Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 67
proLékaře.cz | 9.11.2026

*Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 59, 2010, č. 2, s. 67–79*

# Oportúnne patogénna kvasinka *Candida glabrata* a jej mechanizmy rezistencie voči antimykotikám (súborný referát)

**Berila N., Šubík J.**

Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

## Súhrn

**V súčasnosti sa stáva čoraz viac problematickou terapia nielen bakteriálnych ale aj fungálnych infekcií. Väčšinou je to z dôvodu nadobudnutia mnohonásobnej rezistencie, ktorá sa vyskytuje od prokaryotických buniek až po bunky človeka. Fenotyp mnohonásobnej rezistencie predstavuje odpoveď buniek na prítomnosť cytotoxických látok v prostredí. Základným mechanizmom mnohonásobnej rezistencie je nadexpresia membránových proteínov vylučujúcich toxické látky von z bunky. Mechanizmus rezistencie založený na efluxe inhibítorov z bunky v dôsledku nadprodukcie transportných proteínov bol pozorovaný aj u niektorých patogénov rastlín, živočíchov a nádorových buniek človeka. Fenomén mnohonásobnej rezistencie, spojený s nadmerným a dlhodobým používaním antifungálnych látok, najmä azolových derivátov, sa potvrdil aj u kvasinky *Candida glabrata*, ktorá sa čoraz viac dostáva do pozornosti odbornej verejnosti. Znížená citlivosť predovšetkým na azolové deriváty, schopnosť rýchlej adaptácie na stresové podmienky a kombinácia viacerých mechanizmov rezistencie voči štrukturálne a funkčne nepríbuzným antifungálnym látkam predstavujú druh *C. glabrata* ako potenciálnu hrozbu najmä v nemocničných zariadeniach.**

***Kľúčové slová:* *Candida glabrata* – faktory virulencie – mechanizmy rezistencie – biofilm – antimykotiká.**

## Summary

**Berila N., Šubík J.: Opportunistic Pathogen *Candida glabrata* and the Mechanisms of its Resistance to Antifungal Drugs**

**Treatment of not only bacterial but also fungal infections is currently a growing concern. A major reason is the acquisition of multidrug resistance in both prokaryotic and human cells. The multidrug resistance phenotype is a cellular response to the presence of cytotoxic substances in the environment. The basic mechanism of multidrug resistance is overexpression of the membrane proteins involved in the extrusion of toxic substances outside the cell. The resistance mechanism based on the efflux of inhibitors as a result of the overproduction of transport proteins was also observed in some plant and animal pathogens and human tumour cells. The phenomenon of multidrug resistance associated with an excessive and long-term use of antifungals, in particular of azole derivatives, was also confirmed in the yeast *Candida glabrata* which is becoming a growing concern for health care professionals. Reduced susceptibility to azole derivatives in particular, a high potential for adapting to stressors, and multiple mechanisms of resistance to structurally and functionally unrelated antifungal drugs make the species *C. glabrata* a potential threat to hospital patients.**

***Key words:* *Candida glabrata* – virulence factors – resistance mechanisms – biofilm – antifungal drugs.**

## Taxonómia a evolúcia

Druhy rodu *Candida* predstavujú súčasť fyziologickej mikroflóry slizníc človeka. U imunokompetentných jedincov môžu byť pôvodcami vaginitídy, ezofagitídy či infekcie močových ciest. Nebezpečnými sa stávajú hlavne pre ľudí s oslabeným imunitným systémom, u ktorých vyvolávajú nebezpečné systémové ochorenia, kandidémie a kandidúrie [1, 2]. Väčšina predstavuje riziko najmä v nemocničnom prostredí, kde figurujú ako nozokomiálne patogény s vysokou morbiditou a mortalitou [3]. Zástupcovia rodu *Candida* tvoria heterogénnu skupinu kvasiniek vyskytujúcu sa v dvoch morfologických formách: v podobe hýf

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 68
proLékaře.cz | 9.11.2026

(mycélium, pseudomycélium) alebo ako samostatne existujúce bunky (kvasinky). Vzhľadom na fakt, že environmentálne nároky *C. glabrata* a *C. albicans* sú veľmi podobné, predpokladala sa podobná biologická charakteristika oboch druhov. Na rozdiel od dimorfnej *C. albicans* sa *C. glabrata* vyskytuje výlučne v podobe blastokonídií [4]. Na základe neprítomnosti vláknitých štruktúr bola klasifikovaná ako *Torulopsis glabrata.* Rod *Torulopsis* bol prvýkrát popísaný v roku 1894, ale neskôr sa zistilo, že prítomnosť resp. absencia hýf nie je dostatočným diskriminačným znakom pri klasifikácii zástupcov rodu *Candida* [5]. Preto bola kvasinka *T. glabrata* premenovaná na *C. glabrata*. Moderné molekulárno-biologické prístupy v taxonómii organizmov založené na komparácii konzervatívnych sekvencií 18S rRNA potvrdili, že *C. glabrata* ako druh má evolučne bližšie k *Saccharomyces cerevisiae* ako ku *C. albicans*. *Petite*-pozitívny charakter kvasinky *C. glabrata* bol ďalším faktom potvrdzujúcim túto príbuznosť. Rovnako aj podobné percentuálne zastúpenie G+C svedčí o príbuznosti týchto dvoch druhov. Zastúpenie G+C u *C. glabrata* je 38,8 %, u *S. cerevisiae* 38,3% [6-8]. Výsledkom rozsiahlejšej straty génov je ich nižší počet u *C. glabrata* v porovnaní s ostatnými druhmi hemiaskomycét, pričom počet chromozómov ani veľkosť genómu táto redukcia neovplyvňuje. Redukčná evolúcia je pravdepodobne dôsledkom adaptability tohto druhu zo saprofytického na parazitický spôsob života [9]. Podľa dostupnej internetovej databázy http://cbi.labri.fr/Genolevures/ nie sú v genóme *C. glabrata* zastúpené také homológy génov *S. cerevisiae* ako napr. *GAL1*, *GAL3*, *GAL7*, *GAL10*, *SUC2* či *HEX2* a *MEL1*.

Taxonomické zaradenie *C. glabrata* je nasledovné:
Ríša: Fungi
Oddelenie: Ascomycota
Pododdelenie: Ascomycotina
Trieda: Ascomycetes
Rad: Saccharomycetales
Čeľaď: Saccharomycetaceae
Rod: *Candida*
Druh: *Candida glabrata*

## Morfológia a fyziológia

*C. glabrata* sa obligátne vyskytuje fo forme ovoidných blastokonídií s priemerom 1–4 μm. Vzhľadom na absenciu dimorfizmu sú komenzálna i patogénna forma tejto kvasinky morgologicky totožné. Na Sabouraudovom dextrózovom agare rastie v podobe lesklých, hladkých kolónií krémovej farby. Na diagnostickom médiu CHROMagar tvorí kolónie ružovej až fialovej farby na rozdiel od kolónií *C. albicans*, ktoré sú modro-zelené až zelené [10]. Klinické izoláty získané zo sterov vagíny sa vyznačujú prítomnosťou puzdra, v strede ktorého je uložená oválna bunka (tzv. „halo“ efekt) [11]. Tvorba vláknitých štruktúr sa pozorovala iba raz, a to na okrajoch kolónií, ktoré sa kultivovali na médiu bez zdroja dusíka [12]. Niektoré druhy rodu *Candida* sú okrem asexuálnej formy schopné tvoriť aj teleomorfné štádium, ktoré bolo popísané u ôsmych druhov, nie však u haploidnej asexuálnej kvasinky *C. glabrata* [13]. Rozmnožuje sa nepohlavnou cestou pučaním a tvorbou dcérskych buniek. *C. glabrata* zmenila svoje metabolické nároky v porovnaní so svojim príbuzným druhom *S. cerevisiae.* Je to prirodzený proces adaptácie na komenzálny, resp. parazitický spôsob života. V genóme *C. glabrata* došlo ku strate viacerých génov zapojených do syntézy galaktózy, sacharózy ale aj metabolizmu fosfátu, síry a dusíka. *C. glabrata* asimiluje iba glukózu a trehalózu (intracelulárny zásobný disacharid glukózy), čo predstavuje relatívne úzke spektrum v porovnaní s inými zástupcami rodu *Candida* [14, 15]. Je auxotrofom pre tiamín, pyridoxín a kyselinu nikotínovú. Zároveň je schopná rásť na glycerole ako jedinom nefermentovateľnom zdroji uhlíka. Pri čiastočnom poškodení ($rho^{-}$) alebo úplnej strate mitochondriálneho genómu ($rho^{0}$) nestráca *C. glabrata* životaschopnosť, čím sa zaraďuje medzi *petite*-pozitívne kvasinky. Je naopak schopná využiť tieto mutácie vo svoj prospech, nakoľko sa takéto mutantné kmene vyznačujú vyššou hladinou rezistencie voči antifungálnym látkam v porovnaní s prislúchajúcimi štandardnými kmeňmi [16, 17]. Čiastočná, príp. úplná strata mitochondriálneho genómu zvyšuje expresiu vybraných jadrových génov. Ukazuje sa, že za rezistenciu voči azolovým antimykotikám u *petite* mutantov *C. glabrata* zodpovedá nadexpresia jadrových génov kódujúcich efluxné pumpy. Je možné, že jadrové gény kódujúce faktory podieľajúce sa na patogenite druhu *C. glabrata* sú ovplyvnené *petite* mutáciou [18]. O metabolickú aktivitu sa opiera klinická diagnostika kandíd. Pri makroskopickom vyšetrení sa sleduje rast na pevnom médiu, sfarbenie, textúra a okraje kolónie [11, 19]. Biochemické testovanie zahŕňa najmä asimiláciu sacharidov a ureázový test. V klinickej praxi sa fenotypová identifikácia vykonáva rutinne pomocou diagnostických súprav, ako je napr. API test, či rastom na chromogénnom diagnostickom médiu CHROMagar. Na diagnostiku infekcií sa využíva aj sérológia [20-22]. Kvôli vyššej špecificite a krátkosti času potrebného na presnú identifikáciu bez nutnos-

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 69
proLékaře.cz | 9.11.2026

ti kultivácie sú však tradičné metabolické testy postupne vytláčané molekulárno-biologickými postupmi, ako napr. izolácia genómovej DNA, rRNA sekvenačná analýza, hybridizácia a génové sondy. PCR reakcia je v súčasnosti veľmi využívaná, pomerne jednoduchá a presná metóda identifikácie mikrobiálnych agens. Slúži najmä na medzidruhovú ale aj vnútrodruhovú klasifikáciu kandíd [23, 24].

## Genetika

Genetický systém *C. glabrata* pozostáva z chromozómov jadra a mitochondriálnej DNA. Prítomnosť plazmidov nebola dosiaľ opísaná. *C. glabrata* disponuje 13 chromozómami s veľkosťou 0,5 Mb až 1,4 Mb [25, 26]. Celková veľkosť chromozomálnej DNA je 12,3 Mb, pričom rDNA tvorí okrem toho dva samostatné lokusy na chromozómoch 12 a 13. Nachádza sa tu približne 5300 génov pre proteíny a vyše 200 génov pre rôzne typy RNA. V porovnaní s kvasinkou *S. cerevisiae* – 16 chromozómov, 12,1 Mb, približne 6000 génov – nie sú tieto rozdiely evidentné. *C. glabrata* sa vyznačuje pomerne nízkou redundanciou DNA a vysokým stupňom regresívnej evolúcie, čo pravdepodobne súvisí s prispôsobením sa patogénnemu spôsobu života [26]. Každý z chromozómov obsahuje popri génoch aj centromérovú sekvenciu (*CEN*) v subterminálnej až terminálnej oblasti chromozómu, telomérové sekvencie (*TEL*) a autonómne sa replikujúce sekvencie (*ARS*), ktoré sú evolučne konzervované [27]. Mitochondriálny genóm *C. glabrata* patrí medzi najmenšie spomedzi všetkých mitochondriálnych genómov hemiaskomycétnych húb. Cirkulárna mtDNA má veľkosť 19 kb podľa Shu a Martin (1991) – 20 kb podľa Koszul *et al.* (2003), a jej kompletná sekvencia je publikovaná v práci Koszul *et al.* (2003). Obsahuje gény pre apocytochróm b (*COB*), tri podjednotky ATP-syntázy (*ATP6, 8, 9*), tri podjednotky cytochrómoxidázy (*COX1, 2, 3*), ribozomálny proteín VAR1p, 23 génov pre transferové RNA, malú a veľkú ribozomálnu RNA a RNA podjednotku RNázy P [28]. Tri intróny typu I sa nachádzajú v géne *COX1*. Všetky gény sú prepisované z jedného reťazca mitochondriálnej DNA. U niektorých *rho*$^{-}$ mutantov *C. glabrata* sa zistila prítomnosť dvoch cirkulárnych DNA o veľkosti 3 μm a 6 μm [30].

### Faktory virulencie a patogenita *Candida glabrata*

Infekcie spôsobené zástupcami rodu *Candida* predstavujú v súčasnosti závažný terapeutický problém najmä pre imunokompromitovaných pacientov. Za posledných dvadsať rokov sa kandidémia a ochorenia s ňou asociované zaradili medzi najzávažnejšie fungálne infekcie so značnou morbiditou a mortalitou. Haploidná oportúnne patogénna kvasinka *C. glabrata* je druhým najčastejšie izolovaným zástupcom rodu *Candida* pochádzajúcim z kandidémií [8, 31]. Participuje na infekciách spojených s katetrizáciou, zavedením endoprotézy či iných umelých náhrad do organizmu. Rovnako predstavuje riziko pre pacientov s oslabeným imunitným systémom, ako sú diabetici, pacienti s vážnym základným ochorením a HIV pozitívni pacienti [32, 33]. K faktorom, ktoré významne prispievajú k diseminácii kmeňov *C. glabrata* v nemocničnom prostredí patria najmä: (i) nižší stupeň susceptibility voči antimykotikám; (ii) rýchly nástup získanej rezistencie v dôsledku haploidného genómu; (iii) produkcia faktorov virulencie (predovšetkým schopnosť tvoriť biofilm); (iv) prolongovaná terapia azolovými antifungálnymi látkami; (v) zmiešané fungálne a bakteriálne polymikróbne infekcie a v neposlednom rade zistenie, že rezistencia sa väčšinou objavuje ako následok selekcie rezistentných klonov z pôvodne zmiešanej populácie, a nie ako následok mutácie [34-36]. Aj napriek relatívne malému množstvu faktorov virulencie zodpovedá *C. glabrata* za vysoké percento fatálnych ochorení, najmä u pacientov so systémovou kandidózou. Medzi virulenčné faktory, ktoré môžu prispievať k patogenite kvasinky *C. glabrata* patria najmä: adherencia, produkcia extracelulárnych hydroláz, hydrofóbnosť bunkového povrchu (**C**ell **S**urface **H**ydrophobicity, CSH) a schopnosť tvoriť biofilm.

### Adherencia

Adherencia je vôbec prvým krokom pri kolonizácii hostiteľského organizmu a následnom vzniku infekcie. V porovnaní s *C. albicans* má *C. glabrata* slabšiu schopnosť adherovať na epiteliálne bunky gastrointestinálneho traktu, urogenitálneho traktu a k endotelu ciev. Má ale schopnosť adherencie na trombocyty, čo jej umožňuje dobrú distribúciu v krvnom riečisku, najmä pri diseminovanej kandidóze. Znížená schopnosť adherovať na epitely hostiteľa je pravdepodobne dôsledkom absencie pravých hýf [37]. Adherencia je sprostredkovaná glykoproteínmi lokalizovanými na povrchu bunkovej steny – adhezínmi. Fungálne adhezíny sú zodpovedné za interakcie medzi bunkami (flokulácia, filamentácia), medzi bunkou a inertným povrchom (agar, plastický materiál) a za interakcie s hostiteľskými tkanivami [38-40]. U patogénnych kvasiniek je známe množstvo adhezínov kódovaných rôznymi génmi, ktoré sa exprimujú v rozličných fázach bunkovej morfogenézy. Všetky adhezíny majú

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 70
proLékaře.cz | 9.11.2026

podobnú štruktúru. Skladajú sa z troch domén (A, B, C) a amino-terminálnej signálnej sekvencie. Signálna sekvencia je tvorená 20–30 aminokyselinovými zvyškami, ktoré sú počas sekrečnej dráhy štiepené signálnymi proteázami. Za ňou nasleduje N-terminálna doména (A), ktorá ma štruktúru podobnú imunoglobulínu a zodpovedá za afinitu proteínu k substrátu. Na svojom povrchu nesie väzbové miesto a determinuje adherenciu. Za touto časťou sa nachádza segment variabilnej dĺžky (doména B), charakteristický vysokým obsahom zvyškov aminokyselín serínu a treonínu s veľkým množstvom tandemových repetícií. Táto doména slúži pravdepodobne ako medzerník a udržuje väzobné miesto vo vhodnej vzdialenosti od bunkovej steny. C-terminálna doména môže obsahovať glykozyl-fosfatidyl-inozitolovú (GPI) kotvu tvoriacu kovalentnú väzbu s β-1,6-glukánom bunkovej steny, čím celej štruktúre udeľuje stabilnú topológiu [41, 42]. Podľa prítomnosti GPI kotvy delíme adhezíny na GPI závislé a GPI nezávislé. Podľa charakteru väzby klasifikujeme adhezívne interakcie na [43]: (i) interakcie proteín-proteín (bielkovina na povrchu mikroorganizmu viaže proteínový alebo peptidový ligand na povrchu hostiteľskej bunky), (ii) interakcie proteín-sacharid (proteín s lektínovou aktivitou tvorí väzbu so sacharidom), (iii) interakcie proteín-nedefinovaný ligand. Najväčšiu skupinu adhezínov *C. glabrata* kóduje skupina génov označovaných *EPA* (**EP**ithelial **A**dhesin). Lektíny EPA patria do rovnakej génovej rodiny ako flokulíny *S. cerevisiae*, sú $Ca^{2+}$ závislé, ale na rozdiel od *S. cerevisiae* sa viažu so sacharidom obsahujúcim β-galaktozyl a β-N-galaktozaminyl. Patria teda do lektínovej skupiny sacharid viažúcich GPI proteínov. U *C. glabrata* sa charakterizovalo 51 GPI proteínov vo funkcii adhezínov, ktoré sa môžu podielať na adherencii kvasiniek k povrchu hostiteľských buniek [40]. Expresia génov *EPA1, EPA6* a *EPA7* je indukovaná počas infekcie urogenitálneho traktu, pričom kvasinke *C. glabrata* tak umožňuje kolonizáciu močového mechúra [6]. Produkt génu *EPA6* zohráva dôležitú úlohu aj pri tvorbe biofilmu [41]. V genóme *C. glabrata* sa nenachádzajú homológy Als adhezínov, čo vysvetľuje jej neschopnosť bunkovej agregácie [44]. Vlastnosť adherencie môže byť ovplyvnená aj ďalšími faktormi, napr. hydrofóbnosťou bunkového povrchu (CSH). CSH zvyšuje adhéziu buniek *C. glabrata* ku akrylátovým a styrénovým povrchom. Schopnosť adherovať je limitujúcim faktorom, ktorý nielen u kandíd determinuje tvorbu biofilmu v podmienkach *in vitro* aj *in vivo* [45, 46].

## Produkcia extracelulárnych hydroláz

Sekrécia hydrolytických enzýmov zohráva vo virulencii kandíd významnú úlohu. Predovšetkým sú to hydrolázy dvoch typov: proteinázy a fosfolipázy. Oba typy enzýmov sa podieľajú na deštrukcii zložiek bunkovej membrány a umožňujú inváziu kvasiniek vedúcu v konečnom dôsledku k lýze napadnutých buniek hostiteľského organizmu [37, 47]. Všetky extracelulárne sekretované proteinázy produkované zástupcami rodu *Candida* patria do rovnakej skupiny – sekretované aspartické proteázy (SAPs). Produkcia týchto enzýmov však bola u *C. glabrata* pozorovaná len vo veľmi malom množstve, čo je dôkazom celkovo zníženej virulencie oproti *C. albicans* [6]. Fosfolipázy sú skupinou enzýmov hydrolyzujúcich esterové väzby v glycerolfosfolipidoch. Názory na produkciu fosfolipáz u kvasinky *C. glabrata* sa rôznia. V istej štúdii sa sledovalo 41 izolátov pochádzajúcich z ústnej dutiny, pričom ani jeden z izolátov druhu *C. glabrata* neprodukoval fosfolipázy [48]. Na druhej strane stojí výsledok inej štúdie, kde izoláty druhu *C. glabrata* získané od 98 žien s vulvovaginálnou kandidózou boli schopné produkovať fosfolipázy [49].

## Pseudofilamentácia – tvorba tzv. predĺžených buniek (tubes)

*C. glabrata* sa nevyznačuje tvorbou pravých hýf, je však schopná vo veľkej miere tvoriť predĺžené bunky, ktoré intenzívne rastú do dĺžky viac ako je 6-násobok priemeru bunky. Je to približne 9 μm. „Tubes“ ako sa tieto výbežky nazývajú sa na distálnom konci rozširujú a tvoria pučiacu bunku, príp. prvú priehradku provizórnej pseudohýfy. V bunkách, ktoré tvoria takéto pseudohýfy sa jadro delí. Jedno zostáva v materskej bunke, druhé vstupuje do apikálneho výpučku. Dá sa predpokladať, že „tubes“ môžu slúžiť ako prostriedok šírenia buniek *C. glabrata* cez tkanivá hostiteľa, podobne ako je to v prípade hýf *C. albicans* [50]. Tvorba pseudohýf sa u *C. glabrata* pozorovala pri kultivácii na médiu bez zdroja dusíka [12] a na agare obohatenom $CuSO_4$ [50]. Za tvorbu pseudohýf v neprítomnosti zdroja dusíka zodpovedá gén *STE12*. Kmene mutantné v tomto géne nie sú schopné tvoriť pseudohýfy na médiu zbavenom zdroja dusíka [51].

### Hydrofóbnosť bunkového povrchu

Pri rozvoji ochorenia zohráva dôležitú úlohu hydrofóbnosť bunkového povrchu (CSH), ktorá umožňuje adherenciu na tkanivá, syntetické povrchy, ale aj morfogenézu a schopnosť odolá-

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 71
proLékaře.cz | 9.11.2026

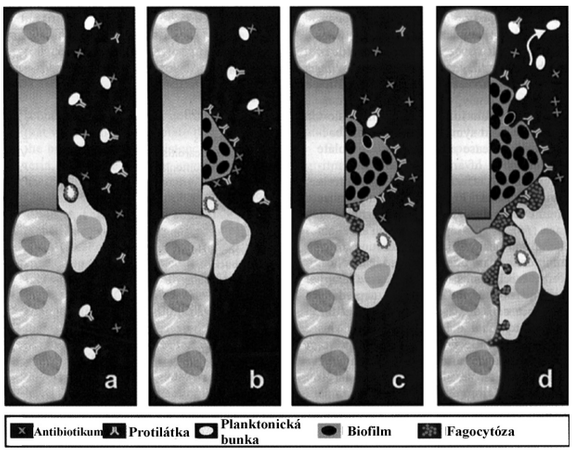
vať fagocytóze. Miesto primárneho kontaktu medzi patogénom a hostiteľským povrchom predstavuje bunková stena mikroorganizmu, konkrétne jej fibrilárna vrstva. Je tvorená glykoproteínmi, z ktorých majoritná časť prislúcha manoproteínom [52, 53]. Pravdepodobnosť úspešného kontaktu zvyšuje stupeň hydrofóbnosti bunkových povrchov [54]. Za hydrofóbny charakter sú zodpovedné glykozylované manoproteíny vonkajšej vrstvy bunkovej steny, najmä acido-labilné frakcie fosfomanoproteínov. Acidolabilné frakcie sú tvorené polymérmi β-1,2-glukánu, ktoré sa viažu pomocou fosfodiesterovej väzby na N-glykán [55]. U hydrofilných buniek je fibrilárna vrstva bunkovej steny tvorená dlhými, pravidelnými, radiálne usporiadanými fibrilami. Krátke, tupo zakončené a nepravidelne usporiadané fibrily sú charakteristické pre povrch hydrofóbnych buniek [56]. Korelácia medzi CSH a glykozyláciou povrchových manoproteínov sa dokázala kultiváciou pôvodne hydrofilných buniek s tunikamycínom, inhibítorom N-glykozylácie, ktoré tak nadobudli hydrofóbny fenotyp i hydrofóbnu štruktúru fibríl [57]. Tieto výsledky podporujú teóriu, že zvýšenie hydrofóbnosti, a tým aj zvýšenie adherencie, súvisí so zníženou glykozyláciou povrchových proteínov. Hydrofóbne bunky majú v porovnaní s hydrofilnými vyššiu schopnosť adherencie k epitelovým i endotelovým bunkám, sú rezistentné voči fagocytóze (znížená koncentrácia epitopov v dôsledku nízkej glykozylácie proteínov) a všeobecne virulentnejšie pri testovaní *in vivo* [58]. Niektoré antifungálne látky, napr. polyény nystatín a amfotericín B, významne znižujú CSH u kandíd. Redukcia CSH vyvolaná vplyvom týchto antimykotík môže byť spôsobená stratou povrchových štruktúr a fyzikálno-chemickými zmenami bunkovej steny. Vonkajšie podmienky najmä teplota a rast môžu taktiež ovplyvňovať CSH kandíd [59].

**Tvorba biofilmu**

Schopnosť tvoriť biofilm predstavuje pre mikroorganizmy ako pôvodcov ochorení unikátny nástroj obrany. S virulenciou druhov rodu *Candida* úzko súvisí schopnosť tvoriť biofilm v podmienkach *in vivo*. Ako biofilm môžeme definovať diferencované mikrobiálne spoločenstvo sesilných buniek uložených v extracelulárnej gélovitej hmote adherujúce k inertným i živým povrchom [60 až 62]. Extracelulárna matrix predstavuje komplex extracelulárneho materiálu zväčša glykoproteínového charakteru, ktorý ochraňuje jednotlivé bunky biofilmu pred fagocytózou, znižuje prenikanie toxických látok k bunkám, má podpornú funkciu, a tak stabilizuje integritu štruktúry biofilmu. Vo všeobecnosti je až 65 % mikrobiálnych ochorení ľudí asociovaných s tvorbou biofilmu [63-65]. Pri tvorbe biofilmu sa navyše významne mení expresia génov v porovnaní s planktonicky žijúcimi bunkami [66–68]. To má za následok mnohonásobné zvýšenie virulencie kandíd. Biofilmy sú tiež rezistentné voči celej škále antifungálnych látok, čo značne komplikuje terapiu takýchto infekcií [69]. Názory na význam tvorby biofilmu sú v súčasnej dobe veľmi podobné. Možno s určitosťou povedať, že asociácia voľných planktonických foriem do diferencovaného spoločenstva vo forme biofilmu predstavuje nástroj, ktorým bunky oveľa efektívnejšie čelia nepriazni okolitého prostredia [70, 71]. Výraz „Quorum sensing“ (politický význam pre uznášania schopnosť) presne vystihuje stav, kedy môže dôjsť ku tvorbe biofilmu. Na začiatku musí byť prítomné isté minimálne (kritické) množstvo mikrobiálnych buniek. Celý proces totiž spočíva v aktivačných dráhach medzi bunkami sprostredkovaných signálnymi molekulami. Medzibunková signalizácia zabraňuje premnoženiu kvasinkových buniek a prípadnému nedostatku živín. Rovnako dôležitá je aj v procese infekcie, najmä pri diseminácii a rozvoji perzistentnej infekcie. U *C. albicans* sú najvýznamnejšími regulátormi expresie génov zapojených do tvorby biofilmu alifatický alkohol farnezol a tyrozol. Majú antagonistický efekt, kým farnezol inhibuje proliferáciu buniek a tvorbu biofilmu, tyrozol naopak stimuluje tvorbu výpučkov a následné delenie buniek [72]. Hoci kvasinka *C. glabrata* nie je schopná filamentovať, predpokladá sa analogický efekt oboch zlúčenín pri formovaní biofilmu s výnimkou tvorby vláknitých štruktúr [46, 73]. Proces tvorby biofilmu predstavuje sled na sebe závislých reakcií.

Primárnou fázou je adhézia solitérnych planktonických foriem a ich agregácia do mikrokolónií, ktorej výsledkom je vznik súvislej monovrstvy. Spájanie buniek je závislé na interakcii povrchových štruktúr, najmä adhezínov. Vytvorením súvislej monovrstvy dochádza k ďalšej maturácii biofilmu a k tvorbe mikrokolónií, na vznik ktorých nadväzuje diferenciácia makrokolónií. Tieto procesy predstavujú ireverzibilnú fázu a bunky takto spojené už nemôžu disociovať na voľné planktonické formy. Postupným organizovaním deliacich sa buniek sa formujú mnohopočetné póry a kanáliky, prostredníctvom ktorých sa zabezpečuje plynulá cirkulácia molekúl medzi bunkami v biofilme a okolitým prostredím. Póry majú pomerne veľký priesvit a prúdom tekutiny sú ľahko unášané častice latexu s priemerom 0,3μm [74, 75]. Neustále meniacu sa dynamiku biofilmu potvrdzuje fakt, že po dosiahnutí diferencovaného stavu sa niektoré bunky z kolónie oddeľujú a menia sa na planktonické formy schopné kolonizovať ďalšie povrchy. Toto štádium

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 72
proLékaře.cz | 9.11.2026




**Obr. 1** Zobrazenie medicínsky významnej tvorby biofilmu a jej úlohy v ochrane kvasiniek pred: (a, b) antimykotikami a protilátkami, (c, d) fagocytózou. Upravené podľa: (http://www.geocities.com/cesarcaro314/papers/Image9.jpg).

**Fig. 1.** Representation of medically relevant biofilm formation and of its role in the protection of yeasts from: (a, b) antifungals and antibodies and (c, d) phagocytosis. Adapted from: (http://www.geocities.com/cesarcaro314/papers/Image9.jpg).

sa názyva aj disperzná fáza. Pritom si ale jednotlivé bunky ponechávajú istý čas svoj pôvodný fenotyp, najmä vyšší stupeň rezistencie proti antifungálnym látkam [76, 77]. Spúšťacie podnety pre zmenu regulácie v činnosti génov sú dané vonkajšími podmienkami v tvoriacom sa biofilme – zvýšený osmotický tlak, znížený obsah kyslíka a rastúca hustota populácie. V súčasnej klinickej praxi je podiel infekcií vyvolaných bakteriálnymi a fungálnymi patogénmi tvoriacimi biofilm viac než len významný. Vo svete celoplošne rastie podiel imunokompromitovaných pacientov s prolongovanou hospitalizáciou a tiež pacientov s dlhodobo zavedenými drénmi, kanylami, katétrami, tubusmi, príp. inými umelými náhradami do organizmu. Každý zo spomenutých faktorov je predispozíciou pre kolonizáciu biofilm tvoriacimi kvasinkami. Mortalita, zapríčinená kandidémiou, spôsobenou takýmito kmeňmi kvasiniek, je signifikantne vyššia v porovnaní s kandidémiou, spôsobenou kvasinkami, ktoré nie sú schopné tvoriť biofilm [78]. Z medicínskeho hľadiska predstavuje asociácia patogénnych mikroorganizmov do štruktúry biofilmu závažný terapeutický problém. Bunky kvasiniek rastúce v podobe biofilmu sú schopné odolávať vytrvalej terapii vďaka kombinácii ochranných mechanizmov ako sú: (i) znížená permeabilita extracelulárnej vrstvy zabraňujúca prieniku antifungálnych látok; (ii) zmenené chemické vlastnosti mikroenvironmentu na úrovni biofilmu, ktoré inaktivujú účinok antimykotík; (iii) aktivácia mechanizmov adaptívneho stresu a synchronizovaný rast a delenie buniek. Závažný problém predstavuje okrem spomínaných prítomnosť biofilm tvoriacich kvasiniek na oddeleniach ako sú ARO, chirurgia, traumatológia a jednotky popálenín. Kolonizácia povrchu, najmä už spomínaných kanýl, katétrov, drénov a tubusov, predstavuje hrozbu z hľadiska permanentného zdroja infekcie. Liečba takýchto ochorení často zlyháva, resp. exacerbuje, z dôvodu eradikácie len planktonických foriem mikroorganizmov prítomných v ložisku. Po ich sanácii sa však uvoľnia ďalšie jedince prítomné v biofilme a infekcia prepukne znova [79, 80].

## Charakteristika mechanizmov rezistencie voči antifungálnym látkam u *C. glabrata*

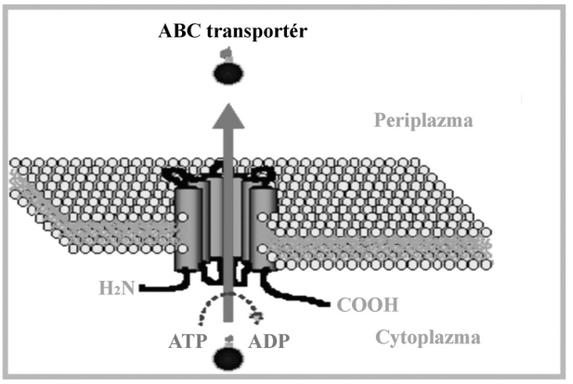
Nielen u patogénnych kvasiniek predstavuje rezistencia proti klinicky relevantným antifungálnym látkam postupný sled rozličných procesov a mechanizmov. Dostupné antimykotiká patria na základe štruktúry iba k malému počtu chemicky odlišných látok, čo často spôsobuje vznik rezistencie proti viacerým liečivám súčasne. K mechanizmom zodpovedným za fenotyp rezistencie voči antifungálnym látkam patria najmä: (i) hyperexpresia či mutácia cieľového miesta, (ii) zmeny v zložení lipidov fungálnej cytoplazmatickej membrány, (iii) zvýšená expresia membránových efluxných púmp, ktorá má za následok mnohonásobnú rezistenciu proti štruktúrne a funkčne odlišným látkam. Enzymatická inaktivácia a modifikácia antimikróbnych látok predstavujúca rozšírený mechanizmus rezistencie u prokaryontov, nebola zatiaľ pozorovaná u kandíd. U fungálnych patogénov sa tiež nestretávame s prenosnou rezistenciou podmienenou horizontálnym transferom plazmidov či iných mobilných genetických elementov [6, 81, 82].

## Mechanizmy rezistencie voči azolovým derivátom

V terapii mykotických ochorení sa najčastejšie využívajú imidazolové a triazolové antifungálne látky. Avšak ich nadmerná spotreba a permanentný selekčný tlak antimykotík indukuje najmä v nemocničnom prostredí vznik hyperinducibilných mutantných kmeňov kvasiniek, ktoré sú často rezistentné aj voči štrukturálne nepríbuzným látkam. Medzi najčastejšie mechanizmy rezistencie patogénnych kvasiniek rodu *Candida* proti azolom patria: (i) zmeny v bunkovej stene alebo cytoplazmatickej membráne; (ii) zmena afinity cieľovej štruktúry Erg11p (enzým 14α-lanosteroldemetyláza) spôsobená mutáciou či hyperexpresiou; (iii) aktívny eflux liečiva z bunky sprostredkovaný membránovými transportnými proteínmi [83, 84]. U kvasinky *C. glabrata* sa stretávame s tzv. vrodenou a získanou rezistenciou voči azolom. Molekulárny mechanizmus vro-

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 73
proLékaře.cz | 9.11.2026

denej rezistencie nie je presne známy, ale pravdepodobne zahŕňa nízku afinitu Erg11p k azolom, príp. schopnosť hyperexprimovať gén *ERG11* počas vystavenia buniek prítomnosti azolov [85]. Vo fenotype získanej rezistencie figurujú dva mechanizmy. Nadexpresia membránových transportérov a génu *ERG11*. Aktívne vylučovanie xenobiotík z bunky sa realizuje dvomi typmi membránových transportérov: proteínmi patriacimi do skupiny primárnych ABC transportérov (**A**TP-**B**inding-**C**assettes), ktorých zdroj energie pre transfer substrátov predstavuje ATP. Sú to napr. produkty génov *CgCDR1* a *CgCDR2* (*PDH1*). Druhú skupinu tvoria sekundárne MFS prenášače energizované protónmotívnym gradientom na cytoplazmatickej membráne (**M**ajor **F**acilitator **S**uperfamily), ku ktorým patrí u *C. glabrata* napr. produkt génu *CgMDR1* [18, 86, 87]. U *C. glabrata* bol *in vitro* popísaný fenomén zvýšenej rezistencie voči azolovým preparátom, tzv. HFAR (**H**igh-**F**requency of **A**zole **R**esistance). Fenotyp HFAR je navodený po expozícii kvasiniek subinhibičným koncentráciám azolov a podľa viacerých autorov súvisí s nadexpresiou génov pre ABC-transportné proteíny [17, 88]. Mechanizmus HFAR je tiež úzko prepojený s funkčným stavom mitochondrií [16, 17, 89, 90]. Je možné, že sa stratou funkčných mitochondrií navodí nadprodukcia aj iných ABC-transportných proteínov, okrem CgCdr1p a CgCdr2p, čo je podporené zistením, že *rho*$^{0}$ mutantny získané po etídium-bromidovej mutagenéze a defektné v génoch *CgCDR1* a *CgCDR2* vykazovali aj naďalej rezistenciu voči azolom [88]. Existuje tiež hypotéza, že funkčné mitochondrie zodpovedajú za konverziu netoxických prekurzorov ergosterolu na toxické. Preto je strata funkčných mitochondrií výsledkom selekčného tlaku navodeného použitím azolov [91]. Zlyhanie schopnosti kvasinkových buniek akumulovať azoly je vedúcou príčinou rezistencie voči tejto skupine liečiv. Tento fenomén sa pozoroval u *C. albicans* [92], *C. glabrata* [34], *C. krusei* [93, 94] a tiež v prípade *Cryptococcus neoformans*. Príčinu tohoto zlyhania predstavoval znížený influx alebo zvýšený eflux azolov z bunky. Nakoľko je vstup azolov do bunky sprostredkovaný, najmä pasívnou difúziou, je ich intracelulárna koncentrácia ovplyvnená zvýšeným efluxom z buniek. Najčastejšie je efluxný mechanizmus rezistencie asociovaný s aktivitou ABC a MFS transportérov. ABC transportéry sú zahrnuté v mnohých fyziologických procesoch, vrátane príjmu živín z prostredia, neklasickej sekrécii molekúl a toxínov a v neposlednom rade v mnohonásobnej rezistencii fungálnych patogénov. Ich fyziologickou funkciou je pravdepodobne detoxifikácia bunky, pretože sa podieľajú na vylučovaní endogénnych metabolitov, ako aj xenobiotík z bunky. Ďalšou potenciálnou funkciou ABC proteínov je dynamická regulácia obdsahu lipidov a ich distribúcia v membráne. ATP-závislé pumpy sú schopné transportovať veľké množstvo štrukturálne rozdielnych substrátov, od malých iónov až po rozmerné proteíny. Transportný proces je poháňaný hydrolýzou ATP [95, 96]. Všetky ABC transportné pumpy majú podobnú štruktúru.

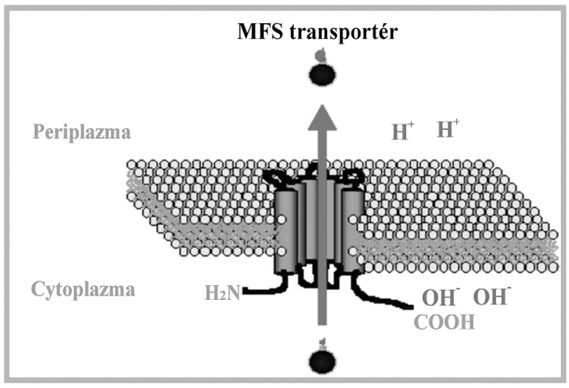



**Obr. 2** Schématické znázornenie ABC transportného systému. Upravené podľa:
(http//www.ucm.es/info/mfar/U2/ antifu2.gif).

**Fig. 2.** Diagrammatic representation of the ABC transport system. Adapted from:
(http://www.ucm.es/info/mfar/U2/antifu2.gif).

Sú zložené z jednej alebo dvoch základných štruktúrnych elementov: hydrofóbnej integrálnej membránovej domény obsahujúcej 4 až 6 transmembránových oblastí a ATP viažúcej domény orientovanej do cytosolu. Tieto domény obsahujú špecifické sekvencie: tzv. Walker A motív a Walker B motív, ktoré su od seba oddelené sekvenciou približne 120 aminokyselín. ABC signatúra, alebo C motív, je situovaná medzi Walker motívmi. Transmembránové domény tvoria cestu pre pohyb substrátu a determinujú tak substrátovú špecificitu transportného systému [97]. Gén *CgCDR1* kóduje integrálny membránový proteín s veľkostou 169 kDa. Štruktúra a organizácia domén je typická pre ABC membránové proteíny [17, 98]. *CgCDR1* vykazuje vysokú sekvenčnú homológiu s génom *CDR1,* ktorý bol prvýkrát izolovaný komplementáciou mutácie *pdr5* kvasinky *S. cerevisiae.* CgCdr1p je s produktom Pdr5p identický na 75 %. Gén *PDR5* je zodpovedný za rezistenciu voči cykloheximidu, chloramfenikolu, azolovým derivátom a iným nepríbuzným látkam. Komplementáciou došlo k znovuobnoveniu rezistencie, čím sa potvrdila účasť tohto proteínu na fenotype rezistencie. Delécia *CgCDR1* vedie k hypersenzitivite voči flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, terbinafínu, amorolfínu, cykloheximidu, brefeldínu A, flufenazínu, metabolickým inhibítorom [99, 100] a k akumulácii azolov, čo

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 74
proLékaře.cz | 9.11.2026




**Obr. 3.** Schématické znázornenie MFS transportného systému. Upravené podľa:
(http://www.ucm.es/info/mfar/U2/ antifu1.gif).

**Fig. 3.** Diagrammatic representation of the MFS transport system. Adapted from:
(http://www.ucm.es/info/mfar/U2/ antifu1.gif).

poukazuje na kľúčovú úlohu tohto génu v rezistencii voči azolovým derivátom. Produkt génu *CgCDR2*/*PDH1* má molekulovú hmotnosť 175 kDa a s CgCdr1p vykazuje 73% homológiu [100]. K jeho substrátom patri najmä azoly, terbinafín, amorolfín a ďalšie metabolické inhibítory. V práci Sanguinetti et al. (2005) sa pozorovala paralelná hladina expresie génov *CgCDR1* a *CgCDR2*. Zatiaľ čo expresia génu *CgCDR2* bola priemerná až podpriemerná, hladina *CgCDR1* vykazovala úroveň hyperexpresie. Predpokladá sa, že na vzniku MDR sa gén *CgCDR1* podieľa vyššou mierou ako gén *CgCDR2* [101]. Fenotyp mnohonásobnej rezistencie môže byť u kvasinky *C. glabrata* spojený aj s nadexpresiou génu *CgSNQ2*, kódujúceho ABC transportér. Sekvencia génu vykazuje vysokú homológiu s génom *ScSNQ2* kvasinky *S. cerevisiae* a 40 % homológiu s génom *ScPDR5* tejto kvasinky [101]. Proteíny CgSnq2p a ScPdr5p sú podobné nielen štruktúrou, ale aj funkciou a čiastočnou substrátovou špecificitou. Promótorová oblasť génu *ScSNQ2* obsahuje tri PDRE oblasti a YRE motívy, čo indukuje expresiu pod kontrolou transkripčných faktorov Pdr1p a Pdr3p a transkripčného faktora Yap1p [102]. Nadexpresia génu spôsobuje zvýšenie rezistencie voči mutagénom, ako napr. 4-nitrochinolínoxid (4NQO), sulfometuronmetyl, staurosporín, flufenazín, ale u *C. glabrata* aj voči flukonazolu [103]. ScSnq2p je esenciálny pre štandardný rast bunky [104]. Transkripčným regulátorom génov *CgCDR1, CgCDR2*/*PDH1* aj *CgSNQ2* je CgPdr1p, ktorý je homológom produktu génu *PDR1* u *S. cerevisiae*. Transkripčný faktor s motívom zinkového prstu CgPdr1p sa podieľa na konštitutívnej i indukovanej expresii génov pre efluxné pumpy a tiež na expresii navodenej deléciou mtDNA [105, 106]. *Gain of function* mutácie génu *CgPDR1* spojené so substitúciou aminokyselín v proteínovej štruktúre jeho produktu CgPdr1p zodpovedajú za hyperexpresiu génov pre membránové efluxné transportéry. Substitúcie aminokyselín W297S, F575L a P927L (Trp297Ser, Phe575Leu, Pro927Leu) v CgPdr1p zodpovedajú za konštitutívnu nadexpresiu génu *CgPDR1* pre samotný transkripčný faktor a génov pre membránové efluxné pumpy *CgCDR1* a *CgCDR2* u klinických izolátov *C. glabrata* rezistentných voči azolom [85, 106]. V našom laboratóriu sme identifikovali viaceré mutácie *CgPDR1*, z ktorých však iba dve mali vplyv na substitúciu aminokyselín v CgPdr1p. Jednalo sa o zámenu L347F (Leu347Phe) a H576Y (His576Tyr) v CgPdr1p, ktoré pri expresii v hostiteľskom delečnom kmeni *C. glabrata pdr1Δ* navodili rezistenciu transformantov voči flukonazolu [107]. Mutácia spojená so zámenou prolínu v polohe 822 za leucín (P822L) viedla ku nadmernej expresii *CgSNQ2*, pričom nemala žiaden vplyv na zvýšenie expresie génov *CgCDR1* a *CgCDR2* [103]. Posledné štúdie na myšacom modeli navyše dokázali súvislosť a vplyv *gain of function* mutácií v géne *CgPDR1* na zvýšenie virulencie a schopnosti kvasinky *C. glabrata* efektívnejšie prežívať v tele hostiteľa [108]. Transport látok prostredníctvom MFS transportérov je energizovaný protónmotívnou silou tvorenou membránovým potenciálom a elektrochemickým protónovým gradientom. MFS transportéry sú rozdelené do troch skupín označovaných ako I, II, a III. Kritériom tohto rozdelenia je počet a stupeň hydrofóbnosti domén [109, 110]. MFS transportéry sú prítomné v prokaryotických i eukaryotických bunkách a fungujú ako sekundárne aktívne transportéry, využívajúce symport, uniport a antiport na vylučovanie štruktúrne aj funkčne odlišných látok. V porovnaní s ABC transportérmi majú užšiu substrátovú špecificitu. MFS antiportery obsahujú konzervované motívy rozptýlené po celej dĺžke proteínu. Motívy A a B sú evolučne konzervované u všetkých MFS proteínov, s výnimkou motívu C typického pre transportéry s 12 a 14 transmembránovými segmentami. Motív C je charakteristický prítomnosťou repetitívnej sekvencie GXXXG, ktorá je nevyhnutná pri správnej konformácii helixov a dimerizácii. Vzhľadom na vyšší stupeň homológie proteínov v N-terminálnej časti, zodpovedá za substrátovu špecificitu pravdepodobne C-terminálna oblasť [110]. Štruktúra MFS transportérov je schématicky znázornená na obr. 3.

Jediný transportér z tejto skupiny identifikovaný u *C. glabrata* je produkt génu *CgMDR1*, o ktorom nie je veľa poznatkov [111]. Expresia *CgMDR1* spôsobuje rezistenciu iba voči flukonazolu. Podrobnejšie je preštudovaný MFS transportér prítomný u *C. albicans* – *CaMDR1*.

proLékaře.cz | 9.11.2026

Proteín CaMdr1p je $H^+$/substrát antiporter homologický s MFS transportérom ScFlr1p kvasinky *S. cerevisiae* a jeho nadexpresia v bunkách *C. albicans* vedie k fenotypu rezistencie voči širokej škále rôznych zlúčenín, napr. flukonazolu, cykloheximidu, metotrexátu, brefeldínu A, cerulenínu, 4NQO, 1,10-fenantrolínu [17], benomylu a flufenazínu [112]. V kmeňoch, v ktorých boli nezávisle od seba exprimované CaMdr1p a Cdr1p, sa pozorovalo, že síce oba transportéry zodpovedajú za eflux flukonazolu a metotrexátu, avšak afinita Cdr1p k metotrexátu je nižšia. Predpokladá sa, že spomínané proteíny sa líšia v substrátovej špecificite a sú zodpovedné za navodenie rezistencie voči rôznym inhibítorom [113]. Zvýšená expresia 14-α-lanosteroldemetylázy, cieľového miesta azolových antimykotík, je taktiež zahrnutá v rezistencii voči tejto skupine liečiv. Zvýšená expresia génu *ERG11* vedie k zvýšenej produkcii Erg11p, ktorého koncentrácia presiahne inhibičnú kapacitu intracelulárne lokalizovaných azolov. Hyperexpresia génu *ERG11* môže byť spôsobená zmenou v regulácii transkripcie, za ktorú zodpovedajú najmä *gain of function* mutácie v génoch pre transkripčné faktory, ako napr. *CgUPC2* [128]. U kmeňov *C. glabrata* rezistentných voči flukonazolu bola tiež dokázaná zvýšená amplifikácia génu *ERG11* [37, 87, 114]. Azoly ovplyvňujú transkripčnú reguláciu promótora *ERG11*. Hladina indukcie je maximálna počas postdiauxického rastu a ovplyvňujú ju dva faktory: čas rastu v prítomnosti azolov a rastová fáza buniek v čase pridania azolov do kultivačného média. Iné inhibítory biosyntézy ergosterolu majú analogický efekt [115]. Mutácie v géne *ERG11* sú bežným mechanizmom rezistencie voči azolom u klinických izolátov *C. albicans*. Znížená afinita azolových derivátov k cieľovému miestu je spôsobená substitúciou aminokyselín v proteínovej štruktúre Erg11p. Zámena aminokyselín zodpovedá za zmenu interagujúcich miest 14-α-lanosteroldemetylázy buď priamo alebo nepriamo modifikáciou terciárnej štruktúry miesta vstupu. Môže nastať aj prípad, kedy liečivá vôbec nedosiahnú cieľové miesto [37, 116]. Tento mechanizmus rezistencie voči azolom nebol zatiaľ pozorovaný u kvasinky *C. glabrata*. Nami detegovaná mutácia v géne *CgERG11* (A1505T) mala za následok substitúciu aminokyseliny v proteínovej štruktúre CgErg11p, ktorá znamenala nahradenie kyseliny glutámovej valínom v polohe 502 (Glu502Val). Heterologická expresia mutantnej alely *CgERG11* v citlivom kmeni *S. cerevisiae* však nepotvrdila podieľ tejto mutácie na rezistecii voči azolom u klinických izolátov *C. glabrata* [107].

## Mechanizmus rezistencie voči polyénom

Rezistencia proti polyénovým antimykotikám je u klinických izolátov kvasiniek pomerne vzácna, hoci má za posledných dvadsať rokov stúpajúci trend. Predpokladá sa, že za primárny mechanizmus rezistencie proti polyénom zodpovedá u patogénnych kvasiniek zablokovanie určitého kroku v biosyntetickej dráhe ergosterolu. Zablokovanie syntézy ergosterolu vedie k nahromadeniu jeho prekurzorov, ktoré sú v porovnaní s ergosterolom charakteristické zníženou afinitou k polyénom. Takýto mechanizmus rezistencie voči polyénom bol pozorovaný práve u klinických izolátov *C. glabrata* [117]. Kvantitatívna analýza obsahu sterolov v cytoplazmatickej membráne klinických izolátov odhalila hromadenie neskorých sterolových intermediátov spojené s deficitom maturovaného ergosterolu. Sekvenačná analýza génov *CgERG11*, *CgERG6*, *CgERG5* a *CgERG4* odhalila iba jedinú špecifickú *missense* mutáciu v géne *CgERG6*, ktorá spôsobila nahradenie cysteínu fenylalanínom v proteínovej štruktúre sterol-$\Delta^{24}$metyltransferázy. Zistilo sa tiež, že spomínané gény podliehajú zvýšenej expresii. *Missense* mutácia *CgERG6* spôsobuje prerušenie biosyntézy ergosterolu, čím vyvoláva rezistenciu voči polyénom. Zmena v zložení sterolov cytoplazmatickej membrány kvasiniek vyvolaná opísanou mutáciou zodpovedá aj za tvorbu pseudohýf, ktorá sa pozorovala u klinického izolátu *C. glabrata* bez závislosti na použitom médiu [89, 117].

## Mechanizmus rezistencie voči 5-fluorocytozínu a echinokandínom

Fluoropyrimidín 5-fluorocytozín patrí k štrukturálnym analógom dusíkatých báz a interferuje s metabolizmom pyrimidínových nukleotidov, čím inhibuje biosyntézu DNA, RNA a tým nepriamo aj syntézu proteínov. Rezistencia voči nemu môže byť spôsobená nedostatkom enzýmov esenciálnych pre metabolizmus 5-fluorocytozínu v bunke. Druhou možnosťou je deregulácia biosyntetickej dráhy pyrimidínov v bunke húb, ktorej produkty sú schopné kompetície s produktami metabolizmu 5-fluorocytozínu. U *C. glabrata* sa pozoroval prvý uvedený mechanizmus. Rezistencia voči 5-fluorocytozínu bola spôsobená stratou cytozínpermeázovej aktivity, čím nedochádzalo ku jeho konverzii na 5-fluorouridínmonofosfát [118, 119].

Rezistencia voči echinokandínom bola v prípade kvasinky *C. glabrata* pozorovaná len v ojedinelých prípadoch ako dôsledok zníženej afinity β-(1,3)-D-glukánsyntázy (Fks1p) voči tejto skupi-

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 76
proLékaře.cz | 9.11.2026

ne liečiv. Napriek tomu toho času nepredstavuje vážny problém [120].

## Záver

*C. glabrata* je najčastejšie izolovaným druhom zo skupiny non-albicans a tiež druhým najčastejším pôvodcom kvasinkových vulvovaginitíd. Zvýšenú pozornosť si infekcie vyvolané *C. glabrata* zasluhujú najmä zníženou citlivosťou tohto druhu na flukonazol a vysokým percentom úmrtia pacientov so systémovou kandidózou vyvolanou *C. glabrata*. Charakteristika molekulárnych mechanizmov rezistencie voči antifungálnym látkam u klinických izolátov *C. glabrata* má význam z niekoľkých dôvodov. Jedným z nich je dôležitosť poznať spôsob, akým sa patogénne kvasinky bránia pred účinkom antifungálnych látok. Tento fakt je dôležitý pre ďalšiu efektívnu terapiu problematických infekcií spôsobených rezistentnými kmeňmi.

## Literatúra


1. **Abi-Said, D., Anaissie, E., Uzun, O., Raad, I. et al.,** The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis, 1997, 24, 1122-1128.
2. **Cheng, M.,Yang, Y., Yao, T., Lin, CH. et al.,** Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-albicans species. Infect Dis, 2005, 5, 22.
3. **Diekema, D. J., Messer, S. A., Brueggemann, A. B.** Epidemiology of candidemia : 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol, 2002, 40, 1298-1302.
4. **Brondz, I., Olsen, I.** Multivariate analyses of cellular carbohydrates and fatty acids of *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, and *Saccharomyces cerevisiae*. J Clin Microbiol, 1990, 28, 1854-1857.
5. **Odds, F. C., Rinaldi, M. G., Cooper J. R. et al.,** *Candida* and *Torulopsis*: a blinded evaluation of use of pseudohypha formation as basis for identification of medically important yeasts. J Clin Microbiol, 1997, 35, 313-316.
6. **Kaur, R., Domergue, R., Zupancic, M. L., Cormack, B. P.** A yeast by any other name: *Candida glabrata* and its iteraction with the host. Curr Opinion Microbiol, 2005, 8, 378-384.
7. **Lachke, S. A., Joly, S., Daniels, K., Soll, D. R.** Phenotypic switching and filamentation in *Candida glabrata.* Microbiology, 2002a, 148, 2661-2674.
8. **Srikantha, T., Zhao, R., Daniels, K., Radke, J., Soll, D. R.** Phenotypic switching in *Candida glabrata* accompanied by changes in expression og genes with deduced functions in copper detoxifications and stress. Eucaryot cell., 2005, 4, 1434-1445.
9. **Dujon, B., Sherman, D., Fisher, G., Durrens, P., Casaregola, S.** Genome evolution in yeasts. Nature, 2004, 430, 35-44.
10. **Kurtzmann, C. P., Fell, J. W.** The yeasts, a taxonomic study. Elsevier Scientific B. V., 2000, Amsterdam, The Netherlands.
11. **Larone, D. H.** Medically important funghi: A guide to identification, 3rd ed. ASM Press, Washington, 1995 D.C.
12. **Csank, C., Haynes, K.** *Candida glabrata* displays pseudohyphal growth. FEMS Microbiol Lett., 2000, 189, 115-120.
13. **Barnett, J. A., Payne, R. W., Yarrow, D.** Yeasts: characteristic and identification. Cambridge University Press, 1983, Cambridge.
14. **Fidel, P. L. Jr., Vazquez, J. A., Sobel, J. D.** *Candida glabrata:* Review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *Candida albicans.* Clin Microbiol Review, 1999, 12, 80-96.
15. **Kocková-Kratochvílová, A.** Taxonómia kvasiniek a kvasinkových mikroorganizmov. Alfa Bratislava,, 1990, 48-65.
16. **Bouchara, J. P., Zouhair, R., Le Boudoil, S., Renier, G. et al.,** *In-vivo* selection of an azole-resistant *petite* mutant of *Candida glabrata*. J. Med Microbiol, 2000, 49, 977-984.
17. **Sanglard, D., Ischer, F., Calabrese, D., Majcherczyk, P. A., Bille, J.** The ATP binding cassette transporter gene *CgCDR1* from *Candida glabrata* is involved in the resistance of clinical isolates to azole antifungal agents. Antimicrob. Agents Chemother, 1999, 43, 2753-2765.
18. **Brun, S., Dalle, F., Saulnier, P., Renier, G. et al.,** Biological consequences of *petite* mutations in *Candida glabrata*. J. Antimicrob. Chemother., 2005, 56, 307-314.
19. **Odds, F. C., Bernaerts, R.** CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. J Clin Microbiol, 1998, 32, 1923-1929.
20. **Bernal, S., Martín Mazuelos, E.** Evaluation of the new API Candida system for identification of the most clinically important yeast species. Diag Microbiol Infect Dis, 1998, 32, 217-221.
21. **Heelan, J. S., Siliezar, D., Coon, K.** Comparison of rapid testing methods for enzyme production with the germ tube method for presumptive identification of *Candida albicans*. J Clin Microbiol, 1996, 34, 2487-2849.
22. **Willinger, B.** Laboratory diagnosis and therapy of inavsive fungal infections. Curr Drug Targets, 2006, 7, 513-522.
23. **Boyanton, B. L. Jr., Luna, R. A., Fasciano, L. R., Menne, K. G., Versalovic, J.** DNA pyrosequencing-based identification of pathogenic *Candida* species by using the internal transcribed spacer 2 region. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132, 667-674.
24. **Zeng, X., Kong, F., Halliday, C.** Reverse line blot hybridization assay for identification of medically important fungi from culture and clinical specimens. J Clin Microbiol, 2007, 45, 2872-2880.
25. **Dujon, B.** Altogether now - sequencing the yeast genome. Curr Biol, 1992, 2, 279-281.
26. **Dujon, B., Sherman, D., Fisher, G.** Genome evolution in yeasts. Nature, 2004, 430, 35-44.
27. **Cohn, M., McEachern, M. J., Blackburn, E. H.** Telomeric sequence diversity within the genus *Saccharomyces*. Curr Genet, 1998, 33, 83-91.
28. **Shu, H. H., Martin, N.C.** RNase P RNA in *Candida glabrata* mitochondria is transcribed with substrate tRNAs. Nucleic Acids Res, 1991, 19, 6221-6226.

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 77
proLékaře.cz | 9.11.2026


29. **Koszul, R., Malpertuy, A., Frangeul, L., Bouchier, C. et al.,** The complete mitochondrial genome sequence of the pathogenic yeast *Candida (Torulopsis) glabrata*. FEBS Lett, 2003, 534, 39-48.
30. **O'Connor, R. M., McArthur, C. R., Clark-Walker, G. D.** Respiratory-deficient mutants of *Torulopsis glabrata*, a yeast with circular mitochondrial deoxyribonucleic acid of 6 μm. J Bacteriol, 1976, 126, 959-968.
31. **Eggimann, P., Garbino, J., Pittet, D.** Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunocompromised patients. Lancet Infect Dis, 2003, 3, 685-702.
32. **Meeûs De, T., Renaud, F. *et al.*** Genetic structure of *Candida glabrata* populations in AIDS and non-AIDS patiens. J Clin Microbiol, 2002, 40, 2199-2206.
33. **Nguyen, M. H., Peacock, D. J., Morrsis, A. J.** The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med, 1996, 100, 617-623.
34. **Hitchcock, C. A., Pye, G. W., Troke, E. M., Johnson, D., Warnock, D. W.** Fluconazole resistance in *Candida glabrata.* Antimicrob. Agents Chemother, 2003, 37, 1962-1965.
35. **Laverdiére, M., Rotstein, C., Bow, E. J., Roberts, R. S. et al.,** CANADIAN FLUCONAZOLE STUDY GROUP. Impact of prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. J Antimicrob. Chemother., 2000, 46, 1001-1008.
36. **Newman, S. L., Flanigan, T. P., Fisher, A., Rinaldi, M. G., Stein, M., Vigilante, K.** Clinically significant mucosal candidiasis resistant to fluconazole treatment in patients with AIDS. Clin Infect Dis, 1994, 19, 684-686.
37. **Li, L., Redding, S., Dongari-Bagtzoglou, A.** *Candida glabrata*, an emerging oral opportunistic pathogen. J Dent Res, 2007, 86, 204-215.
38. **Guo, B., Styles, C. A., Feng, Q., Fink, G. R.** A *Saccharomyces* gene family involved in invasive growth, cell-cell adjesion and mating. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97, 12158-12163.
39. **Las Penãz de, A., Pan, S. J., Castaño, I., Alder, J. et al.,** Virulence-related surface glycoproteins in the yeast pathogen *Candida glabrata* are encoded in subtelomeric clusters and subject to *RAP-1* and *SIR*-dependent transcriptional silencing. Genes and Development, 2003, 17, 2245-2258.
40. **Weig, M., Jänsch, L., Gross, U., Koster de, Ch. G. et al.,** Systematic identification *in silico* of covalently bound cell wall proteins and analysis of protein-polysaccharide linkages of the human pathoge *Candida glabrata.* Microbiology, 2004, 150, 3129-3144.
41. **Dranginis, A. M., Rauceo, J. M., Coronado, J. E., Lipke, P. N.** A biochemical guide to yeast adhesins: Glycoproteins for social and antisocial occasions. Microb Mol Biology Rev, 2007, 71, 282-294.
42. **Loza, L., Fu, Y., Ibrahim, A. S., Sheppard, D. C. et al.,**Functional analysis of the *Candida albicans* ALS1 gene product. Yeast, 2004, 21, 473-482.
43. **Calderone, R. A., Braun, P. C.** Adherence and receptor relationships of *Candida albicans.* Microbiol Rev, 1991, 1, 1-20.
44. **Klotz, S. A., Gaur, N. K., Armond, R. D., Sheppard, D.** *Candida albicans* Als proteins mediate aggregation with bacteria and yeasts. Medical Mycology, 2007, 45, 363-370.
45. **Kuhn, D. M., Ghannoum, M. A.** *Candida* biofilms: antifungal resistance and emerging therapeutic options. Curr Opin Investig. Drugs, 2004, 5, 186-197.
46. **Kumamoto, C. A.** *Candida* biofilms. Curr Opinion in Microbiol, 2002, 5, 608-611.
47. **Chakrabarti, A., Nayak, N., Talwar, P.** In vitro proteinase production by *Candida* species. Mycopathologia., 1991, 114, 163-168.
48. **Samaranayke, L. P., Raeside, J. M., MacFarlane, T. W.** Factors affecting the phospholipase activity of *Candida* species *in vitro*. Sabouraudia, 1984, 22, 201-207.
49. **Al-Rawi, N., Kavangh, K.** Characterisation of yeasts implicated in vulvovaginal candidosis in Irish woman. Br J Biomed Sci, 1999, 56, 99-104.
50. **Lachke, S. A., Srikantha, T., Tsai, L. K., Daniels, K., Soll, D. R**. Phenotypic switching in *Candida glabrata* involves phase-specific regulation of the metallothionein gene MT-II and the newly discovered hemolysin gene *HLP.* Infect Immun, 2002b, 68, 884-895.
51. **Calcagno, A. M., Bignell, E., Warn, P., Jones, M. D., Denning, D. W.** *Candida glabrata STE12* is required for wild-type levels of virulence and nitrogen starvation induced filamentation. Mol Microbiol, 2003, 50, 1309-1318.
52. **Glee P. M., Sunstrom P., Hazen K. C.** Expression of surface hydrophobic proteins by *Candida albicans in vivo*. Infect Immun, 1995, 63, 1373-1379.
53. **Singleton, D. R., Masuoka, J., Hazen, K. C.** Cloning and analysis of a *Candida albicans* gene that affects cell surface hydrophobicity. J Bacteriol, 2001, 183, 3582-3588.
54. **Masuoka, J., Hazen, K. C.** Cell wall protein mannosylation determines *Candida albicans* cell surface hydrophobicity. Microbiology, 1997, 143, 3015-3021.
55. **Singleton, D. R., Masuoka, J., Hazen, K. C.** Surface hydrophobicity changes of two *Candida albicans* serotype B *mn4DDD* mutants. Eucaryotic Cell, 2005, Apr, 635-648.
56. **Hazen, K. C., Hazen, B. W.** Hydrophobic surface protein masking by the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. Infect Immun, 1992, 60, 1499-1508.
57. **Hazen, K. C., Lay, J. G., Hazen, B. W., Fu, F. C., Murthy, S.** Partial biochemical characterisation of cell surface hydrophobicity and hydrophilicity of *C. albicans.* Infect Immun, 1990, 58, 3469-3476.
58. **Luo, G., Samaranayke, L. P.** *Candida glabrata*, an emerging fungal pathogen, exhibits superior relative cell surface hydrophobicity and adhesin to denture acrylic surfaces compared with *Candida albicans.* APMIS, 2002, 110, 601-610.
59. **Egusa, H., Ellepola, A. N., Nikawa, H., Hamada, T. et al.,**Sub-therapeutic exposure to polyene antimycotics elicits a pos-antifungal effect and depresses the cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans* isolates. J Oral Pathol Med, 2000, 29, 206-213.
60. **Costerton, J. E.** Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol, 1995, 49, 711-745.
61. **Nobile, C. J., Schneider, H. A., Nett, J. E. et al.,** Complementary adhesin functions in *Candida albicans* biofilm rormation. Curr Biol, 2008, 22, 1017-1024.
62. **Ramage, G., Wickes, B. L., López-Ribot, J. L.** A seed and feed model for the formation of *Candida* biofilms under flow conditions using an improved modified Robbins device. Rev Iberoam Mycol, 2008, 25, 37-40.
63. **Avon, S. L., Goulet, J. P., Deslauriers, N.** Removable acrylic resin disk as a sampling system for the study of denture biofilms *in vivo.* J Prosthet Dent, 2007, 97, 32-38.

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 78
proLékaře.cz | 9.11.2026


64. **Bachmann, S. P., Vandewalle, K., Ramage, G., Patterson, T. F. et al.** *In vitro* activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilm. Antimicrob Agents Chemother., 2002, 46, 3591-3596.
65. **Ramage, G., Martinez, J. P., Lopez-Ribot, J. L.** *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. FEMS Yeast Res., 2006, 6, 979-986.
66. **Chandra, J., Kuhn, D. M., Mulherjee, P. K., Hoyer, L. L., McCornick, T.** Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*. Development, architecture and drug resistance. J Bacteriol, 2001, 183, 5385-5394.
67. **Garcia-Sanchez, S., Aubert, S., Iraqui, I., Janbon, G., Ghigo, J. M.** *Candida* biofilms: a development state associated with specific and stable gene expression patterns. Eukaryot Cell, 2004, 3, 536-545.
68. **O'Connor, L., Lahiff, S., Casey, F., Glennon, M. et al.** Quantification of *ALS* gene expression in *Candida* species biofilms by RT-PCR using hybridisation probes on the LightCycler. Mol Cell Probes, 2005, 19, 153-162.
69. **Seidler, M., Salvenmoser, S., Muller, F. M.** *In vitro* effects of micafungin against *Candida* biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28, 568-573.
70. **Costerton, J. W.** Stewart and Greenberg. Biofilms: a common cause of persistante infections. Science, 1999, 284, 1318-1322.
71. **D'Enfert, K**. Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents. Curr Drug Targets, 2006, 4, 465-470.
72. **Chen, H., Fujita, M., Feng, Q., Clardy, J., Fink, G. R.** Tyrosol is quorum-sensing molecule in *Candida albicans*. Proc Nat Acad SCI USA, 2004, 101, 5048-5052.
73. **Dhamnika, N., Hornby, J. M.** Effect of farnesol on a mouse model of systemic candidiasis, determined by use of a *DPP3* knockout mutant of *Candida albicans*. Infect and Immun, 2007, 75, 1609-1618.
74. **Flemming, H. C., Wingender, J., Mayer, C., Korstgens, V., Borchard, W.** Cohesiveness in biofilm matrix polymers, In: *Community Structure and Co-operation in Biofilms. Cambridge University Press, 2000, Cambridge.*
75. **Thein, Z. M., Samaranayke, Y. H., Samaranayke, L. P.** *In vitro* biofilm formation of *Candida* species under dynamic and anaerobic conditions. Archives of Oral Biology, 2007.
76. **Mishra, N. N., Prasad, T., Sharma, N., Payasi, A. et al.** Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review. Acta Microbiol Immunol Hung, 2007, 54, 201-235.
77. **Nett, J., Andes, D.** *Candida* biofilm development, modeling and host-pathogen inetraction. Curr. Opinion in Microbiol, 2006, 9, 340-345.
78. **Tumbarello, M., Posteraro, B., Trecarichi, E.** Biofilm production by C*andida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. J Clin Microbiol, 2007, June p. 1843-1850.
79. **Donlan, R. M.** Biofilms and device-associated infections. Emerg. Infect Dis, 2001, 7, 277-281.
80. **Raad, I.** Intravascular-catheter-related infections. Lancet, 1998, 351, 893-898.
81. **Bambeke, F., Balzi, E., Tulkens, P. M.** Antibiotic efflux pumps., Biochem. Pharmacol, 2000, 15. 60, 457-470.
82. **Bialkova, A., Subik, J.** Biology of the pathogenic yeast *Candida glabrata.* Folia Microbiol, 2006, 51, 3-20.
83. **Nguyen, M. H., Clancy, C. J., Yu, V. L., Morris, A. J.** Do *in vitro* susceptibilzy data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. J Infect Dis, 1998, 177, 425-430.
84. **Redding, S. W., Kirkpatrick, W. R., Saville, S., Coco, B. J. et al**. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. J Clin Microbiol, 2003, 41, 619-622.
85. **Vermitsky, J. P., Edlind, T. D.** Azole resistance in *Candida glabrata*: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48, 3773-3781.
86. **Kozovská, Z., Šubík, J.** Modulácia mnohonásobnej rezistencie. Biologické listy, 2004, 69, 161-190.
87. **Sanglard, D.** Resistance of human fungal pathogens to antifungal drugs. Curr Opinion Microbiol, 2002, 5, 379-385.
88. **Sanglard, D., Ischer, F., Bille, J.** Role of ATP-binding-cassette transporter gene in high-frequency acquisition of resistance to azole antifungals in *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45, 1174-1183.
89. **Batova, M., Borecka-Melkusova, S., Simockova, M., Dzugasova, V. et al.** Functional characterization of the *CgPGS1* gene reveals a link between mitochondrial phospholipid homeostasis and drug resistance in *Candida glabrata.* Curr Genet, 2008, 53, 313-322.
90. **Defontaine, A., Bouchara, J. P., Declerc, P., Planchenault, C. et al.** *In-vitro* resistance to azoles associated with mitochondrial deficiency in *Candida glabrata*. J Med Microbiol, 1999, 48, 663-670.
91. **Kontoyiannis, D. P.** Modulation of fluconazole sensitivity by the interaction of mitochondria and Erg3p in *Saccharomyces cerevisiae.* J Antimicrob Chemother, 2000, 46, 191-197.
92. **Sanglard, D., Kuchler, K., Ischer, F., Pagani, J. L. et al.** Mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* isolates from AIDS patients involve specific multidrug transporters. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39, 2378-2386.
93. **Denning, D. W., Venkateswarlu, K., Manning, N. J., Kelly, S. L.** Reduced accumulation of drug in *Candida krusei* accounts for itraconazole resistance. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40, 2443-2446.
94. **Venkateswarlu, K., Denning, D. W., Kelly, S.** Inhibition and interaction of cytochrome P-450 of *Candida krusei* with azole antifungal drugs. J Med Vet Mycol, 1997, 35, 19-25.
95. **Schmitt, L., Tampé, R.** Structure and mechanisms of ABC transporters. Curr Opin Struct Biol, 2002, 12, 754-760.
96. **Sipos, G., Huchler, K.** Fungal ATP-binding cassette (ABC) transporters in drug resistance and detoxification. Curr Drug Targets, 2006, 7, 471-481.
97. **Rea, P. A.** MRP subfamily ABC transporters from plants and yeast. J Exp Bot, 1999, 50, 895-913.
98. **Prasad, R., Kapoor**, **K.** Multidrug resistance in yeast *Candida*. Internat. Rev Cyt, 2005, 215-248.
99. **Sanglard, D., Ischer, F., Monod, M., Bille, J.** Susceptibilities of *Candida albicans* multidrug transporter mutants to various antifungal antigens and other methabolic inhibitors. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40, 2300-2305.

Epidemiologie 2-010 22.4.2010 7:48 Str. 79
proLékaře.cz | 9.11.2026

**100. Wada, S., Niimi, M., Niimi, K., Holmes, A. R., Monk, B. C. et al**. *Candida glabrata* ATP-binding cassette transporters Cdr1p and Pdh1p expressed in a *Saccharomyces cerevisiae* strain deficient in membrane transporters show phosphorylation-dependent pumping properties. J Biol Chem, 2002, 227, 46809-46821.

**101. Sanguinetti, M., Posteraro, B., Fiori, B., Ranno, S. et al.** Mechanisms of azole resistance in clinical isolates og *Candida glabrata* collected during a hospital survey of antifungal resistance. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49, 668-679.

**102. Mahe, Y., Lemoine, Y., Kuchler, K.** The ATP binding cassette transporters Pdr5 and Snq2 of *Saccharomyces cerevisiae* can mediate transport of steroids *in vivo*. J Biol Chem, 1996, 271, 25167-25172.

**103. Torelli, R., Posteraro, B., Ferrari, S., La Sorda, M. et al.** The ATP-binding cassette transporter-encoding gene *CgSNQ2* is contributing to the *CgPDR1*-dependent azole resistance of *Candida glabrata*. Mol Microbiol, 2008, 1, 186-201.

**104. Decottignies, A., Lambert, L., Catty, P., Degand, H. et al.** Identification and characterization of *SNQ2*, a new multidrug ATP binding cassette transporter of the yeast plasma membrane. J Biol Chem, 1995, 270, 18150-18157.

**105. Drobna, E., Bialkova, A., Subik, J.** Transcriptional regulators of seven yeast species: comparative genome analysis: Review Folia Microbiol, 2008, 53, 275-287.

**106. Tsai, H. F., Krol, A. A., Sarti, K. E., Bennett, J. E.** *Candida glabrata PDR1*, a transcriptional regulator of a pleiotropic drug resistance network, mediates azole resistance in clinical isolates and *petite* mutants. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50, 1384-1392.

**107. Berila, N., Borecka, S., Dzugasova, V., Bojnansky, J., Subik, J**. Mutations in the *CgPDR1* and *CgERG11* genes in azole resistant *Candida glabrata* clinical isolates in Slovakia. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33, 574-578.

**108. Ferrari, S., Ischer, F., Calabrese, D., Posteraro, B. et al.** *Gain of function* mutations in *CgPDR1* of *Candida glabrata* not only mediate antifungal resistance but also enhance virulence. PLOS Pathogens., 2009, 5, e1000268.

**109. Calabrese, D., Bille, J., Sanglard, D. A.** novel multidrug efflux transporter gene of major facilitator superfamily from *Candida albicans* (*FLU1*) confering resistance to fluconazole. Microbiol, 2000, 146, 2743-2754.

**110. Del Sorbo, G., Schoonbeek, H. J., De Waard, M. A.** Fungal transporters involved in efflux of natural toxic compounds and fungicides. Fungal Genet Biol, 2000, 30, 1-15.

**111. White, T. C.** Increased mRNA levels of *ERG16*, *CDR* and *MDR1* correlate with increases in azole resistance in *Candida albicans* isolates from a patient infected with human imunodeficience virus. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 28, 1482-1487.

**112. Pasrija, R., Banerjee, D., Prasad, R.** Structure and function analysis of a CaMdr1p, a major facilitator superfamily antifungal efflux transporter protein of *Candida albicans*: identification of amino acid residues critical for drug/$H^+$ transport. Eukaryot Cell, 2007, 6, 443-453.

**113. Kohli, A., Gupta, V., Krishnamurthy, S., Hasnain, S. E., Prasad, R**. Specificity of drug transport mediated by CaMDR1: a major facilitator of *Candida albicans*. J Biosci, 2001, 26, 333-339.

**114. Lyons, Ch. N., White, T. C.** Transcriptional analyses of antifungal drug resistance in *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44, 2296-2303.

**115. Song, J. L., Harry, J. B., Eastman, R. T., Oliver, B. G., White, T. C.** The *Candida albicans* lanosterol 14-α-demethylase (*ERG11*) gene promoter is maximally induced after prolonged growth with antifungal drugs. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48, 1136-1144.

**116. Marichal, P., Koymans, L., Willemsens, S., Bellens, D.** Contributions of mutations in cytochrome P450 14α-demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. Microbiol, 1999, 145, 2701-2713.

**117. Vandeputte, P., Tronchin, G., Bergés, T., Hennequin, Ch. et al.** Reduced susceptibility to polyenes associated with a missense mutation in the *ERG6* gene in a clinical isolate of *Candida glabrata* with pseudohyphal growth. Antimicrob. Agents Chemother, 2007, 51, 982-990.

**118. Carrillo-MuĖoz, A. J., Quindós, G., López-Ribot, J. L.** (2004) Current developments in antifungal agents. *Curr Med Chem Antiinfect Agents* **3**: 297-323.

**119. Sanglard, D., Ischer, F., Monod, M., Bille, J.** Susceptibilities of *Candida albicans* multidrug transporter mutants to various antifungal antigens and other methabolic inhibitors. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 40, 2300-2305.

**120. Katiyar, S., Pfaller, M., Edlind, T.** *Candida albicans* and *Candida glabrata* clinical isolates exhibiting reduced echinocandin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50, 2892-2894.

*Poďakovanie:* Táto práca vznikla za finančnej podpory grantov LPP-0022-06, LPP-0011-07, VVCE-0064-07 a grantu VEGA č. 1/0001/09.

*Do redakce došlo 26. 9. 2009.*

*RNDr. Norbert Berila*
*Katedra mikrobiológie a virológie PF UK*
*Mlynská dolina*
*842 15 Bratislava*
*Slovenská republika*
*e–mail: berila@fns.uniba.sk*