

Válasz Prof. Karaffa Levente opponensi véleményére

Mindenekelőtt, szeretném megköszönni Karaffa Levente Professzor Úr opponensi munkáját, méltató szavait, és hogy az értekezést nyilvános vitára javasolja.

Kérdéseire sorrendjük szerint válaszolok.

0. Ide kapcsolódóan egy „versenyen kívüli” (nulladik) kérdés: az amfotericin B kapcsán megemlíti (17. oldal), hogy a fermentációs biotechnológiai jelentőségű *Aspergillus terreus* primer (belső) rezisztenciával rendelkezik ellene. Mi ennek a jelenségnek az élettani-molekuláris magyarázata? Az amfotericin B a sejtmembránban az ergosterolhoz kötődik, csatornát hozva létre, amin a víz és az ionok ki/be áramolhatnak. A gátló hatás ez alapján az ergosterol anyagcserével van összefüggésben?

Válasz: Annak ellenére, hogy az amphotericin B egy nagyon régóta forgalomban lévő gyógyszer a pontos hatásmechanizmus nem teljesen ismert. A legelterjedtebb nézet szerint a poliének az ergosterolhoz kötődve és csatornát képezve fejtik ki elsődlegesen a hatásukat. Egy újabb elmélet szerint a poliének az ergosterolhoz való kötődés után mintegy eltávolítják a gyógyszert a membránból, ami a membrán felszínén egy szivacszerű aggregátumot hoz létre. Mindemellett az amphotericin B sejten belül fokozza a reaktív oxigéngyökök képződését is. Az *A. terreus* primer rezisztenciájának az oka, hasonlóan a poliének hatásmechanizmusához nem teljesen ismert, illetve meg kell jegyezni azt is, hogy az izolátumok egy része érzékeny a poliének iránt. Az egyik elmélet szerint az ergosterol bioszintézisében szerepet játszó gének (ERG5, ERG6 és ERG25) fokozott átírása játszhat szerepet. Másik lehetőség, hogy az *A. terreus* sokkal több szuperoxid-dizmutázt és katalázt termel, mint a kevés számú poliénkre érzékeny törzs, ezzel hatástalanítva a reaktív gyököket. Mindezek mellett a mitokondrium károsodása befolyásolhatja a szabadgyök képződést és az ergosterol bioszintézisét is. Érdekesség, hogy bizonyos pumpák (pl. P-típusú ATP-ázok) képesek az ionvesztést ellensúlyozni (az ionok visszaáramlanak a sejtbe), miközben a rezisztens izolátum MIC értéke csökken (szektorizáció-elmélete) (doi: 10.1128/mbio.03926-24.).

1. A dolgozat egészét érintő két kérdés: biztos-e, hogy a fajonként több száz, eltérő forrásból származó izolátumnak (törzsnek), illetve a sokféle *Candida* faj mindegyikének egyformán optimálisak azok a tenyésztési körülmények/paraméterek (táptalaj, hőmérséklet, kémhatás, sókoncentráció, stb.), melyeket a MIC-érték meghatározásoknál alkalmaztak? Az esetleges varianciákat hogyan lehet kiszűrni?

Válasz: A rutin diagnosztikai munkában szilárd és folyékony Sabouraud táptalajra (pH ~5,6) oltjuk a klinikai mintákat, és 37°C-on tenyésztjük 24 óráig, majd további hat napig szobahőmérsékleten történik a tenyésztés. A leggyakrabban előforduló sarjadzó gombák már 24 óra múlva növekedést mutatnak (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. inconspicua* és *C. tropicalis*), de a *C. norvegensis*, a *C. pararugosa*, vagy az echinocandin iránt csökkent érzékenységet mutató *C. guilliermondii* és a „*psilosis*” csoport sokszor csak 48 óra múlva növekszik. A hüvely speciális mikrokörnyezetében (savasabb pH és nagyobb ozmotikus nyomás) növekedő gombák (*C. albicans*, *C. glabrata* vagy akár a *Saccharomyces cerevisiae*) általában 48 órán belül növekedni szoktak. A penészgombák általában 48 óra után mutatnak növekedést. A hemokultúra palackokban elvileg bármilyen steril testtájról származó gomba tenyészthető 37°C-on.

A tenyésztési körülmények tehát csak a hőmérséklet esetén (24 órán át testhőmérséklet, majd több napig szobahő) nyújthatnak relatíve optimális körülményeket a különböző testtájokról kitenyésztett összes sarjadzó és penészgombák számára. Elméletileg ezért nem

lehet kizárni, hogy néhány, speciálisabb mikrokörnyezetet igénylő gombát a rutin laboratóriumi diagnosztika során elveszítünk.

2. Az előző kérdéshez kapcsolódóan: a MIC-értékek leolvasása a dolgozatban 48 órás korban történt, de irodalmi adatok szerint más laborok 24 órás korban gyűjtik be az adatokat. Mi szól a rövidebb illetve a hosszabb inkubációs idő mellett, és hogyan befolyásolja ez az eredmények összehasonlíthatóságát – különös tekintettel arra, hogy a paradox növekedés (paradoxical growth, PG), vagyis a több léptékkel a hatóanyag MIC-értéke felett észlelt, kontrollnál erősebb (újbóli) növekedés inkubációs idő-függőnek bizonyult?

Válasz: A dolgozat 39-dik oldalán talán félreérthetően fogalmaztam meg a MIC értékek leolvasását, ahol a következők szerepelnek:

„A táplemezek inkubálása mindig az akkoriban érvényben lévő CLSI (NCCLS) ajánlás szerint történt (NCCLS M27-A2, 2002, CLSI M27-A3, 2008; M27-A4, 2012 és M27-A4, 2017a és 2017b, M27M44S, 2022/b), 35 °C-on; korai kísérleteinkben (2012-ig) az AMB, a FLU, a POSA és a NIK esetén 48 óra, míg az echinocandinoknál 24 óra után határoztuk meg a MIC értékeket. A 2012-es év után minden kísérletben a MIC értékek leolvasása 24 órás inkubáció után történt. A paradox növekedést vizsgáló kísérleteinkben **(4.3. pont a „Célkitűzések” fejezetben)** a táplemezeket 48 óra múlva is megvizsgáltuk, keresve a PG, valamint a TE jeleit.”

2012 óta tehát csak akkor határozzuk meg a MIC értéket 48 óra inkubálási idő után, ha a kórokozó 24 óra múlva nem mutatott növekedést, vagy csak nagyon gyenge növekedést produkált a gyógyszer nélküli ELISA táplemez kontroll üregében. Ugyanezen alapelvek vonatkoznak a rutin diagnosztikában használatos MIC érték meghatározásra is.

A 24 óra után történő MIC meghatározás a betegek minél előbbi, adekvát kezelése szempontjából létfontosságú.

3. Antifungális hatás szempontjából van-e jelentősége annak, ha egy izolátum steril testtájokról (vér, likvór, pleurális illetve peritoneális [mellhártya illetve hasüregi] folyadék) származik? Trendszerűen más fenotípust mutatnak a nem-steril testtájokról származó izolátumokhoz képest? Ha igen, akkor ezt hogyan lehet a MIC-értékek meghatározásánál figyelembe venni?

Válasz: Minden kéziratban pontosan meg kell adni, hogy a kórokozó milyen típusú klinikai mintából származik. Régóta ismert, hogy a kéziratok minőségét nagymértékben javítja, ha a mintákat steril testtájokról izolálták. Ugyanakkor torok, fülváladék vagy hüvelyminták is sokszor bekerülnek a vizsgálatokba, ezzel is növelve az elvégzett vizsgálatok számát. Az előbb említett testtájokról izolált kórokozók MIC értékei a nemzetközi irodalom, és saját tapasztalatunk alapján nem különböznek egymástól.

4. A Saccharomyces cerevisiae nem került bemutatásra az Irodalmi háttérben, s valóban: nem humánpatogén gombaként gondolunk rá elsősorban. A klinikai izolátumok között azonban mégis előfordult; MIC-érték meghatározást is végeztek rájuk nézve. Milyen körülmények között válhatnak humán patogénné a S. cerevisiae törzsek? Különbözik-e lényegesen a S. cerevisiae ellen használatos antifungális terápia pl. a Candida albicans ellenitől?

Válasz: Az élesztőben lévő *S. cerevisiae* a kenyér és a sör készítéséhez nélkülözhetetlen (pékélesztő), de egyesek feltételezett jótékony hatások miatt is fogyasztják. A bél normál flórájának a helyreállítására antibiotikum szedése során/után gyakran ajánlják a *S. cerevisiae* tartalmú készítményeket, pl. az Enterolt, amelyben a *S. cerevisiae* egyik változata, a *S. boulardii* található. A probiotikus hatású készítmények bizonyos esetekben csak nagymértékű óvatossággal adhatók neutropéniás vagy súlyos hasüregi, sebészeti beavatkozásokon átesett betegeknek. A dolgozatban szereplő izolátumok döntő része steril testtájokról (vér, hasüreg) származtak, és több esetben nyilvánvaló kapcsolat volt a probiotikum szedése és a gomba megjelenése között a steril testtájékon. Bár ezt a megfigyelést a kézirat első változatában részletesen kifejtettük, az egyik bíráló kérésére el kellett távolítani a végső változathoz. A *S. cerevisiae* izolátumok flukonazol iránti MIC₉₀ értéke, egyezve a nemzetközi irodalommal 8 mg/L volt. Lokális (torok, vulvovaginitisz) fertőzések esetén nem zárható ki a flukonazolon alapuló terápia, steril testtájaknál viszont az echinocandinok vagy az amphotericin B jönnek számításba.

5. *A gyógyszerek a biológiai membránokon jellemzően passzív diffúzió révén jutnak át. A gyógyszernek nemcsak kellően lipofilnek kell lennie, hanem megfelelően kell oldódnia a vizes külső rétegben, hogy képes legyen elérni a membrán felszínét. Felületaktív anyagok és a zárványkomplex képző ciklodextrinek is képesek növelni a gyógyszerek permeációját a membránokon keresztül. Történtek-e próbálkozások a szerkezetük alapján lipofil – vagyis vízben rosszul oldódó – antifungális szerek oldhatóságának növelésére?*

Válasz: Munkánk során egyetlen kivételtől eltekintve csak az *in vivo* vizsgálatokhoz megfelelően formulált hatóanyagokkal végeztünk kísérleteket. Az egyetlen kivétel a dolgozatban nem szereplő, 1,1-N-dimethylamino-5-isocyanonaphthalene (DIMICAN) hatóanyag volt. *In vitro* a DIMICAN számos *Candida* faj ellen mutatott kitűnő aktivitást (alacsony MIC értékek). A vízben oldhatatlan molekulához olajszármazékokat kellett adni, hogy *in vivo* kísérleteket lehessen végezni. A probléma nehézségét mutatta, hogy gyakran a DIMICAN nélküli olajszármazék intraperitoneális oltása is elhullást eredményezett az egerekben (<https://doi.org/10.3390/molecules25040903>).

6. *Az egereken végzett vizsgálatoknál kihangsúlyozza (pl. 83, 86. oldalak) állatok nemét. Mi ennek a jelentősége? Nemtől függően eltérő lehet az antifungális hatás?*

Válasz: Az egerekkel végzett *in vivo* vizsgálatok eredményeit normál immunrendszerű egereknél az állatok neme döntően befolyásolja. Szisztémás fertőzésnél a hím nemi hormonoknak immunszuppresszív hatása van, míg a női hormonok stimulálják az immunrendszert. Ezért a hím állatok a fertőzésekre sokkal jobban érzékenyek és a mortalitás is nagyobb köztük a nőstény egerekhez képest. Neutropénia esetén ezek a különbségek teljesen eltűnnek (doi: 10.3389/fimmu.2022.956448.). Vizsgálataink döntő részében az antifungális szerek *in vivo* hatékonyságát a gazda (egér) immunválaszától teljesen függetlenül akartuk tesztelni, ezért a neutropéniás egérmodellt választottuk. A kéziratok bírálata során mindig rákérdeznek az állatok nemére (az immunszuppressziótól függetlenül), ezért nemcsak a kéziratokban, de a dolgozatban is jeleztem az állatok nemét.

7. *Számos gyógyszerhatóanyag hajlamos kémiai bomlásra vizes közegben, pl. izomerizáció, hidrolízis, oxidáció vagy fotodegradáció következtében, ami jelentősen csökkentheti a terápiás hatékonyságot. Milyen (irodalmi) adatok állnak rendelkezésre a dolgozatban bemutatott antifungális szerek vizes oldatbeli stabilitásáról? Lehetséges-e,*

hogy ezek a vegyületek – az őket körülvevő mátrix fizikai és kémiai tulajdonságaitól függően – degradálódni tudnak, emiatt valós koncentrációjuk a kórházi kezelés (avagy egérkísérlet) során alacsonyabb lehet az elméletinél?

Válasz: A dolgozatban szereplő flukonazol, amphotericin B és caspofungin intraperitoneálisan voltak adagolva. A kísérletek tervezésénél a gyógyszerköltségek meghatározóak voltak, a legnagyobb költségű caspofunginnál takarékoskodással próbáltuk a költségeket csökkenteni.

A flukonazol tartalmú infúzió (2 mg/ml) ára 2010 körül 30-40 ezer Ft volt. A gyártó javaslata alapján az infúziót (2 mg/ml) 24 órán belül a bontás után fel kell használni, kivéve, ha a feloldást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték. Munkánk során az injekciós üvegből naponta készítettük aszeptikus körülmények között a kívánt koncentrációjú flukonazol dózisokat a „psilosis” csoport oltására. Hatáscsökkenés nem merült fel, számos esetben a napi 5 mg/kg flukonazol dózisok is szignifikánsan csökkentették a vesékből kitenyészett gombasejtek számát.

A legolcsóbb gyógyszer a Fungizon (amphotericin B dezoxi-kolát, 50 mg) volt, egy doboz ára 10-15 évvel ezelőtt 5-6 ezer Ft-ba került. Az elkészített törzsoldat (5 mg/ml amphotericin B) kémiai és fizikai stabilitása fénytől védve, 2-8°C közötti hőmérsékleten 1 hétig igazolt

(Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet [https://ogvei.gov.hu > kiseroirat](https://ogvei.gov.hu/kiseroirat)).

A 2010-es években 50 mg caspofungin (Cancidas) ára emlékezetem szerint több, mint 125 ezer Ft volt, sokszor az Intézetünk használta fel a legtöbb Cancidast az Egyetemünkön. Az elkészített törzsoldatot (5 mg/ml) 6-8 hétig tároltuk hűtőszekrényben a kísérletek során, és az egérállománytól függően minél több kísérletet próbáltunk elvégezni ezen időtartam alatt. Bár voltak kétségeink, hogy a hatóanyag csökkenhet 6-8 hét alatt, Neoh és munkatársainak a közleménye megnyugtatót bennünket, hogy ezen időtartam alatt nincs jelentős stabilitás csökkenés (<https://doi.org/10.1128/aac.00060-12>). Neoh és munkatársai a Cancidas-ból készítették szemcseppet, és a magas költségek miatt vizsgálták a stabilitást 4 és 25 °C-on. Eredményeik alapján az aszeptikusan elkészített caspofungin szemcsepp 4 °C-on tárolva stabil; a 0. napon (4.81 ± 0.17 mg/ml) mért caspofungin koncentrációhoz képest, a 28-dik napon 4.42 ± 0.15 mg/ml, illetve az 56-dik napon is 4.16 ± 0.34 mg/ml koncentrációkat mértek.

Úgy gondolom, hogy kismértékű hatóanyag csökkenés esetleg a magas költségű caspofunginnál fordulhatott elő.

8. A *Candida* fajok az echinocandin kezelésre – ami a β -1,3 glükán szintézisét, ezen keresztül a sejtfalat károsítja – fokozott kitin szintézissel reagálnak, vagyis „átépítik” a sejtfalukat.

Milyen ennek az átalakulásnak a kinetikája? Függ ez az echinokandin típusától? A fokozott kitintartalmú törzsek fiziológiája, morfológiája és főleg virulenciája hogyan viszonyul a normál kitintartalmú sejtekéhez? A megnőtt kitintartalom az echinocandin távollétében is fennmarad, avagy a szelekciós nyomás hiányában a sejt „visszaépíti” az eredeti összetételű sejtfalat maga köré?

Válasz: A legújabb *in vitro* eredmények alapján az aneuploidia és a β -1,6 glükán egyaránt szerepet játszhatnak az echinocandinok csökkent *in vitro*, és talán *in vivo* aktivitásában. Wei és munkatársai (<https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1618815>) az SC5317-es számú *C. albicans* referencia törzssel tanulmányozták az anidulafungin, a caspofungin és a

micafungin hatására bekövetkező paradox növekedést (PG). Mindhárom echinocandin esetén észlelték a PG-ét mind a standard mikrodilúciós módszer, mind pedig YPD agaron történő növekedés során. A továbbiakban a különböző caspofungin koncentrációkon (PG: 0,4–12,8 µg/mL) nőtt telepeket 0,1 µg/mL caspofungin-t tartalmazó YPD agaron tenyésztették. A kinőtt telepeket teljes genom analízisnek alávetve észlelték az aneuploidiát, főleg az R kromoszóma szegmentális monoszómiáját (SegChrRx1). Az ötféle aneuploida törzs 0,1–12,8 µg/mL caspofungin koncentrációkon végig növekedést mutatott. Ezek a törzsek azonban nem tartalmaztak FKS gén mutációkat, és caspofungin nélkül a törzsek nagy része spontán visszatért a normál kromoszóma számhoz (euploida). A kromoszóma instabilitás tehát együtt járhat az echinocandin MIC érték növekedésével FKS mutáció nélkül, de ez az állapot nem stabil. Ha a környezetből eltűnik az echinocandin, akkor visszaáll a normál kromoszóma állapot. A szerzők bizonyították, hogy a SegChrRx1 hatására fokozódott a β -1,3 glukán szintáz (GSC1) és a kitin szintáz (CHS3 és CHS4), illetve csökkent a kitináz (CHT3) gének transzkripciója. A fő stresszválasz útvonalak közül ugyancsak növekedett a calcineurin (CNB1, CRZ1) és a PKC (MKC1 és SWI4) gének transzkripciója.

Widanage és munkatársai (<https://doi.org/10.1038/s41467-025-61678-1>) szilárd fázisú NMR segítségével tisztázta a 0,015 mg/L (*C. albicans*) és 0,05 mg/L (*C. auris*) caspofungin hatására bekövetkező változásokat a sejtfalban. Caspofungin hatására a sejtfal vastagsága *C. albicans* esetén 140 ± 11 nm-ről 186 ± 16 nm-re, míg *C. auris*-nál 158 ± 11 nm-ről 162 ± 13 nm-re növekedett. A sejtfal merev részében a β -1,3 glukán mennyisége *C. albicans* esetén az eredeti 94%-ról 47%-ra, míg *C. auris*-nál 80%-ról 41% értékekre csökkent, a kitin az eredeti 1-3%-ról mindkét fajnál 44-48%-ra növekedett. Mindeközben a β -1,6 glukán az eredeti 1%-ról 3-5%-ra növekedett. A β -1,6 glukán szerepe, hogy összekapcsolja a belső, merev kitin- β -1,3 glukán vázát a kívül lévő mannoпротеinekkel, fokozott rigiditást adva az echinocandin stressz alatt lévő sejtfalnak. Ezek alapján echinocandin hatására mindkét fajnál csökken a β -1,3 glukán, és növekszik a kitin és a β -1,6 glukán mennyisége, de *C. auris*-nál nem növekszik a sejt mérete. *C. auris* esetén tehát a β -1,6 glukán hatására nő a keresztkötések száma a β -1,3 glukán, a kitin és a mannoпротеinek között, biztosítva a sejt túlélését.

9. *A humánpatogén élesztők elleni terápia során alkalmazhatók-e önállóan kitin szintézist gátló vegyületek (pl. a dolgozatban is használt nikkomycin Z), vagy a sejtfal alacsony kitintartalma miatt csak más szerrel kombinálva hatásosak?*

Válasz: Jelenlegi tudásunk szerint monoterápiában nem valószínű, hogy a nikkomycin Z hatékony lehet a *Candida* fajok ellen, mivel a legnagyobb napi dózisok az első fázisú humán kísérletekben (napi 3x750 mg nikkomycin Z per os) csupán 6.89 ± 1.59 mg/L csúcskoncentrációkat eredményeztek (<https://doi.org/10.1128/aac.00395-25>). Ezek az értékek éppen hogy megegyeznek néhány *Candida* izolátumunk nikkomycin Z MIC értékeivel, vagy jócskán alatta maradnak (a dolgozat 14-dik és 15-dik táblázatai). Echinocandinokkal kombinálva a nikkomycin Z-t nem zárható ki a szinergista hatás. Preklinikai vizsgálatokban *Coccidioides immitis*-el fertőzött egerek és kutyák kezelésében azonban az eredmények biztatóak.

10. *A Föld különböző részeiről származó környezeti izolátumok virulenciája trendszerűen eltérő. Tartozik-e ehhez valamilyen élettani, morfológiai, biokémiai különbség, mint pl. a sejtfal kitin tartalma? Kimutatható-e korreláció a virulenciában valamely környezeti változóval, pl. hőmérséklet, sótartalom?*

Válasz: Az Andaman szigeteken a sós, mocsaras területekről a környezetből először izolált/felfedezett, a dél-ázsiai kládba tartozó *C. auris* izolátumok megerősítik azt a korábbi elképzelést, hogy a humán patogén gombáknak, mint környezeti szaprofitáknak a természetes élőhelye meleg, nedves, mocsaras területeken volt (<https://doi.org/10.1128/mBio.03181-20>). Ráadásul ezeken a területeken, amely jelenleg is a krokodilok természetes élőhelye, a *C. auris* mellett nagy számban izoláltak más fajokat is (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. catenulata*, *Trichosporon asahii*, *C. palmioleophila*), de *C. albicans*-t nem. Az emberi behatástól mentes Andaman szigeteken talált *C. auris* törzsek között, az antifungális szerekre nagymértékben érzékeny izolátumot is találtak, amit azt jelzi, hogy a különféle antifungális szerekre rezisztens törzsek kialakulása szoros összefüggésben van az emberi aktivitással.

Metcalfe és munkatársai (<https://doi.org/10.1007/s11356-025-36558-2>) szintén *Candida* fajok jelenlétét keresték környezeti szennyező műanyagok felszínéről, Skócia keleti és nyugati részein tengervízből, édesvízből, folyótorkolatok területén és szennyvízből. Eredményeik alapján a környezeti szennyeződés fő forrása a szennyvíz, és a műanyagreszecskek felületéről kitenyészett *C. glabrata*, *C. pseudolambica*, *C. sojae*, *C. tropicalis* és *C. krusei* izolátumok hőtoleránsnak és legalább egy antifungális szer csoportra rezisztensnek bizonyultak, miközben *Galleria mellonella* modellben is patogénnek bizonyultak. A flukonazol iránt csökkent érzékenységet mutató *C. glabrata* és *C. tropicalis* vagy a flukonazol rezisztens *C. krusei* egyaránt kimutatható voltak szennyvíz elvezető csövekből. A *C. tropicalis* izolálható volt tengervízben talált nedves törülközőkről is, illetve a *C. tropicalis* és *C. krusei* adherenciája műanyagfelszínhez nagyobb mértékű volt a *C. glabrata*-val összehasonlítva. *G. mellonella* modellben a *C. tropicalis* és a *C. glabrata* voltak legvirulensebbek. Érdekes módon a *C. albicans*-t csak a szennyvíztisztító telepekről kifolyó csövekből izolálták. További problémát jelenhetnek a kórházi szennyvíz-elvezető csövek, hiszen a kórházakban ápolott betegtől származó patogének, beleértve akár a *C. auris*-t is adherálódhatnak a környezetben lévő műanyag felületekre (<https://doi.org/10.1007/s11356-025-36558-2>). Ráadásul a betegek vizeletébe kiválasztódott triazolok, szintén a kórházi szennyvízzel kerülnek a környezetbe. A tengervízből izolált gombák kitűnő sótoleranciája mellett, a termotolerancia szintén fontos tényező, hiszen az alacsonyabb (18 °C) hőmérsékleten izolált fajok (*C. krusei*, *C. glabrata*) nagyon gyors növekedést mutattak 38 °C-on, jelezve ezen gombák gyors alkalmazkodó képességét az emberi testhőmérsékletre.

A Tisztelt Bíráló korábbi kérdésére (8. kérdés) adott válaszában az echinocandin kezelésre bekövetkező sejtfal-átrendezési folyamatokat, beleértve a kitin szerepét már kifejtettem. A HOG (High Osmolarity Glycerol) MAPK útvonalnak egyértelműen szerepe van a nagy sókoncentráció miatti kitinszint növekedésben, míg a magas hőmérséklet a Ca²⁺-kalcineurin útvonal működését indítja be.

A környezeti izolátumok tehát virulensnek bizonyultak *G. mellonella* modellben, könnyen magyarázva, a *C. albicans* visszaszorulását bizonyos földrajzi területeken a nem-*C. albicans* fajok ellenében. A nyugati féltekén a véráramfertőzéseknél a *C. albicans* a leggyakoribb kórokozó és a *C. glabrata* általában a második rangsorban. A dél-európai országokban és Dél-Amerikában sokkal gyakoribb a *C. parapsilosis*, míg számos ázsiai országban a *C. tropicalis* a leggyakoribb kórokozó. India különböző kórházaiban a leggyakoribb vérből izolálható gomba a *C. tropicalis*, amelyet jócskán lemaradva követ a *C. albicans*, a *C. parapsilosis*, a *C. glabrata* és a *C. auris* (DOI: 10.7759/cureus.97120). Figyelemre méltó, hogy a flukonazol rezisztencia (a *C. auris*-t nem számítva, amelynél 87,5%) 18-25%-os ezen fajok izolátumai esetén.

11. A *Candida* fajok képesek biofilm kialakítására élő illetve élettelen (pl. katéterek, protézisek) felületeken is; a biofilmbe ágyazódott sejtek jóval ellenállóbbak az antifungális terápiával szemben. Saját klinikai illetve laboratóriumi tapasztalatai alapján milyen szerepe van a *Candida* patogenezésében a biofilm kialakulásának? Hatással van ez a forma az alkalmazott gyógyszeres terápiára?

Válasz: A rutin laboratóriumi diagnosztikában a mikrobiológus napi konzultációban van a klinikusokkal, ezért több esetben egyértelműen volt információ a biofilm szerepéről invazív *Candida* fertőzésekben. Két esetben a sikeresen kezelt *C. krusei* illetve *C. tropicalis* okozta candidemia után (a hemokultúra tenyésztések negatívak voltak) az akut limfoid leukémiában szenvedő gyermekeknél a fertőzött centrális vénás katéterek voltak a visszatérő láz mögött. Mindkét gyermeknél a katéterek eltávolítása és amphotericin B kezelés után, a kezdeti láztalan szakaszt követően a láz ismételten visszatért, de a hemokultúra és a katéterek tenyésztési eredményei már negatívak voltak. A gyermekeknél CT segítségével vizualizálták a „bull eyes” léziókat a májban és a lépben, amely jelek a krónikus disszeminált kandidiázisra vagy más néven a hepatosplénalis candidiasisra jellemzőek. Több mint fél éves amphotericin B/amphotericin B lipid-komplex terápiák, illetve caspofungin terápiák után gyógyulás következett be mindkét kis beteg esetében.

Személyesen is ismertem azt a 30 éves férfit, akinél *C. parapsilosis* okozta endocarditis fejlődött ki műbillentyű behelyezése után. A fungicid hatású caspofungin és amphotericin B terápiák után állapota stabilizálódott, bár a vegetáció továbbra is észlelhető volt a szív ultrahangos felvételein. A flukonazol (fungisztatikus hatású szer) fenntartó terápiát kapó, relatíve jó kondícióban lévő beteggel személyesen is beszéltem a kezelési lehetőségekről. Egy évvel később a beteg a krónikus endocarditis miatt, sajnos elhalálozott.

Debrecen, 2026. június 07.

Dr. Majoros László