

Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos

Virulence factors of *Candida albicans* and dermatophytes in keratinized tissues infection



NATALIA DE LA CALLE-RODRÍGUEZ¹, CATALINA SANTA-VÉLEZ², NORA CARDONA-CASTRO³

Forma de citar: De la Calle-Rodríguez N, Santa-Vélez C, Cardona-Castro N. Factores de virulencia para la infección de tejidos queratinizados por *Candida albicans* y hongos dermatofitos. Rev CES Med 2012; 26(1): 43-55

RESUMEN

Los hongos *C. albicans* y los dermatofitos tienen características especiales que les confieren la habilidad de infectar tejido queratinizado. *C. albicans* es un comensal que en algunas circunstancias y en el hospedero susceptible es capaz de causar infecciones superficiales o sistémicas. Los factores de virulencia de este patógeno oportunista incluyen: su capacidad de adherencia al hospedero, la secreción de enzimas degradativas, su cambio de morfología y la formación de bio-películas. Los dermatofitos son la causa más común de infección de la piel, la cual logran infectar por factores de virulencia como la adherencia y la invasión de tejidos queratinizados. Conocer a profundidad los factores de virulencia puede ayudar en la elaboración de terapias dirigidas y eficaces frente a ellos. A continuación se presentan una revisión de la literatura de los factores de virulencia de *C. albicans* y los dermatofitos.

1 Residente Dermatología Tercer año - Universidad CES.

2 Residente Dermatología Primer año – Universidad CES

3 Mg. Instituto Colombiano de Medicina Tropical - Universidad CES. Grupo de investigación en Medicina Tropical, ICMT-CES. ncardona@ces.edu.co

Recibido: febrero de 2012. Revisado: mayo 2 de 2012. Aceptado: mayo 29 de 2012



PALABRAS CLAVE

Candida albicans

Arthrodermataceae

Factores de virulencia

Revisión

ABSTRACT

C. albicans and dermatophytes have special characteristics that confer them the ability to infect keratinized tissues. *C. albicans* is part of the human flora but under some circumstances and in susceptible individuals it can cause systemic and superficial infections. Virulence factors of this opportunist include: its capacity to adhere to the host, secretion of degradation enzymes, its ability to change morphologically and to form biofilms. Dermatophytes are the most common cause of skin infection and they can achieve this due to virulence factors such as their ability to adhere and invade keratinized tissues. To know and understand in depth the virulence factors of these fungi might to find further direct therapies in a more efficacious way. We present a literature review about the virulence factors of *C. albicans* and dermatophytes.

KEY WORDS

Candida albicans

Arthrodermataceae

Virulence factors

Review

INTRODUCCIÓN

Los factores de virulencia son las habilidades con las cuales agentes patógenos al ser humano

llegan a producir invasión, infección, modulación de la respuesta inmune a su favor y dificultad en el tratamiento contra ellos. Esto sumado a características del hospedero, de las cuales toman ventaja, como la humedad en ciertas áreas del cuerpo, la inmunosupresión y la presencia de artefactos médicos invasivos.

En este artículo de revisión se discutirán los factores de virulencia utilizados por *Candida albicans* y los dermatofitos, ya que son los principales hongos productores de enfermedad en el ser humano. La búsqueda de artículos en la literatura se realizó por medio de *Pubmed*. Se realizaron dos búsquedas separadas, en la primera se utilizaron las palabras claves "*Candida albicans*" y "factores de virulencia" y en la segunda "*Arthrodermataceae*" y "factores de virulencia". Se revisaron los artículos recientes, de los últimos 15 años, publicados en inglés y castellano, que resultaron de esta búsqueda y aquellos relevantes que se encontraran en la bibliografía de estos.

CANDIDA ALBICANS

Es un hongo polimórfico debido a que puede presentar morfología levaduriforme o bien, crecer como hongo filamentoso formando hifas verdaderas. Se considera un comensal oportunista que existe como parte de la microbiota del área mucocutánea, gastrointestinal y genitourinaria en el ser humano sano, y coloniza las membranas mucosas en el 30 a 60 % de las personas. Bajo ciertas condiciones y en el hospedero susceptible, es capaz de causar infecciones superficiales y sistémicas, siendo el hongo patógeno principal del ser humano (1).

Los factores de virulencia de este patógeno oportunista incluyen su habilidad para sobrevivir como comensal, la adherencia a células del hospedero, la secreción de enzimas degradativas y el cambio de morfología (1). Estos factores

de virulencia juegan un papel en cada etapa de la infección por *C. albicans*. La infección puede dividirse en cuatro etapas:

1. Colonización: en esta participan la adhesión epitelial y adquisición de nutrientes por medio de la acción de adhesinas, enzimas hidrolíticas, formación de hifas y cambio de fenotipo.
2. Infección superficial: en esta etapa es importante la penetración epitelial por medio de degradación de proteínas del hospedero por enzimas hidrolíticas y formación de hifas.
3. Infección profunda: participan la penetración tisular, invasión vascular y evasión inmune por medio de enzimas hidrolíticas y también la formación de hifas.
4. Infección diseminada: *C. albicans* la realiza a través de la adherencia al endotelio, infección de tejidos del hospedero, activación del sistema de coagulación por intervención de adhesinas, enzimas hidrolíticas, formación de hifas nuevamente y cambio de fenotipo. Estudios in vitro, en animales y humanos, han implicado a las proteinasas como factor de virulencia en *C. albicans* (2) (ver figura 1).

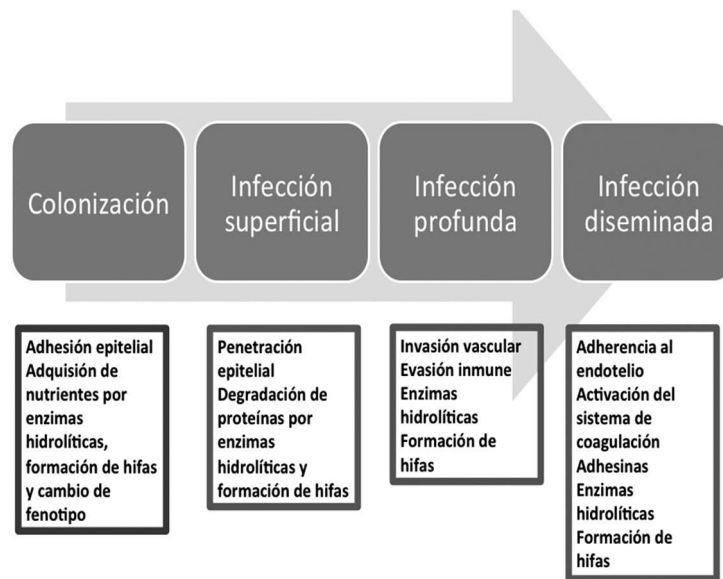


Figura 1. Etapas de la infección por *C. albicans* y los mecanismos de virulencia que intervienen en cada etapa

Adherencia

La adherencia a células del hospedero es crucial para iniciar y mantener la relación de comensal, además de servir para la colonización de las células epiteliales, endoteliales, factores solubles, matriz extracelular y materiales inertes implantados en el cuerpo del hospedero. En ella están implicados mecanismos de diferente naturaleza: unos que establecen uniones de carácter físico-

químico que acercan el patógeno a la superficie del hospedero, tal como la hidrofobicidad, y otros de naturaleza específica que implican la presencia de adhesinas y receptores en el sustrato.

Hay cuatro componentes protéicos del tubo germinal que conforman una capa externa fibrilar y le confieren hidrofobicidad al hongo, además de

funcionar como receptores para proteínas del hospedero como laminina, fibrinógeno y complemento. La hidrofobicidad también se debe a la presencia de la proteína Csh1p que contribuye a la adherencia de *C. albicans* a proteínas de la matriz extracelular y al plástico, favoreciendo la formación de biopelículas.

Las adhesinas son biomoléculas que promueven la unión a las células del hospedero a sus ligandos. Se han identificado varias adhesinas como Ala1p, Als1p y Hwp1p, Csh1, Ywp1, Pra1 y Saps, las cuales son críticas para la colonización e inducción de enfermedad y su correcta función puede ser facilitada por otras proteínas como Ecm33 y Utr2 (5).

Otras moléculas que promueven la adhesión y penetración de *C. albicans* son los polisacáridos, glicoproteínas y lípidos en su superficie celular y estructuras como las fimbrias (6,7).

Existe un grupo de adhesinas codificado por la familia de genes ALS (*Agglutinin-Like Sequence*) que transcriben ocho proteínas de la superficie celular ligados a glicosilfosfatidilinositol (GPI) y cuyos miembros median la unión a diversos sustratos del hospedero. Por ejemplo, las ALS 1, 3 (expresada en las hifas) y 5 fomentan la fusión a constituyentes de células epiteliales orales, mientras que la 6 y 9 no lo hacen. El sustrato de las 2, 4 y 7 no ha sido determinado aún. Las ALS actúan cooperativamente y forman agregados similares a amiloide a lo largo de la superficie celular, facilitando la aglutinación de las células fúngicas.

La proteína 1 de la pared de la hifa (Hwp1) es una manoproteína expresada en la superficie de las hifas de *C. albicans* y facilita su adherencia a las células epiteliales orales al mimetizar proteínas ricas en prolina, sustrato natural de las transglutaminasas asociadas a estas células (1,8).

La Eap1 (adherencia aumentada a poliestireno) es una adhesina similar a ALS e interviene en la unión al poliestireno. Mp65 es una proteína GPI

de la superficie celular que favorece la adherencia al plástico y al tener actividad de glucagonasa modifica la estructura de la pared celular para capacitar la expresión apropiada y función de otras adhesinas (4).

Iff4 es miembro de una familia de 12 proteínas que se expresan en la superficie celular y apoyan la adherencia a las células epiteliales orales. Se requiere un nivel correcto de expresión de Iff4 para máxima virulencia, ya que niveles muy altos aumentan la susceptibilidad a la muerte por neutrófilos en pacientes inmunocompetentes, pero no en neutropénicos (5).

Int1p es una proteína similar a integrina, cuyos ligandos son la laminina, colágeno tipo I y IV del hospedero (9,10) (ver cuadro 1).

Enzimas degradativas secretadas

Existen dos grandes familias de enzimas degradativas secretadas y algunos de sus miembros han sido asociados con invasión. Corresponden a las aspartil proteinasas (SAP, codificadas por 10 genes) y las fosfolipasas (PL). Las primeras pueden estar unidas o incorporadas en la pared celular o ser secretadas y sirven para que *C. albicans* hidrolice proteínas del hospedero como colágeno, laminina, fibronectina, mucina, lactoferrina e inmunoglobulinas.

De esta forma puede invadir entre las células epiteliales (5,11), nutrirse y evadir la respuesta inmune (12). Saps 1, 2 y 3 son secretadas sólo por levaduras y contribuyen al daño tisular e invasión del epitelio oral y la epidermis. Saps 4, 5 y 6, producidas por las hifas, son importantes para la infección sistémica. Saps 9 y 10 están conectadas con la pared celular fúngica al poseer un sitio de unión GPI (2,13-15). Perteneciendo al grupo de las fosfolipasas, se han identificado aquellas codificadas por PLA, PLB, PLC y PLD, siendo PLB1 necesaria para la virulencia e invasión ya que hidroliza las uniones de éster de glicerofosfolípidos de la membrana celular del hospedero (13) (ver figura 2).

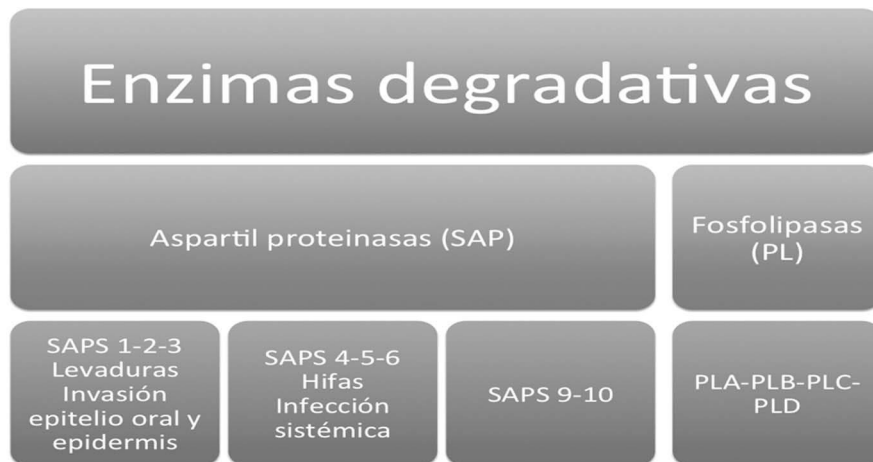


Figura 2. Enzimas degradativas de *C. albicans*

Cambio de morfología

C. albicans puede cambiar su morfología de levadura, redonda u ovoide (blastoconidia) a filamentososa y elongada (hifa y pseudohifa), otorgándole mayor virulencia, capacidad de evadir el sistema inmune y de suprimir la respuesta proinflamatoria del hospedero (1). Las hifas verdaderas crecen en la presencia de suero a 37 °C, pH de 7 y concentración de CO₂ de 5,5 %. Este proceso es regulado por sistemas de *quorum sensing* (QS) y por la inducción de genes específicos de hifas (HSGs) como los de SAP 4, 5 y 6, HWPI y ALS3 y ALS8 (8). Algunos estímulos para el crecimiento en forma unicelular son temperaturas más bajas, pH más ácido, ausencia de suero y altas concentraciones de glucosa (13)

La forma de levadura es útil para facilitar la diseminación del hongo en el torrente sanguíneo al adherirse de forma significativa a las células endoteliales (11), mientras que la hifa es responsable de la invasión celular (16).

Este último evento se logra mediante diferentes factores como la expresión en la superficie de proteínas similares a invasina, como Als 3, que inducen la endocitosis del hongo por las células del hospedero (5); la penetración activa entre

las células epiteliales gracias a actividades asociadas a las hifas como la producción de Saps y la fijación de ferritina por el receptor de Als3, con lo cual la célula fúngica puede captar el hierro que le sirve para su supervivencia (17).

C. albicans también escapa de los fagocitos al expresar en las hifas niveles altos de SOD5 el cual codifica una superóxido dismutasa extracelular que neutraliza el ambiente oxidativo de los monocitos, macrófagos y neutrófilos y produce lisis de éstas células (11,18). Así mismo, evade la respuesta inmune al inhibir la expresión de péptidos antimicrobianos (19).

Se han estudiado a fondo las vías de señalización que traducen señales ambientales para inducir el cambio de morfología. El contacto de *C. albicans* con superficies abióticas o células del hospedero estimulan la formación de hifas (tigmotropismo) y la inducción simultánea de las adhesinas asociadas a ellas (11,20–22). Se reconocen vías de señalización estimuladoras e inhibitorias de este proceso. Una de estas vías está codificada por un primer grupo de genes encargados de la filamentación como EFG1, Ras1, CYR1 y CPH1, además de péptidoglicanos bacterianos en el suero humano, la nutrición limitada y bajos niveles de oxígeno (8).

Por el contrario, los genes *Nrg-1* –*Rog1*– *Tup1* y *Rbf1* median dos vías inhibitorias del cambio de levadura a filamento (13). El cambio morfológico también depende de la densidad celular, es decir, si ésta es menor de 10⁶ células/mm se inducirá la forma de hifa. Esto es conocido como efecto del tamaño del inóculo (23). Actualmente continúan las investigaciones para conocer los genes iniciadores y controladores de la cascada de eventos para el cambio de morfología (8).

Biopelículas

Las biopelículas de *C. albicans* consisten en una estructura de levaduras e hifas embebidas en una matriz extracelular producida por sí misma, que contribuyen a la dificultad en el tratamiento de pacientes con infecciones sistémicas, debido a la alta resistencia a la respuesta inmune, a los medicamentos antifúngicos y a que genera una falla en artefactos médicos como catéteres y válvulas cardíacas que le sirven al hongo como superficie de adhesión (13). La formación de la biopelícula está regulada por el factor de transcripción *Bcr1p*. También contribuye a la formación de biopelícula, la adhesina *Hwp1*, una de las adhesinas específicas de hifa (2).

Para su formación es necesario que las levaduras se unan a la superficie del látex, silicona o plástico por medio de adhesinas, que como *Eap1*, empiecen a formar tubos germinales, se adhieran fuertemente a las células endoteliales y finalmente originen hifas, las cuales maduran dentro de una matriz extracelular, debido a la interacción entre *Als1* y *3* con *Hwp1* (1,7,11,22). La producción de farnesol, propicia la liberación de las levaduras recién formadas en la biopelícula para diseminarse y colonizar una nueva superficie (21,23).

Quorum sensing (QS)

Se trata del factor de virulencia que precede al cambio de morfología y a la producción de Saps. Es un fenómeno que sirve para la comunicación entre las células y el ambiente químico y físico

de su entorno. Los sistemas regulados por QS permiten a *C. albicans* relacionarse entre sí, desarrollando un comportamiento de tipo cooperativo (23).

C. albicans cuenta con varios compuestos considerados moléculas de QS como farnesol, sustancia autorreguladora morfogenética (MARS, por sus siglas en inglés) y triptofol, que bloquean la filamentación, y el tirosol, que la promueve. Farnesol es una molécula lipofílica que se localiza en las membranas del hospedero causando alteración en su fluidez, creando una puerta de entrada para la invasión de este patógeno. Además modula de forma negativa la respuesta inmune celular Th1 del hospedero y promueve la Th2, haciendo menos efectiva la defensa contra este hongo (23). El farnesol de forma comercial, previene la transición de levadura a hifa e interrumpe la formación de biopelícula siendo un posible agente fungistático (1,24).

Modulación de la respuesta inmune

Candida albicans puede modular la respuesta inmune. *C. albicans* interactúa con C3b. Las proteínas de *Candida* exhiben similitudes antigénicas y funcionales a los receptores de complemento 3 y 4. Estos receptores CR₃ y CR₄ son análogos de integrinas. Así, debido a que *Candida* tiene receptor para estos componentes del complemento, puede evadir la fagocitosis (7).

Además, *Candida* puede alterar la expresión de defensinas en las uñas (19). *C. albicans* también induce inmunosupresión a través de liberación de IL-10 mediada por TLR2, lo cual lleva a generación de CD₄ y CD₂₅ T, reguladores con potencial inmunosupresor (4).

Otros factores de virulencia

Durante la infección, las células de *Candida* están expuestas a especies reactivas de oxígeno producidas por el sistema inmune del hospedero. Este patógeno cuenta con factores de virulencia que le ayudan a neutralizar este mecanismo como catalasa, superóxido dismutasa y proteí-

nas de choque térmico (13). Estas últimas se encuentran sobre la superficie celular siendo regulada su expresión por el factor de transcripción Hsf1; se les atribuye un papel en el cambio de forma de levadura a hifa (25).

C. albicans necesita hierro para lograr la colonización y proliferación dentro del hospedero, el cual consigue a través de la lisis de eritrocitos por una manoproteína de su superficie celular (17). La calcineurina es una enzima de señalización regulada por calcio y es esencial para su sobrevivida (14). Adicionalmente, produce partículas de melanina in vitro. Se conoce el rol protector de la melanina frente a enzimas hidrolíticas, antifúngicos, péptidos antimicrobianos, radiación ultravioleta y temperatura (19,26)

DERMATOFITOS

Son la causa más común de infección fúngica en todo el mundo, con una prevalencia del 20 %. Son hongos filamentosos, queratinofílicos pertenecientes a la clase Euscomycetos, con tres géneros que se agrupan según su hábitat: los antropofílicos, que causan infección en el ser humano; los zoofílicos, asociados con animales; y, los geofílicos, que se relacionan con material

queratináceo. Los dos primeros infectan el estrato córneo y se consideran parásitos obligados. *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans* son antropofílicos, siendo el primero la causa más común de infección por dermatofitos en el humano. *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporum canis* son zoofílicos y *Microsporum gypseum* es geofílico (27,28).

Los antígenos fúngicos activan las células T supresoras y ayudadoras del hospedero, siendo la inmunidad celular la encargada de modular la respuesta inflamatoria frente a la infección por estos patógenos (29,30).

Los dermatofitos cuentan con un arsenal de atributos virulentos que hacen factible su infección (31). Ésta se caracteriza por tres etapas: adhesión, invasión y crecimiento. Lo que sucede primero es la adhesión, la cual logran los dermatofitos gracias a glicoproteínas que contienen manan en su pared celular (32); luego ocurre la germinación dos a tres horas post-adhesión. Ésto va seguido de la penetración de hifas para evitar que estas sean descamadas con el epitelio. Una vez instalados, los dermatofitos deben encontrar nutrientes para crecer y ésto lo logran gracias a enzimas como permeasas y enzimas de la pared celular, así como otras enzimas hidrolíticas como nucleasas, lipasas, proteasas no específicas y queratinasas (33) (ver figura 3).

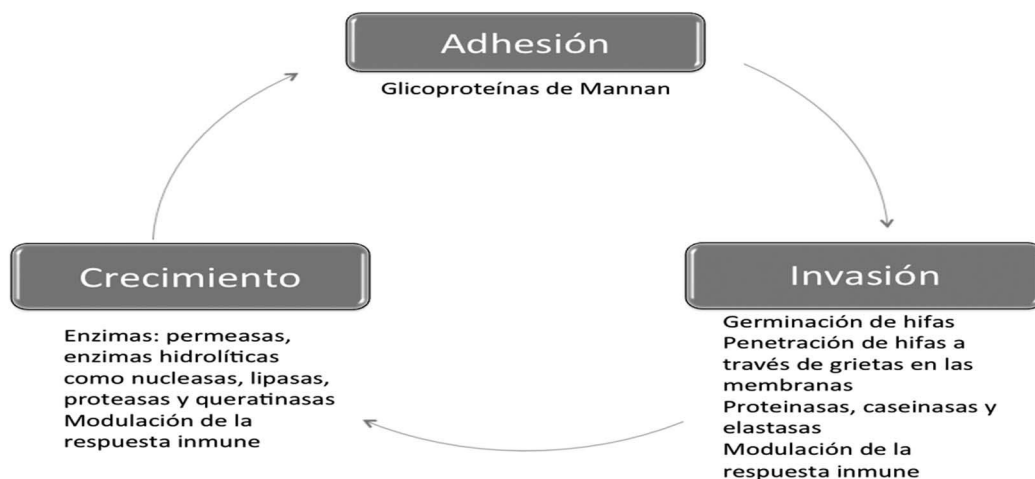


Figura 3. Factores de virulencia de los dermatofitos

Los dermatofitos, por lo general, sólo invaden las capas "muertas" del tejido queratinizado, ya que el efecto fungistático del suero es probablemente una de los factores que previenen la penetración e infección más profunda (34).

Algunos factores del hospedero también influyen en el proceso infeccioso cuando permanece en contacto con la piel y las uñas por varias horas o aún días el hongo en el área distal ungueal, lleva al crecimiento e invasión eventual de las capas de queratina de la uña. Los espacios interdigitales donde están presentes factores como sudor, maceración y pH alcalino, proporcionan el ambiente apropiado para el desarrollo de enfermedades fúngicas. En la ingle hay condiciones locales que favorecen la infección como la humedad, la temperatura y nutrientes para el crecimiento de dermatofitos. Se cree que la dosis infecciosa para piel sin pelo son seis conidias (35).

A continuación se describen algunos de los factores patogénicos propios de los dermatofitos.

Adherencia

Aunque falta dilucidar muchos de los mecanismos por los cuales los dermatofitos interactúan con las células epiteliales, se conoce que el contacto inicial entre las adhesinas -de las artroconidias del hongo- (elemento infeccioso) y la manosa y galactosa -del estrato córneo del hospedero-, es un prerrequisito para la infección. A mayor tiempo de contacto, mayor fuerza de adherencia (34,36). Se ha observado in vitro que las artroconidias de *T. mentagrophytes* producen largas fibrillas cuando están en la superficie del estrato córneo (21).

Trichophyton mentagrophytes necesita seis horas para adherirse firmemente, aunque la germinación empieza después de cuatro horas. Los dermatofitos poseen adhesinas específicas para algunos carbohidratos presentes en la superficie cutánea. Una vez los dermatofitos se han adherido al tejido queratinizado, liberan enzimas, y

también producen proteasas para obtener nutrientes, para digerir queratina y poder entrar al epitelio e inmunomodular (37).

Enzimas proteolíticas

Los dermatofitos producen una serie de enzimas proteolíticas (38,39), como endo y exoproteasas (40), cuya secreción está controlada por la activación génica de un factor de transcripción de la familia GATA (41). Dentro del primer grupo se encuentran las subtisilinas (Subs 3,4) y metaloproteasas (Meps 3,4), y en el segundo grupo, las aminopeptidasas de leucina (Laps) (42-44).

El mecanismo preciso por el cual las proteasas fúngicas secretadas contribuyen a la adherencia no está claro, pero se hipotetiza que podrían servir como ligandos de las células del hospedero o del hongo (45,37,46). Otras enzimas menos caracterizadas son las lipasas, ceramidasa y nucleasas (32,47,48).

La maquinaria enzimática ha sido mejor caracterizada en *Trichophyton rubrum* debido a que es el patógeno más común que causa dermatofitosis en el ser humano (49). La tioredoxina, útil para la defensa contra el estrés oxidativo, fue identificada como un factor de virulencia de *Trichophyton mentagrophytes* (31).

Invasión

De las artroconidias emergen los tubos germinales, dando origen a las hifas que invaden estructuras queratinizadas como la piel, el pelo y las uñas, a una velocidad mayor que el recambio epidérmico, lo cual es logrado gracias a la acción queratolítica de las proteasas que digieren grandes péptidos a aminoácidos (46). Las hifas tienen la tendencia de migrar hacia agujeros y grietas de las superficies, a las que se adhieren (33).

Los dermatofitos cuentan con una bomba de sulfito codificada por el gene SSU_1 , encargada de la sulfitolisis, proceso por el cual se disocian los enlaces disulfuro de la queratina, liberando

cisteína y S-sulfacisteína, facilitando la digestión por otras endo y exopeptidasas (37). Los puentes disulfuro son los responsables de que la queratina sea dura y difícil de degradar; el sulfito secretado por los dermatofitos reduce esos puentes y los disocia directamente. Luego las endo y exoproteasas proveen una fuente de nutrición para estos patógenos (36). También producen y secretan proteasas en respuesta a componentes de la matrix extracelular como queratina y elastina, durante el proceso de invasión (36).

Modulación de la respuesta inmune

Otro factor de virulencia es la capacidad de manipular la respuesta inmune del hospedero (32,35,50,51). La localización en el estrato córneo es una forma de evitar el desarrollo de una respuesta celular marcada (47,52)

Se ha observado que *Trichophyton mentagrophytes* aumenta la producción in vitro de IL8 y de factor de necrosis tumoral alfa, lo cual explica la respuesta inflamatoria aguda causada por este dermatofito (53).

Por otro lado, *Trichophyton rubrum* cuenta con varios mecanismos para disminuir la defensa inmune del hospedero. El manano de su pared celular parece estar involucrado en el fenómeno de inmunosupresión, al inhibir la respuesta linfoproliferativa de los monocitos a varios antígenos fúngicos; los macrófagos que fagocitan sus conidias producen IL10, con propiedades antiinflamatorias. Así mismo, tiene la habilidad para suprimir la expresión de receptores *Toll-like* en la superficie de queratinocitos, aminorando la respuesta de tipo celular Th1. De ahí que la infección por este patógeno sea de carácter crónica (41,46,47,54,55).

El estudio y la mejor caracterización de los factores de virulencia y la relación dermatofito-hospedero deben contribuir a que en el futuro se puedan desarrollar estrategias para crear una

vacuna efectiva y segura contra los dermatofitos (56–58).

Otros factores de virulencia

Algunos factores potencialmente patogénicos de los dermatofitos incluyen: hemaglutininas, xantomegnina (toxina), manano (que funciona como inmunosupresor) y la termotolerancia (59–61). Además, compiten con la flora microbiana a través de la transferrina (59). Las especies *Trichophyton* producen hemolisinas que pueden ser importantes en el balance entre la inmunidad celular del hospedero y la habilidad del hongo de disminuir la respuesta inmune (61). Las artroconidias son una forma de resistencia del hongo que pueden durar años en el ambiente y tienen la capacidad de soportar temperaturas altas, especialmente si están entre escamas de piel o restos de cabellos (45).

CONCLUSIÓN

Candida albicans y los dermatofitos cuentan con una serie de atributos que les otorgan virulencia. Estos factores actúan de manera secuencial otorgándoles la capacidad de adherirse al epitelio queratinizado y luego poder degradar la queratina. Estos son blancos útiles para el control de la infección por hongos y hay estudios en proceso para la elaboración de vacunas efectivas. El profundo conocimiento de estos mecanismos patogénicos ayudará a desarrollar mejores terapias en el futuro contra estos microorganismos.

REFERENCIAS

1. Lim CS-Y, Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 ene; 31(1):21–31.

2. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003 sep; 67(3):400–428.
3. Chaffin WL. *Candida albicans* cell wall proteins. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008 sep; 72(3):495–544.
4. Blanco MT, Sacristán B, Lucio L, Blanco J, Pérez-Giraldo C, Gómez-García AC. Cell surface hydrophobicity as an indicator of other virulence factors in *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2010 dic; 27(4):195–9.
5. Zhu W, Filler SG. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. *Cell Microbiol* 2010 mar; 12(3):273–82.
6. Henriques M, Azeredo J, Oliveira R. *Candida* species adhesion to oral epithelium: factors involved and experimental methodology used. *Crit Rev Microbiol* 2006 dic; 32(4):217–26.
7. Tronchin G, Pihet M, Lopes-Bezerra LM, Bouchara J-P. Adherence mechanisms in human pathogenic fungi. *Med Mycol* 2008 dic; 46(8):749–72.
8. Huang G. Regulation of phenotypic transitions in the fungal pathogen *Candida albicans*. *Virulence* [Internet]. 2012 may 1 [citado 2012 may 15]; 3(3). Available a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546903>
9. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2001 jul; 9(7):327–35.
10. van Burik JA, Magee PT. Aspects of fungal pathogenesis in humans. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55:743–72.
11. Jacobsen ID, Wilson D, Wächtler B, Brunke S, Naglik JR, Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 ene; 10(1):85–93.
12. Monod M, Borg-von ZM. Secreted aspartic proteases as virulence factors of *Candida* species. *Biol Chem* 2002 ago; 383(7-8):1087–93.
13. Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol* 2009; 56(2):211–24.
14. Gauwerky K, Borelli C, Korting HC. Targeting virulence: a new paradigm for antifungals. *Drug Discov Today* 2009 feb; 14(3-4):214–22.
15. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Hube B. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cell Microbiol* 2004 oct; 6(10):915–26.
16. Pukkila-Worley R, Peleg AY, Tampakakis E, Mylonakis E. *Candida albicans* hyphal formation and virulence assessed using a *Caenorhabditis elegans* infection model. *Eukaryotic Cell* 2009 nov; 8(11):1750–8.
17. Almeida RS, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* iron acquisition within the host. *FEMS Yeast Res* 2009 oct; 9(7):1000–12.
18. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryotic Cell* 2011 sep; 10(9):1173–82.
19. Jayatilake JAMS, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. *Candidal* onychomycosis: a mini-review. *Mycopathologia* 2009 oct; 168(4):165–73.
20. Brand A, Gow NAR. Mechanisms of hypha orientation of fungi. *Curr Opin Microbiol* 2009 ago; 12(4):350–7.
21. Brand A. Hyphal growth in human fungal pathogens and its role in virulence. *Int J Microbiol* 2012 ;2012:517529.

22. Kumamoto CA, Vences MD. Alternative *Candida albicans* lifestyles: growth on surfaces. *Annu. Rev. Microbiol* 2005; 59:113–33.
23. Kruppa M. Quorum sensing and *Candida albicans*. *Mycoses* 2009 ene; 52(1):1–10.
24. Derengowski LS, De-Souza-Silva C, Braz SV, Mello-De-Sousa TM, B ao SN, Kyaw CM, et al. Antimicrobial effect of farnesol, a *Candida albicans* quorum sensing molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009; 8(1):13.
25. Brown AJP, Leach MD, Nicholls S. The relevance of heat shock regulation in fungal pathogens of humans. *Virulence* 2010 ago;1(4):330–2.
26. Taborda CP, da Silva MB, Nosanchuk JD, Travassos LR. Melanin as a virulence factor of *Paracoccidioides brasiliensis* and other dimorphic pathogenic fungi: a minireview. *Mycopathologia* 2008 may; 165(4-5):331–9.
27. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hardinsky MK, et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea faciei*, *tinea manuum* and *tinea pedis*. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996 feb; 34(2 Pt 1):282–6.
28. Matsumoto T, Ajello L. Current taxonomic concepts pertaining to the dermatophytes and related fungi *Int J. Dermatol* 1987 oct; 26(8):491–9.
29. Ludwig IS, Geijtenbeek TBH, van Kooyk Y. Two way communication between neutrophils and dendritic cells. *Curr Opin Pharmacol* 2006 ago; 6(4):408–13.
30. Schaller M, Boeld U, Oberbauer S, Hamm G, Hube B, Korting HC. Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) induce protective Th1-type cytokine epithelial responses in an *in vitro* model of oral candidiasis. *Microbiology* 2004 sep; 150(Pt 9):2807–13.
31. Burmester A, Shelest E, Gl ockner G, Heddergott C, Schindler S, Staib P, et al. Comparative and functional genomics provide insights into the pathogenicity of dermatophytic fungi. *Genome Biol* 2011; 12(1):R7.
32. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. *Mycopathologia* 2008 dic; 166(5-6):369–83.
33. Hay RJ. How do dermatophytes survive in the epidermis? *Curr Opin Infect Dis* 2006 abr; 19(2):125–6.
34. Duek L, Kaufman G, Ulman Y, Berdicevsky I. The pathogenesis of dermatophyte infections in human skin sections. *J Infect* 2004 feb; 48(2):175–80.
35. Mignon BR, Leclipteux T, Focant C, Nikkels AJ, Pi erard GE, Losson BJ. Humoral and cellular immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporum canis* in experimentally infected guinea pigs. *Med Mycol* 1999 abr; 37(2):123–9.
36. Kaufman G, Horwitz BA, Duek L, Ullman Y, Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med Mycol* 2007 mar; 45(2):149–55.
37. Baldo A, Monod M, Mathy A, Cambier L, Bagut ET, Defaweux V, et al. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes. *Mycoses* 2012 may; 55(3):218–23.
38. Kaufman G, Berdicevsky I, Woodfolk JA, Horwitz BA. Markers for host-induced gene



expression in *Trichophyton* dermatophytosis. Infect Immun 2005 oct;73(10):6584–90.

39. Zaugg C, Monod M, Weber J, Harshman K, Pradervand S, Thomas J, et al. Gene expression profiling in the human pathogenic dermatophyte *Trichophyton rubrum* during growth on proteins. Eukaryotic Cell 2009 feb; 8(2):241–50.
40. Giddey K, Monod M, Barblan J, Potts A, Waridel P, Zaugg C, et al. Comprehensive analysis of proteins secreted by *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton violaceum* under *in vitro* conditions. J. Proteome Res 2007 ago; 6(8):3081–92.
41. Vermout S, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Mignon B. Pathogenesis of dermatophytosis. Mycopathologia 2008 dic; 166(5-6):267–75.
42. Mignon B, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Vermout S. Immunization and dermatophytes. Curr Opin Infect Dis 2008 abr; 21(2):134–40.
43. Monod M, Borg-von ZM. Secreted aspartic proteases as virulence factors of *Candida* species. Biol Chem 2002 ago; 383(7-8):1087–93.
44. Zaugg C, Jousson O, Léchenne B, Staib P, Monod M. *Trichophyton rubrum* secreted and membrane-associated carboxypeptidases. Int J Med Microbiol 2008 oct; 298(7-8):669–82.
45. Achterman RR, White TC. Dermatophyte virulence factors: identifying and analyzing genes that may contribute to chronic or acute skin infections. Int J Microbiol 2012; 2012: 358305.
46. Tainwala R, Sharma Y. Pathogenesis of dermatophytoses. Indian J Dermatol 2011 may; 56(3):259–61.
47. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and *tinea versicolor*. Clin Dermatol. 2010 mar 4; 28(2):185–9.
48. Viani FC, Dos Santos JI, Paula CR, Larson CE, Gambale W. Production of extracellular enzymes by *Microsporum canis* and their role in its virulence. Med Mycol 2001 oct; 39(5):463–8.
49. Chen J, Yi J, Liu L, Yin S, Chen R, Li M, et al. Substrate adaptation of *Trichophyton rubrum* secreted endoproteases. Microb Pathog 2010 feb; 48(2):57–61.
50. Ogawa H, Summerbell RC, Clemons KV, Koga T, Ran YP, Rashid A, et al. Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. Med Mycol 1998; 36 Suppl 1:166–73.
51. Lorenz MC, Fink GR. Life and death in a macrophage: role of the glyoxylate cycle in virulence. Eukaryotic Cell 2002 oct;1(5):657–62.
52. Macura AB. Dermatophyte infections. Int J Dermatol 1993 may; 32(5):313–23.
53. Odom R. Pathophysiology of dermatophyte infections. J Am Acad Dermatol 1993 may; 28(5 Pt 1):S2–S7.
54. Criado PR, Oliveira CB de, Dantas KC, Taki-guti FA, Benini LV, Vasconcellos C. Superficial mycosis and the immune response elements. An Bras Dermatol 2011 ago;86(4):726–31.
55. Baeza LC, Bailão AM, Borges CL, Pereira M, Soares CM de A, Mendes Giannini MJS. cDNA representational difference analysis used in the identification of genes expressed by *Trichophyton rubrum* during contact with keratin. Microbes Infect 2007 oct; 9(12-13):1415–21.
56. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, Battiwalla M, Almyroudis NG, et al. Immu-

- notherapy for fungal infections. Clin Infect Dis 2006 feb 15; 42(4):507–15.
57. DeBoer DJ, Moriello KA, Blum JL, Volk LM, Bredahl LK. Safety and immunologic effects after inoculation of inactivated and combined live-inactivated dermatophytosis vaccines in cats. Am J Vet Res 2002 nov; 63(11):1532–7.
58. Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol 2004 ene; 4(1):1–23.
59. Brasch J. Current knowledge of host response in human tinea. Mycoses [Internet]. 2009 ene 21 [citado 2012 may 15]; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207841>
60. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbio Rev 1995 abr; 8(2):240–59.
61. Schaufuss P, Steller U. Haemolytic activities of *Trichophyton* species. Med. Mycol. 2003 dic; 41(6):511–6.