szembeni fokozott ellenállásra (Ramage és mtsai. 2014; O'Donnell és mtsai. 2015; Dixon és Hall 2015; Allison és mtsai. 2016; Gaspar és mtsai. 2025). Az elmúlt évtizedben egyre több tanulmány számolt be arról, hogy a *C. albicans* és egyes non-*albicans* fajok – beleértve a *C. auris*-t – gyakran fordulnak elő polimikrobiális környezetben, ahol más gombákkal, baktériumokkal (mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív mikrobákkal), valamint vírusokkal együtt alkot heterogén planktonikus vagy éppen szesszilis populációkat (O'Donnell és mtsai. 2015; Allison és mtsai. 2016; Förster és mtsai. 2016; Dhamgaye és mtsai. 2016; Tabassum és mtsai. 2023).

A polimikrobiális biofilmképződést számos emberi betegséggel hozták összefüggésbe, beleértve a szájüregi fertőzéseket, a középfülgyulladást, a krónikus tüdő infekciókat, az égési sebek fertőzéseit, a húgyúti fertőzéseket, valamint az orvostechikai eszközökhöz kapcsolódó infekciókat (Tabassum és mtsai. 2023). Az egyik legrészletesebben tanulmányozott gombabaktérium interakció a *C. albicans* és az orális *Streptococcus*-ok közötti interakciók (Ponde és mtsai. 2021). A szájüreg lágy és kemény szövetei egyedi anatómiai sajátosságokat kínálnak az egyes *Candida* fajok megtelepedéséhez. A *C. albicans* elsősorban a szájnyálkahártyát kolonizálja, ugyanakkor a fogfelszín körüli rések is preferált helyei a gomba, illetve a gombabaktérium kevert fogászati biofilmek (plakkok) kialakulásának (Santus és mtsai. 2021). Több kutatás vizsgálta a *C. albicans* és a fertőzést elősegítő orális *Streptococcus* fajok közötti kölcsönhatásokat (Förster és mtsai. 2016; Santus és mtsai. 2021; Tabassum és mtsai. 2023; Matias Regis és mtsai. 2025). A sejt-sejt adhézió a fajok közötti kölcsönhatások közvetítésének egyik legfontosabb tényezője. A *S. gordonii*, egy szájüregi kommenzalista, nem patogén baktérium, amely fontos szerepet játszhat a foglepedék kialakulásában (Kashyap és mtsai. 2024). A *S. gordonii* sejtfalfehérjék közvetítésével képes kötődni a *C. albicans* sejtekhez, ami fokozza a hifák fejlődését, ezáltal elősegítve a korai polimikrobiális biofilmképződést (Kashyap és mtsai. 2024). A *S. mutans*, mint fő cariogén (fogszuvasodást okozó) baktérium, a *C. albicans* élesztő- és hifasejtjeinek sejtfelszínén található mannánokhoz képes kötődni (3. ábra). A baktérium által termelt extracelluláris poliszacharidok, valamint a *C. albicans* biofilmje együttesen egy kiterjedt háromdimenziós extracelluláris mátrix (ECM) kialakulását eredményezik, amely megfelelő környezetet biztosít további patogén mikroorganizmusok megtelepedéséhez (Ponde és mtsai. 2021; Santus és mtsai. 2021). Fontos tényezője ezen interakciónak, hogy a *S. mutans* képes a szacharózt glükózzá és fruktózzá bontani, ahol a glükózt a *C. albicans* szénforrásként hasznosítja. Emellett az *S. mutans* és a *C. albicans* biofilmjeiben szénhidrát-anyagcsere-termékként laktát, formiát és fumarát keletkezik, amelyek elősegítik mindkét faj növekedését és alkalmazkodását a savas környezethez. A *C. albicans* oxigénfelhasználása révén szigorúan anaerob körülményeket alakít ki a biofilmen belül, elősegítve ezzel a *Veillonella*, *Prevotella*, *Leptotrichia* és *Fusobacterium* nemzetségekbe tartozó obligát anaerob baktériumok elszaporodását (Kashyap és mtsai. 2024). Ennek következtében a *C. albicans* kommenzalista növekedése a szájüregben hozzájárulhat számos patogén mikroorganizmus elszaporodásához, és lokálisan mikrobiális diszbiózist idézhet elő (Kashyap és mtsai. 2024).



3. ábra: A *Candida albicans* (*C. albicans*) és a *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) interakciója polimikrobiális biofilmben (Matias Regis és mtsai. 2025)

A bőrfelszíni sérülések jelentőségét gyakran alábecsülik, holott a fizikai barrier integritásának megváltozása elősegítheti különböző kórokozók kolonizációját, ezáltal akadályozva a bőr regenerációs folyamatait (Mace és mtsai. 2024). A *C. albicans* és a *Staphylococcus aureus* az emberi bőr mikrobiotájának gyakori komponensei, ugyanakkor jelentős szerepet játszanak kórházi véráramfertőzések, katéterrel összefüggő fertőzések és égési sebfertőzések kialakulásában (Allison és mtsai. 2016; Mace és mtsai. 2024). A *S. aureus* nagy affinitást mutat a *C. albicans* hifáihoz, ezáltal elősegítve a biofilmképződést (4. ábra). Tekintettel arra, hogy a *C. albicans* hifái képesek áttörni a szövetek közötti határvonalakat, ez lehetőséget biztosít a *S. aureus* számára a véráramba való bejutásra (Peters és mtsai. 2010; Schlecht és mtsai. 2015).

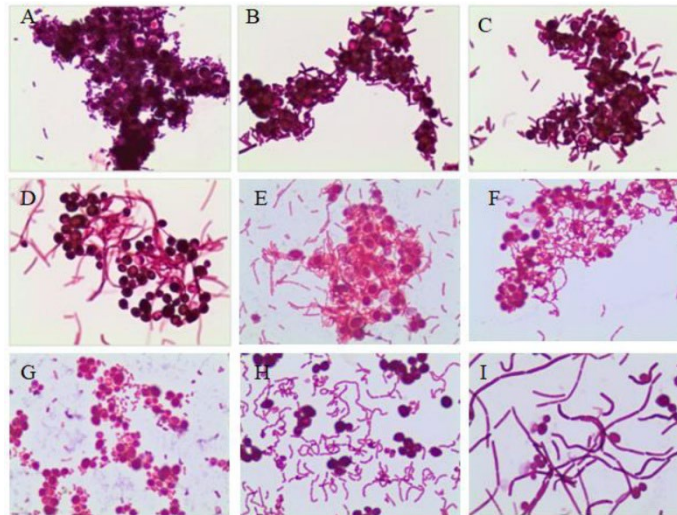


4. ábra: A *Candida albicans* (sárga) és a *Staphylococcus aureus* (zöld) interakciója polimikrobiális biofilmben (Peters és mtsai. 2010)

A transzkriptomikai elemzések kimutatták, hogy a *S. aureus* virulenciafaktorainak transzkripciója a *C. albicans* jelenlétében fokozódnak, beleértve a gamma-hemolizint, a koagulázt, az enterotoxinokat és a hemolizinek termelését (Hu és mtsai. 2021; Mace és mtsai. 2024). Mindezek mellett a *C. albicans* esetében az ergoszterol bioszintézishez, valamint a

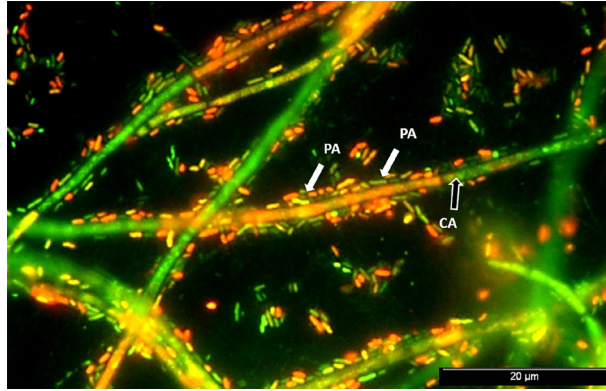
gyógyszertranszport transzmembrán útvonalaihoz kapcsolódó gének aktivitása fokozódik (Mace és mtsai. 2024). A *S. aureus*–*C. albicans* együttes tenyésztése fokozta az L-laktát-dehidrogenáz 1 aktivitást, amely védi a baktériumot a gazdaszervezet stresszválaszaival szemben. Továbbá a *C. albicans* adhezinek elősegítik a *S. aureus* terjedését a gazdaszervezetben (Peters és mtsai. 2010; Mace és mtsai. 2024).

A női genitális traktus, különösen a hüvely nyálkahártyájának normál flórája, valamint a mikroorganizmusok közötti kölcsönhatások kiemelten fontos szerepet játszanak a lokális homeosztázis fenntartásában (MacAlpine és mtsai. 2021; Yocheva és mtsai. 2024). Egészséges nők hüvelyi traktusában a *Lactobacillus* fajok alkotják a domináns mikrobiota komponenst, amelyek többféle védekező mechanizmus révén gátolják a kórokozó fajok kolonizációját, ezáltal megelőzve a bakteriális vaginózist, az aerob vaginitist vagy a vulvovaginális candidiasis kialakulását (Vazquez-Munoz és mtsai. 2021). Számos tanulmány számolt be a *Lactobacillus spp.* tagjainak *Candida* ellenes tulajdonságairól, többek között a tápanyag- és adhéziós kompetícióról, kitináz szekréciójáról, valamint a tejsavtermelésről, amely hozzájárul a savas pH fenntartásához, ezáltal csökkentve a *C. albicans* növekedését és hifaképződését, valamint gátolva a biofilm kialakulását (5. ábra) (MacAlpine és mtsai. 2021; Rodríguez-Arias és mtsai. 2022; Eichelberger és mtsai. 2023; Yocheva és mtsai. 2024). *In vitro* vizsgálatok alapján a *L. crispatus* szignifikánsan gátolja a *Candida* hifák képződését és a biofilm növekedését (Zangl és mtsai. 2019; Eichelberger és mtsai. 2023). Ezekkel a megfigyelésekkel összhangban az *L. crispatus* dominánsabb az egészséges egyének hüvelyi mikrobiotájában, míg az *L. iners* gyakrabban fordul elő vulvovaginális candidiasisban szenvedő betegeknél (Zangl et al., 2019; Eichelberger et al. 2023). A magas ösztrogénszint fokozhatja a *C. albicans* virulenciáját azáltal, hogy gombasejtfelszíni változásokat idéznek elő, amely képes gátolni a komplementrendszer működését (Rodríguez-Arias és mtsai. 2022; Eichelberger és mtsai. 2023).



5. ábra: *Lactobacillus* spp. és a *C. albicans* interakciója (Yocheva és mtsai. 2024)

Ismereteink szerint a *C. albicans* relatíve ritkán fordul elő légúti fertőzést okozó mikroorganizmusként. Ennek ellenére számos légúti klinikai mintából izolálják, amely esetekben legtöbbször bakteriális fertőzések kísérő komponenseként van jelen, beleértve a lélegeztetőgéppel összefüggő fertőzéseket, a tüdőgyulladást, valamint a *P. aeruginosa* által okozott cisztás fibrózist (Harriott és Noverr 2011; Grainha és mtsai. 2020; de Oliveira Pereira és mtsai. 2023). A *P. aeruginosa* a *C. albicans* hifaival való fizikai kapcsolat révén képes kevert biofilmek kialakítására (6. ábra). A biofilm kialakulását követően a *P. aeruginosa* által termelt virulenciafaktorok, valamint a quorum sensing molekulák (pl.: HSL) révén elpusztítja a *C. albicans* hifáit, és gátolja a gomba élesztő-hifa átalakulást (Grainha és mtsai. 2020; Ponde és mtsai. 2021). A *C. albicans* védekező mechanizmusai közé tartozik, hogy élesztő formában képes fennmaradni, ezáltal elkerülve a *P. aeruginosa* által okozott gátlóhatást (Ponde és mtsai., 2021). Emellett a gomba által termelt quorum sensing molekula, a farnesol, csökkenti a *P. aeruginosa* kinolon termelését és mozgását, amelyek kulcsfontosságú tényezők a baktérium virulenciája szempontjából (Holcombe és mtsai. 2010; Eichelberger és mtsai. 2023). A *C. albicans* anyagcseréje során képes etanolt termelni, amely módosíthatja a *P. aeruginosa* fiziológiáját, fokozva a baktérium adhézióját és biofilmképzését, ugyanakkor további etanoltermelésre is serkentheti a *C. albicans*-t (Fourie és mtsai. 2016; Grainha és mtsai. 2020). Emellett a kutatók feltételezik, hogy a vasért és az oxigénért folytatott versengés során a *P. aeruginosa* nagyobb affinitással képes megkötni ezen molekulákat, ami szintén hozzájárulhat a megfigyelt antagonista interakcióhoz (Fourie és mtsai. 2016).

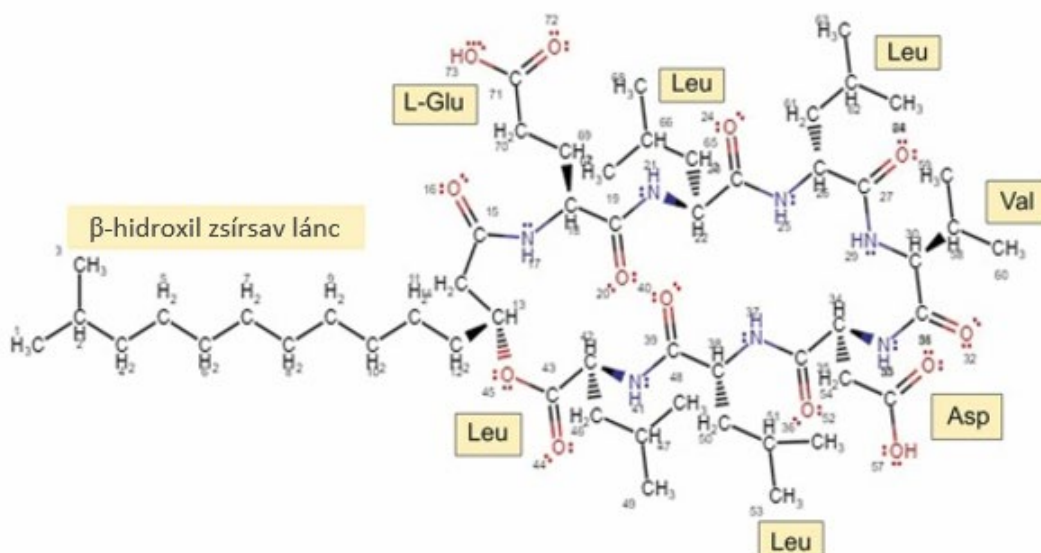


6. ábra: A *Candida albicans* (CA) és a *Pseudomonas aeruginosa* (PA) interakciója polimikrobiális biofilmben (Grainha és mtsai. 2020)

### 2.3. Surfactin

A *Bacillus subtilis* az egyik legjobban tanulmányozott Gram-pozitív, fakultatív aerob baktérium. Gyakran alkalmazzák alap kutatásokban és biotechnológiai folyamatokban, mint modellszervezetet. Számos bioaktív vegyület szintézisére képes, amelyek közül a legjelentősebbek a surfactin, fengycin és iturin nevű szekretált molekulák (Ongena és Jacques 2008; Rahman és mtsai. 2021).

A surfactin egy ciklikus lipopeptid, amelyet a nem riboszómális peptid szintetázok szintetizálnak, majd ezt követően az extracelluláris térbe jutva fejti ki hatását. A surfactin szintézisében szerepet játszó óriás bioszintetikus génklasztereket a *Bacillus* nemzetség számos képviselőjében azonosították, mint például a *B. subtilis*, *B. atrophaeus*, *B. spizizenii*, *B. amyloliquefaciens* és *B. velezensis* (Qiao és mtsai. 2024). A surfactin kémiai szerkezetét tekintve tartalmaz egy hidrofil peptid részt és egy lipofil zsírsavláncot. Peptid komponense hét aminosavból áll, amelyek egy királis központi szekvenciába rendeződnek és egy 13-15 szénatomból álló  $\beta$ -hidroxizsírsavval ciklizálva lakton szerkezetet alkotnak (7. ábra) (Tank és Pandya 2022; Alara és Alara 2024). A különböző *Bacillus* fajok által termelt surfactin homológok egyedi aminosav kombinációjukban, a zsírsavlánc hosszában és ritkábban a szerkezeti konformációjukban különböznek egymástól (Thérien és mtsai. 2020; Markelova és Chumak 2025). A surfactin a hidrofil peptid részének és a lipofil zsírsavláncnak köszönhetően amfifil tulajdonsággal rendelkezik, ami kivételes biosurfaktáns aktivitásokhoz és változatos biológiai tulajdonságokhoz vezet (Markelova és Chumak 2025). A molekula képes csökkenteni a víz felületi feszültségét, és magas hő- és só koncentrációval szembeni stabilitással rendelkezik. Emellett széles spektrumú antibakteriális, gombaellenes és vírusellenes hatással bír, továbbá gyulladásgátló, rákellenes, valamint trombolitikus és hemolitikus tulajdonságokat is tulajdonítanak neki (Johnson és mtsai. 2021; Gilliard és mtsai. 2022).

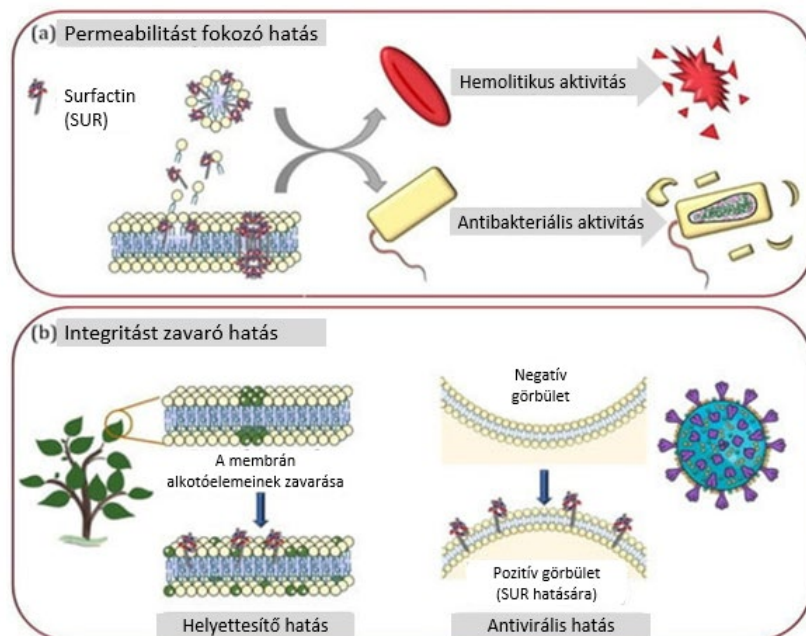


**7. ábra: A surfactin szerkezete.** A surfaktinok amfipatikus, ciklikus lipopeptidek, amelyek heptapeptidekből és  $\beta$ -hidroxil zsírsavakból épülnek fel. A peptidlánc karboxilvégződése észterkötéssel kapcsolódik a zsírsav hidroxilcsoportjához, míg a 3-hidroxi-13-metil-tetradekánsav amidkötéssel kapcsolódik a heptapeptid egység N-terminális aminoscsoportjához. A molekula tartalmaz egy királis sorrendű heptapeptidet (L-Glu–L-Leu–D-Leu–L-Val–L-Asp–D-Leu–L-Leu), amely egy hidroxil-zsírsavhoz kapcsolódik laktongyűrűn keresztül. (Tank és Pandya 2022)

A surfactin mikrobaellenes aktivitása elsősorban a baktériumok és gombák membránjainak lipidkomponenseivel, valamint a vírusok lipidburkával való kölcsönhatásból ered, amely végső soron ezen struktúrák destabilizációjához vezet. (8. ábra) (Gilliard és mtsai. 2022). A surfactin membránnal való kölcsönhatása nagyban függ a molekula koncentrációjától. Magas koncentrációban alkalmazva a surfactin molekulák stabil micellákat alkotva képesek pórusokat és csatornákat képezni a membránban. Ezek jelenléte megváltoztatja a membrán permeabilitását, melynek köszönhetően létfontosságú ionok szabadulnak ki a sejtéből és a membránon belüli és kívüli ozmotikus nyomás kiegyensúlyozatlanná válik, amely végül a mikroorganizmusok pusztulásához vezet (Markelova és Chumak 2025). A surfactin antimikrobiális hatásának más célpontjai is lehetnek a sejtekben, például RNS-hez, DNS-hez vagy fehérjékhez kötődhet, ezáltal megzavarva a mikrobiális metabolizmust és a mikroba fejlődését (Hoste és mtsai. 2024; Markelova és Chumak 2025).

A surfactin antibakteriális hatása a legtöbb vizsgálatban a membránok dezintegrációjával vagy a biofilmellenes aktivitással hozták összefüggésbe. A *Propionibacterium acnes* baktérium esetében a sejtmembrán integritásának megváltozása akkor következik be, amikor a surfactin hosszú zsírsav lánc beépül a foszfolipid kettősrétegbe, ami a folyékony foszfolipid fázis szolubilizálásához és pórusok kialakulásához vezet (8. ábra) (Markelova és Chumak 2025). Ugyanakkor a surfactin képes csökkenteni a kétfázisú rendszerek felületi feszültségét is (Rahman és mtsai. 2021). Szájüregi baktériumokkal szemben a surfactin hatékonyan gátolja a

bakteriális sejtek adhézióját és biofilmképződését, különösen a *Streptococcus spp.* tagjaival szemben. A surfactin membránba történő integrálódása megváltoztatja a bakteriális sejtfelszín hidrofóbicitását, aminek következtében a baktériumok nem képesek megtapadni a szilárd felületeken. Emellett a surfactin a biofilmet alkotó mátrixpoliszacharidok termelésének visszaszorításával, valamint a biofilm kialakulásához szükséges gének expressziójának gátlásán keresztül fejt ki biofilmellenes hatását (Yamasaki és mtsai. 2020; Johnson és mtsai. 2021). Mindezek mellett a surfactin adhéziógátló hatással is rendelkezik az abiotikus felületeken kialakuló biofilmekkel szemben. Anionos tulajdonságának köszönhetően a surfactin molekulák abszorbeálódnak a polisztirol tartalmú felületekbe és a molekulák között fellépő elektrosztatikus kölcsönhatás révén gátolja az olyan patogén fajok biofilm képződését, mint a *S. aureus* vagy az *Escherichia coli* (Meena és mtsai., 2015).



**8. ábra: A surfactinok (SUR) biológiai aktivitásának sematikus ábrája: ( a ) SUR permeabilizáló hatása, mely hemolitikus vagy antibakteriális hatással hozható összefüggésbe. ( b ) valamint detergens hatás és a pórusképződés az SUR hemolitikus és antibakteriális hatásával függ össze (Gilliard és mtsai. 2022).**

Gombák esetében megfigyelték, hogy a surfactin magas koncentrációban, a baktériumokhoz hasonlóan, pórusokat képez a gombasejtek membránjában, míg alacsony koncentrációban apoptózist indukál (8. ábra). A *Fusarium* és *Trichoderma* nemzetség tagjaiban a surfactin képes kötődni a gombasejtek mitokondriális membránjában lokalizálódó ATPázhoz, és csökkenti annak aktivitását. A csökkent ATPáz aktivitást követően citokrom C szabadul fel a mitokondriumból, amely a kaszpáz-9-cel és kaszpáz-8-cal való kölcsönhatása révén apoptózist vált ki a gombasejtekben (Johnson és mtsai. 2021; Markelova és Chumak 2025).

A lipopeptidek közül a *Bacillus spp.* által termelt surfactin esetében rendkívül erős antivirális tulajdonságot is megfigyeltek. A surfactin képes inaktiválni a burkos DNS- és RNS-vírusok széles skáláját, beleértve a hepatitis vírusokat, a humán coronavirus 229E-t, a MERS-vírust és a SARS-CoV-ot is (Hoste és mtsai. 2024). Az állattenyésztésben ismert fertőző gastroenteritis vírus és a járványos sertéshasmenés vírus esetében kimutatták, hogy a surfactin beépülése a vírusburok lipidrétegébe elősegíti annak dezorganizációját (8. ábra). A membrán destabilizációja csökkentette a vírusok gazdasejt-membránokkal való fúziójának valószínűségét, ezáltal gátolva a sejtek burkos vírusok általi fertőződését (Yuan és mtsai. 2018; Gilliard és mtsai. 2022). A SARS-CoV-2 vírus esetében figyelték meg, hogy a surfactin hatékonyan kötődhet a vírus RNS-függő RNS polimerázához (nsp12 enzim) valamint a tüskéket alkotó glikoproteinhez (S protein), amely révén gátolja a vírus replikációját és a virionok kötődését a gazdasejt receptoraihoz (Hoste és mtsai. 2024; Markelova és Chumak 2025).

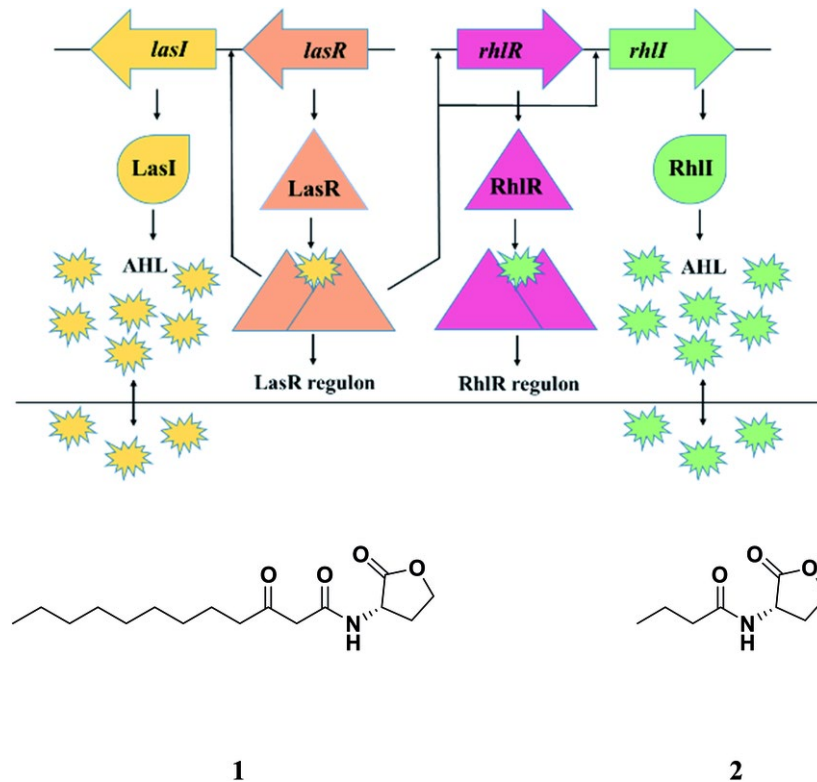
#### **2.4. Az *N*- acil-homoszerin-lakton**

A *P. aeruginosa* egy Gram-negatív opportunistá patogén baktérium, amely számos környezeti niche-ben képes fennmaradni, és súlyos fertőzéseket okozhat az immunszupresszált gazdaszervezetekben (Grainha és mtsai. 2020; Pachaiappan és mtsai. 2022). A baktérium patogenitásának, másodlagos anyagcsere-folyamatainak és biofilmképző képességének egyik központi tényezője a quorum sensing rendszere, amely többek között *N*-acil-homoszerin-laktonok (AHL-ek) szignálmolekuláin alapuló jelátvitelen nyugszik (Pachaiappan és mtsai. 2022).

A tudomány jelenlegi állása szerint a *P. aeruginosa* több, egymástól eltérő quorum sensing rendszert alkalmaz virulenciafaktorainak aktiválásához, amelyek hierarchikus módon kapcsolatban állnak egymással (Grainha és mtsai. 2020). A *P. aeruginosa* esetében ezidáig négy quorum sensing rendszert azonosítottak: a Las, az Rhl, a kinolon-alapú „*Pseudomonas* quinolone signal”, valamint a nemrégiben felfedezett 2-(2-hidroxi-fenil)-tiazol-4-karbaldehid-függő rendszer (Lin és Cheng 2019; Grainha és mtsai. 2020; Pachaiappan és mtsai. 2022). A hierarchia csúcsán a LasI/LasR rendszer helyezkedik el, amelynek specifikus szignálmolekulája a HSL (Delago és mtsai. 2021).

A *P. aeruginosa* LasI/LasR- és RhlI/RhlR-rendszerei két, kémiaiilag eltérő szerkezetű AHL molekula révén aktiválódnak. A Las-rendszer fő szignálmolekulája a HSL, míg a Rhl-rendszer az *N*-butanoyl-*L*-homoserin-lakton (C4-HSL) érzékelésére képes (9. ábra) (Smith és mtsai.

2002; Grainha és mtsai. 2020). Mindkét molekula a LuxI/LuxR-típusú rendszerekhez homológ komponenseken keresztül fejt ki hatását, ahol a LasI és RhlI enzimek felelősek az AHL-ek szintéziséért, míg a LasR és RhlR molekulák a receptorfehérjék (Pachaiappan és mtsai. 2022). Miután a LasR és RhlR megkötötte a rá specifikus szignál molekuláját, homodimerizálódik és transzkripció faktor aktivitása révén aktiválnak célgéneket (Lin és Cheng 2019).



9. ábra: AHL molekulák a *Pseudomonas aeruginosa*-ban. AHL: acil-homoserin-lakton; 1: N-3-oxo-dodekanoil-homoserin-lakton (HSL); 2: N-butanoil-L-homoserin-lakton (C4-HSL). (Shah és mtsai. 2019)

A két AHL molekula közül a legátfogóbban tanulmányozott a HSL, amely nemcsak a baktérium saját virulenciafaktorainak génexpresszióját szabályozza, hanem más mikroorganizmusok fizioiógiáját is képes modulálni (Pachaiappan és mtsai. 2022). Az utóbbi évek kutatásai rámutattak, hogy a HSL képes interakcióba lépni kommenzalista és patogén mikroorganizmusokkal egyaránt (Cendra és Torrents 2021; Delago és mtsai. 2021).

A HSL többféle hatást képes kiváltani különböző baktériumfajokban, beleértve a növekedést, a biofilmképzést, a motilitást és a virulenciafaktorok szabályozását (Pachaiappan és mtsai. 2022). Kimutatták például, hogy a *S. aureus* érzékenyen reagál a HSL jelenlétére. A molekula hatására a *S. aureus* növekedése és biofilmképző képessége csökken, továbbá gátlódik a hemolizin- és proteázzintézis, miközben az antibiotikumokkal szembeni érzékenysége nő (Qazi és mtsai. 2006). Az említett gátló hatások hatékonyságához hozzájárul a *P. aeruginosa*

azon tulajdonsága is, hogy lítikus aktivitású enzimeinek termelésével képes eliminálni az *S. aureus* sejteket. Ezen mechanizmusok összessége arra utal, hogy a *P. aeruginosa* antagonisztikus módon befolyásolja az *S. aureus* virulenciáját a gazdaszervezetben belül (Cendra és Torrents 2021; Al-Wrafiy és mtsai. 2023).

Hasonló hatásokat figyeltek meg a *C. albicans* esetében is, amelyet gyakran izolálnak *P. aeruginosa*-val együtt égési sebektől, illetve cisztás fibrózisban szenvedő betegek tüdejéből (Kahl és mtsai. 2023). A HSL gátló hatást gyakorol a *C. albicans* morfogenezisére, mégpedig a fonalas formák növekedésében szerepet játszó cAMP–PKA jelátviteli útvonal gátlásán keresztül (Al-Wrafiy és mtsai. 2023). A fonalas alak gátlása következtében a *C. albicans* virulenciája jelentősen csökken, ami arra utal, hogy a *P. aeruginosa* quorum sensing molekulái közvetlenül képesek befolyásolni más, a gazdaszervezetben jelen lévő mikroorganizmusok patogenitását (Cendra és Torrents 2021). Mindezek mellett úgy tűnik, hogy a HSL koncentrációfüggő módon képes előidézni a *C. albicans* fluconazollal szembeni rezisztenciáját (Bandara és mtsai. 2020). Ez a hatás a gomba ergoszterol bioszintézisének befolyásolásával, a multidrog-efflux pumpák aktivitásának serkentésével és az oxidatív stresszválasz csökkentésével valósul meg (Al-Wrafiy és mtsai. 2023). Szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy a *C. albicans*-hoz hasonló mechanizmusok indukálódnak az *Aspergillus fumigatus*-ban és a *Saccharomyces cerevisiae*-ben HSL jelenlétében. A HSL a sporulációban, a konídium képzésben felelős gének expressziójának modulációján keresztül gátolja a két faj biofilm képzését, ezáltal csökkentve patogenitásukat (Dixon és Hall 2015; Delago és mtsai. 2021).

Érdekes módon a HSL hatása nem korlátozódik kizárólag patogén organizmusokra. A humán bélrendszer normál flórához tartozó baktériumai közül több is érzékenyen reagál erre a szignálmolekulára (Lu és mtsai. 2017; Cendra és Torrents 2021). A *Lactobacillus* fajok például fokozott stresszválaszt mutattak a HSL jelenlétében, amely magában foglalta egyes virulenciafaktorok túltermelését, valamint az anyagcsereútvonalak fokozott aktiválását, és ennek következtében a biofilmképző képesség növekedését. Mindez arra utal, hogy ez a szignálmolekula hozzájárulhat a kommenzalista baktériumok stresszadaptációjához, és akár potenciálisan módosíthatja a gazdaszervezet mikrobiota összetételét (Valdéz és mtsai. 2005; Spangler és mtsai. 2019; Miranda és mtsai. 2022).

Az AHL molekulák fajok közötti interakciójának vizsgálata során megfigyelték, hogy egyes Gram-negatív baktériumok – például az *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Legionella spp.*, *Salmonella spp.* és *Shigella* nemzetségek tagjai – nem rendelkeznek AHL-szintetáz enzimmal, ugyanakkor jelen lehet bennük egy LuxR-családba tartozó receptor, az úgynevezett SdiA

(Kimura és mtsai. 2009; Lu és mtsai. 2017; Coquant és mtsai. 2020). Ez a receptor képes más mikroorganizmusok által termelt autoinduktor molekulák megkötésére. Az SdiA-val közvetített jelátviteli mechanizmus révén a HSL hatással van ezen patogének növekedésére és biofilmképző képességére, továbbá gátolja a fajok közötti géntranszfert is (Kimura és mtsai. 2009; Lu és mtsai. 2017).

Ezen eredmények klinikai szempontból is jelentősek, mivel a polimikrobiális fertőzések során a *P. aeruginosa* quorum sensing rendszere közvetett módon képes más mikroorganizmusok fertőzőképességét módosítani, ezáltal befolyásolva a betegség lefolyását és kimenetelét (Peters és mtsai. 2012; Cendra és Torrents 2021). Ennek figyelembevétele új terápiás megközelítéseket kínálhat, például olyan kombinált kezelési stratégiák kidolgozását, amelyek nemcsak a célzott patogén mikroorganizmust támadják, hanem képesek befolyásolni a quorum sensing útvonalakon keresztül zajló mikrobák közötti interakciókat is.

### 3. Célkitűzés

A szakirodalmi adatok alapján elmondható, hogy az egyes baktériumok által termelt quorum sensing molekulák, illetve szekunder metabolitok antifungális tulajdonsággal is rendelkezhetnek, ezáltal képesek gátolni a környezetükben lévő gombasejtek növekedését és ezzel együtt ezen sejtek életképességét.

Ezeket a szempontokat figyelembe véve kísérletes munkánk célja volt, hogy feltárjuk, a különböző baktériumok által termelt quorum sensing molekulák milyen mértékben képesek gátolni a *C. albicans* és *C. auris* által okozott fertőzések kialakulását, valamint meghatározzuk antifungális hatásuk lehetséges mechanizmusait. Kutatásunk első részében a *C. albicans* esetében vizsgáltuk a potenciálisan probiotikumként használható *B. subtilis* által termelt szekunder metabolit, a surfactin hatását a gomba növekedésére, morfológiájára és virulenciájára. A vizsgálatok második részében a *C. auris* esetében elemeztük a *P. aeruginosa* által termelt HSL molekula gátló hatását, majd összehasonlítottuk az így kapott eredményeket a *C. albicans* esetében tapasztaltakkal.

## 4. Anyagok és módszerek

### 4.1. A kísérletekben használt izolátumok és tenyésztési körülmények

A kísérletekhez a dél-ázsiai (indiai) kládba tartozó *C. auris* (NCPF 8973) izolátumot és a *C. albicans* (SC5314) referencia törzset használtuk. A törzsgyűjteményünkben található *C. auris* izolátumok az Egyesült Királyság Nemzeti Mikológiai Referencia Laboratóriumából származnak, valamint az izolátumok kládszintű besorolását Andrew M. Borman és munkatársai végezték a 28S rRNS és/vagy ITS1 régiókra irányuló szekvenálási adatok alapján (Borman és mtsai. 2017). Mindkét gombatörzset Sabouraud dextróz agaron tenyésztettük 37 °C-on (a táptalaj összetétele: pepton 1%, dextróz 4%, agar 1,5%, klóramfenikol 0,4%, pH 5,6 ± 0,2; Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

### 4.2. A *Candida* sejtek növekedésének vizsgálata különböző kezelések hatására

A kísérletek során 128 mg/l végkoncentrációjú surfactint (Merck, Budapest, Magyarország) alkalmaztunk, amely megfelel a különböző *B. subtilis* törzsek által termelt fiziológiás mennyiségnek (Al-Ajlani és mtsai. 2007). A HSL-t (Merck, Budapest, Magyarország) 50–200 µM koncentrációtartományban vizsgáltuk, azaz mind szubfiziológiás (50–100 µM) mind pedig fiziológiás (200 µM) koncentrációkon, az *in vitro*, és az *in vivo* kísérletek esetében (Charlton és mtsai. 2000). Az vizsgált koncentrációkat a gyártó által előírt oldószerekben készítettük el: a surfactint etanolban, a HSL-t dimetil-szulfoxidban (DMSO; VWR, Debrecen, Magyarország) oldottuk fel. A végső oldószerkoncentráció ≤1% (v/v) maradt a vizsgált metabolit koncentrációkban. Ezzel biztosítottuk, hogy a kísérletek során kimutatott gátló hatás kizárólag a surfactin és a HSL valódi aktivitásának legyen tulajdonítható.

A növekedési vizsgálatok során a *C. albicans* és a *C. auris* előtenyésztett kultúrákat 5 ml YPD folyékony táptalajban (Yeast Peptone Dextrose; Merck, Budapest, Magyarország) tenyésztettük 37 °C-on egy éjszakán át. A tenyészeteket ezután 0,1 optikai sűrűsége (OD<sub>640</sub>) hígítottuk, majd 20 ml-es végtérfogatban 100 ml-es Erlenmeyer-lombikokban, 37 °C-on, 2,3 Hz rázási sebességgel inkubáltuk. Négyórás inkubációt követően a tenyészetekhez surfactint pipettáztunk 128 mg/l végkoncentrációban. A HSL alapú kísérleteknél 100, illetve 200 µM végkoncentrációban vizsgáltuk a quorum sensing molekula által kifejtett hatást. A mikrobiális növekedést a tenyészetek optikai sűrűségének (OD<sub>640</sub>), valamint szárazsejttömeg (DCM) időbeli változásával követtük nyomon (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020).

Az intracelluláris fém tartalom meghatározásához, valamint a transzkriptomikai vizsgálatokhoz a tenyészeteket 4 órás surfactin- és HSL kezelést követően elemeztük.

#### **4.3. A *Candida albicans* dimorfizmusának vizsgálata surfactin-kezelés hatására**

A növekedési vizsgálatokkal párhuzamosan megvizsgáltuk a surfactin hatását a *C. albicans* morfológiájára. A gombasejteket RPMI-1640 folyékony tápközegben (Roswell Park Memorial Institute 1640 medium; Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) tenyésztettük 8 rekeszes Permanox tárgylemezek felületén, 37 °C-on (Lab-Tek® Chamber Slide™ System; VWR, Debrecen, Magyarország) (Ceresa és mtsai. 2016). A surfactinnal kezelt tenyészeteket 4, 5, 6 és 8 órás inkubációs végpontokra osztottuk. A kezelést a 0. időpontban, 128 mg/l végkoncentrációval végeztük. Az inkubáció befejeztével a kamrákat steril fiziológiás sóoldattal mostuk, a sejtekre 10 µl immerziós olajat cseppentettünk, és fáziskontraszt mikroszkóp segítségével (Zeiss Axioskop 2 MOT, Zeiss AxioCam HRc kamerával) vizsgáltuk a morfológiai változásokat. A képeket a Zeiss Axiovision 4.8.2 szoftverrel rögzítettük (Jakab és mtsai. 2021).

#### **4.4. *Candida* sejtek kezdeti adhéziójának és korai biofilmképző képességének vizsgálata HSL kezelést követően**

A szeszilis *Candida* sejtek metabolikus aktivitásának meghatározásához a gomba izolátumokat RPMI-1640 folyékony tápközegben (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) tenyésztettük 96 lyukú steril mikrotiterlemezekben (TPP, Trasadingen, Svájc). A *C. albicans* és *C. auris* szuszpenziókat  $1 \times 10^6$  CFU/ml koncentrációra állítottuk be, majd 100 µl-nyi mintát adagoltunk minden lyukba. A lemezeket 37 °C-on inkubáltuk, különböző időpontokig (2, 4, 6 és 8 óra). A kezelést a nulladik időpontban végeztük, illetve 100 és 200 µM HSL koncentrációk alkalmazásával. Az egyes inkubációs végpontokat követően a tenyészeteket steril fiziológiás sóoldattal mostuk, majd a tapadó sejtek metabolikus aktivitását [2,3-bisz(2-metoxi-4-nitro-5-szulfofenil)-2H-tetrazólium-5-karboxanilid] assay (XTT assay) segítségével határoztuk meg (Georgiou és mtsai. 1992; Hawser 1996). A méréseket 492 nm hullámhosszon, Multiskan Sky Microplate spektrofotométerrel (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) végeztük. A metabolikus aktivitás százalékos változását a 492 nm-en mért abszorbanciaértékek alapján számítottuk ki:  $100\% \times (A_{\text{kultur}} - A_{\text{háttér}}) / (A_{\text{gyógyszermentes kultúra}} - A_{\text{háttér}})$ , ahol „A” a mért abszorbancia értéket jelöli. A vizsgálatokat három, egymástól független ismétlésben végeztük el, és minden időpontra meghatároztuk az átlag  $\pm$  szórás értékét.

A metabolikus aktivitáson alapuló vizsgálatokat széles látómezőjű fluoreszcens mikroszkópos megfigyelésekkel egészítettük ki. A *C. albicans* és *C. auris* adhézióját 8 rekeszes Permanox tárgylemezeken felületén, statikus körülmények között, 37 °C-on, 24 órás inkubációval vizsgáltuk (Lab-Tek® Chamber Slide™ System; VWR, Debrecen, Magyarország) (Papp és mtsai. 2021). A HSL-t a tenyészetekhez a nulladik időpontban adtuk hozzá (100 és 200 µM végkoncentrációban), és a mintákat 2, 4, 6 és 8 órás inkubálás után értékeltük. Az inkubáció végén a kamrákat steril fiziológiás sóoldattal mostuk, majd a sejteket 20 µl, 3 mg/ml koncentrációjú Calcofluor White festékkel jelöltük meg (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) (Papp és mtsai. 2021; Baniya 2022). A festék specifikusan kötődik a gombasejtfalban található kitinhez (Lynch és Gibson 1987). A festést követően a mintákat további 30 percig inkubáltuk 37 °C-on, majd 10 µl immerziós olajat helyeztünk a tárgylemezre. A morfológiai változásokat Zeiss Axioskop 2 MOT fluoreszcens mikroszkóppal, Zeiss AxioCam HRC kamerával dokumentáltuk, a képeket a Zeiss AxioVision 4.8.2 szoftverrel készítettük.

#### **4.5. A *Candida* sejtek intracelluláris fémtartalmának meghatározása surfactin- illetve HSL kezelést követően**

A gombasejtek tenyésztését, valamint a surfactin- és HSL kezeléseket a korábban ismertetett protokollok szerint végeztük. A kezelést követő 4 órában a tenyészetekből centrifugálással (5 perc, 4000 g, 4 °C) gyűjtöttük össze a *Candida* sejteket. Az így összegyűjtött sejteket liofilizáltuk, majd a liofilizált biomassza intracelluláris fémtartalmát – vas (Fe), cink (Zn), réz (Cu) és mangán (Mn) – induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriával (ICP-OES; 5110 Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) határoztuk meg (Jakab és mtsai. 2021; 2024). A mérésekhez a liofilizált mintákat analitikai mérlegen (Precisa ES 225SM-DR) pontosan kimértük, majd atmoszférikus nedves emésztést végeztünk 3 ml 65%-os (m/m) salétromsav (HNO<sub>3</sub>; Merck, Budapest, Magyarország) és 1 ml 30%-os (m/m) hidrogén-peroxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Merck, Budapest, Magyarország) elegyének felhasználásával (Jakab és mtsai. 2021; 2024). Az emésztett mintákat veszteségmentesen műanyag centrifugacsövekbe vittük át, majd 0,1 M, ultratiszta vízzel készített HNO<sub>3</sub> oldattal 12 ml végső térfogatra hígítottuk (Synergy UV; Merck, Budapest, Magyarország). A feldolgozott mintákat az ICP-OES mérésig szobahőmérsékleten tároltuk. Az intracelluláris fémtartalmat DCM-egységekben (mg/kg száraz sejt tömeg, Dry Cell Mass) adtuk meg, három párhuzamos mérés alapján, az eredményeket átlag ± szórás formában közölve (Jakab és mtsai. 2021; 2024).

#### 4.6. A HSL hatása a *Candida* fajok virulenciájára *in vivo* körülmények között

Az *in vivo* kísérletek során BALB/c immunszuppresszált nőstény egereket (21–23 g; Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA) használtunk a HSL expozíció *C. auris* virulenciájára gyakorolt hatásának vizsgálatához, a *C. albicans*-szal kapott eredményekkel összehasonlítva. Az állatokat a „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” előírásainak megfelelően tartottuk, és a kísérleteket a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság jóváhagyásával végeztük (engedélyszám: 12/2014 DEMÁB és 8/2024 DEMÁB).

A permanens immunosuppressziót intraperitoneális ciklofoszfamid adagolással értük el: a fertőzést megelőző 4. napon 150 mg/kg, közvetlenül a fertőzést megelőző napon 100 mg/kg, majd a fertőzést követő 2. és 5. napon ismét 100–100 mg/kg dózisban adtuk be a ciklofoszfamid oldatot (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020). A fertőzést intravénásan, a laterális farokvénán keresztül végeztük, *C. auris* esetében  $8 \times 10^6$  CFU/egér, *C. albicans* esetében  $2 \times 10^4$  CFU/egér dózis alkalmazásával (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020). A HSL kezeléseket (50, 100 és 200  $\mu$ M HSL 0,5 ml fiziológiás sóoldatban) 24 órával az oltást követően kezdtük meg, és 5 egymást követő napon intraperitoneálisan adtuk be a kb. 0,35, 0,70 és 1,40 mg/ttkg-nak megfelelő dózisokat. A kontrollcsoport steril fiziológiás sóoldatot kapott. Noha a HSL nagy koncentrációban sejtvonal-specifikus apoptózist válthat ki, az általunk alkalmazott dózisok mellett toxikus hatás nem volt megfigyelhető. A fertőzést követő 6. napon az egereket cervikális diszlokációval termináltuk. A boncolás során a veséket eltávolítottuk, lemértük, majd aseptikus körülmények között homogenizáltuk. A homogenizátumokból tízszeres hígítási sorozatot készítettünk, és minden hígításból 100  $\mu$ l-t Sabouraud dextróz szilárd táptalajokra (VWR, Debrecen, Magyarország) szélesztettünk. A lemezeket 48 órán át inkubáltuk 37 °C-on (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020). Az inkubáció után megszámloltuk a kinőtt gombatelepeket, és ezek alapján határoztuk meg a vesékben található életképes gombasejtek mennyiségét. A módszer kimutatási határa 100 CFU/g szövet volt.

Mind a kezelt, mind a kezeletlen egerek veséit szövettani feldolgozásra küldtük a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kenézy Gyula Campusának Patológiai Osztályára. A formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövetmintákból 4  $\mu$ m vastag metszeteket készítettek, majd Hematoxilin-Eozin festést és Perjódsav–Schiff (PAS) festést alkalmaztak a gombasejtek kimutatására (Pupim és mtsai. 2017; Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020).

#### 4.7. RNS-izolálás

A növekedési vizsgálatokban leírt módon a tenyészetekből 4 órás surfactin- illetve HSL kezelést követően, mintánkként 20 ml tenyészetből centrifugálással (5 perc, 4000 g, 4 °C) gyűjtöttük össze a *Candida* sejteket. A sejteket háromszor mostuk 4 °C-os steril fiziológiás sóoldattal, majd a további feldolgozásig –70 °C-on tároltuk. A teljes RNS-t liofilizált sejtekből izoláltuk (CHRIST Alpha 1–2 LDplus liofilizátor; Osterode, Németország) a Chomczynski által leírt módszer alapján (Chomczynski 1993), az Eukaryotic Total RNA Nano Kit gyártói protokollját követve.

Az RNS-minták minőségét és mennyiségét a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Genomikai Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratóriumában ellenőrizték NanoDrop ND-1000 spektrofotométerrel (Thermo Scientific, USA) és Agilent 2100 BioAnalyzer készüléssel (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

#### 4.8. Újgenerációs RNS-szekvenálás (RNS-seq)

A cDNS-könyvtárak előkészítését, az RNS-minták szekvenálását és az adatelemzést a Debreceni Egyetem Orvostudományi Karának Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetében, a Genomikai Medicina és Bioinformatikai Központban végeztük a Jakab és munkatársai által leírt eljárás alapján (Jakab és mtsai. 2024).

A könyvtárakat 0,25 µg jó minőségű teljes RNS felhasználásával készítettük el az NEBNext RNA Sample Preparation Kit (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) segítségével. A szekvenálás Illumina NextSeq 500 készüléssel (Illumina, San Diego, CA, USA) történt, 75 bp hosszúságú read-ek segítségével. A *C. albicans* minták esetében 22,5–31,4 millió, a *C. auris* mintáknál 18,6–23,1 millió leolvasást rögzítettünk. A nyers szekvenciaadatok minőségét a FastQC szoftverrel ellenőriztük (Andrews 2010).

Az illesztéseket a HISAT2 v2.1 és SAMtools programok segítségével végeztük a *C. albicans* SC5314 (GCF\_000182965.3) és *C. auris* B8441 (GCA\_002759435.2) referencia-genomokhoz (NCBI). Az illesztési arány minden mintánál  $\geq 93\%$  volt. Az adatok feldolgozását és normalizálását a StrandNGS 4.0 szoftverben végeztük. A normalizált transzkripciós értékek meghatározásához a DESeq2 algoritmust alkalmaztuk. A különböző mértékben expresszáldó géneket (DEG-eket) t-próbával, Benjamini–Hochberg-féle FDR korrekcióval azonosítottuk. Szignifikánsnak azokat a géneket tekintettük, amelyek esetében  $p < 0,05$  és a fold change (FC)  $> 1,5$  vagy  $< -1,5$  értéket mutatott. A transzkriptomok főkomponens-analízisét (Principal Component Analysis, PCA) szintén a StrandNGS 4.0 programmal készítettük el.

Az RNS-szekvenálási adataink a Gene Expression Omnibus adatbázisban megtalálhatóak (GEO; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). A surfactin kezelés során kapott eredményeink a GEO sorozat GSE199383, míg a HSL kezeléshez kapcsolódó eredményeink a GSE271513 hozzáférési szám alatt elérhetőek el.

#### **4.9. Génkészlet dúsulási elemzés (GSE)**

A felül- és alulszabályozott génekhez kapcsolódó biológiai folyamatokat funkcionális génkészlet dúsulási elemzéssel (Gene Set Enrichment, GSE) vizsgáltuk a Candida Genome Database Gene Ontology Term Finder (<http://www.candidagenome.org>) és a FungiDB (<https://fungidb.org>) adatbázisok felhasználásával. A GO (Gene Ontology) (Harris és mtsai. 2004), FunCat (Functional Catalogue) (Ruepp és mtsai. 2004) és KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (Kanehisa és Goto 2000) kategóriákat a FungiFun2 v2.2.8 szoftver segítségével elemeztük (Priebe és mtsai. 2015). Csak azokat az eredményeket vettük figyelembe, ahol a korrigált  $p$  érték kisebb volt, mint 0,05.

#### **4.10. Kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-qPCR)**

A surfactin- és HSL kezelés által kiváltott transzkripció változások megerősítésére RT-qPCR-analízist végeztünk. A vizsgálatokat a Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) segítségével, a gyártó előírásai szerint hajtottuk végre. Minden reakció 500 ng DNáz-kezelt (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) teljes RNS-t, valamint 0,4  $\mu\text{M}$  génspecifikus oligonukleotid primerpárokat tartalmazott (az 1. és 2. melléklet). A reakcióelegy összetétele a következő volt: 10  $\mu\text{l}$  reakciós mix, 1  $\mu\text{l}$  enzimmix, 0,8  $\mu\text{l}$  10  $\mu\text{M}$  „Forward” és 0,8  $\mu\text{l}$  10  $\mu\text{M}$  „Reverse” primer, 5  $\mu\text{l}$  templát RNS és 2,4  $\mu\text{l}$  RNáz-mentes vízzel egészítettük ki a 20  $\mu\text{l}$  végső térfogat eléréséhez. Minden mintát három, egymástól független ismétlésben vizsgáltunk. A primerek tervezését az Oligo Explorer (v1.1) és Oligo Analyzer (v1.0.2) szoftverekkel végeztük.

A transzkripció szinteket Light Cycler 480 II valós idejű PCR készülékkel (Roche, Bazel, Svájc) határoztuk meg. A relatív transzkripció értékeit a  $\Delta\Delta\text{Ct}$  módszerrel számítottuk:  $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}_{\text{kezelt minta}} - \Delta\text{Ct}_{\text{kezeletlen minta}}$ , ahol a  $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{vizsgált gén}} - \text{Ct}_{\text{referencia gén}}$ , ahol a Ct érték a PCR ciklus azon pontját jelöli, amikor a fluoreszcencia átlépi a detekciós küszöböt. A  $\Delta\Delta\text{Ct}$  növekedése a vizsgált gén relatív transzkripciójának emelkedését jelzi a kezeletlen kontrollhoz képest. Endogén kontrollként *C. albicans* esetében a C2\_02740C (*HPT1*) és C1\_13700W (*ACT1*), míg *C. auris* esetében a B9J08\_000486 (*ACT1*) géneket használtuk. A vizsgált gének

listáját az Mellékletek pontban szereplő táblázatok tartalmazzák, külön a surfactin- (1. melléklet és 3. melléklet) és külön a HSL (2. melléklet és 4. melléklet) kezelésekhez rendelt.

#### **4.11. Statisztikai elemzés**

A növekedési kísérleteket és az intracelluláris fémtartalom-meghatározásokat három ismétlésben végeztük; az eredményeket átlag  $\pm$  szórás formában közöltük. A kezelt és kezeletlen minták közötti különbségek statisztikai összehasonlítását párosított Student-féle t-próbával végeztük (GraphPad Prism 10.0). A különbséget  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak. Az *in vivo* kísérletek esetében a veseszövet gombaterhelését Kruskal–Wallis-teszttel és Dunn-féle utóteszttel értékeltük, szintén  $p < 0,05$  szignifikanciaszinttel.

A géndúsulási vizsgálatok statisztikai elemzéséhez Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk az R programnyelv (v4.1.1) és a „stats” csomag (v3.5.3) segítségével. A kiértékelés során a  $\pm 1,5$ -nél nagyobb „fold change” értéket mutató,  $p < 0,05$  szignifikanciaszintű géneket tekintettük relevánsnak. A grafikus megjelenítéseket GraphPad Prism 10.0 szoftverrel készítettük.

## 5. Nem önállóan végzett munkák

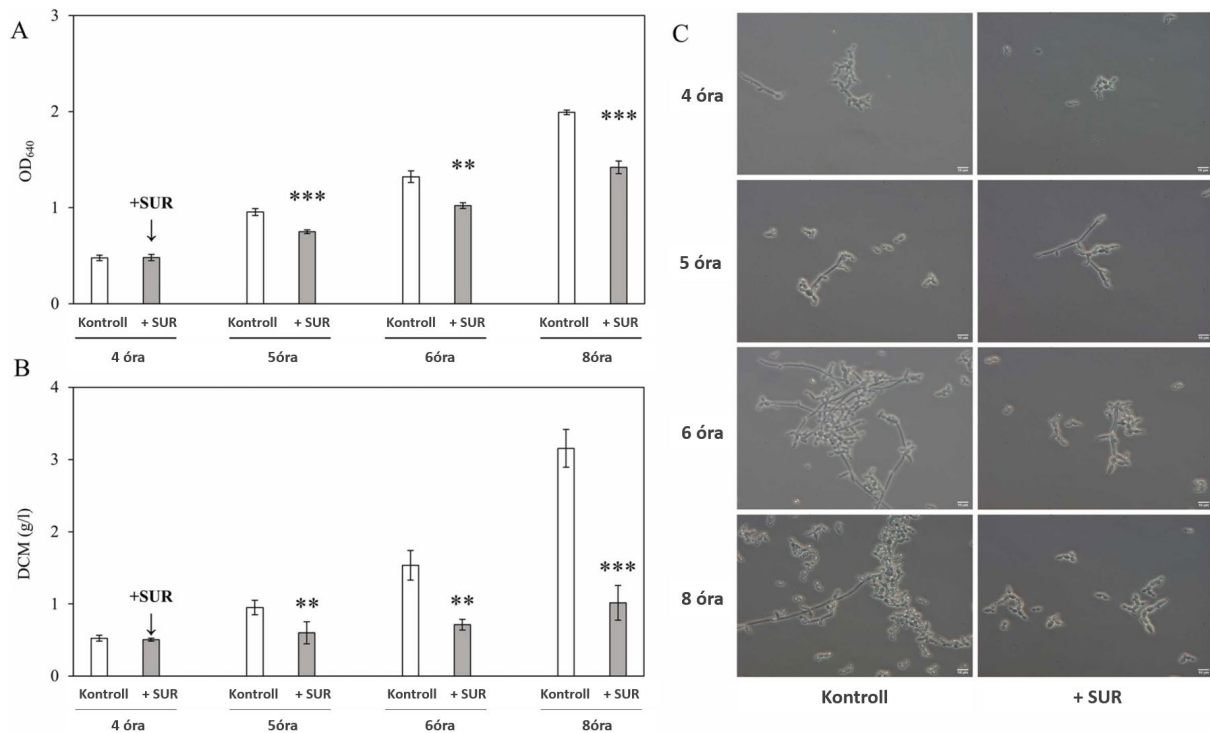
- A surfactinnal kezelt gombasejtek intracelluláris fém tartalmának a meghatározását ICP-OES technikával végeztük Ragyák Ágotával és Sajtos Zsófiával közösen.
- A HSL kezelést követően a *C. albicans* és a *C. auris* sejteken az ICP-OES méréseket közösen végeztük Ragyák Ágotával.
- Az *in vivo* kísérleteinknél bemutatott hisztopatológiai vizsgálatokat Forgács Lajossal közösen végeztük.

## 6. Eredmények

### 6.1. A surfactin hatása a *Candida albicans* növekedésére és morfológiájára

Kísérletes munkánk első lépésében vizsgáltuk a 128 mg/l-es surfactin kezelés hatását a *C. albicans* növekedésére különböző expozíciós időkben. A gombatenyészeteket 4 órás előtenyésztést követően kezeltük meg surfactinnal, majd ezt követően 1, 2 és 4 órás expozíciós időt követően határoztuk meg a tenyészetek növekedését az abszorbancia értékük és a DCM változásán keresztül. Az eredmények kiértékelése során azt tapasztaltuk, hogy a surfactin kezelés már 1 órás inkubációt követően képes volt gátolni a gombasejtek növekedését, melyet mind az abszorbancia (kontroll:  $0,96 \pm 0,04$ , kezelt:  $0,75 \pm 0,02$  OD<sub>640</sub>-nél) (10A ábra), mind a DCM eredmények (kontroll:  $0,95 \pm 0,1$  g/l, kezelt:  $0,6 \pm 0,15$  g/l,  $p < 0,01$ ) (10B ábra) egyaránt alátámasztanak. Továbbá, ez a szignifikáns gátló hatás az általunk vizsgált későbbi időpontokban is még kimutatható volt (6 óra inkubáció; kontroll:  $1,5 \pm 0,2$  g/l, kezelt:  $0,7 \pm 0,1$  g/l DCM, és 8 óra inkubáció; kontroll:  $3,2 \pm 0,3$  g/l és kezelt:  $1,0 \pm 0,2$  g/l DCM) ( $p < 0,01$ – $0,001$ ).

A morfológia vizsgálatok során a fonalas morfológiát mutató struktúrák, vagyis a hifák és pszeudohifák típusa és aránya szignifikánsan különbözött az élesztőformákhoz képest, mind a kezelt mind a kezeletlen tenyészetek esetében. A különböző morfológiát mutató gombasejteket statisztikai/kvantitatív szempontból vizsgálva, azt tapasztaltuk, hogy a 4 órás kezelést követően a hifák (8 órás inkubációt követően a kontroll:  $14,33\% \pm 1,53\%$ , a kezelt:  $10,33\% \pm 2,08\%$ ;  $p < 0,05$ ) és a pszeudohifák aránya szignifikánsan alacsonyabb volt a surfactin-nal kezelt tenyészetekben a kezeletlen kontroll tenyészetekhez viszonyítva (kontroll:  $29,66\% \pm 3,06\%$ , kezelt:  $22,67\% \pm 3,05\%$ ;  $p < 0,05$ ) (10C ábra).



**10. ábra: A surfactin hatása a *Candida albicans* növekedésére és morfológiájára.** A *C. albicans* növekedésében bekövetkező változásokat az abszorbancia (OD<sub>640</sub>) (A) és a száraz sejtömegg (DCM) (B) mérésével vizsgáltuk. Az adatok három független kísérletről számított átlagértékeket és szórást (SD) jelölnek, ahol a csillagok a kontroll- és a surfactinnal kezelt tenyészetek közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzik (átlag ± SD; \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ). Tipikus morfológiai formák figyelhetők meg a kezeletlen és a 125 mg/l surfactin-nal kezelt (SUR) *C. albicans* tenyészetekben 4, 5, 6 és 8 óra elteltével (C). 4 órás inkubációt követően kezeltük meg a tenyészeteket 125 mg/l surfactinnal (SUR).

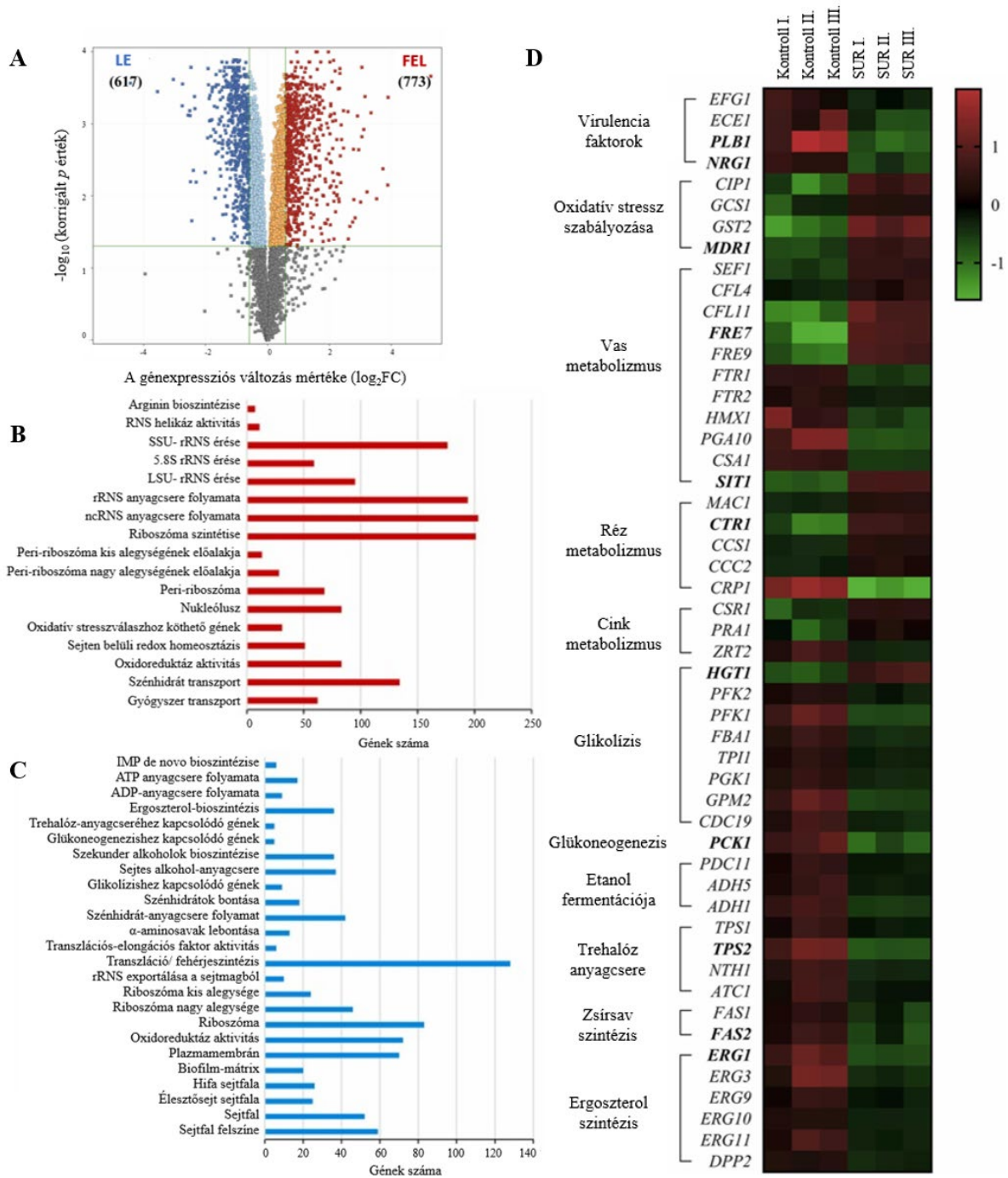
## 6.2. A *Candida albicans*-ban indukálódó transzkripciós változások surfactin kezelést követően

Az RNS szevenálással nyert adatok elemzése kimutatta, hogy a surfactin jelentős mértékben befolyásolja a *C. albicans* gének transzkripcióját, ami jelentős változásokat indukál a teljes transzkriptomban is. A surfactin-nal kezelt *C. albicans* sejtek teljes transzkripciós profiljának elemzése során 1389 gén transzkripciója változott meg szignifikánsan a kezeletlen tenyészetekhez viszonyítva. Ezen gének közül 773 szignifikánsan felül- és 617 szignifikánsan alul szabályozódott a surfactinnal kezelt mintákban a kezeletlen kontrollokhoz képest (11A–C ábra).

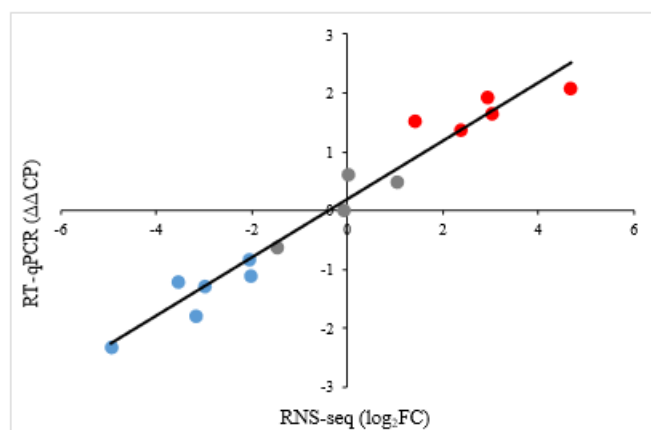
A gombasejtekben a surfactin kezelés hatására indukálódó különböző élettani folyamatok mögött húzódo molekuláris szintű mechanizmusok megismerése érdekében a géneket funkciójuk alapján csoportokba rendeztük. A surfactin kezelés hatására a legnagyobb változás a transzmembrán transzportban részt vevő gének transzkripciójában volt megfigyelhető. A fokozott transzkripciót mutató gének közül multidrog transzportereket (pl.: *MDR1* és *FLU1*),

valamint a szénhidrát transzportban szerepet játszó géneket (*HGT1*, *HGT10*, *HGT14*, *HGT18*, *HXT5*, *NAG3*, *SFC1*, *GAL102* stb.) azonosítottunk (11A–C). Ugyanakkor a surfactin befolyásolta a fehérjék szintézisében szerepet játszó gének transzkripcióját is. A kezelés hatására szignifikánsan megnőtt az RNS- anyagcseréhez (220 gén) valamint a riboszóma-biogenezishez (201 gén) köthető gének transzkripció mintázata. Mindemellett az oxidatív stresszhez köthető folyamatokban szerepet játszó gének transzkripció mintázata is szignifikáns növekedést mutatott, mint például a glutation anyagcseréhez köthető gének esetében (*GTT11*, *GTT12*, *GTT13*, *GCSI*, *GST2*, *C5\_01560C* és *TTR1*) vagy az intracelluláris fémionok közül a vas, a réz és a cink ionok sejten belüli homeosztázisában szerepet játszó gének esetében. A vas homeosztázisban résztvevő gének közül elsősorban a vas reduktázokat kódoló gének transzkripciója fokozódott (*CFL4*, *CFL11*, *CR\_07300W*, *C7\_00430W*, *FRE7* és *FRE9*), továbbá a réz oxidázok (*FET99* és *CCC2*), a sziderofór transzport (*SIT1*) és a SEF1 transzkripció faktor kódoló gének transzkripciója is megnövekedett. A réz intracelluláris szabályozásában résztvevő gének esetében elsősorban a *MAC1* transzkripció faktor, különböző chaperonok és réztranszporterek (*CCSI*, *CTR1* és *CCC2*) transzkripciója felülszabályozódott, de a cink anyagcserével kapcsolatos gének (*CSRI* és *PRA1* – transzkripció faktor és sejt felszíni fehérje) esetében is hasonlóan magas transzkripció mintázat volt megfigyelhető a surfactin kezelést követően a kezeltlen tenyészetekhez viszonyítva.

Ugyanakkor az említett fémionok vonatkozásában csökkent transzkripciót mutattunk ki a ferri-permeázok (*FTR1* és *FTR2*), a hemoglobin hasznosításához kapcsolódó gének (*HMX1*, *PGA10* és *CSAI*), az *AFT2* transzkripció faktor kódoló gén, valamint a vakuoláris vas (*SMF3*), réz (*CRP1*) és cink (*ZRT1*) transzporterek esetében. A csökkent felszíni adhéziónal összefüggő, a biofilm képzéshez kapcsolódó gének transzkripció mintázata szignifikáns változást mutatott a surfactin kezelés hatására. Az alulszabályozott géncsoporton belül kilenc gént azonosítottunk, melyek a biofilm adhéziójában (*EAPI* és *PGAI*), a biofilm érésében (*EFG1*, *ROB1*, *CPH2*, *IFD6*, *GCA1* és *ADH5*) és a biofilm diszperziójában (*NRG1*) vesznek részt (8A–C ábra). Az rRNS exporttal kapcsolatos gének (*RPS3*, *RPS5*, *RPS10*, *RPS15*, *RPS18*, *RPS19A*, *RPS21*, *RPS26A*, *RPS28B* és *YST1*) és a transláció (128 gén; pl. *RPS21*, *RPS42*, *RPL10*, *COII*, *TEF2*, *MIR1*, *FGR41*, *SAM2*, *DPP2*, *HHF1*) jelentősen alulszabályozottak voltak, melyek hozzájárulhatnak a gombasejtek csökkent metabolizmusához. Az RNS-seq és RT-qPCR adatok az elemzett 15 gén esetében erős korrelációt mutattak (Pearson-féle korrelációs együttható: 0,95) (12. ábra).



**11. ábra: A surfactin kezelés által kiváltott transzkripciós változások a *C. albicans*-ban.** A felülszabályozott (piros) és alulszabályozott (kék) gének közül azokat tekintettük differenciáltnan expresszálódó géneknek (korrigált  $p$  érték  $< 0,05$ ), amelyek expresszója több mint 1,5-szeres növekedést vagy csökkenést mutatott a kezeltlen tenyészetekhez viszonyítva (surfactin kezelt kontra kezeltlen minták). **A:** A gén-dúsulási elemzéseket összefoglaló ábra, ahol a felülszabályozott (piros „FEL”) és alulszabályozott (kék „LE”) gének láthatók, illetve az alattuk félkövérrel szereplő számok mutatják, a szignifikánsan expresszálódott gének számát. **B-C:** A surfactin kezelés követően *C. albicans*-ban felülszabályozott (B) és az alulszabályozott (C) géncsoportok dúsulási vizsgálat eredménye látható, az egyes csoportokhoz tartozó gének számával. **D:** A hőtérkép a reprezentatív gének transzkripciós profilját mutatja be a színskála alapján, amely a transzkripció változásait jelzi. A félkövérrel szedett gén nevek jelölik azokat a géneket, amelyeket RT-qPCR-rel való elemzésre választottunk ki (1. melléklet).



**12. ábra: RNS-seq és RT-qPCR eredményeinek összehasonlítása.** Az RNS-seq adatok FC (fold change = relatív változás) értékeként kerültek bemutatásra. A relatív transzkripció szinteket a következő képlet szerint számoltuk ki:  $\Delta\Delta CP = \Delta CP_{\text{kontroll}} - \Delta CP_{\text{kezelt}}$ , ahol:  $\Delta CP_{\text{kezelt}} = CP_{\text{vizsgált gén}} - CP_{\text{preferencia gén}}$  (surfactinnal kezelt tenyészetből mérve),  $\Delta CP_{\text{kontroll}} = CP_{\text{vizsgált gén}} - CP_{\text{preferencia gén}}$  (kontroll mintából mérve). A CP értékek a RT-qPCR során a kereszteszési ciklusszámot jelölik. Referenciagénként a *HPT1* gént alkalmaztuk. A  $\Delta\Delta CP$  értékeket, amelyek szignifikánsan eltértek nullától ( $p < 0,05$ , *Student-féle t-próba*,  $n = 3$ ), és ezáltal felül- vagy alulszabályozott génekre utaltak, piros és kék színnel jelöltük. A két módszer során kapott eredmények összehasonlítására a Pearson-féle korrelációs együttható meghatározásával történt, melynek értéke 0.95 volt.

### 6.3. A surfactin hatása a *Candida albicans* sejtek intracelluláris fémtartalmára.

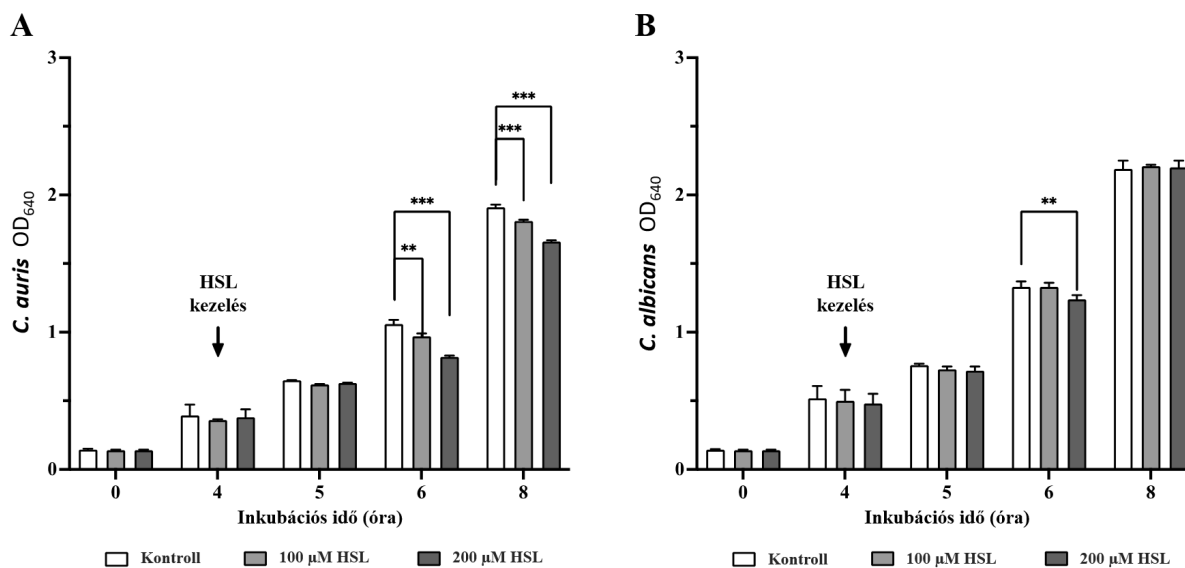
Mivel a surfactin kezelést követően a *C. albicans* tenyészeteken végzett transzkriptomikai elemzések során azt tapasztaltuk, hogy az intracelluláris fémmionok homeosztázisában szerepet játszó gének transzkripció mintázatában is jelentős változások indukálódnak, ezért transzkriptomikai eredményeink megerősítése érdekében ICP-OS módszer segítségével meghatároztuk a gombasejtek intracelluláris fémmion koncentrációját 4 órás surfactin kezelést követően. A mérési eredményeink jól reprezentálják, hogy surfactin kezelést követően a *C. albicans* sejtek vas-, mangán- és cinktartalma jelentősen csökkent a kontroll tenyészetekhez képest ( $p < 0,05$ – $0,01$ ; 2. táblázat). A vas esetében a kontroll tenyészetekben mért  $127,1 \pm 18,4 \mu\text{g/g}$ -hoz képest a SUR-kezelés hatására a koncentráció  $70,9 \pm 8,4 \mu\text{g/g}$ -re csökkent ( $p < 0,05$ ; 2. táblázat). Az intracelluláris cink koncentrációban is hasonló tendencia volt megfigyelhető, miszerint a kontroll tenyészetekben mért  $214,4 \pm 4,5 \mu\text{g/g}$  értékek  $169,6 \pm 8,9 \mu\text{g/g}$ -ra redukálódtak ( $p < 0,01$ ; 1. táblázat). Bár ez a tendencia kicsivel alul marad a mangán esetében, ahol a kiindulási koncentrációról,  $8,1 \pm 0,5 \mu\text{g/g}$ -ról  $5,3 \pm 1,3 \mu\text{g/g}$ -re való csökkenés volt kimutatható, de ez a változás szintén szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,05$ ; 1. táblázat). Ezzel szemben az élesztősejtek réztartalmában szignifikáns mértékű eltérést nem tapasztaltunk a kezeletlen, kontroll tenyészetekben mért koncentrációkhoz viszonyítva (kontroll:  $3,1 \pm 0,95 \mu\text{g/g}$ , kezelt:  $2,0 \pm 0,25 \mu\text{g/g}$ ) ( $p > 0,05$ ; 1. táblázat).

Ion koncentráció/ kezelés	Átlag ± szórás			
	Vas (Fe) (µg/g)	Mangán (Mn) (µg/g)	Cink (Zn) (µg/g)	Réz (Cu) (µg/g)
Kezeletlen gombasejtek	127,1 ± 18,4	8,1 ± 0,5	214,4 ± 4,5	2,0 ± 0,25
Surfactin-nal kezelt gombasejtek	70,9 ± 8,4*	5,3 ± 1,3*	169,6 ± 8,9**	3,1 ± 0,95

1. táblázat: Surfactin által kiváltott vas-, mangán-, cink- és réz ionok intracelluláris koncentrációjának változása *Candida albicans*-ban 4 órás expozíciót követően. A táblázat 3 egymástól független, de ugyanazon módszerrel készült kísérletből származó eredmények átlagát ± szórását mutatja be, ahol a csillagok a kontroll- és a surfactinnal kezelt tenyészetek közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzik. (átlag ± SD; \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

#### 6.4. A HSL hatása a *Candida albicans* és a *Candida auris* növekedésére

A *C. auris* és *C. albicans* planktonikus sejtek növekedését 100 és 200 µM-os koncentrációjú HSL kezelést követően vizsgáltuk (13. ábra). A HSL-t az előtenyésztett *Candida* sejtekhez adva, már 2 órás expozíció után jelentős mértékű növekedésgátlást tapasztaltunk. Ezt a gátlóhatást egyrészt a tenyészetek optikai denzitásának ( $OD_{640}$ ) csökkenése, másrészt a DCM értékek alapján is megerősítettük. *C. auris* esetében az  $OD_{640}$ -nál mért abszorbanciaértékek a kezeletlen kontroll mintáknál  $1,06 \pm 0,03$  volt, míg a 100 µM és 200 µM HSL-lel kezelt sejtek esetében  $0,97 \pm 0,02$  és  $0,82 \pm 0,01$  értékek voltak, ami statisztikai szempontból szignifikáns csökkenést jelentett ( $p < 0,001-0,01$ ) (13A. ábra). Mindemellett a DCM-értékek szintén jelentősen visszaestek a kezelés hatására. A kezeletlen kontroll sejtek esetében  $0,26 \pm 0,02$  g/l értéket mértünk, míg a 100 µM és a 200 µM HSL kezeléseket követően  $0,13 \pm 0,02$  g/l, illetve  $0,09 \pm 0,02$  g/l értékeket rögzítettünk ( $p < 0,001$ ). Ezzel szemben a *C. albicans* esetében csak a 200 µM-os HSL kezelés váltott ki szignifikáns növekedésgátló hatást 2 órás expozíciót követően. Az  $OD_{640}$ -en mért abszorbancia értékek a kezeletlen kontrollnál  $1,33 \pm 0,04$ , addig a 200 µM-al kezelt mintákban mért abszorbancia  $1,24 \pm 0,03$  voltak ( $p < 0,01$ ) (13B ábra). A DCM értékek hasonló tendenciákat mutattak (kontroll:  $0,54 \pm 0,03$  és 200 µM-al kezelt:  $0,46 \pm 0,02$ ;  $p < 0,01$ ).



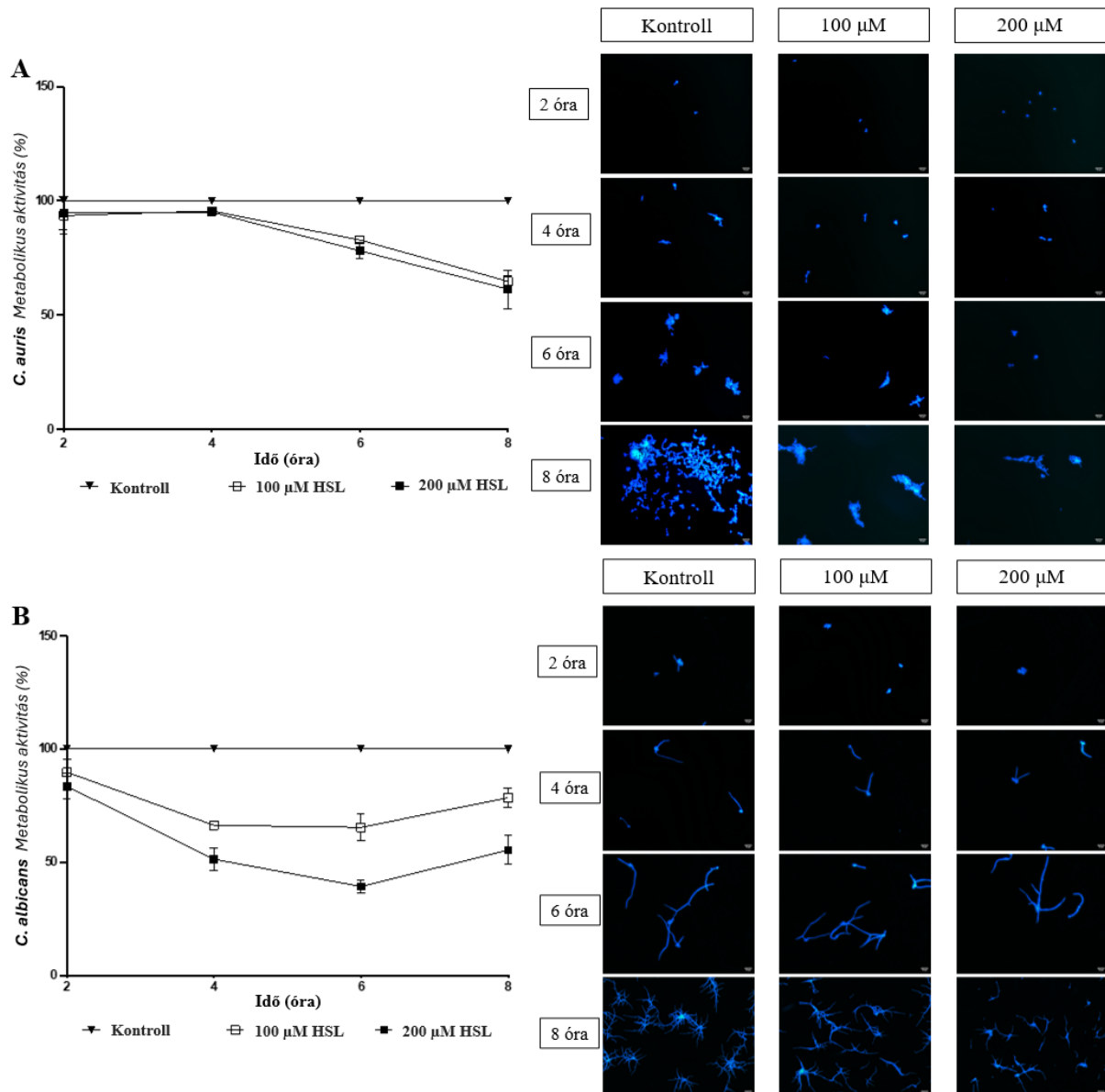
**13. ábra: A 100 és 200 µM-os HSL expozíció gátolja a *Candida auris* (A) és *Candida albicans* (B) növekedését különböző időpontokban.** A sejtnövekedés változását az abszorbancia (OD<sub>640</sub>) méréssel követtük nyomon. A 4 órás inkubációt követően HSL-t adtunk a tenyészetekhez 100 és 200 µM végső koncentrációban. Az egyes időpontokban feltüntetett értékek az izolátumok metabolikus aktivitásának átlagát ± szórását (SD) mutatják, három egymástól független kísérlet izolátumaiból. A csillagok a kontroll- és a HSL-lel kezelt tenyészetek közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzik (\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ).

### 6.5. A HSL hatása a *Candida albicans* és a *Candida auris* biofilm képzésére

Az abiotikus felszínhez tapadt gombasejtek esetében a HSL kezelés *C. auris*-nál minden vizsgált koncentrációban gátolta a metabolikus aktivitást, míg *C. albicans*-nál a hatás mértéke egyértelmű koncentrációfüggést mutatott (14A–B ábra). A kitapadt *C. auris* sejtek metabolikus aktivitása 8 órás HSL expozíciót követően, a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva, 100 µM koncentrációnál  $64,8\% \pm 2,5\%$ , míg 200 µM esetén  $61,4\% \pm 8,4\%$  volt. Ezzel szemben a *C. albicans* sejtek metabolikus aktivitása 100 µM HSL hatására  $78,5\% \pm 4,3\%$ -ra, míg 200 µM kezelés mellett  $55,4\% \pm 6,4\%$ -ra csökkent a kontroll értékhez képest (10A–B ábra). A *C. auris* és *C. albicans* sejtek metabolikus aktivitásának összehasonlítása során megállapítottuk, hogy a *C. albicans* esetében a legalacsonyabb metabolikus aktivitás a 6 órás expozíciós időpontban volt mérhető: 100 µM HSL mellett  $65,4\% \pm 6,0\%$ , míg 200 µM kezelés esetén  $39,3\% \pm 2,8\%$  értéket detektáltunk. Nyolc órás kezelést követően a *C. albicans* sejtek metabolikus aktivitásában enyhe növekedést figyeltünk meg, ugyanakkor a *C. auris* tenyészetekben a HSL expozíció hatására továbbra is gátolt volt a metabolikus aktivitás.

A metabolikus aktivitási vizsgálat során kapott eredményeink összhangban álltak a fluoreszcens mikroszkópos felvételekkel. A képeken jól látható, hogy a HSL kezelés szignifikánsan gátolta mind a *C. auris*, mind a *C. albicans* sejtek proliferációját a kezeletlen

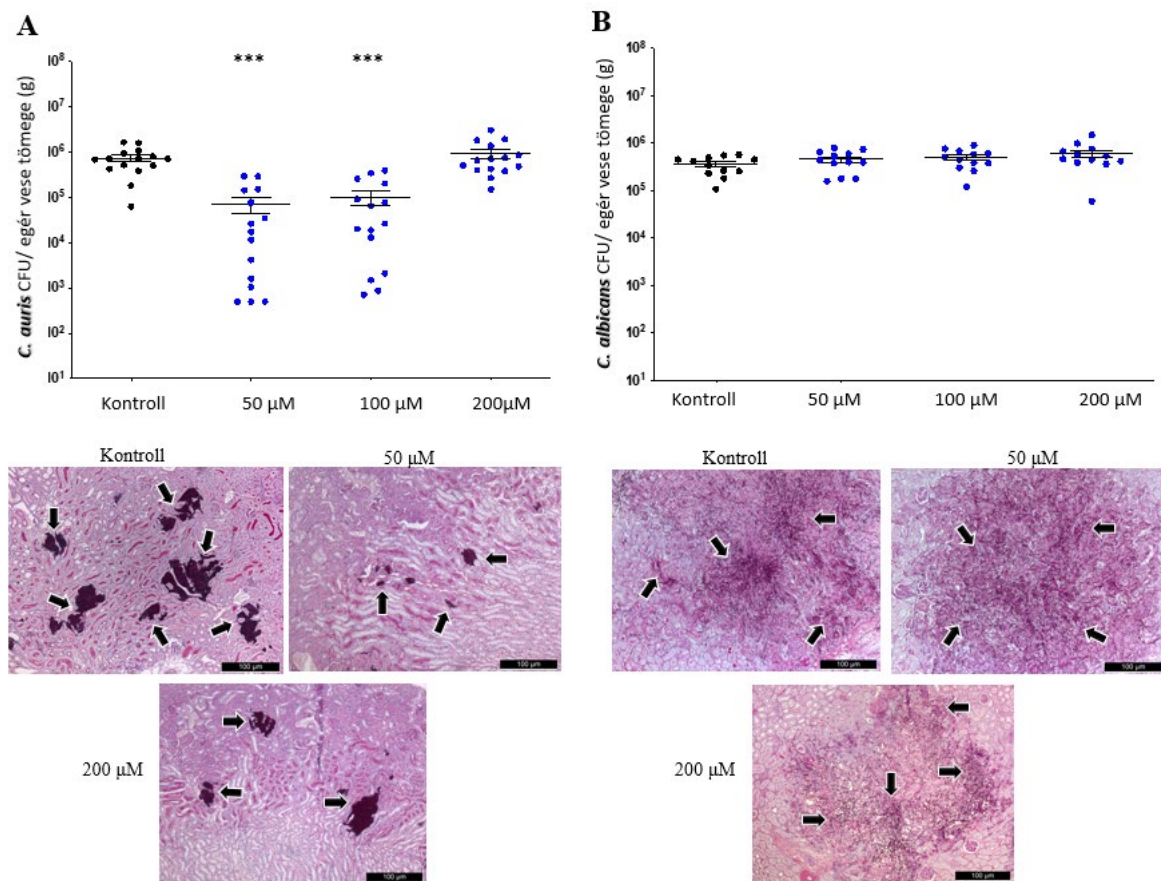
kontroll tenyészetekhez képest. A *C. auris* tenyészetekről készült felvételek között a 8 órás expozíciót követően már megfigyelhetők voltak nagyobb sejtcsoportosulások, illetve aggregátumok (kb.: 30–50 sejt) (14A ábra). Érdekes módon a HSL kezelés nem tudta teljes mértékben gátolni a *C. albicans* dimorfizmusát, vagyis a csíratömlők, hifák és pszeudohifák kialakulását. Ugyanakkor a fonalas struktúrák rendezett elrendeződése megszűnt: morfológiájuk szabálytalanná vált, és kiterjedt, kusza hifaaggregátumok megjelenése volt megfigyelhető a 8 órás HSLkezelést követően (14B ábra).



14. ábra: A metabolikus aktivitás időbeli változása az adhézió során, különböző HSL koncentrációk (100 és 200 μM) jelenlétében. *Candida auris* (A) és *Candida albicans* (B) esetében. A vonaldiagramokon a relatív metabolikus aktivitás értékei (%) kerülnek bemutatásra, ahol a kontroll sejteknél mért aktivitás minden időpontban 100%-nak feleltethető meg. Az egyes időpontokban feltüntetett értékek az izolátumok metabolikus aktivitásának átlagát ± szórását (SD) mutatják, három egymástól független kísérlet izolátumaiból. A fluoreszcensz mikroszkópos felvételeken Calcofluor fehér festékkel megfestett *C. auris* (A) és *C. albicans* (B) sejtek láthatóak 2, 4, 6 és 8 órás HSL-val történő inkubációt követően (40x nagyítás).

## 6.6. A HSL hatása a *Candida* fajok virulenciájára *in vivo* körülmények között

A HSL kezelésnek a *C. auris* és *C. albicans* virulenciájára gyakorolt hatásának vizsgálatához szisztémásan fertőzött egérmodellt alkalmaztunk. Az egerek veséiből kimutatott gombasejtek mennyisége alapján megállapítottuk, hogy *C. albicans* esetében egyik HSL-lel kezelt csoportban sem volt kimutatható szignifikáns különbség a kezeletlen kontrollhoz képest. Ezzel szemben *C. auris* fertőzés esetén figyelemre méltó csökkenést tapasztaltunk az 50 és 100  $\mu\text{M}$  koncentrációjú HSL kezelése hatására. A kezeléseket követően az egerek homogenizált vesemintáiból kimutatható életképes gombasejtek száma szignifikánsan mérséklődött a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (15A–B ábra).



**15. ábra:** A *Candida auris* (A) és *Candida albicans* (B) vesében mért fertőzöttség szisztémásan fertőzött egérmodellben.

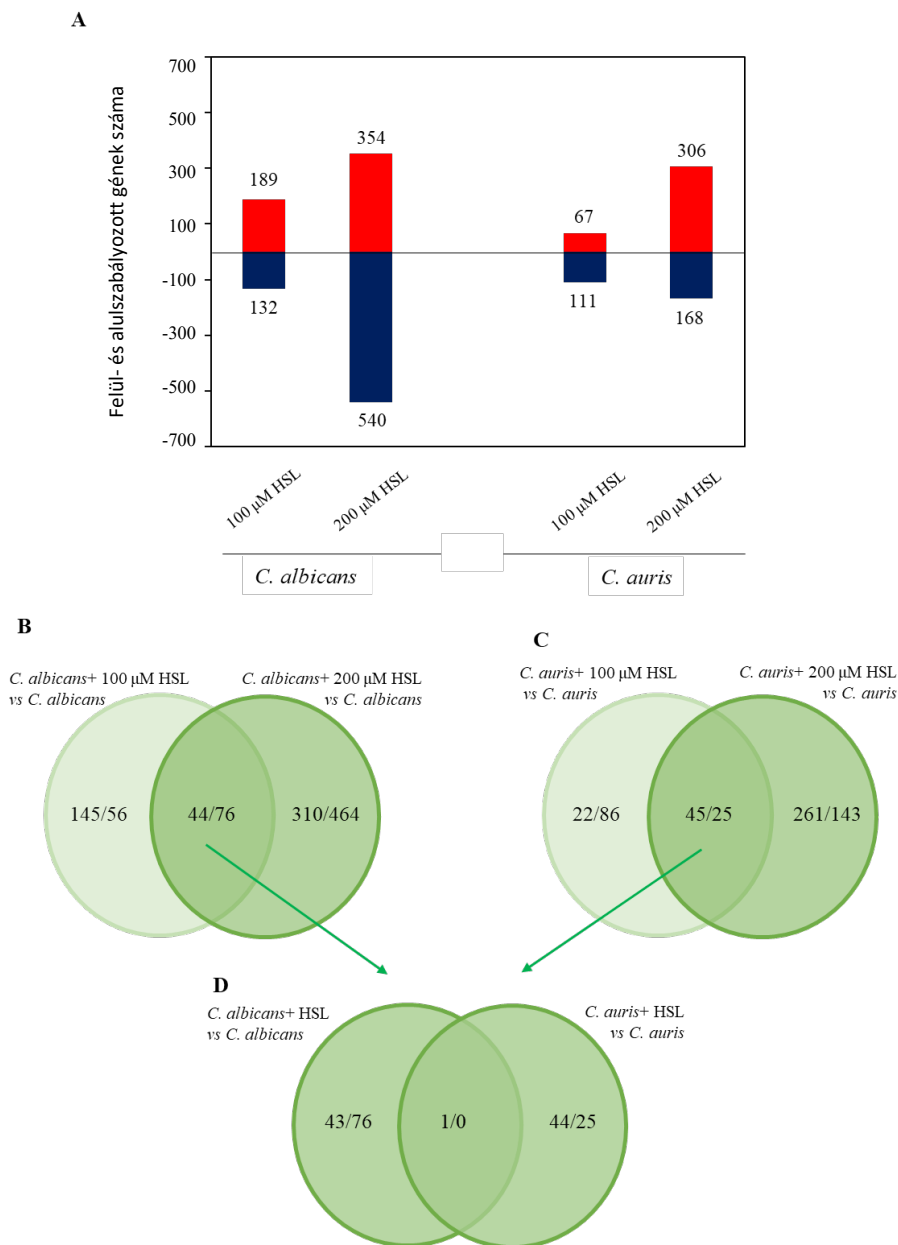
A diagram a BALB/c egerek vese szövetjeiből meghatározott gombaterhelés átlagát  $\pm$  szórását (SD) mutatják. A CFU értékek közötti szignifikáns különbségeket a kezeletlen kontrollcsoportéhoz viszonyítva határoztuk meg. A csillagok a kontroll- és a HSL-lel kezelt tenyészetek közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzik ( $***p < 0,001$ ). A szisztémás candidiasisban szenvedő egerek vese szövetjeiben a kezeletlen és a HSL kezelést követő hisztológiai elváltozásokat, a gombasejteket Perjódsvav-Schiff (PAS) festéssel vizsgáltuk (100x nagyítás). A szövettani képeken a fekete nyilak a gombák által létrehozott, nagyobb sejtagregátumokat jelölik.

A hisztopatológiai vizsgálatok eredményei összhangban voltak a kvantitatív tenyésztési adatokkal (15.A-B ábra). A *C. auris*-szal fertőzött egerek kontrollcsoportjába tartozó egyedek veséjében kiterjedt szöveti elváltozások voltak megfigyelhetők, több esetben sarjadzó élesztősejtek jelenlétével. Már az 50  $\mu\text{M}$  HSL-lel végzett napi kezelés is jelentősen csökkentette az elváltozások számát és a szöveti károsodás mértékét. A *C. albicans*-szal fertőzött egerek veseszövegeiben ezzel szemben minden kezelt csoportban több, kiterjedt gombás elváltozást azonosítottunk. Ezekben az elváltozásokban önálló és sarjadzó élesztősejtek, valamint pszeudohifák és hifák egyaránt jelen voltak.

### **6.7. A *Candida* fajok transzkripciós változásai HSL kezelést követően**

A HSL kezelést követően a *C. albicans* és *C. auris* sejtekben indukálódó biológiai folyamatok háttérében álló molekuláris mechanizmusok feltérképezése érdekében teljes transzkriptóm-elemzést végeztünk. Az elemzések eredményei alapján a 200  $\mu\text{M}$  HSL kezelés mindkét faj esetében kiterjedtebb transzkriptóm szintű változásokat idézett elő, mint a 100  $\mu\text{M}$  koncentrációjú kezelés, a kezeletlen kontrollmintákhoz viszonyítva. A *C. albicans* esetében a felül- és alulszabályozott gének száma a 100  $\mu\text{M}$  HSL kezelés hatására 189, illetve 132 volt, míg 200  $\mu\text{M}$  HSL alkalmazásakor 354 felül-, illetve 540 alulszabályozott gént azonosítottunk a kontrollhoz képest (16A ábra).

Mind a két gombafaj esetében a két kezelt csoport differenciálisan expresszálandó génjeinek (DEG-ek) összehasonlítása során mindössze minimális átfedést tapasztaltunk: A *C. albicans* vonatkozásában 44 gén mutatott fokozott transzkripciót, míg 76 gén csökkent transzkripciót mindkét kezelés esetében. Ezen túlmenően, a *C. auris*-nál a 200  $\mu\text{M}$  HSL kezelésre adott válaszként azonosított génkészlet körülbelül a differenciálódott génállomány felét tette ki, azaz 45 gén transzkripciója fokozódott, míg 25 géné csökkent a 100  $\mu\text{M}$ -os kezeléshez viszonyítva (16B ábra).



**16. ábra: A *Candida albicans* és *Candida auris* felül- és alulszabályozott génjeinek száma.** Az A-val jelölt oszlopdiagram a felül- és alulszabályozott (piros) és az alulszabályozott (kék) gének számát mutatja. Csak azok a differenciáltan kifejeződő gének (DEG-ek; korrigált  $p$  érték  $<0,05$ ) szerepelnek, amelyek transzkripciója több mint 1,5-szeres növekedést vagy csökkenést mutatott ( $FC > 1,5$ , illetve  $FC < -1,5$ ). A B–D jelölésű ábrák a felül- és alulszabályozott gének Venn-diagrammját mutatják a HSL-vel kezelt *C. albicans* (B) és *C. auris* (C) törzsekben, valamint a felül és alulszabályozott gének átfedését a *C. albicans* és *C. auris* 100 és 200 µM HSL kezelésre adott válasza során (D). A felül és alulszabályozott gének száma is feltüntetésre kerültek.

Miután a géneket biológiai funkciójuk alapján csoportosítottuk, azt tapasztaltuk, hogy a *C. albicans*ban 100 µM HSL kezelés hatására elsősorban a mitotikus sejtciklussal (21 gén), a szterol-bioszintézissel (8 gén; pl. *ERG1*, *ERG3*) és a sejtciklus- illetve morfológiai átmenet szabályozásával (pl. *CCNI*, *GIN4*, valamint a protein-kinázt kódoló *HSL1*) kapcsolatos gének transzkripciója csökkent. Ezzel szemben a zsírsav bontásban (8 gén), az RNS-anyagsere-

folyamatokban (99 gén) és a riboszóma-biogenezisben (73 gén) részt vevő gének transzkripciója fokozódott. Ehhez képest a 200 µM HSL kezelés a vegetatív növekedéssel összefüggő folyamatok transzkripcióját széles körben lecsökkentette, beleértve a mitotikus sejtciklust (54 gén), a DNS-replikációt (32 gén), az RNS-anyagsere-folyamatokat (139 gén), a riboszóma-biogenezist (136 gén), a translációt (125 gén), a szterol-bioszintézist (32 gén; pl. *HMG1*, *IDII*, *CYB5*, *ERG1*, *ERG3*, *ERG6*, *ERG9*, *ERG11*, *ERG12*, *ERG13*) és a zsírsav-bioszintézist (pl. *FEN12*, *FEN1*, *FAD3*, *EHT1*, *ERG3*, *SUR2*, *ERG251*, *LAB5*).

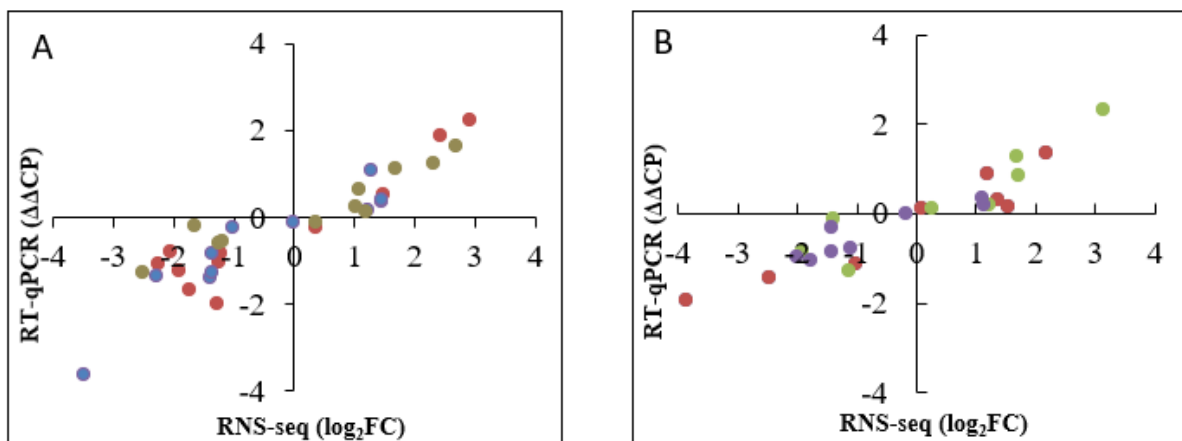
Ugyanakkor a gyógyszertranszportban (33 gén; pl. *CDR1*, *CDR2*, az ABC-transzportereket kódoló *SNQ2*, valamint a *MRR1* – multidrug rezisztencia regulátor 1 – transzkripció faktor), az oxidatív stresszre adott válaszban (17 gén; pl. *CIP1*, *SOD1*, *SOD2*, *SOD6*, *PST1*), a glutation-anyagcserében (16 gén; pl. *TTR1*, *GST2*, *GPX1*) és a zsírsav bontásban (13 gén) részt vevő gének transzkripciója fokozódott a 200 µM HSL kezelés hatására (2. táblázat).

Szignifikáns gének csoportosítása	A felül- és alulszabályozott gének száma (korrigált p értékkel)			
	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida auris</i>	
	100 µM HSL vs Kontroll	200 µM HSL vs Kontroll	100 µM HSL vs Kontroll	200 µM HSL vs Kontroll
Transzmembrán transzport		46 (0.012) <sup>c</sup>	15 (0.016) <sup>c</sup>	34 (0.0005) <sup>c</sup> 36 (2.1×10 <sup>-10</sup> ) <sup>c</sup>
Gyógyszer transzport		33 (0.0001) <sup>b</sup>		
Glutation anyagcsere		16 (1.73×10 <sup>-4</sup> ) <sup>c</sup>		5 (0.02) <sup>c</sup>
Oxidatív stressz válasz		17 (0.016) <sup>c</sup>		
Peroxiszóma			11 (1.4×10 <sup>-10</sup> ) <sup>c</sup>	21 (7.8×10 <sup>-12</sup> ) <sup>c</sup>
Mitotikus sejtciklus folyamata	21 (3.3×10 <sup>-6</sup> ) <sup>c</sup>	54 (1.17×10 <sup>-6</sup> ) <sup>c</sup>		
DNS- replikáció		32 (2.34×10 <sup>-7</sup> ) <sup>c</sup>		9 (0.006) <sup>c</sup>
RNS képződés folyamata	99 (6.1×10 <sup>-22</sup> ) <sup>c</sup>	139 (0.005) <sup>c</sup>		
Riboszóma szintézise	73 (1.0×10 <sup>-18</sup> ) <sup>b</sup>	136 (3.6×10 <sup>-11</sup> ) <sup>c</sup>	20 (2.8×10 <sup>-6</sup> ) <sup>c</sup>	
Transzláció/ fehérjeszintézis		125 (2.7×10 <sup>-15</sup> ) <sup>b</sup>	25 (4.5×10 <sup>-17</sup> ) <sup>b</sup>	
Mitochondrium				40 (0.03) <sup>c</sup>
Vas ion transzmembrán transzportja	2 (0.012) <sup>c</sup>	3 (0.028) <sup>c</sup>		2 (0.022) <sup>c</sup>
Cink ion transzmembrán transzportja				2 (0.005) <sup>c</sup>
Vas ion megkötése			5 (0.003) <sup>c</sup>	7 (0.008) <sup>c</sup>
Cink ion megkötése			10 (0.001) <sup>c</sup>	
Zsírsav bioszintézis		8 (0.01) <sup>c</sup>		5 (0.013) <sup>c</sup>
Zsírsavbontás	8 (0.0024) <sup>c</sup>	13 (0.008) <sup>c</sup>	5 (0.001) <sup>c</sup>	22 (6.9×10 <sup>-12</sup> ) <sup>c</sup>
Szterol szintézise	8 (0.033) <sup>c</sup>	32 (3.54×10 <sup>-5</sup> ) <sup>c</sup>	3 (0.031) <sup>c</sup>	

**2. táblázat: A szignifikáns transzkripciót mutató gének mikrobiológiai funkciójuk szerinti csoportosítás úgynevezett géndúsítási elemzést követően (gene enrichment analysis).** Az egyes jelölések értelmezése: a: A félkövér számok azokat a felül- (piros) vagy alulszabályozott (kék) géneket jelölik, amelyek azon gépcsoportokhoz tartoznak, ahol a dúsulás szignifikánsnak bizonyult; a p-értékek a zárójelben szerepelnek. A felül- és alulszabályozott géneket differenciáltan

expresszáló génekként határoztuk meg (DEG-ek). b: A kiválasztott szignifikáns génontológiai (GO) kifejezéseket ( $p < 0,05$ ) a *Candida Genome Database* weboldalon található Gene Ontology Term Finder programmal azonosítottuk. c: A *FungiDB* platformot az alapbeállításokkal használtuk a felül- és alulszabályozott géncsoportok jellemzésére.

A *C. auris* esetében a felül- és alulszabályozott gének száma lényegesen kisebb volt a *C. albicans* transzkripciós profiljához képest a HSL kezelést követően. A *C. auris* sejtekben a 100  $\mu\text{M}$  HSL kezelés hatására mindössze 67 gén mutatott fokozott, míg 111 gén csökkent transzkripciót a kezeletlen kontrollhoz viszonyítva (16A ábra). Ugyanakkor a 100  $\mu\text{M}$  és 200  $\mu\text{M}$  HSL kezelések között 45 felül, valamint 25 alulszabályozott gént azonosítottunk, amelyek transzkripciója mindkét kezelés esetében megváltozott (16C ábra). Érdekes módon a *C. albicans* és *C. auris* HSL kezelése során mindössze egyetlen felül- és alulszabályozódott gén átfedése volt kimutatható (16D ábra). Az RNS-seq és RT-qPCR adatok az elemzett 8 *C. albicans*, illetve 11 *C. auris* gén esetében erős korrelációt mutattak (Pearson-féle korrelációs együttható: 0,92–0,95) (17. ábra).



Pearson-féle korrelációs együttható (RNA-seq és RT-qPCR összehasonlítása)

100  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. auris* vs. kezeletlen *C. auris*: 0,92

200  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. auris* vs. kezeletlen *C. auris*: 0,93

100  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. auris* vs. 200  $\mu\text{M}$  HSL kezeletlen *C. auris*: 0,94

Pearson-féle korrelációs együttható (RNA-seq és RT-qPCR összehasonlítása)

100  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. albicans* vs. kezeletlen *C. albicans*: 0,93

200  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. albicans* vs. kezeletlen *C. albicans*: 0,95

100  $\mu\text{M}$  HSL kezelt *C. albicans* vs. 200  $\mu\text{M}$  HSL kezeletlen *C. albicans*: 0,91

**17. ábra: Az RT-qPCR és a teljes transzkriptom szekvenálás (RNS-seq) eredményeinek az összehasonlítása.** Az RNS-seq adatok FC (fold change = relatív változás) értékeként kerültek bemutatásra. A relatív transzkripciós szinteket a következő képlet szerint számoltuk ki:  $\Delta\Delta\text{CP} = \Delta\text{CP}_{\text{kontroll}} - \Delta\text{CP}_{\text{kezelt}}$ , ahol:  $\Delta\text{CP}_{\text{kezelt}} = \text{CP}_{\text{vizsgált gén}} - \text{CP}_{\text{referencia gén}}$  (HSL kezelt tenyészetből mérve),  $\Delta\text{CP}_{\text{kontroll}} = \text{CP}_{\text{vizsgált gén}} - \text{CP}_{\text{referencia gén}}$  (kontroll mintából mérve). A CP értékek a RT-qPCR során a keresztezési ciklusszámot jelölik. Referenciagénként a *C. albicans* C1\_13700W (*ACT1*), míg a *C. auris* esetében a B9J08\_000486 (*ACT1*) géneket alkalmaztuk. Az ábrán azok a  $\Delta\Delta\text{CP}$  értékek kerültek ábrázolásra, amelyek szignifikánsan eltértek nullától ( $p < 0,05$ , *Student-féle t-próba*,  $n = 3$ ), és a különböző elemzésekhez tartozó értékeket különböző színnel jelöltük. A két módszer során kapott eredmények összehasonlítására a Pearson-féle korrelációs együttható meghatározásával történt, melynek értékei 0,92-0,95 között voltak.

Transzkriptomikai eredményeink alapján a 200  $\mu$ M HSL kezelés globális transzkripciósváltozásokat idézett elő a *C. auris* sejtekben. A felülszabályzott gének olyan biológiai folyamatokhoz kapcsolódtak, mint például a transzmembrán transzport (34 gén; pl. antifungális gyógyszertranszporterek *CDR1*, *CDR4*, valamint a foszfátranzsporter PHO84), a peroxiszóma működése (21 gén), a mitokondriális folyamatok (40 gén), a vas-ion homeosztázis (*FTH1*, *FRE9*, *HMX1*, több feltételezett hemkötő fehérje, *RLII*, egy ABC-transzporter, *ALK2*, valamint az n-alkán-indukálható citokróm P450 és a *CDG1* cisztein-dioxygenáz), valamint a zsírsavlebontás (22 gén) (2. táblázat).

Ezzel szemben a csökkent transzkripciót mutató gének között szintén jelentős számban szerepeltek a transzmembrán transzportért felelős gének (36 gén), köztük gyógyszertranszporterek (*MLT1*, B9J08\_003832), réz- és cinktranszporterek (*CTR1*, *ZRT2*, B9J08\_003341), valamint a vas-ion homeosztázisban részt vevő gének (*FRP1*, *FTR1*, *FTP1*, *PGA7*, B9J08\_003002).

Továbbá csökkent transzkripciót mutáltak a glutation-anyagcseréhez kapcsolódó gének (*GCSI*, *GLR1*, *APE2*, *RNR3*), a DNS-replikációban részt vevő gének (9 gén), az antifungális rezisztenciát szabályozó *MRR1*, valamint a hosszú szénláncú zsírsavak bioszintéziséért felelős *FAS1* és *FAS2* (zsírsav-szintázokat kódoló) gének (2. táblázat).

Mind a 100  $\mu$ M, mind a 200  $\mu$ M HSL kezelés esetében megfigyeltük a B9J08\_001458 (*SCF1*) gén transzkripciójának csökkenését, amely egy *C. auris*-specifikus felszíni kolonizációs faktort kódol. Ezzel párhuzamosan fokozódott azoknak a géneknek az transzkripciója, amelyek a 3-hidroxi-propionáton keresztül módosított  $\beta$ -oxidációs útvonalhoz kapcsolódnak (5 gén: *POX1-3*, *FOX2*, *CAT2*, *CRC1*, *HPD1*).

A 100  $\mu$ M HSL-lel kezelt *C. auris* transzkriptomikai adatai alapján a felülszabályzott gének között gazdagon képviselték magukat a cinkion-kötéshez kapcsolódó gének (10 gén), köztük transzkripció faktorok (*SFUI*, *CRZ2*), feltételezett Zn(II)<sub>2</sub>Cys<sub>6</sub> típusú transzkripció faktorok (*ZCF4*, *SUT1*), valamint a cinkujjas szabályozó fehérjét kódoló *IRF1*. Ezzel szemben a 100  $\mu$ M HSL kezelés hatására alulszabályzott gének között a pre-replikatív komplex komponensei (*MCM6*, *CDC6*), valamint a translációhoz (25 gén), a riboszóma-biogenezishez (20 gén), a szterol bioszintézishez (*ERG2*, *ERG5*, *ERG13*) és a gyógyszertranszportozhoz (*MDR1*, *ROA1*) kapcsolódó gének domináltak (2. táblázat).

## 6.8. A *Candida* fajok intracelluláris fémion koncentrációjának változása HSL kezelést követően

A HSL expozíció jelentős mértékű transzkripciós változásokat idézett elő a *C. auris* fémion-homeosztázissal kapcsolatos génjeiben. Ennek megerősítése érdekében ICP-OES technikát alkalmazva megvizsgáltuk, hogy a HSL kezelés miként befolyásolja a gombasejtek intracelluláris fémtartalmát. Eredményeink alapján megállapítható, hogy mind a 100 µM, mind a 200 µM HSL kezelés a *C. auris* esetében már 4 órás expozíciót követően fiziológiai változásokat indukált. A kezelésekre hatására az élesztősejtek vas- és cinktartalma szignifikánsan csökkent a kezeletlen kontrollcsoportéhoz képest (3. táblázat).

A vas esetében a kontroll tenyészetekben mért  $231,6 \pm 6,7$  µg/g értékhez viszonyítva a 100 µM HSL kezelés hatására a vas mennyisége  $155,0 \pm 30,6$  µg/g-ra, míg a 200 µM kezelésnél  $117,5 \pm 12,5$  µg/g-ra csökkent ( $p < 0,05$ – $0,001$ ; 3. táblázat). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a cinktartalom esetében is: a kezeletlen sejtekben mért  $612,1 \pm 19,3$  µg/g értékhez képest a 100 és 200 µM HSL-lel kezelt sejtekben a cinktartalom  $436,6 \pm 54,4$  µg/g-ra, illetve  $326,4 \pm 27,8$  µg/g-ra csökkent ( $p < 0,05$ – $0,001$ ; 3. táblázat). Ezzel szemben a HSL kezelés nem befolyásolta szignifikánsan sem a réz-, sem a mangántartalmat a kontrollhoz képest. A réztartalom a kontrollmintákban  $9,7 \pm 0,5$  µg/g volt, míg a kezelt sejtekben  $11,7 \pm 1,8$  µg/g (100 µM) és  $11,6 \pm 2,3$  µg/g (200 µM) értéket mértünk. A mangántartalom esetében a kontrollérték  $29,4 \pm 0,9$  µg/g volt, a HSL kezelésekre pedig  $33,7 \pm 3,5$  µg/g (100 µM) és  $29,6 \pm 1,9$  µg/g (200 µM) értékeket detektáltunk ( $p > 0,05$ ; 3. táblázat). A *C. albicans* esetében sem a 100 µM, sem a 200 µM HSL kezelést követően — sem 2, sem 4 órás expozíciós idő után — nem mutattunk ki szignifikáns változást a fémion homeosztázissal összefüggő gének transzkripciójában. Ennek megfelelően a *C. albicans* mintákban nem végeztük el az intracelluláris fémionok mennyiségi meghatározását.

Ion koncentráció/ kezelés	Átlag ± szórás			
	Vas (Fe) (µg/g)	Zink (Zn) (µg/g)	Réz (Cu) (µg/g)	Mangán (Mn) (µg/g)
<b>Kontroll</b>	$231,6 \pm 6,7$	$612,1 \pm 19,3$	$9,7 \pm 0,5$	$29,4 \pm 0,9$
<b>100 µM HSL</b>	$155,0 \pm 30,6^*$	$436,6 \pm 54,4^{**}$	$11,7 \pm 1,8$	$33,7 \pm 3,5$
<b>200 µM HSL</b>	$117,5 \pm 12,5^{***}$	$326,4 \pm 27,8^{***}$	$11,6 \pm 2,3$	$29,6 \pm 1,9$

3. táblázat: A *Candida auris* sejtek intracelluláris vas- (Fe), cink- (Zn), mangán- (Mn) és réztartalmának (Cu) mennyisége 4 órás, 100 és 200 µM HSL kezelést követően. A táblázat 3 egymástól független, de ugyanazon módszerrel készült kísérletből származó eredmények átlagát mutatja be (átlag ± SD; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ).

## 7. Megbeszélés

A kísérleteink középpontjában a gombák és baktériumok közötti interakciók vizsgálata állt, különös tekintettel azokra a folyamatokra, amelyek során a baktériumok képesek gátolni a *Candida* fajok virulenciáját és más fiziológiai tulajdonságaikat. A baktériumok és a gombák dinamikus interakcióját sejt-sejt kölcsönhatások, a termelődő szekunder metabolitok, valamint az úgynevezett quorum sensing molekulák egyaránt befolyásolhatják. Ezen molekulák kibocsátása és érzékelése lehetővé teszi számukra, hogy akár populáció szinten változtassák viselkedésüket, amennyiben a biológiai vagy az élettelen környezet jelentősen megváltozna körülöttük.

A *Candida*–baktérium interakciók többnyire antagonisztikus jellegűek, amelyeket kifejezett gombaellenes, virulencia gátló vagy éppen ölü hatás jellemez (Allison és mtsai. 2016). A humán kommenzalista gombafajok közül az egyik legismertebb faj a *C. albicans* (Lopes és Lionakis 2021; Acosta és mtsai. 2024). Szervezetünk több különböző területét, nyálkahártyafelszínét kolonizálhatja, de túlszaporodása súlyos egészségügyi problémát okozhat, ami hatványozottan tetten érhető például a gasztrointesztinális traktus diszbiózisa során (Miranda és mtsai. 2009; Alonso-Monge és mtsai. 2021). Számos tanulmány mutatta ki, hogy a bélrendszer kolonizációja és a gombasejtek elszaporodása lehet a forrása túlnyomórészt az invazív *Candida* fertőzéseknek (Zaborin és mtsai. 2014; Allison és mtsai. 2016; MacAlpine és mtsai. 2023; Acosta és mtsai. 2024; Bays és mtsai. 2024). Ugyanakkor a kutatók azt is megfigyelték, hogy a probiotikus baktérium fajok vagy az általuk termelt szekunder metabolitok, például különböző bioszurfaktánsok, illetve ezek adjuvánsként való alkalmazása képes megakadályozni a *C. albicans* túlszaporodását, amely anyagok révén csökkenthető a gombaellenes készítmények túlhasználata, ezáltal csökkenthető a rezisztencia kialakulásában szerepet játszó szelektációs nyomás (Ouwehand és mtsai. 2016).

A legújabb *in vitro* eredmények alapján az egyik leghatékonyabb bioszurfaktáns a surfactin, amelyet először a *B. subtilis* ATCC 21332 törzsből írtak le, és amely a korábbi kísérletek alapján jelentős antimikrobiális, tumorellenes és antikoaguláns hatással rendelkezik (Morikawa és mtsai. 2000). A surfactin *Candida* ellenes aktivitását vizsgáló tanulmányok száma korlátozott; ennek ellenére Biniarz és munkatársai korábban arról számoltak be, hogy a *C. albicans* sejtfelszíni hidrofobicitása és adhéziója a surfactin hatására akár 20–60%-kal, illetve 80–90%-kal is csökkenhet (Biniarz és mtsai. 2015). Hasonló eredményekről számoltak be Nelson és munkatársai is, akik a surfactin hatását az adhézió és a biofilm-képzés gátlása

szempontjából vizsgálták (Nelson és mtsai. 2020). Ugyanakkor a surfactin által kiváltott, előzetesen megfigyelt gombaellenes aktivitás részletes fiziológiai és transzkripciós háttere a kutatók előtt mindeddig ismeretlen volt.

A leírt eredményeink alapján a *B. subtilis* által termelt surfactinnak jelentős szerepe van a *C. albicans* anyagcseréjének, morfogenezisének befolyásolásában, továbbá jelentős hatással lehet azokra a génekre, amelyek a gombaellenes szerekkel szembeni rezisztenciát határozzák meg. Az eredmények fejezetben leírt szignifikáns növekedésgátlás több, az anyagcseréhez kapcsolódó gén általános alulszabályozásának tudható be.

Érdekes módon a surfactin kezelés jelentősen fokozta a riboszóma-biogenezissel kapcsolatos gének transzkripcióját. Jól ismert tény, hogy a riboszóma-biogenezis szorosan összefügg a sejtnövekedéssel és a sejt osztódással (Shore és mtsai. 2021). A transzkripciót követően mind a kis, mind a nagy pre-riboszómális alegységeket a citoplazmába kell exportálni a riboszómák éréséhez. A gén ontológiai vizsgálataink kimutatták, hogy a surfactin kezelés szignifikánsan fokozza az RNS-anyagcseréhez kapcsolódó gének (összesen 220 gén) transzkripcióját, köztük a pre-riboszómákkal kapcsolatosakat is; ugyanakkor alulszabályozza az rRNS-transzport (10 gén), a citoplazmatikus riboszómális fehérjék (69 gén) és a transláció (128 gén) génjeit. Ezen transzkriptomikai eredmények arra utalnak, hogy a *C. albicans* sejtek növekedése mérséklődik a surfactin kezelés hatására a fehérjeszintézis gátlásával is összefüggő, az anyagcseréhez kapcsolódó gének expressziójának módosulása mellett (Shore és mtsai. 2021).

Számos ergoszterol-szintézissel (*ERG1*, *ERG3*, *ERG9*, *ERG10*, *ERG11*) és zsírsav-anyagcserével (*ACCI*, *FAS1*, *FAS2*) kapcsolatos gén szintén alulszabályozódott, ami a citoplazmamembrán szerkezetének és fluiditásának megváltozását valószínűsíti. A surfactin és fluconazole között megfigyelt szinergista kölcsönhatás alátámasztja ezeket a feltételezett membránváltozásokat (Bibi és mtsai. 2021). A biofilmképzés gátlását illetően elmondható, hogy az *EFG1* és *ECE1* gének transzkripciója is szignifikánsan alulszabályozódott, ami magyarázatot adhat a hifaképződés és a biofilmképzés gátlására (Mukherjee és mtsai. 2006; Cavalheiro és Teixeira 2018). Továbbá a biofilmképzés gátlása felveti annak a lehetőségét is, hogy ez a molekula megzavarja a gombák quorum sensing mechanizmusait, vagyis a gombasejtek közötti kommunikációt (López és mtsai. 2009). Korábban több tanulmány is részletesen vizsgálta a surfactin esetleges quorum sensing molekula jellemzőit, valamint a benne rejlő sejtek közötti kommunikációs potenciált. Egy tanulmány például rámutatott arra, hogy a surfactin a *B. subtilis* parakrin jelátviteli kaszkádjában jelzőmolekulaként működhet, ahol szimultán transzkripciós változásokat is képes volt előidézni, amely egy alapvető ismérve

a quorum sensing molekuláknak (López és mtsai. 2009). Emellett a surfactin szerepet játszhat a *B. subtilis* és az *A. niger* közötti sejt-sejt interakcióban is, amelyek során mind a baktériumban, mind a gombában jelentős anyagcsere-változások figyelhetők meg a surfactin expozíció hatására (Benoit és mtsai. 2015). Saját eredményeink arra utalnak, hogy a surfactin jelentős mértékben befolyásolhatja a farnesol által mediált quorum sensing útvonalakat a *C. albicans*-ban, mivel a farnesol szintézise zavart szenvedett a *DPP2* gént (lipid-pirofoszfátáz enzimet kódoló gén) érintő surfactin-indukálta alulszabályozódás következtében (Nickerson és Atkin 2017). Mindezek mellett a tyrosol termelés szintén zavart szenvedhetett, amit az *ADH1* és az *ADH5* gének csökkent transzkripciója támaszt alá. Mindezek a géntranszkripciók változások tovább magyarázhatják a biofilmképzés szignifikáns gátlását (Ghosh és mtsai. 2008). A szeszillis sejtek közötti kölcsönhatások tekintetében Liu és munkatársai kimutatták, hogy a surfactin szignifikánsan gátolja a quorum sensinghez kapcsolódó jelátviteli útvonalakat, beleértve a *S. aureus* biofilmképzését is bizonyítva annak szerepét a fajok közötti quorum sensing folyamatok befolyásolására (Liu és mtsai. 2019).

A jelen tanulmányban kapott transzkriptomikai adatok kiemelik, hogy a surfactin kezelés jelentősen befolyásolta a vasanyagcserével, a réz- és cinktranszporttal kapcsolatos gének transzkripcióját, valamint a *C. albicans* sejtek intracelluláris vas-, cink- és mangántartalmát. Figyelemre méltó, hogy hasonló hatások voltak megfigyelhetők kutatócsoportunk egy korábbi tanulmányában, ahol a *C. auris* esetében vizsgáltuk a farnesol expozíció molekuláris és élettani következményeit (Jakab és mtsai. 2021). A csökkent vas tartalom valószínűleg a surfactin elleni általános védekezés része, amely célja a vas (II)-ionok által okozott károsodások minimalizálása (Dixon és Stockwell 2014). Korábbi kutatások szerint a megnövekedett szabad intracelluláris vas tartalom fokozza a reaktív oxigéngyökök képződését (Bellotti és mtsai. 2022). A surfactin által kiváltott csökkent intracelluláris cink koncentráció szintje összefüggésbe hozható volt a *ZRT2* gén alul szabályozásával, amely a *C. albicans* fő cinktranszport-fehérjéjét kódolja. A cink alapvető fontosságú elem az oxidatív stressz elleni védekezésben, mivel a szuperoxid-dizmutáz szerkezeti komponenseként működik; továbbá a *ZRT2* gén deléciója vagy alulszabályozottsága jelentősen képes csökkenteni a *C. albicans* virulenciáját, mivel mérsékli annak kolonizációs képességét, ami szignifikánsan csökkenti az egérvesékből kitenyészett élő gombasejtszámot (Khemiri és mtsai. 2020). A réz homeosztázis szintén fontos, meghatározó tényezője a *C. albicans* virulenciájának. Vizsgálataink során a *CTR1* és a *FRE7* gén transzkripciója egyaránt fokozódott. Khemiri és munkatársai kimutatták, hogy rézdeficiens körülmények között a *C. albicans* aktiválja a rézfelvételhez szükséges fehérjéket, beleértve a

Ctrl transzportert és a Fre7 ferrereduktázt (Khemiri és mtsai. 2020). Ugyanakkor a *CRPI* gén expressziója csökkent, amely egy P-típusú ATPáz kódol, és rézkiválasztó pumpaként működik a magas réztartalmú környezetben való túlélés érdekében (Khemiri és mtsai. 2020). A kapott eredményeink alapján feltételezzük, hogy a surfactin képes megkötni a réz ionokat, ezáltal rézhiányos állapotot tud létrehozni a gomba mikro környezetében. Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy a réz ionok előszeretettel kötődnek a lipoprotein-biosurfaktánsok, így a *B. subtilis* eredetű surfactin molekulák amid-nitrogénjeihez (Janek és mtsai. 2019). Bár a megváltozott fémion milió predestinálja indirekten a surfactin által kiváltott oxidatív stressz megjelenését, érdemes kiemelni, hogy a surfactin nem okozott megnövekedett reaktív oxigén gyök termelést, ugyanakkor a glutation szintje szignifikánsan megemelkedett a surfactin expozíció hatására. A *C. albicans*-ban végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a glutation részt vesz az élesztő–hifa morfológiai átmenet szabályozásában (Pócsi és mtsai. 2004). Ezek alapján a megemelkedett glutation szint a hifaképződés gátlásával társítható. Emellett a glutation túltermelése reduktív stresszválaszt válthat ki, ami részben tovább magyarázhatja a megfigyelt gátló hatást (Pócsi és mtsai. 2004). Feltételezhető, hogy a surfactin glutationnal konjugálódik a gombasejtek detoxifikációs folyamatai során, így elősegítve a surfactin inaktiválását és eliminációját, és ezzel csökkentve a potenciális sejtkárosodás mértékét. Fontos megemlíteni, hogy a Mdr1 P-glikoproteint kódoló gén transzkripciója szignifikánsan megnövekedett, ami tovább erősíti a glutation szerepének valószínűségét a surfactin detoxifikációjában (van Haaften és mtsai. 2003).

Az előbbieken leírt Gram-pozitív baktérium-*Candida* interakció mellett a Gram-negatív baktériumok vonatkozásában is számos figyelemre méltó eredmény olvasható az irodalomban. A *P. aeruginosa* és a *C. albicans* közötti kölcsönhatás természete és vizsgálata gyakran szolgál modellt a gomba–Gram-negatív baktériumok közötti interakciók vizsgálatához, amelyeket *in vitro* körülmények között többnyire kompetitív és antagonisztikus jellegűnek írnak le.

Számos vizsgálat igazolta, hogy a *P. aeruginosa* a különböző szekretált molekuláival, kémiai anyagok segítségével képes gátolni a *C. albicans* élesztő-hifa morfológia váltását. Több kutatás is arra utal, hogy a *Pseudomonas* quorum sensing molekulák (pl.: homoszerin-laktonok) felelősek a két mikroorganizmus közötti jelátviteli kommunikációért, és a tapasztalt interakciós válaszok jelentős részéért (De Sordi és Mühlischlegel 2009; Gibson és mtsai. 2009; Morales és mtsai. 2013; Fourie és mtsai. 2016; Grainha és mtsai. 2020; Abd El-Baky és mtsai. 2020; Miranda és mtsai. 2022; Kahl és mtsai. 2023). Mindazonáltal, ahogy korábban már többször említettük a *C. albicans* alapú kutatásokból származó megfigyelések nem extrapolálhatók

közvetlenül a *Pseudomonas-non-albicans* kevert mikroba populációk esetén tapasztalt interakciós viselkedésekre (Jakab és mtsai. 2019; Nagy és mtsai. 2020; Jakab és mtsai. 2021). Erre a különbségre jó példa a *C. auris* esete, amely gomba hatékony bőr- és nyálkahártya-kolonizációs képességének köszönhetően számos kommenzális Gram-negatív mikroorganizmussal, köztük a *P. aeruginosa*-val is együtt él a biotikus felszíneken látszólag mindenféle antagonisztikus következmény nélkül. Ugyanakkor e klinikailag jelentős baktérium–gomba interakcióról jelenleg még nagyon kevés információ áll rendelkezésre (Proctor és mtsai. 2021; Sexton és mtsai. 2021). Vizsgálataink keretében azt tanulmányoztuk, hogy a *C. auris* miként reagál a *P. aeruginosa* elsődleges quorum sensing molekulájára, a HSL-ra. Korábbi gázkromatográfiás–tömegspektrometriás elemzések kimutatták, hogy az érett *P. aeruginosa* biofilmekben a HSL koncentráció meghaladhatja a 600  $\mu\text{M}$ -ot (Charlton és mtsai. 2000). Emellett bizonyított, hogy a 200  $\mu\text{M}$  HSL képes volt gátolni a hifaképződést *C. albicans*-ban, míg 500  $\mu\text{M}$  feletti koncentrációk teljesen megakadályozzák a gombasejtek növekedését (Charlton és mtsai. 2000). Ennek megfelelően a kísérleteinkben a *C. auris* esetén alkalmazott 50–200  $\mu\text{M}$  közötti HSL koncentrációk klinikai szempontból is relevánsnak tekinthetők.

Eredményeink meggyőzően bizonyítják, hogy a HSL-re adott válaszok jelentős része *C. auris* specifikus volt, és csupán néhány közös válaszreakció figyelhető meg a *C. albicans*-szal összehasonlítva. Korábban kimutatták, hogy a *C. albicans*-ban a bakteriális quorum sensing molekulákra adott válasz főként a 12 szénatomos gerinccel rendelkező vegyületekre korlátozódik, amelyek szerkezeti hasonlóságot mutatnak a gomba saját quorum sensing molekuláival, például a farnesol nevű szeszkviterpén-alkohollal (Shchepin és mtsai. 2003). Ezért nem meglepő, hogy a *C. auris*-ban megfigyelt HSL hatások élettani szinten a farnesol specifikus hatásaihoz hasonlítottak (Jakab és mtsai. 2021).

A HSL alapú prokarióta–eukarióta kölcsönhatásokat az elmúlt két évtizedben széles körben tanulmányozták. Hogan és munkatársai kimutatták, hogy a HSL nemcsak gátolja a *C. albicans* filamentációját, hanem vissza is fordíthatja a morfogenezis ezen folyamatát (Hogan és mtsai. 2004). A gombasejtektől függetlenül kimutatták a HSL-ről, hogy  $\text{Ca}^{2+}$ -háztartási zavarokat, mitokondriális diszfunkciót és apoptózist vált ki bizonyos humán sejt típusokban, továbbá megbontja a bélhámsejtek integritását az extracelluláris mátrix és a szoros sejtkapcsolatok (tight junctions) szerkezetének megbomlása révén. Ezek a hatások azonban koncentrációfüggők és sejtvonalspecifikusak (Neely és mtsai. 2018). Mindezek azt bizonyítják, hogy ennek a *P. aeruginosa* által szekretált quorum sensing molekulának jelentős hatása van az eukarióta sejteket illetően.

A transzkriptomikai elemzéseink feltárták, hogy a HSL mind a *C. albicans*, mind pedig a *C. auris* esetében, koncentrációtól függetlenül, jelentős hatást gyakorolt több, multidrog-transzporttal kapcsolatos gén expressziójára. Bandara és munkatársai kimutatták, hogy a HSL serkenti a *C. albicans* multidrog-efflux aktivitását azáltal, hogy modulálja olyan gének transzkripcióját, mint a *CDR1*, *CDR2* és *MDR1*, ezáltal befolyásolja a gomba fluconazzal szembeni érzékenységét is (Bandara és mtsai. 2020). Vizsgálataink során a *C. albicans* esetén megfigyeltük, hogy a 200  $\mu\text{M}$  HSL mind a *CDR1*, mind a *CDR2* gének felülszabályozódását eredményezi, és ezek transzkripciós szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a 100  $\mu\text{M}$  HSL-lel kezelt mintákban. *C. auris* esetében a *CDR1* és *CDR4* gének expressziója szintén megnőtt a 200  $\mu\text{M}$  HSL hatására, jelentős különbséget mutatva a két koncentrációs kezelés között. Korábbi tanulmányok szintén igazolták, hogy a C12-szénatomos vegyületek, mint például a farnesol vagy a HSL, az ABC transzporter szupercsaládkhoz tartozó effluxpumpák felülszabályozódását válthatják ki mind a *C. albicans*-ban mind pedig a *C. auris*-ban, anélkül, hogy az multidrog-transzporter gének expressziója megnövekedne (Sharma és Prasad 2011; Jakab és mtsai. 2021). A *C. albicans*-ban a *CDR1* gén egy ABC-efflux pumpát kódol, amely kulcsszerepet játszik az azokkal szembeni rezisztenciában. Ennek egy homológ génje *C. auris*-ban is azonosításra került. Rybak és munkatársai kimutatták, hogy e gén delécióna 64–128-szoros érzékenységnövekedést eredményezhet a rezisztens törzsekben (Rybak és mtsai. 2019). Érdekes módon a 100  $\mu\text{M}$  HSL hatására *C. auris*-ban jelentős mértékben lecsökkent a *ROA1* és *MDR1* ABC-transzporter gének, valamint a *MRR1* gén transzkripciója, amely az azol típusú gombaellenes szerekkel szembeni rezisztencia egyik központi szabályozója (Biermann és Hogan 2022). Eredményeink és a fiziológiai adatok egyaránt alátámasztják azt a hipotézist, hogy a HSL potenciális szubsztrátja lehet ezeknek a túltermelt transzportfehérjéknek, így a gombasejtek a HSL toxikus hatásai ellen védelmet nyerhetnek (Jakab és mtsai. 2021).

A membrán ergoszteroltartalmát illetően a HSL markánsabb gátló hatást gyakorolt az ergoszterol bioszintézisére *C. albicans*-ban, a *C. auris* sejtekkel összehasonlítva. A *C. albicans* sejtek vizsgálata során, a HSL kezelés több *ERG* gén esetében is transzkripciós csökkenését idézett elő, különösen 200  $\mu\text{M}$  HSL esetében, ahol az *ERG3*, *ERG6* és *ERG11* gének szignifikánsan alulszabályozottak voltak, ami befolyásolhatja a fluconazole iránti érzékenységet (Bandara és mtsai. 2020). Fontos megjegyezni, hogy Bandara és munkatársai kísérleti körülményei eltértek a jelen vizsgálatban alkalmazottaktól, ami részben magyarázhatja az eredmények közti különbségeket (Bandara és mtsai. 2020).

*C. auris* esetében mindössze az *ERG2*, *ERG5* és *ERG13* gének alulszabályzódása volt megfigyelhető 100  $\mu$ M HSL hatására, ami növelheti az azokkal szembeni érzékenységet (Zamith-Miranda és mtsai. 2019). E három *ERG* gén transzkripciójának csökkenése korábban kulcsszerepet játszott az amphotericin B érzékenység fokozódásában *C. auris* esetén, amint azt Frías-De-León és munkatársai korábban már leírták (Frías-De-León és mtsai. 2020).

Az adhézión alapuló kísérleteink rámutattak arra, hogy a HSL kezelés szignifikánsan befolyásolta a letapadó sejtek morfológiáját és metabolikus aktivitását. A felszíni kolonizációs faktort kódoló gén (*SCFI*) transzkripciója lecsökkent a HSL kezelést követően. Az *SCFI* gén kulcsfontosságú az abiotikus felszínhez, a bőrhöz és a biofilmhez való tapadásban *C. auris* esetében; transzkripciójának csökkenése magyarázatul szolgálhat a HSL-lel kezelt sejtekben megfigyelt csökkent adhézióra és biofilm-képződésre (Santana és mtsai. 2023). Mindezek mellett a *C. auris* esetében nagy sejtaggregátumok alakultak ki, amelyek hasonlítottak az amphotericin B vagy az echinocandinok által kiváltott morfológiai elváltozásokhoz (Papp és mtsai. 2021). Az antifungális szerek által indukált aggregáció korábbi kutatások szerint sejtszétválaszi defektus eredménye lehet (Pelletier és mtsai. 2024). Pelletier és munkatársai (2024) kimutatták, hogy az antifungális kezelések meggátolják a sejtek szétválását, ami kisebb-nagyobb sejtcsoportok kialakulásához vezet. Ez a fenotípus független a tenyésztési környezetre adott aggregációs válaszképességtől, amelyet korábban úgynevezett aggregációs fenotípusként azonosítottak (Pelletier és mtsai. 2024).

Egy további lehetséges magyarázat a fentebb leírt aggregatív eredményre, hogy az aggregáció bivalens kationok (pl.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) kimerülése által indukált folyamat is lehet. Holmes és munkatársai beszámoltak arról, hogy bivalens kationok ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) hozzáadása a reakció környezethez azonnali aggregációt idézett elő *Candida* sejtenyészetekben (Holmes és mtsai. 1992). Ezen megfigyelések arra utalnak, hogy a bivalens kationok keresztkötései az ellentétes töltésű anionos felszíni helyek között, valamint a fehérje–fehérje kölcsönhatások szinergikusan elősegíthetik a *Candida* sejtek aggregációját (Holmes és mtsai. 1992). Vizsgálatainkban vas- és cink ionok koncentrációjának szignifikáns csökkenését detektáltuk a sejten belül, miközben iontranszporter pumpákat kódoló gének túlzott transzkripciója is megfigyelhető volt, ami valószínűsíthetően a bivalens kationok felszaporodását eredményezte a tenyésztőközegben.

Bár a *C. albicans* hifaképződése nem mutatott jelentős gátlást a megfigyelési időszak során, a sejtek morfológiája és elrendeződése ebben az esetben is szignifikánsan eltért a kezeletlen kontroll sejtekhez képest. Hogan és munkatársai hasonló eredményeket figyeltek meg, ahol a

HSL által kiváltott hatás 6 óra inkubáció után volt a leglátványosabb (Hogan és mtsai. 2004). Korábbi vizsgálatok szerint a 100–200  $\mu\text{M}$  HSL koncentrációk teljes mértékben meggátolták a *HWPI* gén expresszióját, ezáltal akadályozva a hifaképződést *C. albicans*-ban (Hogan és Sundstrom 2009). Más tanulmányokban a *Pseudomonas* tenyészetek felülúszójában található HSL mind a hifaátalakulást, mind a biofilmképződést gátolta (Hogan és Sundstrom 2009). Egy átfogó vizsgálat, amelyben vad típusú és 63 mutáns törzset hasonlítottak össze vad típusú és HSL hiányos *P. aeruginosa* felülúszó expozíciójával, HSL függő negatív hatást mutatott a *C. albicans* morfológiájára (Konstantinidou és Morrissey 2015).

A morfológiai változásokon túl vizsgáltuk a letapadt sejtek metabolikus aktivitását is. Az anyagcsere-folyamatokhoz kapcsolódó gének transzkripciós profiljaiban markáns különbségek voltak kimutathatók a *C. albicans* és a *C. auris* között a HSL expozíciót követően. Különösen igaz volt ez a zsírsav-oxidációs útvonalak esetében. A *C. auris*-ban megfigyelt transzkripciós profil hasonló volt a farnesollal kezelt sejtekben tapasztalt változásokhoz, ahogy korábban kutatócsoportunk már leírta (Jakab és mtsai. 2021). A zsírsav-oxidációval kapcsolatos gének több mint 60%-a szignifikánsan felülszabályzódott HSL kezelés hatására; ezenkívül több gén (pl.: *FAA21*, *POT1*, *POX1–3*) esetében is jelentős különbség mutatkozott a 100 és 200  $\mu\text{M}$  kezelések között. Ezzel szemben a *C. albicans*-ban csupán a gének 20%-a mutatott felül szabályozódást és ezek döntő többsége már a 100  $\mu\text{M}$  HSL kezelés hatására. Feltételezésünk szerint a fokozott zsírsavfelhasználás és a membránlipidek részleges vagy teljes lebontása nagyobb metabolikus fluxust biztosíthat, amely szükséges a membrán fluiditásának fenntartásához (Jakab és mtsai. 2021) – különösen az ergosterol-gének alulszabályzódása esetén. Transzkriptomikai adataink szerint a HSL kezelés szignifikánsan befolyásolja a  $\beta$ -oxidációs útvonalat a *C. auris* sejtekben a 3-hidroxi-propionát közreműködésével (Otzen és mtsai. 2014). Ez a módosított  $\beta$ -oxidációs folyamat új antifungális célpontként szolgálhat, mivel a propionil-CoA detoxifikációja elengedhetetlen a sejtek normális működéséhez. A propionil-CoA a propionát, illetve egyes aminosavak lebontása során keletkező metabolikus intermedier (Otzen és mtsai. 2014).

A HSL virulenciára gyakorolt hatásainak további vizsgálatához immunszupresszált egérmodellt alkalmaztunk. Érdekes módon a HSL kezelés nem befolyásolta a *C. albicans* virulenciáját *in vivo*, amint azt a vesékből kapott gombaterhelési adatok és a szövettani vizsgálatok is megerősítették. Ezzel szemben *C. auris* esetében meglepő érzékenységi mintázat volt megfigyelhető *in vivo*. Az alacsonyabb HSL koncentrációk (50–100  $\mu\text{M}$ ) szignifikánsan csökkentették a vesékben kimutatható életképes gombasejtek számát, továbbá a gombás léziók

mérete is kisebb és kevésbé kiterjedt volt, mint a kezeletlen kontroll egerek esetében vagy a magasabb (200  $\mu\text{M}$ ) HSL koncentrációval kezelt csoportban. Munkacsoportunk hasonló eredményeket kapott a farnesol kezelést követően *C. auris* és *C. albicans* esetében, ahol a 75  $\mu\text{M}$  farnesol jelentősen csökkentette a vesében mért gombaterhelés mértékét, míg *C. albicans* vizsgálata során a farnesol terápia nem eredményezett szignifikáns különbséget a kontrollhoz képest (Nagy és mtsai. 2020).

A vizsgált fajok és HSL koncentrációk között a zsírsav-oxidációs útvonal volt az egyetlen, amelynél mind az egyes *Candida* fajok, mind a kezelési koncentrációk között szignifikáns különbséget figyeltünk meg a gének transzkripciójában. Amíg *C. auris*-ban a zsírsav bontásához kapcsolódó gének közül 27 gén mutatott szignifikáns transzkripció változást, addig a *C. albicans* esetében 21 gént azonosítottunk, ugyanakkor a 100 és 200  $\mu\text{M}$ -os eredmények tekintetében elmondható, hogy mind a két gombafaj esetében a magasabb HSL kezelés több mint kétszeresére növelte a zsírsav-katabolizmusában résztvevő gének kifejeződését. Közismert tény, hogy a zsírsav-oxidáció szorosan összefügg a *Candida* fajok virulenciájával, mivel alapvető szerepet játszik az anyagcsere-adaptációban, az energiaellátásban, az immunrendszer elkerülésében és a morfogenezisben (Piekarska és mtsai. 2006).

Korábbi tanulmányok által publikált eredmények alapján, a *C. albicans* zsírsav-glükóz átalakítási képessége hozzájárulhat a virulencia emelkedéséhez (Piekarska és mtsai. 2006). Más kutatások viszont arra utalnak, hogy a  $\beta$ -oxidáción keresztüli zsírsav-metabolizmus *C. albicans*-ban nem feltétlenül szükséges a virulencia fenntartásához (Ballou és Wilson 2016; Gerwien és mtsai. 2018). A gombasejtek anyagcseréjében tapasztalt különbségek mellett a HSL kezelés szignifikánsan csökkentette a vas- és cinktartalmat *C. auris*-ban, ami hozzájárulhatott a korábban tárgyalt,  $\beta$ -oxidáció-alapú virulencia csökkentő hatáshoz az 50 és 100  $\mu\text{M}$  kezelések esetében (Ballou és Wilson 2016). A vas és a cink kulcsszerepet töltenek be számos humán patogén gomba, köztük a *Candida* fajok virulenciájában. Ennek a két fémionnak egyensúlyi felborulása csökkenti a gombasejtek virulenciáját *in vivo* (Jakab és mtsai. 2021). Érdekes módon hasonló anyagcsere-változásokat és ionháztartási zavarokat figyeltek meg farnesol kezelés során is *C. auris*-ban, amely szintén a csökkent virulenciával társult *in vivo* (Jakab és mtsai. 2021). Ezek az eredmények tovább erősítik azt a hipotézist, miszerint a 12 szénatomos gerincet tartalmazó quorum sensing molekulák – mint a HSL és a farnesol – univerzális hatást gyakorolhatnak bizonyos gombaélettani folyamatokra, beleértve a zsírsav-oxidációt, a virulenciát, valamint az intracelluláris fémion homeosztázis, különösen *C. auris* esetében.

Összegzésként elmondható, hogy eredményeink új megvilágításba helyezik a quorum sensing molekulák, illetve szekunder metabolitok, például a HSL és a surfactin, szerepét a *Candida* fajok patogenitásában és adaptív válaszaiban. A vizsgált mechanizmusok arra utalnak, hogy ezek a vegyületek nem csupán kommunikációs eszközként, hanem a mikrobiális ökoszisztéma finomhangoló szabályozóelemeiként is működnek. Kiemelkedő jelentőségű, hogy a *C. auris* esetében megfigyelt ionháztartási zavarok és zsírsav-oxidációs útvonalváltozások olyan sejtelettani és metabolikus adaptációkra mutatnak rá, amelyek eddig ismeretlenek voltak a *C. auris* esetében. Az, hogy ezek a molekulák képesek befolyásolni a gombák virulenciáját, membránszerkezetét és stresszválaszait, alapvetően új irányokat nyithat a probiotikus és antifungális kutatásokban. További vizsgálatok szükségesek annak feltárására, hogy ezek a molekuláris kölcsönhatások miként befolyásolják a gazdaszervezet immunválaszát, valamint hogyan lehetne ezeket az interakciókat terápiásan hasznosítani. Különösen fontos annak megértése, hogy a quorum sensing moduláció révén miként lehet célzottan csökkenteni a kórokozók virulenciáját anélkül, hogy szelektív nyomást gyakorolnánk például olyan járulékos fenotípusos változásokra, mint az antibiotikum-rezisztencia kialakulása. Eredményeink tehát nemcsak a *Candida* fajok adaptív biológiájának mélyebb megértéséhez járulnak hozzá, hanem új perspektívát kínálnak a mikroba–mikroba, mikroba–quorum sensing molekula kommunikáció terápiás potenciáljának kiaknázásában is.

## 8. Összefoglalás

Az utóbbi években felértékelődött a baktérium–gomba kölcsönhatások kutatása, mivel ezek alapvető szerepet játszanak a mikrobiális ökoszisztémákban és a fertőzések kimenetelében. Kísérleteinkben a *Pseudomonas aeruginosa* által termelt N-(3-oxododekanoil)-L-homoszerin-lakton és a *B. subtilis* eredetű surfactin hatásait vizsgáltuk, abból a szempontból, hogy ezen molekulák miként befolyásolhatják a *Candida* fajok (*Candida albicans*, *C. auris*) viselkedését, virulenciáját és anyagcseréjét. A N-(3-oxododekanoil)-L-homoszerin-lakton vizsgálata során kimutattuk, hogy ez a quorum sensing molekula jelentősen módosítja a *C. auris* és a *C. albicans* sejtek növekedését, adhézióját és géneik transzkripcióját. A kezelés hatására csökkent az adhéziós képesség és a biofilmképzés mértéke, amit többek között az *SCF1* gén alulszabályozódása kísért. *C. auris* esetében nagy sejtaggregátumok képződtek, míg a *C. albicans*-ban torz hifastruktúrák jelentek meg. Transzkriptomikai elemzések feltárták, hogy a N-(3-oxododekanoil)-L-homoszerin-lakton különösen a zsírsav-oxidációval, a membránstruktúrával és az iontranszporttal kapcsolatos géneket befolyásolja, valamint eltolja az anyagcserét a  $\beta$ -oxidációs útvonal irányába. Az ergoszterol-szintézist kódoló gének expressziója lecsökkent, ami a membrán fluiditásának és a gyógyszerérzékenységnek a módosulásához vezethetett.

Ezzel párhuzamosan a N-(3-oxododekanoil)-L-homoszerin-lakton hatására a sejtek vas- és cinktartalma szignifikánsan csökkent, míg több multidrog-efflux pumpa génje (például *CDR1*, *CDR4*) felülszabályozódott. Állatkísérletekben az alacsony (50–100  $\mu$ M) N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lakton koncentrációk csökkentették a *C. auris* egérvesékben mért gombaterhelését, míg *C. albicans*-ban nem mutatkozott hasonló hatás. A *B. subtilis* által termelt surfactin szintén erőteljes gombaellenes hatást mutatott. Ez a ciklikus lipopeptid már rövid expozíciót követően gátolta a *C. albicans* növekedését, adhézióját, hifaképződését és a biofilmképzést. A sejtek intracelluláris vas-, mangán- és cinkszintje lecsökkent, míg a glutation-szint megemelkedett. A transzkripció profil alapján többek között lecsökkent az ergoszterol- és zsírsav-bioszintézishez (*ERG1*, *ERG3*, *FAS1*), valamint a biofilmképzéshez (*EFG1*, *ECE1*) kapcsolódó gének aktivitása. A surfactin és a fluconazole együttesen szinergista hatást fejtett ki. Eredményeink hangsúlyozzák, hogy a bakteriális kommunikációs molekulák nem pusztán jelátvivők, hanem komplex sejtszintű szabályozóként befolyásolják a gombák anyagcseréjét és patogenitását. E kutatások rávilágítanak arra, hogy ezen folyamatok célzott befolyásolása új lehetőséget kínálhat a *Candida* infekciók visszaszorításában.

## 9. Summary

In recent years, the study of bacterial–fungal interactions have gained increasing importance, as these relationships play a pivotal role in microbial ecosystem dynamics and infection outcomes. We investigated the effects of *Pseudomonas aeruginosa*-derived N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone and *Bacillus subtilis*-derived surfactin, focusing on how these molecules influence the virulence, and metabolism of *Candida* species (*Candida albicans* and *C. auris*).

During the analysis of N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone, we showed that this quorum sensing molecule alters the growth, adhesion, and gene transcription of *C. auris* and *C. albicans* cells. The treatment led to a decrease in adhesion capacity and biofilm formation, accompanied by the downregulation of the *SCF1* gene. In *C. auris*, cell aggregates were observed, whereas *C. albicans* exhibited distorted hyphal structures. Transcriptomic analyses revealed that N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone particularly affects genes related to fatty acid oxidation, membrane structure, and ion transport, shifting the metabolism toward the  $\beta$ -oxidation pathway. The expression of ergosterol biosynthesis genes decreased, potentially altering membrane fluidity and antifungal susceptibility. Simultaneously, exposure to N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone significantly reduced intracellular iron and zinc levels, while several multidrug efflux pump genes (e.g., *CDR1*, *CDR4*) were upregulated. In vivo experiments showed that low concentrations (50–100  $\mu$ M) of N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone reduced fungal burden in the kidneys of *C. auris*-infected mice. The *Bacillus subtilis*-derived surfactin also exhibited strong antifungal activity. This cyclic lipopeptide inhibited *C. albicans* growth, adhesion, hyphal development, and biofilm formation even after short exposure. Intracellular concentrations of iron, manganese, and zinc decreased, while glutathione levels increased, indicating an enhanced antioxidant response. Transcriptomic profiling revealed the downregulation of genes involved in ergosterol and fatty acid biosynthesis (*ERG1*, *ERG3*, *FAS1*), as well as in biofilm formation (*EFG1*, *ECE1*). Moreover, surfactin acted synergistically with fluconazole, enhancing antifungal efficacy. Our studies emphasize that bacterial communication molecules are not merely signalling mediators but function as complex regulators that profoundly influence fungal metabolism and pathogenicity. These findings highlight that targeted modulation of such microbial interactions offers promising new avenues for mitigating *Candida* infections and developing innovative antifungal strategies.

## 10. Új megállapítások

- *A. B. subtilis* által termelt surfactin szignifikánsan gátolta a *C. albicans* virulenciáját, az adhézió, a morfogenezis és a biofilmképzés szintjén.
- A transzkriptom profil alapján a surfactin hatására lecsökken az ergoszterol- és zsírsav-bioszintézishez, valamint a biofilmképzéshez kapcsolódó gének transzkripciója.
- *A. P. aeruginosa* által termelt HSL molekula jelentősen befolyásolja a *C. auris* és a *C. albicans* növekedését, adhézióját és génjeik transzkripcióját, mely révén csökkenti a gombasejtek virulenciáját.
- A transzkriptomikai elemzéseink feltárták, hogy a HSL kezelés elsősorban a membránstruktúra integritásában, az iontranszporttal és a zsírsav oxidációval kapcsolatos gének transzkripcióját modulálja, valamint az anyagcsere folyamatokat a  $\beta$ -oxidáció irányába tolja.
- *In vivo* körülmények között az alacsony HSL koncentrációk képesek voltak gátolni a *C. auris* invázióját és szövetkárosító tulajdonságát.

## 11. Irodalomjegyzék

- Abd El-Baky, Rehab Mahmoud, Sahar A. Mandour, Eman Farouk Ahmed, Zeinab Shawky Hashem, Tim Sandle, és Doaa Safwat Mohamed. 2020. „Virulence Profiles of Some *Pseudomonas Aeruginosa* Clinical Isolates and Their Association with the Suppression of *Candida* Growth in Polymicrobial Infections”. *PloS One* 15 (12): e0243418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243418>
- Acosta, Javier Aquiles Hidalgo, María Fernanda Calderón León, Nataly del Carmen Quisiguiña Jarrin, és mtsai. 2024. „(PDF) Invasive Candidiasis Due to *Candida Albicans* and Its Treatment”. In *Candida Albicans - Epidemiology and Treatment*, I. Iran. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1004148>
- Al-Ajlani, Muaaz Mutaz, Muhammad Abid Sheikh, Zeeshan Ahmad, és Shahida Hasnain. 2007. „Production of surfactin from *Bacillus subtilis* MZ-7 grown on pharmamedia commercial medium”. *Microbial Cell Factories* 6 (június): 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-6-17>
- Alara, John Adewole, és Oluwaseun Ruth Alara. 2024. „Chapter 13 - Antimicrobial and anti-biofilm potentials of biosurfactants”. In *Industrial Applications of Biosurfactants and Microorganisms*, szerkesztette Ruby Aslam, Jeenat Aslam, és Chaudhery Mustansar Hussain. Progress in Biochemistry and Biotechnology. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13288-9.00001-2>
- Allison, Devon L., Hubertine M. E. Willems, J.A.M.S. Jayatilake, Vincent M. Bruno, Brian M. Peters, és Mark E. Shirtliff. 2016. „*Candida*–*Bacteria* Interactions: Their Impact on Human Disease”. *Microbiology Spectrum* 4 (3): 10.1128/microbiolspec.vmbf-0030–2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0030-2016>
- Alonso-Monge, Rebeca, Mark S. Gresnigt, Elvira Román, Bernhard Hube, és Jesús Pla. 2021. „*Candida albicans* colonization of the gastrointestinal tract: A double-edged sword”. *PLoS Pathogens* 17 (7): e1009710. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009710>
- Al-Wrafy, Fairoz Ali, Reem Alariqi, Efaq Ali Noman, Adel Ali Al-Gheethi, és Mahdi Mutahar. 2023. „*Pseudomonas Aeruginosa* Behaviour in Polymicrobial Communities: The Competitive and Cooperative Interactions Conducting to the Exacerbation of Infections”. *Microbiological Research* 268 (március): 127298. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127298>
- Andrews, S. 2010. „FastQC A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data. - References - Scientific Research Publishing”. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=4024153>
- Arnauteli, Sofia, Natalie C. Bamford, Nicola R. Stanley-Wall, és Ákos T. Kovács. 2021. „*Bacillus Subtilis* Biofilm Formation and Social Interactions”. *Nature Reviews Microbiology* 19 (9): 600–614. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00540-9>
- Asogan, Mrudhula, Hannah Yejin Kim, Sarah Kidd, és mtsai. 2024. „*Candida parapsilosis*: A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list”. *Medical Mycology* 62 (6): myad131. <https://doi.org/10.1093/mmy/myad131>

- Ballou, Elizabeth R, és Duncan Wilson. 2016. „The roles of zinc and copper sensing in fungal pathogenesis”. *Current Opinion in Microbiology* 32 (augusztus): 128–34. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.05.013>
- Bandara, H. M. H. N., D. L. A. Wood, I. Vanwonderghem, P. Hugenholtz, B. P. K. Cheung, és L. P. Samaranayake. 2020. „Fluconazole resistance in *Candida albicans* is induced by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing”. *Scientific Reports* 10 (május): 7769. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64761-3>
- Baniya, Sushmita. 2022. „Calcofluor White Staining: Principle, Procedure, and Application • Microbe Online”. *Microbe Online*, augusztus 11. <https://microbeonline.com/calcofluor-white-staining-principle-procedure-and-application/>
- Barantsevich, Natalia, és Elena Barantsevich. 2022. „Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis”. *Antibiotics* 11 (6): 718. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060718>
- Bays, Derek J., Emily N. Jenkins, Meghan Lyman, és mtsai. 2024. „Epidemiology of Invasive Candidiasis”. *Clinical Epidemiology* 16 (augusztus): 549–66. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S459600>
- Bellotti, Denise, Adriana Miller, Magdalena Rowińska-Żyrek, és Maurizio Remelli. 2022. „Zn<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> Binding to the Extramembrane Loop of Zrt2, a Zinc Transporter of *Candida albicans*”. *Biomolecules* 12 (1): 121. <https://doi.org/10.3390/biom12010121>
- Benoit, Isabelle, Marielle H. van den Esker, Aleksandrina Patyshakuliyeva, és mtsai. 2015. „*Bacillus Subtilis* Attachment to *Aspergillus Niger* Hyphae Results in Mutually Altered Metabolism”. *Environmental Microbiology* 17 (6): 2099–113. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12564>
- Bibi, Maayan, Sarah Murphy, Raphael I. Benhamou, és mtsai. 2021. „Combining Colistin and Fluconazole Synergistically Increases Fungal Membrane Permeability and Antifungal Cidality”. *ACS Infectious Diseases* 7 (2): 377–89. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00721>
- Biermann, Amy R., és Deborah A. Hogan. 2022. „Transcriptional Response of *Candida auris* to the Mrr1 Inducers Methylglyoxal and Benomyl”. *mSphere* 7 (3): e00124-22. <https://doi.org/10.1128/msphere.00124-22>
- Biniarz, Piotr, Gabriela Baranowska, Joanna Feder-Kubis, és Anna Krasowska. 2015. „The lipopeptides pseudofactin II and surfactin effectively decrease *Candida albicans* adhesion and hydrophobicity”. *Antonie Van Leeuwenhoek* 108 (2): 343–53. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0486-3>
- Borman, Andrew M., Adrien Szekely, és Elizabeth M. Johnson. 2017. „Isolates of the Emerging Pathogen *Candida Auris* Present in the UK Have Several Geographic Origins”. *Medical Mycology* 55 (5): 563–67. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw147>
- Cavalheiro, Mafalda, és Miguel Cacho Teixeira. 2018. „*Candida* Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies”. *Frontiers in Medicine* 5 (február): 28. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00028>

- Cendra, Maria del Mar, és Eduard Torrents. 2021. „*Pseudomonas aeruginosa* biofilms and their partners in crime”. *Biotechnology Advances* 49 (július): 107734. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107734>
- Ceresa, Chiara, Maurizio Rinaldi, Valeria Chiono, Irene Carmagnola, Gianna Allegrone, és Letizia Fracchia. 2016. „Lipopeptides from *Bacillus Subtilis* AC7 Inhibit Adhesion and Biofilm Formation of *Candida Albicans* on Silicone”. *Antonie Van Leeuwenhoek* 109 (10): 1375–88. <https://doi.org/10.1007/s10482-016-0736-z>
- Chakrabarti, Arunaloke, és Prashant Sood. 2021. „On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: host, pathogen and environmental tipping points”. *Journal of Medical Microbiology* 70 (3): 001318. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001318>
- Charlton, T. S., R. de Nys, A. Netting, és mtsai. 2000. „A Novel and Sensitive Method for the Quantification of N-3-Oxoacyl Homoserine Lactones Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Application to a Model Bacterial Biofilm”. *Environmental Microbiology* 2 (5): 530–41. <https://doi.org/10.1046/j.1462-2920.2000.00136.x>
- Chomczynski, P. 1993. „A Reagent for the Single-Step Simultaneous Isolation of RNA, DNA and Proteins from Cell and Tissue Samples”. *BioTechniques* 15 (3): 532–34, 536–37
- Coquant, Garance, Jean-Pierre Grill, és Philippe Seksik. 2020. „Impact of N-Acyl-Homoserine Lactones, Quorum Sensing Molecules, on Gut Immunity”. *Frontiers in Immunology* 11 (augusztus): 1827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01827>
- De Sordi, Luisa, és Fritz A. Mühlshlegel. 2009. „Quorum Sensing and Fungal-Bacterial Interactions in *Candida Albicans*: A Communicative Network Regulating Microbial Coexistence and Virulence”. *FEMS Yeast Research* 9 (7): 990–99. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00573.x>
- Delago, Antonia, Rachel Gregor, Luba Dubinsky, és mtsai. 2021. „A Bacterial Quorum Sensing Molecule Elicits a General Stress Response in *Saccharomyces cerevisiae*”. *Frontiers in Microbiology* 12 (szeptember): 632658. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.632658>
- Devi, Sagarika, Heiko T. Kiese-walter, Renátó Kovács, és mtsai. 2019. „Depiction of secondary metabolites and antifungal activity of *Bacillus velezensis* DTU001”. *Synthetic and Systems Biotechnology* 4 (3): 142–49. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2019.08.002>
- Dhamgaye, Sanjiveeni, Yue Qu, és Anton Y. Peleg. 2016. „Polymicrobial Infections Involving Clinically Relevant Gram-Negative Bacteria and Fungi”. *Cellular Microbiology* 18 (12): 1716–22. <https://doi.org/10.1111/cmi.12674>
- Dixon, Emily F., és Rebecca A. Hall. 2015. „Noisy neighbourhoods: quorum sensing in fungal–polymicrobial infections”. *Cellular Microbiology* 17 (10): 1431–41. <https://doi.org/10.1111/cmi.12490>
- Dixon, Scott J., és Brent R. Stockwell. 2014. „The Role of Iron and Reactive Oxygen Species in Cell Death”. *Nature Chemical Biology* 10 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>

- Du, Han, Jian Bing, Tianren Hu, Craig L. Ennis, Clarissa J. Nobile, és Guanghai Huang. 2020. „Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence”. *PLoS Pathogens* 16 (10): e1008921. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>
- Eichelberger, Kara R., Saikat Paul, Brian M. Peters, és James E. Cassat. 2023. „Candida–bacterial cross-kingdom interactions”. *Trends in Microbiology*, 30th anniversary Special issue: The emerging pathogen defense arsenal, köt. 31 (12): 1287–99. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.08.003>
- Elshaghabe, Fouad M. F., Namita Rokana, Rohini D. Gulhane, Chetan Sharma, és Harsh Panwar. 2017. „Bacillus As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives”. *Frontiers in Microbiology* 8 (augusztus): 1490. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01490>
- Fourie, Ruan, Ruan Ells, Chantel W. Swart, Olihile M. Sebolai, Jacobus Albertyn, és Carolina H. Pohl. 2016. „Candida albicans and Pseudomonas aeruginosa Interaction, with Focus on the Role of Eicosanoids”. *Frontiers in Physiology* 7 (február): 64. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00064>
- Förster, Toni M., Selene Mogavero, Antonia Dräger, és mtsai. 2016. „Enemies and Brothers in Arms: Candida Albicans and Gram-Positive Bacteria”. *Cellular Microbiology* 18 (12): 1709–15. <https://doi.org/10.1111/cmi.12657>
- Frías-De-León, María Guadalupe, Rigoberto Hernández-Castro, Tania Vite-Garín, és mtsai. 2020. „Antifungal Resistance in Candida auris: Molecular Determinants”. *Antibiotics* 9 (9): 568. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090568>
- Gaspar, Bogdan Severus, Oana Alexandra Roşu, Robert-Mihai Enache, Monica Manciulea (Profir), Luciana Alexandra Pavelescu, és Sanda Maria Creţoiu. 2025. „Gut Mycobiome: Latest Findings and Current Knowledge Regarding Its Significance in Human Health and Disease”. *Journal of Fungi* 11 (5): 333. <https://doi.org/10.3390/jof11050333>
- Georgiou, G., S. C. Lin, és M. M. Sharma. 1992. „Surface-Active Compounds from Microorganisms”. *Bio/Technology (Nature Publishing Company)* 10 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1038/nbt0192-60>
- Gerwien, Franziska, Volha Skrahina, Lydia Kasper, Bernhard Hube, és Sascha Brunke. 2018. „Metals in fungal virulence”. *FEMS Microbiology Reviews* 42 (1): fux050. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux050>
- Ghosh, Suman, Bessie W. Kebaara, Audrey L. Atkin, és Kenneth W. Nickerson. 2008. „Regulation of Aromatic Alcohol Production in Candida albicans”. *Applied and Environmental Microbiology* 74 (23): 7211–18. <https://doi.org/10.1128/AEM.01614-08>
- Gibson, Jane, Arpana Sood, és Deborah A. Hogan. 2009. „Pseudomonas Aeruginosa-Candida Albicans Interactions: Localization and Fungal Toxicity of a Phenazine Derivative”. *Applied and Environmental Microbiology* 75 (2): 504–13. <https://doi.org/10.1128/AEM.01037-08>

- Gilliard, Guillaume, Aurélien L. Furlan, Willy Smeralda, Jelena Pršić, és Magali Deleu. 2022. „Added Value of Biophysics to Study Lipid-Driven Biological Processes: The Case of Surfactins, a Class of Natural Amphiphile Molecules”. *International Journal of Molecular Sciences* 23 (22): 22. <https://doi.org/10.3390/ijms232213831>
- Gómez-Gaviria, Manuela, és Héctor M. Mora-Montes. 2020. „Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and Treatment of *Candida Krusei*, a Neglected Fungal Pathogen”. *Infection and Drug Resistance* 13: 1673–89. <https://doi.org/10.2147/IDR.S247944>
- Grainha, Tânia, Paula Jorge, Diana Alves, Susana Patrícia Lopes, és Maria Olívia Pereira. 2020. „Unraveling *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* Communication in Coinfection Scenarios: Insights Through Network Analysis”. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (november): 550505. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.550505>
- Haafte, Rachel I. M. van, Guido R. M. M. Haenen, Chris T. A. Evelo, és Aalt Bast. 2003. „Effect of Vitamin E on Glutathione-Dependent Enzymes”. *Drug Metabolism Reviews* 35 (2–3): 215–53. <https://doi.org/10.1081/dmr-120024086>
- Harriott, Melphine M., és Mairi C. Noverr. 2011. „Importance of *Candida*-bacterial polymicrobial biofilms in disease”. *Trends in microbiology* 19 (11): 557–63. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.07.004>
- Harris, M. A., J. Clark, A. Ireland, és mtsai. 2004. „The Gene Ontology (GO) Database and Informatics Resource”. *Nucleic Acids Research* 32 (Database issue): D258–261. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh036>
- Hassan, Yahaya, Shu Yih Chew, és Leslie Thian Lung Than. 2021. „*Candida Glabrata*: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival”. *Journal of Fungi* 7 (8): 8. <https://doi.org/10.3390/jof7080667>
- Hawser, S. 1996. „Comparisons of the Susceptibilities of Planktonic and Adherent *Candida Albicans* to Antifungal Agents: A Modified XTT Tetrazolium Assay Using Synchronised *C. Albicans* Cells”. *Journal of Medical and Veterinary Mycology: Bi-Monthly Publication of the International Society for Human and Animal Mycology* 34 (2): 149–52
- Hodgson, Robert, Brian K. Kennedy, Eliezer Masliah, és mtsai. 2020. „Aging: therapeutics for a healthy future”. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 108 (január): 453–58. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.021>
- Hogan, Deborah A., és Paula Sundstrom. 2009. „The Ras/cAMP/PKA Signaling Pathway and Virulence in *Candida Albicans*”. *Future Microbiology* 4 (10): 1263–70. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.106>
- Hogan, Deborah A., Ashild Vik, és Roberto Kolter. 2004. „A *Pseudomonas Aeruginosa* Quorum-Sensing Molecule Influences *Candida Albicans* Morphology”. *Molecular Microbiology* 54 (5): 1212–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04349.x>

- Holcombe, Lucy J., Gordon McAlester, Carol A. Munro, és mtsai. 2010. „Pseudomonas aeruginosa secreted factors impair biofilm development in *Candida albicans*”. *Microbiology* 156 (5): 1476–86. <https://doi.org/10.1099/mic.0.037549-0>
- Holmes, A. R., R. D. Cannon, és M. G. Shepherd. 1992. „Mechanisms of Aggregation Accompanying Morphogenesis in *Candida Albicans*”. *Oral Microbiology and Immunology* 7 (1): 32–37. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.1992.tb00017.x>
- Hoste, Alexis C. R., Willy Smeralda, Aurélien Cugnet, és mtsai. 2024. „The structure of lipopeptides impacts their antiviral activity and mode of action against SARS-CoV-2 in vitro”. *Applied and Environmental Microbiology* 90 (11): e01036-24. <https://doi.org/10.1128/aem.01036-24>
- Hu, Yao, Yulong Niu, Xingchen Ye, és mtsai. 2021. „Staphylococcus Aureus Synergized with *Candida Albicans* to Increase the Pathogenesis and Drug Resistance in Cutaneous Abscess and Peritonitis Murine Models”. *Pathogens (Basel, Switzerland)* 10 (8): 1036. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081036>
- Jakab, Ágnes, Noémi Balla, Ágota Ragyák, és mtsai. 2021. „Transcriptional Profiling of the *Candida Auris* Response to Exogenous Farnesol Exposure”. *mSphere* 6 (5): e0071021. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00710-21>
- Jakab, Ágnes, Fruzsina Kovács, Noémi Balla, és mtsai. 2024. „Comparative Transcriptional Analysis of *Candida Auris* Biofilms Following Farnesol and Tyrosol Treatment”. *Microbiology Spectrum* 12 (4): e0227823. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02278-23>
- Jakab, Ágnes, Zoltán Tóth, Fruzsina Nagy, és mtsai. 2019. „Physiological and Transcriptional Responses of *Candida parapsilosis* to Exogenous Tyrosol”. *Applied and Environmental Microbiology* 85 (20): e01388-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.01388-19>
- Janek, Tomasz, Katarzyna Drzymała, és Adam Dobrowolski. 2020. „In vitro efficacy of the lipopeptide biosurfactant surfactin-C15 and its complexes with divalent counterions to inhibit *Candida albicans* biofilm and hyphal formation”. *Biofouling* 36 (2): 210–21. <https://doi.org/10.1080/08927014.2020.1752370>
- Janek, Tomasz, Lígia R. Rodrigues, Eduardo J. Gudiña, és Żaneta Czyżnikowska. 2019. „Metal-Biosurfactant Complexes Characterization: Binding, Self-Assembly and Interaction with Bovine Serum Albumin”. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (12): 2864. <https://doi.org/10.3390/ijms20122864>
- Johnson, Athira, Fanbin Kong, Song Miao, Sabu Thomas, Sabah Ansar, és Zwe-Ling Kong. 2021. „In-Vitro Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects of Surfactin-Loaded Nanoparticles for Periodontitis Treatment”. *Nanomaterials* 11 (2): 356. <https://doi.org/10.3390/nano11020356>
- Jones, Sara E., és Katherine L. Knight. 2012. „*Bacillus Subtilis*-Mediated Protection from *Citrobacter Rodentium*-Associated Enteric Disease Requires espH and Functional Flagella”. *Infection and Immunity* 80 (2): 710–19. <https://doi.org/10.1128/IAI.05843-11>
- Jones, Sara E., Mallory L. Paynich, Daniel B. Kearns, és Katherine L. Knight. 2014. „Protection from Intestinal Inflammation by Bacterial Exopolysaccharides”. *Journal of*

- Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 192 (10): 4813–20.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303369>
- Kahl, Lisa J, Nina Stremmel, M Alejandra Esparza-Mora, Rachel M Wheatley, R Craig MacLean, és Markus Ralser. 2023. „Interkingdom interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* affect clinical outcomes and antimicrobial responses”. *Current Opinion in Microbiology* 75 (október): 102368.  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2023.102368>
- Kanehisa, M., és S. Goto. 2000. „KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes”. *Nucleic Acids Research* 28 (1): 27–30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
- Kashyap, Bina, Sridhar Reddy Padala, Gaganjot Kaur, és Arja Kullaa. 2024. „Candida Albicans Induces Oral Microbial Dysbiosis and Promotes Oral Diseases”. *Microorganisms* 12 (11): 11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112138>
- Keighley, Caitlin, Hannah Yejin Kim, Sarah Kidd, és mtsai. 2024. „Candida tropicalis—A systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list”. *Medical Mycology* 62 (6): myae040.  
<https://doi.org/10.1093/mmy/myae040>
- Khemiri, Inès, Faiza Tebbji, és Adnane Sellam. 2020. „Transcriptome Analysis Uncovers a Link Between Copper Metabolism, and Both Fungal Fitness and Antifungal Sensitivity in the Opportunistic Yeast *Candida albicans*”. *Frontiers in Microbiology* 11 (május): 935. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00935>
- Kiesewalter, Heiko T., Carlos N. Lozano-Andrade, Mario Wibowo, és mtsai. 2021. „Genomic and Chemical Diversity of *Bacillus Subtilis* Secondary Metabolites against Plant Pathogenic Fungi”. *mSystems* 6 (1): e00770-20.  
<https://doi.org/10.1128/mSystems.00770-20>
- Kilbas, Imdat, Elmas Pinar Kahraman Kilbas, Florin George Horhat, és Ihsan Hakki Ciftci. 2025. „Twenty-Year Course of Antifungal Resistance in *Candida Albicans* in Türkiye: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Journal of Fungi* 11 (8): 603.  
<https://doi.org/10.3390/jof11080603>
- Kimura, Soichiro, Kazuhiro Tateda, Yoshikazu Ishii, és mtsai. 2009. „*Pseudomonas aeruginosa* Las quorum sensing autoinducer suppresses growth and biofilm production in *Legionella* species”. *Microbiology* 155 (6): 1934–39.  
<https://doi.org/10.1099/mic.0.026641-0>
- Kohlenberg, Anke, Dominique L Monnet, Diamantis Plachouras, és mtsai. 2022. „Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021”. *Eurosurveillance* 27 (46): 2200846. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200846>
- Konstantinidou, Nina, és John Patrick Morrissey. 2015. „Co-Occurrence of Filamentation Defects and Impaired Biofilms in *Candida Albicans* Protein Kinase Mutants”. *FEMS Yeast Research* 15 (8): fov092. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fov092>

- Lass-Flörl, Cornelia, Souha S. Kanj, Nelesh P. Govender, George R. Thompson, Luis Ostrosky-Zeichner, és Miriam Alisa Govrins. 2024. „Invasive Candidiasis”. *Nature Reviews Disease Primers* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
- Lin, Jinshui, és Juanli Cheng. 2019. „Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa* and Its Relationship to Biofilm Development”. In *Introduction to Biofilm Engineering*, köt. 1323. ACS Symposium Series 1323. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-2019-1323.ch001>
- Lionakis, Michail S., és Anuradha Chowdhary. 2024. „Candida auris Infections”. *New England Journal of Medicine* 391 (20): 1924–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402635>
- Liu, Jin, Wei Li, Xiaoyu Zhu, és mtsai. 2019. „Surfactin Effectively Inhibits *Staphylococcus Aureus* Adhesion and Biofilm Formation on Surfaces”. *Applied Microbiology and Biotechnology* 103 (11): 4565–74. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09808-w>
- Lopes, José Pedro, és Michail S. Lionakis. 2021. „Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*”. *Virulence* 13 (1): 89–121. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>
- López, Daniel, Hera Vlamakis, Richard Losick, és Roberto Kolter. 2009. „Paracrine signaling in a bacterium”. *Genes & Development* 23 (14): 1631–38. <https://doi.org/10.1101/gad.1813709>
- Lu, Yang, Jianming Zeng, Binning Wu, és mtsai. 2017. „Quorum Sensing N-acyl Homoserine Lactones-SdiA Suppresses *Escherichia coli*-*Pseudomonas aeruginosa* Conjugation through Inhibiting *traI* Expression”. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 7 (január): 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00007>
- Lynch, D. P., és D. K. Gibson. 1987. „The Use of Calcofluor White in the Histopathologic Diagnosis of Oral Candidiasis”. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 63 (6): 698–703. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90373-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90373-2)
- MacAlpine, Jessie, Martin Daniel-Ivad, Zhongle Liu, és mtsai. 2021. „A Small Molecule Produced by *Lactobacillus* Species Blocks *Candida Albicans* Filamentation by Inhibiting a DYRK1-Family Kinase”. *Nature Communications* 12 (1): 6151. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26390-w>
- MacAlpine, Jessie, Nicole Robbins, és Leah E. Cowen. 2023. „Bacterial-Fungal Interactions and Their Impact on Microbial Pathogenesis”. *Molecular ecology* 32 (10): 2565–81. <https://doi.org/10.1111/mec.16411>
- Mace, Manoela A. M., Maria Eduarda Krummenauer, William Lopes, és Marilene Henning Vainstein. 2024. „Medically Important Fungi in Multi-Species Biofilms: Microbial Interactions, Clinical Implications and Therapeutic Strategies”. *Current Tropical Medicine Reports* 11 (4): 224–36. <https://doi.org/10.1007/s40475-024-00332-0>
- Markelova, Natalia, és Anastasia Chumak. 2025. „Antimicrobial Activity of *Bacillus* Cyclic Lipopeptides and Their Role in the Host Adaptive Response to Changes in Environmental Conditions”. *International Journal of Molecular Sciences* 26 (1): 336. <https://doi.org/10.3390/ijms26010336>

- Matias Regis, Wanessa Fernandes, Francisco Ruliglésio Rocha, Ramille Araújo Lima, és mtsai. 2025. „Insights Into the Role of Streptococcus Mutans and Candida Albicans in Dental Biofilm Formation and Cariogenicity: A Literature Review”. *Cureus* 17 (6): e86159. <https://doi.org/10.7759/cureus.86159>
- Meena, Khem Raj, és Shamsheer S. Kanwar. 2015. „Lipopeptides as the Antifungal and Antibacterial Agents: Applications in Food Safety and Therapeutics”. *BioMed Research International* 2015: 473050. <https://doi.org/10.1155/2015/473050>
- Miranda, L. N., I. M. van der Heijden, S. F. Costa, és mtsai. 2009. „Candida Colonisation as a Source for Candidaemia”. *The Journal of Hospital Infection* 72 (1): 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.009>
- Miranda, Samantha Wellington, Kyle L. Asfahl, Ajai A. Dandekar, és E. P. Greenberg. 2022. „Pseudomonas Aeruginosa Quorum Sensing”. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1386: 95–115. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1_4)
- Morales, Diana K., Nora Grahl, Chinweike Okegbe, Lars E. P. Dietrich, Nicholas J. Jacobs, és Deborah A. Hogan. 2013. „Control of Candida albicans Metabolism and Biofilm Formation by Pseudomonas aeruginosa Phenazines”. *mBio* 4 (1): e00526-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00526-12>
- Morikawa, Masaaki, Yoshihiko Hirata, és Tadayuki Imanaka. 2000. „A study on the structure–function relationship of lipopeptide biosurfactants”. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1488 (3): 211–18. [https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(00\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00124-4)
- Mukherjee, Pranab K., Sotohy Mohamed, Jyotsna Chandra, és mtsai. 2006. „Alcohol Dehydrogenase Restricts the Ability of the Pathogen Candida albicans To Form a Biofilm on Catheter Surfaces through an Ethanol-Based Mechanism”. *Infection and Immunity* 74 (7): 3804–16. <https://doi.org/10.1128/IAI.00161-06>
- Nagy, Fruzsina, Eszter Vitális, Ágnes Jakab, és mtsai. 2020. „In vitro and in vivo Effect of Exogenous Farnesol Exposure Against Candida auris”. *Frontiers in Microbiology* 11 (május): 957. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00957>
- Neely, Aaron M., Guoping Zhao, Christian Schwarzer, és mtsai. 2018. „N-(3-oxo-acyl)-homoserine lactone induces apoptosis primarily through a mitochondrial pathway in fibroblasts”. *Cellular microbiology* 20 (1): 10.1111/cmi.12787. <https://doi.org/10.1111/cmi.12787>
- Nelson, Jakline, Ahmed O. El-Gendy, Moselhy S. Mansy, Mohamed A. Ramadan, és Ramy K. Aziz. 2020. „The Biosurfactants Iturin, Lichenysin and Surfactin, from Vaginally Isolated Lactobacilli, Prevent Biofilm Formation by Pathogenic Candida”. *FEMS Microbiology Letters* 367 (15): fnaa126. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa126>
- Nickerson, Kenneth W., és Audrey L. Atkin. 2017. „Deciphering Fungal Dimorphism: Farnesol’s Unanswered Questions”. *Molecular Microbiology* 103 (4): 567–75. <https://doi.org/10.1111/mmi.13601>

- O'Donnell, Lindsay E., Emma Millhouse, Leighann Sherry, és mtsai. 2015. „Polymicrobial Candida biofilms: friends and foe in the oral cavity”. *FEMS Yeast Research* 15 (7): fov077. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fov077>
- Oliva, Alessandra, Francesco Giuseppe De Rosa, Malgorzata Mikulska, és mtsai. 2023. „Invasive Candida infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin”. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 21 (9): 957–75. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2240956>
- Oliveira Pereira, Thays de, Marie-Christine Groleau, és Eric Déziel. 2023. „Surface growth of *Pseudomonas aeruginosa* reveals a regulatory effect of 3-oxo-C12-homoserine lactone in the absence of its cognate receptor, LasR”. *mBio* 14 (5): e00922-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.00922-23>
- Ongena, Marc, és Philippe Jacques. 2008. „Bacillus lipopeptides: versatile weapons for plant disease biocontrol”. *Trends in Microbiology* 16 (3): 115–25. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.12.009>
- Otzen, Christian, Bettina Bardl, Ilse D. Jacobsen, Markus Nett, és Matthias Brock. 2014. „Candida albicans Utilizes a Modified  $\beta$ -Oxidation Pathway for the Degradation of Toxic Propionyl-CoA”. *The Journal of Biological Chemistry* 289 (12): 8151–69. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517672>
- Ouwehand, Arthur C., Sofia Forssten, Ashley A. Hibberd, Anna Lyra, és Buffy Stahl. 2016. „Probiotic Approach to Prevent Antibiotic Resistance”. *Annals of Medicine* 48 (4): 246–55. <https://doi.org/10.3109/07853890.2016.1161232>
- Pachaiappan, Raman, Tharun Prasanna Rajamuthu, Ananya Sarkar, és mtsai. 2022. „N-acyl-homoserine lactone mediated virulence factor(s) of *Pseudomonas aeruginosa* inhibited by flavonoids and isoflavonoids”. *Process Biochemistry* 116 (május): 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.02.024>
- Papp, Zoltán, Andrew M. Borman, Lajos Forgács, és mtsai. 2021. „Unpredictable In Vitro Killing Activity of Amphotericin B against Four Candida auris Clades”. *Pathogens* 10 (8): 990. <https://doi.org/10.3390/pathogens10080990>
- Pappas, Peter G., Michail S. Lionakis, Maiken Cavling Arendrup, Luis Ostrosky-Zeichner, és Bart Jan Kullberg. 2018. „Invasive Candidiasis”. *Nature Reviews Disease Primers* 4 (1): 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- Parambath, Sarika, Aiken Dao, Hannah Yejin Kim, és mtsai. 2024. „Candida albicans—A systematic review to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List”. *Medical Mycology* 62 (6): myae045. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae045>
- Pelletier, Chloe, Sophie Shaw, Sakinah Alsayegh, Alistair J. P. Brown, és Alexander Lorenz. 2024. „Candida auris undergoes adhesin-dependent and -independent cellular aggregation”. *PLOS Pathogens* 20 (3): e1012076. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012076>
- Peters, Brian M., Mary Ann Jabra-Rizk, Graeme A. O'May, J. William Costerton, és Mark E. Shirtliff. 2012. „Polymicrobial Interactions: Impact on Pathogenesis and Human

- Disease”. *Clinical Microbiology Reviews* 25 (1): 193–213. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-11>
- Peters, Brian M, Mary Ann Jabra-Rizk, Mark A Scheper, Jeff G Leid, John William Costerton, és Mark E Shirtliff. 2010. „Microbial interactions and differential protein expression in *Staphylococcus aureus* –*Candida albicans* dual-species biofilms”. *Fems Immunology and Medical Microbiology* 59 (3): 493–503. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2010.00710.x>
- Piekarska, Katarzyna, Els Mol, Marlene van den Berg, és mtsai. 2006. „Peroxisomal Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Is Not Essential for Virulence of *Candida albicans*”. *Eukaryotic Cell* 5 (11): 1847–56. <https://doi.org/10.1128/EC.00093-06>
- Pinho, Sandra, Isabel M. Miranda, és Sofia Costa-de-Oliveira. 2024. „Global Epidemiology of Invasive Infections by Uncommon *Candida* Species: A Systematic Review”. *Journal of Fungi* 10 (8): 8. <https://doi.org/10.3390/jof10080558>
- Pócsi, István, Rolf A. Prade, és Michel J. Penninckx. 2004. „Glutathione, Altruistic Metabolite in Fungi”. *Advances in Microbial Physiology* 49: 1–76. [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(04\)49001-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(04)49001-8)
- Ponde, Nicole O., Léa Lortal, Gordon Ramage, Julian R. Naglik, és Jonathan P. Richardson. 2021. „*Candida albicans* Biofilms and Polymicrobial Interactions”. *Critical reviews in microbiology* 47 (1): 91–111. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1843400>
- Priebe, Steffen, Christian Kreisel, Fabian Horn, Reinhard Guthke, és Jörg Linde. 2015. „FungiFun2: A Comprehensive Online Resource for Systematic Analysis of Gene Lists from Fungal Species”. *Bioinformatics (Oxford, England)* 31 (3): 445–46. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu627>
- Proctor, Diana M., Thelma Dangana, D. Joseph Sexton, és mtsai. 2021. „Integrated Genomic, Epidemiologic Investigation of *Candida Auris* Skin Colonization in a Skilled Nursing Facility”. *Nature Medicine* 27 (8): 1401–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01383-w>
- Pupim, Andréia Carla Eugenio, Tacito Graminha Campos, Eduardo José de Almeida Araújo, Terezinha Inez Estivalet Svidizinski, és Ionice Felipe. 2017. „Infection and Tissue Repair of Experimental Cutaneous Candidiasis in Diabetic Mice”. *Journal of Medical Microbiology* 66 (6): 808–15. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000496>
- Qazi, Saara, Barry Middleton, Siti Hanna Muharram, és mtsai. 2006. „N-Acylhomoserine Lactones Antagonize Virulence Gene Expression and Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus*”. *Infection and Immunity* 74 (2): 910–19. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.2.910-919.2006>
- Qiao, Junqing, Rainer Borriss, Kai Sun, és mtsai. 2024. „Research advances in the identification of regulatory mechanisms of surfactin production by *Bacillus*: a review”. *Microbial Cell Factories* 23 (április): 100. <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02372-7>

- Quindós, Guillermo. 2014. „Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face”. *Revista Iberoamericana de Micología* 31 (1): 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>
- Rahman, Faisal Bin, Bishajit Sarkar, Ripa Moni, és Mohammad Shahedur Rahman. 2021. „Molecular genetics of surfactin and its effects on different sub-populations of *Bacillus subtilis*”. *Biotechnology Reports* 32 (október): e00686. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00686>
- Ramage, Gordon, Shaun N. Robertson, és Craig Williams. 2014. „Strength in numbers: antifungal strategies against fungal biofilms”. *International Journal of Antimicrobial Agents* 43 (2): 114–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.023>
- Rodríguez-Arias, Robert Josue, Bryan Omar Guachi-Álvarez, Dominique Esther Montalvo-Vivero, és António Machado. 2022. „Lactobacilli displacement and *Candida albicans* inhibition on initial adhesion assays: a probiotic analysis”. *BMC Research Notes* 15 (1): 239. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06114-z>
- Ruepp, Andreas, Alfred Zollner, Dieter Maier, és mtsai. 2004. „The FunCat, a Functional Annotation Scheme for Systematic Classification of Proteins from Whole Genomes”. *Nucleic Acids Research* 32 (18): 5539–45. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh894>
- Rybak, Jeffrey M., Laura A. Doorley, Andrew T. Nishimoto, Katherine S. Barker, Glen E. Palmer, és P. David Rogers. 2019. „Abrogation of Triazole Resistance upon Deletion of CDR1 in a Clinical Isolate of *Candida auris*”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63 (4): e00057-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00057-19>
- Santana, Darian J., Juliet A. E. Anku, Guolei Zhao, és mtsai. 2023. „A *Candida auris*-specific adhesin, SCF1, governs surface association, colonization, and virulence”. *Science (New York, N.Y.)* 381 (6665): 1461–67. <https://doi.org/10.1126/science.adf8972>
- Santus, William, Jason R. Devlin, és Judith Behnsen. 2021. „Crossing Kingdoms: How the Mycobiota and Fungal-Bacterial Interactions Impact Host Health and Disease”. *Infection and Immunity* 89 (4): e00648-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00648-20>
- Schlecht, Lisa Marie, Brian M. Peters, Bastiaan P. Krom, és mtsai. 2015. „Systemic *Staphylococcus aureus* infection mediated by *Candida albicans* hyphal invasion of mucosal tissue”. *Microbiology* 161 (Pt 1): 168–81. <https://doi.org/10.1099/mic.0.083485-0>
- Sexton, D Joseph, Meghan L Bentz, Rory M Welsh, és mtsai. 2021. „Positive Correlation Between *Candida auris* Skin-Colonization Burden and Environmental Contamination at a Ventilator-Capable Skilled Nursing Facility in Chicago”. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 73 (7): 1142–48. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab327>
- Shah, Mayank D., Prashant S. Kharkar, Niteshkumar U. Sahu, Zoya Peerzada, és Krutika B. Desai. 2019. „Potassium 2-methoxy-4-vinylphenolate: a novel hit exhibiting quorum-sensing inhibition in *Pseudomonas aeruginosa* via LasIR/RhlIR circuitry”. *RSC Advances* 9 (69): 40228–39. <https://doi.org/10.1039/c9ra06612h>

- Sharma, Monika, és Rajendra Prasad. 2011. „The Quorum-Sensing Molecule Farnesol Is a Modulator of Drug Efflux Mediated by ABC Multidrug Transporters and Synergizes with Drugs in *Candida albicans* ▽”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 (10): 4834–43. <https://doi.org/10.1128/AAC.00344-11>
- Shchepin, Roman, Jacob M. Hornby, Erin Burger, Timothy Niessen, Patrick Dussault, és Kenneth W. Nickerson. 2003. „Quorum Sensing in *Candida Albicans*: Probing Farnesol’s Mode of Action with 40 Natural and Synthetic Farnesol Analogs”. *Chemistry & Biology* 10 (8): 743–50. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(03\)00158-3](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(03)00158-3)
- Shore, David, Sevil Zencir, és Benjamin Albert. 2021. „Transcriptional control of ribosome biogenesis in yeast: links to growth and stress signals”. *Biochemical Society Transactions* 49 (4): 1589–99. <https://doi.org/10.1042/BST20201136>
- Smith, Roger S., Sarah G. Harris, Richard Phipps, és Barbara Iglewski. 2002. „The *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)Homoserine Lactone Contributes to Virulence and Induces Inflammation In Vivo”. *Journal of Bacteriology* 184 (4): 1132–39. <https://doi.org/10.1128/jb.184.4.1132-1139.2002>
- Spangler, Joseph R., Scott N. Dean, Dagmar H. Leary, és Scott A. Walper. 2019. „Response of *Lactobacillus Plantarum* WCFS1 to the Gram-Negative Pathogen-Associated Quorum Sensing Molecule N-3-Oxododecanoyl Homoserine Lactone”. *Frontiers in Microbiology* 10 (április). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00715>
- Spivak, Emily S., és Kimberly E. Hanson. 2018. „*Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen”. *Journal of Clinical Microbiology* 56 (2): e01588-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01588-17>
- Su, Yuan, Chuan Liu, Huan Fang, és Dawei Zhang. 2020. „*Bacillus subtilis*: a universal cell factory for industry, agriculture, biomaterials and medicine”. *Microbial Cell Factories* 19 (1): 173. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01436-8>
- Suchodolski, Jakub, Daria Derkacz, Jakub Muraszko, és mtsai. 2020. „Fluconazole and Lipopeptide Surfactin Interplay During *Candida Albicans* Plasma Membrane and Cell Wall Remodeling Increases Fungal Immune System Exposure”. *Pharmaceutics* 12 (4): 314. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040314>
- Tabassum, Nazia, Fazlurrahman Khan, Min-Gyun Kang, Du-Min Jo, Kyung-Jin Cho, és Young-Mog Kim. 2023. „Inhibition of Polymicrobial Biofilms of *Candida Albicans*–*Staphylococcus Aureus*/*Streptococcus Mutans* by Fucoidan–Gold Nanoparticles”. *Marine Drugs* 21 (2): 2. <https://doi.org/10.3390/md21020123>
- Tank, Jigna G., és Rohan V. Pandya. 2022. „Anti-Proliferative Activity of Surfactins on Human Cancer Cells and Their Potential Use in Therapeutics”. *Peptides* 155 (szeptember): 170836. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170836>
- Tharp, Brooke, Rachel Zheng, Garrett Bryak, és mtsai. 2023. „Role of Microbiota in the Skin Colonization of *Candida Auris*”. *mSphere* 8 (1): e0062322. <https://doi.org/10.1128/msphere.00623-22>

- Thérien, Maude, Heiko T. Kiesevalter, Emile Auria, és mtsai. 2020. „Surfactin production is not essential for pellicle and root-associated biofilm development of *Bacillus subtilis*”. *Biofilm* 2 (december): 100021. <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2020.100021>
- Valdéz, J. C., M. C. Peral, M. Rachid, M. Santana, és G. Perdigón. 2005. „Interference of *Lactobacillus Plantarum* with *Pseudomonas Aeruginosa* in Vitro and in Infected Burns: The Potential Use of Probiotics in Wound Treatment”. *Clinical Microbiology and Infection* 11 (6): 472–79. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01142.x>
- Vazquez-Munoz, Roberto, és Anna Dongari-Bagtzoglou. 2021. „Anticandidal Activities by *Lactobacillus* Species: An Update on Mechanisms of Action”. *Frontiers in Oral Health* 2 (július): 689382. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.689382>
- Wang, Dan, Na An, Yuwei Yang, Xianggui Yang, Yingzi Fan, és Jiafu Feng. 2021. „*Candida tropicalis* distribution and drug resistance is correlated with ERG11 and UPC2 expression”. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 10 (március): 54. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00890-2>
- World Health Organization, WHO. 2022. „WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action”. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- Yadav, Jay Shankar Singh, Jyothi Bezawada, Song Yan, R. D. Tyagi, és R. Y. Surampalli. 2012. „*Candida Krusei*: Biotechnological Potentials and Concerns about Its Safety”. *Canadian Journal of Microbiology* 58 (8): 937–52. <https://doi.org/10.1139/w2012-077>
- Yamasaki, Ryota, Aki Kawano, Yoshie Yoshioka, és Wataru Ariyoshi. 2020. „Rhamnolipids and surfactin inhibit the growth or formation of oral bacterial biofilm”. *BMC Microbiology* 20 (november): 358. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02034-9>
- Yapar, Nur. 2014. „Epidemiology and Risk Factors for Invasive Candidiasis”. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (február): 95–105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>
- Yocheva, Lyubomira, Lilia Tserovska, Antonia Danguleva-Cholakova, és mtsai. 2024. „In Vitro Inhibitory Effects and Co-Aggregation Activity of *Lactobacilli* on *Candida Albicans*”. *Microbiology Research* 15 (3): 1576–89. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15030104>
- Youngs, Jonathan, és Amber Arnold. 2021. „Infections in the immunocompromised host: secondary immunodeficiency disorders”. *Medicine, Infections Part 1 of 3*, köt. 49 (10): 611–17. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.07.003>
- Yuan, Lvfen, Shuai Zhang, Yongheng Wang, Yuchen Li, Xiaoqing Wang, és Qian Yang. 2018. „Surfactin Inhibits Membrane Fusion during Invasion of Epithelial Cells by Enveloped Viruses”. *Journal of Virology* 92 (21): e00809-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00809-18>
- Zaborin, Alexander, Daniel Smith, Kevin Garfield, és mtsai. 2014. „Membership and Behavior of Ultra-Low-Diversity Pathogen Communities Present in the Gut of Humans during

- Prolonged Critical Illness”. *mBio* 5 (5): e01361-14.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.01361-14>
- Zamith-Miranda, Daniel, Heino M. Heyman, Levi G. Cleare, és mtsai. 2019. „Multi-omics Signature of *Candida auris*, an Emerging and Multidrug-Resistant Pathogen”. *mSystems* 4 (4): e00257-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00257-19>
- Zangl, Isabella, Ildiko-Julia Pap, Christoph Aspöck, és Christoph Schüller. 2019. „The role of *Lactobacillus* species in the control of *Candida* via biotrophic interactions”. *Microbial Cell* 7 (1): 1–14. <https://doi.org/10.15698/mic2020.01.702>
- Zhang, Fen, Dominik Aschenbrenner, Ji Youn Yoo, és Tao Zuo. 2022. „The Gut Mycobiome in Health, Disease, and Clinical Applications in Association with the Gut Bacterial Microbiome Assembly”. *The Lancet Microbe* 3 (12): e969–83. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00203-8)
- Zhang, Manyu, Yuwei Zhang, Zhengge Zhao, és mtsai. 2025. „Bacterial–Fungal Interactions: Mutualism, Antagonism, and Competition”. *Life* 15 (8): 1242. <https://doi.org/10.3390/life15081242>

## 12. Tárgyszavak- Keywords

### 12.1. Magyar tárgyszavak

*Candida albicans*

*Candida auris*

*Bacillus subtilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

Surfactin

Homoserin lakton

Quorum sensing

Transzkriptomika

Fémek

*In vivo*

Biofilm

### 12.2. English keywords

*Candida albicans*

*Candida auris*

*Bacillus subtilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

Surfactin

Homoserine lactone

quorum sensing

Transcriptomics

Metals

*In vivo*

Biofilm

### 13. Köszönetnyilvánítás

A tanulás és a kutatás néha hatalmas áldozatokkal járnak nem csak annak, aki az elszennvedője, hanem mindazoknak, akik közvetett vagy közvetlen módon, de részesei ennek a hosszadalmas és fáradságos folyamatnak. A háttérben meghúzódva támogatóan állnak az ember mellett és végig kísérik ezen a hosszú úton. Úgy gondolom, hogy ez a folyamat az élet számos területére is igaz, így nem meglepő, ha azt mondom, hogy ez nem volt másképp ezen értekezésem elkészülésének ideje alatt sem. Ez alapján a doktori munkám sem egy ember teljesítményét mutatja be, hanem mindazokért, akik segítségükkel végig kísérték azt.

Mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Kovács Renátónak tartozom köszönettel, aki nem csak szakmailag, de emberileg is mellettem állt az elmúlt négy év alatt. Megismertette velem jelen kutatási témámat és tanácsaival, biztatásával nagyban hozzájárult szakmai előrehaladásomhoz, fejlődésemhez.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Kónya Józsefnek, aki lehetővé tette számomra, hogy a diagnosztikai munkám mellett végezhettem a doktori kutatómunkámat az Orvosi Mikrobiológiai Intézetben. Továbbá köszönettel tartozom Prof. Dr. Majoros Lászlónak, a mikológia laboratórium vezetőjének, hogy befogadást nyertem a „gombalabor” kutatási tevékenységébe és szakmai javaslataival segítette munkámat.

Hálával tartozom a mikológia laboratórium valamennyi munkatársának a megannyi szakmai segítségért és támogatásért, amit az évek során kaptam tőlük. Külön köszönettel tartozom Dr. Jakab Ágnesnek, aki szakmai iránymutatásaival és támogatásával nagyban hozzájárul kutatási munkám sikereihez. Köszönöm Dr. Nagy Fruzsínának és Dr. Tóth Zoltánnak, hogy megismertették velem a mikológia laborban zajló *in vitro* kutatásokat és szakmai tanácsokkal láttak el az évek alatt. Szeretnék köszönetet mondani Forgács Lajosnak és Balácsi Dávidnak az *in vivo* kísérletekben való közreműködésükért és támogatásukért. Személy szerint köszönettel tartozom még Balla Noéminek és Harmath Andreának a közös munkáért és a kutatási tevékenységemhez nyújtott segítségükért.

Külön köszönet illeti Dr. Ragyák Ágotát és Dr. Sajtos Zsófiát a Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Kémiai Intézet, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék két munkatársát, továbbá a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Laboratórium munkatársait a kutatási munkámhoz nyújtott segítségükért.

Köszönetemet szeretném még kifejezni Andrew M. Borman-nak, aki nagylelkűen a rendelkezésünkre bocsátotta a törzsgyűjteményünkben megtalálható *Candida auris* izolátumokat, továbbá Kovács T. Ákosnak a *Bacillus subtilis*-os kísérleteinkhez nyújtott szakmai segítségéért.

Köszönettel tartozom még az Orvosi Mikrobiológia Intézet minden régi és jelenlegi munkatársának és egyben kollégáimnak, akik segítették a PhD munkámat és támogattak a négy év alatt.

Végezetül, de nem utolsó sorban hálával tartozom a családomnak és a barátaimnak, akik rendíthetetlenül mellettem álltak, támogattak, biztattak és türelemmel, megértéssel fordultak hozzám a legnehezebb időkben is. Mert a támogatásuk és szeretetük nélkül ez a disszertáció sem készülhetett volna el.

Köszönöm a támogatását a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalnak (NKFIH FK138462, TKP2021-EGA), valamint a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap által finanszírozott Új Nemzeti Kiválóság Programnak (UNKP-21-5-DE-473). Köszönöm, hogy a kutatómunkánk finanszírozásához hozzájárult a Komplex Egészségipari Multidiszciplináris Kompetencia Központnak (GINOP-2.3.4-15-2020-00008).

## 14. Függelék

### 14.1. Mellékletek

1. melléklet: Az surfactin-os RT-PCR vizsgálat során használt primerek. Az endogén kontrollként alkalmazott gént aláhúzással jelöltük.

Surfactin kezelés során használt primerek	
<u>C2_02740C</u>	<u>HPT1</u>
5'-CCACCAGCACAAAAGCAAAC-3' és 5'-GCAGTAACCACCCAAGCAATC-3'	
CR_09120C	TUB1
5'-CAAAGGGAGGAGAAGAAGG-3' és 5'-CAAAGAGTGGGTGAAAAGG-3'	
C6_01990W	PLB1
5'-AAAATTAGACAATGGTCGTCCA-3' és 5'-AGGTATGTTAGCTTCAGTGATAGACAAC-3'	
C7_04230W	NRG1
5'-GTATGCTGCTCCTTATCC-3' és 5'-CTTCTTGGGTCTTTGCTTTG-3'	
CR_00200W	PCK1
5'-GTTGTTGACGCTTATGCTG-3' és 5'-ACCTTTAGTGTGGATGTTGG-3'	
C1_03380W	TPS2
5'-AACCACACTCCCGTTTTG-3' és 5'-TGCTACACCCACAGAATCC-3'	
C1_08590C	ERG1
5'-CAGACAAGGGAGAAAGGTTTTG-3' és 5'-GGAAGTGGCTTCACTGGATTAG-3'	
C3_04830C	FAS2
5'-TGGGTGCTGGTAGACAAG-3' és 5'-GCTGCTCCTGATGACAAG-3'	
C3_01930W	PXP2
5'-CGGTTCTTTGGTATGAC-3' és 5'-TGTGAGTGGCAGAATGAG-3'	
C2_08050C	SIT1
5'-GCTGTCAACGAATCACAATC-3' és 5'-TCCCATCAAACACATACCAC-3'	
CR_07290W	FRE7
5'-GCCCTATGGAGAATCTACTC-3' és 5'-TTTTGCGTAGCCTGTGTAAC-3'	
C6_00790C	CTR1
5'-TCGGGTATGGCTATGGAAG-3' és 5'-TTTGACGGGTGGTGATTG-3'	
C1_01980W	HGT1
5'-GTGTCACCGTTCCTGCATTATAT-3' és 5'-AAGGAATTGAGTATTGACCCAAA-3'	
C3_05220W	CDR1
5'-GTCGCTGGTGAAGGTTTTG-3' és 5'-AAGTGCTGATGGTTGATGG-3'	
C6_03170C	MDR1
5'-TGCCCATCCAGAAGAAG-3' és 5'-ACCATCCCAAGTGACAAC-3'	

2. melléklet: Az HSL-os RT-PCR vizsgálat során használt primerek. Az endogén kontrollként alkalmazott géneket aláhúzással jelöltük.

HSL kezelésnél használt primerek	
<i>C. auris</i> gének:	
<u>B9J08_000486</u>	<u>ACT1</u>
5'-CTTGTTCCAGGTATTGC-3' és 5'-CTCGTCGTATTCTTGCTTG-3'	
B9J08_000261	ERG1
5'-GCATTGTACTCGTTATTCGC-3' és 5'-ACCCTTCTCGCAGTAGTTG-3'	
B9J08_002108	FTR1
5'-ACGGTTCTGTCCCTTTCCTAC-3' és 5'-CTTCTTGCCCTTGATATGG-3'	
B9J08_000164	CDR1
5'-TTGGAGATGGGTGCTTAC-3' és 5'-GCTGAAGGTTGATGGATG-3'	
B9J08_002420	FAS2
5'-CGTCCACATCCCTCATTG-3' és 5'-TCCTTAGCGTCGTTATCGG-3'	
B9J08_001458	SCF1
5'-AGGTAACGGTGGCAAAGGTG-3' és 5'-AAGGCAGCAGCAAGCAAAG-3'	
B9J08_001484	POT1
5'-CCCTTCCTCCAAACAGTC-3' és 5'-AATACCAGCAGCCAAACAG-3'	
B9J08_003981	MDR1
5'-CGACCAAGACCAACCACATTC-3' és 5'-CGTATCCGAACACAAAAAGCG-3'	
B9J08_001292	SOD4
5'-TTACCACGGCTACGAAAAGG-3' és 5'-GCACCACCACAGACAAGTTG-3'	
B9J08_004309	PFK1
5'-CGCCTACTCTTCTTTGGAC-3' és 5'-ACGGTGGTGTTCCTTTTC-3'	
B9J08_002298	CAT1
5'-GTGCCTACGGTGTCTTTG-3' és 5'-TTGGATGGGTCTCTGATG-3'	
<i>C. albicans</i> gének:	
<u>C1_13700W</u>	<u>ACT1</u>
5'-GTTGCTCCAGAAGAACATCC-3' és 5'-ACCATCACCAGAATCCAAAAC-3'	
C1_08590C	ERG1
5'-CAGACAAGGGAGAAAGGTTTTG-3' és 5'-GGAAGTGGCTTCACTGGATTAG-3'	
C1_14130W	FTR1
5'-TAGTCCAGCCACCTTTTC-3' és 5'-AACCAGCAGCAATCAAGTAC-3'	
C3_05220W	CDR1
5'-GTCGCTGGTGAAGGTTTG-3' és 5'-AAGTGTGATGGTTGATGG-3'	
C4_02320C	SOD1
5'-TTGAACAAGAATCCGAATCCG-3' és 5'-GAAATGAGGACCAGCAGAAG-3'	
C6_03170C	MDR1
5'-TGCCCATCCAGAAGAAG-3' és 5'-ACCATCCCAAGTGACAAC-3'	
C3_04830C	FAS2
5'-TGGGTGCTGGTAGACAAG-3' és 5'-GCTGCTCCTGATGACAAG-3'	
CR_00200W	PCK1
5'-GTTGTTGACGCTTATGCTG-3' és 5'-ACCTTTAGTGTGGATGTTGG-3'	

**3.melléklet: Kiválasztott *Candida albicans* gének transzkripciósi változásai surfactin kezelés hatására.** A táblázat tartalmazza a vizsgált géneket, azok csoportját, valamint az RT-qPCR és RNS-Seq eredményeket. A táblázatban pirossal kiemelt értékek a felülszabályozott géneket, míg a kék értékek az alulszabályozott géneket jelölik. A Pearson-féle korrelációs együttható az RT-qPCR és az RNS-Seq adatok között: 0,95, ami erős pozitív korrelációra utal.

Gén azonosítója	Gén neve	Csoport	Leírás	Surfactinnal kezelt vs. kezeletlen kontroll	
				RT-qPCR ( $\Delta\Delta\text{CP}$ ; átlag $\pm$ szórás)	RNS-Seq (FC; átlag)
CR_09120C	TUB1	$\alpha$ -tubulin	Alfa-tubulin; hidegérzékeny <i>S. cerevisiae</i> mutáns komplementációja, biofilmben farnesol-indukált, SUMOilációs célpont	0,60 $\pm$ 0,5	0,03
C6_01990W	PLB1	Foszfolipáz	Foszfolipáz B; gazdasejt-penetráció, virulencia; fluconazol-rezisztens törzsekben indukált	-2,31 $\pm$ 0,32	-4,96
C7_04230W	NRG1	Biofilm-képzés	Transzkripciósi represszor; hifaképződés, stresszválasz szabályozása	-0,82 $\pm$ 0,1	-2,08
CR_00200W	PCK1	Glükoneogenezis	Foszfoenolpiruvát-karboxikináz; biofilm-modellben indukált	-1,78 $\pm$ 0,16	-3,19
C1_03380W	TPS2	Trehalóz metabolizmus	Trehalóz-6-foszfát foszfatáz; hőérzékeny mutáns; lehetséges gyógyszer-célpont	-1,20 $\pm$ 0,16	-3,57
C1_08590C	ERG1	Ergoszterol metabolizmus	Szkvalén epoxidáz; antifungális célgén; biofilmben indukálódik	-1,26 $\pm$ 0,17	-2,99
C3_04830C	FAS2	Zsírsv bioszintézis	Zsírsv-szintáz alfa alegysége; egér modellben szükséges a virulenciához	-1,10 $\pm$ 0,03	-2,03
C3_01930W	PXP2	Zsírsv oxidáció	feltételezett Acil-CoA oxidáz; makrofágfertőzés során indukált	0,48 $\pm$ 0,21	1,04
C2_08050C	SIT1	Vasanyagcsere	Ferrikrómsziderofor-transzporter; epiteliális sejtek inváziójához szükséges	1,66 $\pm$ 0,1	3,02
CR_07290W	FRE7	Vasanyagcsere	Réz-függő kuprik reduktáz; makrofág-interakció során indukált	2,09 $\pm$ 0,18	4,69
C6_00790C	CTR1	Rézanyagcsere	Réztranszporter; alacsony rézszinten indukált; biofilmben aktivált	1,92 $\pm$ 0,25	2,94
C1_01980W	HGT1	Glükóztranszport	Nagy affinitású glükóztranszporter; szérum-adaptáció során termelődik	1,53 $\pm$ 0,15	1,43
C3_05220W	CDR1	Multidrog-transzporter	ABC transzporter; hormonszint szabályozza; biofilmben indukált	-0,63 $\pm$ 0,07	-1,47
C6_03170C	MDR1	Multidrog-transzporter	MDR efflux pumpa; fluconazol rezisztencia; biofilmben indukált	1,37 $\pm$ 0,17	2,37

**4. melléklet: Kiválasztott *Candida albicans* és *Candida auris* gének transzkripciósi változásai HSL kezelés hatására.** A táblázat tartalmazza a vizsgált géneket, azok csoportját, valamint az RT-qPCR és RNA-Seq eredményeket

Gén azonosító	Gén neve ( <i>C. albicans</i> )	RT-qPCR ( $\Delta\Delta\text{CP}$ )				RNAseq ( $\log_2\text{FC}$ )				Tulajdonság	
		C.auris: 100 $\mu\text{M}$ HSL kezelés vs. kezeletlen kontroll		C.auris: 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelés vs. 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll		C.auris: 100 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll		C.auris: 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll			
		Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás		
B9J08_000486	ACT1	-0,103	0,583	-0,220	0,272	-0,117	0,439	-0,008	0,341	0,349	Aktin
B9J08_000261	ERG1	-1,363	0,175	-1,667	0,343	-0,577	0,474	-1,393	-1,731	-1,243	Szkvalén-epoxidáz (ergosterol bioszintézisben szereplő enzim)
B9J08_002108	FTR1	-0,820	0,512	-1,053	0,131	-0,203	0,358	-1,370	-2,271	-1,658	Vás-permeáz
B9J08_000164/ CDR1	CDR1	1,093	0,271	2,230	0,226	1,233	0,231	1,264	2,924	2,314	Multidrug transzporter az ABC transzporterek családjából
B9J08_002420	FAS2	0,177	0,110	-0,793	0,238	-1,273	0,352	1,219	-2,061	-2,512	Zsírsv-szintáz alfa alegység
B9J08_001458/ SCF1	POT1	-1,343	0,325	-1,203	0,299	0,123	0,367	-2,296	-1,924	1,193	Felszíni kolonizációs faktor <i>Candida auris</i> -ban
B9J08_001484	POT1	0,390	0,035	1,910	0,040	1,127	0,629	1,436	2,415	1,682	Feltételezett peroxisomális 3-oxoacil-CoA tioláz
B9J08_003981/ MDR1	MDR1	-3,600	0,105	-1,963	0,127	1,643	0,076	-3,490	-1,296	2,693	Plazmamembrán MDR/MFS típusú multidrog-efflux pumpa
B9J08_001292/ SOD4	SOD4	-1,280	0,453	-1,017	0,447	0,653	0,725	-1,367	-1,261	1,084	Szuperoxid-diszmutáz [Cu]
B9J08_004309	PFK1	-0,240	0,217	-0,807	0,263	-0,540	0,225	-1,021	-1,233	-1,208	Foszfofruktokináz alfa alegység
B9J08_002298	CAT1	0,400	0,155	0,517	0,070	0,250	0,577	1,442	1,466	1,017	Kataláz
Gén azonosító	Gén neve	RT-qPCR ( $\Delta\Delta\text{CP}$ )				RNAseq ( $\log_2\text{FC}$ )				Tulajdonság	
		SC5314: 100 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll		SC5314: 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll		SC5314: 100 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll		SC5314: 200 $\mu\text{M}$ HSL kezelt vs. kezeletlen kontroll			
		Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás		
C1_13700W	ACT1	-0,020	0,346	0,100	0,118	0,120	0,340	-0,167	0,083	0,250	Aktin
C1_08590C	ERG1	-1,043	0,370	-1,420	0,413	-0,120	0,820	-1,774	-2,456	-1,384	Szkvalén-epoxidáz (ergosterol bioszintézisben szereplő enzim)
C1_14130W	FTR1	-0,980	0,226	-1,950	0,360	-0,863	0,688	-2,015	-3,866	-1,918	Vás-permeáz
C3_05220W	CDR1	-0,837	0,199	1,333	0,240	2,307	0,567	-1,435	2,177	3,123	Multidrug transzporter az ABC transzporterek családjából
C4_02320C	SOD1	-0,783	0,350	0,167	0,237	0,843	0,230	-1,101	1,553	1,709	Szuperoxid-diszmutáz[Cu-Zn]
C6_03170C	MDR1	-0,303	0,533	0,890	0,392	1,257	0,414	-1,409	1,203	1,695	Plazmamembrán MDR/MFS típusú multidrog-efflux pumpa
C3_04830C	FAS2	0,193	0,238	-1,140	0,420	-1,293	0,712	1,120	-1,023	-1,146	Zsírsv-szintáz alfa alegység
CR_00200W	PKC1	0,363	0,487	0,313	0,362	0,187	0,244	1,115	1,365	1,225	Foszfoenolpiruvát-karboxikináz

## 14.2. A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/573/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovács Fruzsina  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10082691

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, F.**, Jakab, Á., Balla, N., Tóth, Z., Balázsi, D., Forgács, L., Harmath, A., Bozó, A., Ragyák, Á., Majoros, L., Kovács, R. L.: A comprehensive analysis of the effect of quorum-sensing molecule 3-oxo-C12-homoserine lactone on *Candida auris* and *Candida albicans*. *Biofilm*. 9, 1-12, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biofilm.2025.100259>  
IF: 4.9 (2024)
2. Jakab, Á., **Kovács, F.**, Balla, N., Tóth, Z., Ragyák, Á., Sajtos, Z., Csillag, K., Nagy-Köteles, C., Nemes, D., Bácskay, I., Pócsi, I., Majoros, L., Kovács, Á. T., Kovács, R. L.: Physiological and transcriptional profiling of surfactin exerted antifungal effect against *Candida albicans*. *Biomed. Pharmacother.* 152, 1-10, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113220>  
IF: 7.5

### További közlemények

3. Balla, N., **Kovács, F.**, Tóth, Z., Harmath, A., Bozó, A., Majoros, L., Kovács, R. L., Jakab, Á.: Isolate Specific Transcriptome Changes Exerted by Isavuconazole Treatment in *Candida auris*. *Mycopathologia*. 190 (1), 1-11, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-024-00919-1>  
IF: 2.9 (2024)
4. Jakab, Á., **Kovács, F.**, Balla, N., Nagy-Köteles, C., Ragyák, Á., Nagy, F., Borman, A. M., Majoros, L., Kovács, R. L.: Comparative transcriptional analysis of *Candida auris* biofilms following farnesol and tyrosol treatment. *Microbiol. Spectr.* 12 (4), 1-12, 2024.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02278-23>  
IF: 3.8





5. **Kovács, F.**, Balla, N., Bozó, A., Harmath, A., Jakab, Á., Tóth, Z., Nagy, F., Majoros, L., Kovács, R. L.: Epidemiology, clinical characteristics, outcome and biofilm forming properties in candidaemia: a single-centre retrospective 4-year analysis from Hungary. *Mycoses*. 67 (4), 1-12, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/myc.13727>  
IF: 3.1
6. Balázs, D., Tóth, Z., Locke, J. B., Borman, A. M., Forgács, L., Balla, N., **Kovács, F.**, Kovács, R. L., Amano, C., Baran, T. I., Majoros, L.: In Vivo Efficacy of Rezafungin, Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin against Four *Candida auris* Clades in a Neutropenic Mouse Bloodstream Infection Model. *J. Fungi*. 10 (9), 1-14, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jof10090617>  
IF: 4
7. Demeter, F., Török, P., Kiss, A., Kovásznai-Oláh, R., Máthéné Szigeti, Z., Baksa, V., **Kovács, F.**, Balla, N., Fenyvesi, F., Váradi, J., Borbás, A., Herczeg, M.: First Synthesis of DBU-Conjugated Cationic Carbohydrate Derivatives and Investigation of Their Antibacterial and Antifungal Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (4), 1-20, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043550>  
IF: 4.9
8. Balla, N., Jakab, Á., **Kovács, F.**, Ragyák, Á., Tóth, Z., Balázs, D., Forgács, L., Bozó, A., Al Refai, F., Borman, A. M., Majoros, L., Kovács, R. L.: Total transcriptome analysis of *Candida auris* planktonic cells exposed to tyrosol. *AMB Express*. 13 (1), 1-10, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13568-023-01586-z>  
IF: 3.5
9. Kovács, R. L., Erdélyi, L. J., Fenyvesi, F., Balla, N., **Kovács, F.**, Vámosi, G., Klusóczki, Á., Gyöngyösi, A., Bácskay, I., Vecseryés, M., Váradi, J.: Concentration-Dependent Antibacterial Activity of Chitosan on *Lactobacillus plantarum*. *Pharmaceutics*. 15 (1), 1-11, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15010018>  
IF: 5.4
10. Balla, N., **Kovács, F.**, Balázs, B., Borman, A. M., Bozó, A., Jakab, Á., Tóth, Z., Kobaissi, O., Majoros, L., Kovács, R. L.: Synergistic Interaction of Caspofungin Combined with Posaconazole against FKS Wild-Type and Mutant *Candida auris* Planktonic Cells and Biofilms. *Antibiotics-Basel*. 11 (11), 1-12, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11111601>  
IF: 4.8





11. Jakab, Á., Balla, N., Ragyák, Á., Nagy, F., **Kovács, F.**, Sajtos, Z., Tóth, Z., Borman, A. M., Pócsi, I., Baranyai, E., Majoros, L., Kovács, R. L.: Transcriptional profiling of the *Candida auris* response to exogenous farnesol exposure.  
*mSphere*. 6 (5), 1-12, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00710-21>  
IF: 5.029

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 49,829**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
12,4**

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

Debrecen, 2025.11.06.

