

## *The Role of Pattern Recognition Receptors (PRR) in Human Candidiasis*

Narges Aslani<sup>1</sup>,  
Mojtaba Nabili<sup>1,2</sup>,  
Nina Zahedi<sup>1</sup>,  
Afsaneh Vaezi<sup>1</sup>,  
Sadegh khodavaisy<sup>3,4</sup>,  
Hamid Badali<sup>5</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Mycology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Golestan Social Security Organization, Gorgan, Iran

<sup>3</sup> Department of Medical Parasitology and Mycology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

<sup>4</sup> PhD Student in Mycology, Department of Medical Parasitology and Mycology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Assistant Professor, Department of Medical Mycology and Parasitology, Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 10 , 2013 ; Accepted August 5 , 2013)

### **Abstract**

*Candida* species are medically significant yeast that can cause different infection ranging from mild mucosal to disseminated infection. Invasive and sever mucosal infections are often life threatening disorders, especially in immunocompromised hosts due to immunodeficiency either in adaptive or innate immunity which are susceptible to candidiasis. Nevertheless, not all of them are susceptible to candidiasis which shows that genetic variation and polymorphism in immune system can play a crucial role in infection. Although genetic variation occurs rarely in human's genome, it has a significant role in susceptibility to fungal infections. For example, genetic variation in coding genes of PRRs (TLR2, TLR4, Dectin I, Dectin II, and NLRp3) is correlated with susceptibility to candidiasis. Results have shown polymorphisms in genes that are involved in host defense against *Candida* infection. Therefore, genetic and immunological studies are highly necessary to understand the pathogenesis. Recently several studies have been performed on host defense against *Candida* infections which might be useful in the diagnosis and treatment of fungal infections. This paper represents a comprehensive overview of genetic susceptibility in human's *Candida* infection.

**Keywords:** Genetic susceptibility, PRRs, *Candida* species, *Candidiasis*

## نقش رسپتورهای شناساگر الگو (PRR) در ابتلا به عفونت های کاندیدایی در انسان

نرگس اصلانی<sup>۱</sup>  
مجتبی نبیلی<sup>۲،۱</sup>  
نینا زاهدی<sup>۱</sup>  
افسانه واعظی<sup>۱</sup>  
صادق خداویسی<sup>۴،۳</sup>  
حمید بدلی<sup>۵</sup>

### چکیده

کاندیدا از لحاظ پزشکی قارچ مهمی است که طیفی از عفونت های مخاطی تا عفونت های سیستمیک و تهاجمی را در انسان ایجاد می نماید. عفونت های تهاجمی و عفونت های مخاطی شدید اغلب تهدید کننده زندگی و در افرادی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند رخ می دهد. این افراد استعداد ابتلا به عفونت های کاندیدایی را به علت کاهش توانایی سیستم ایمنی اکتسابی یا ذاتی برای مقابله با عامل عفونی از جمله کاندیدا را دارند. با این وجود همه این افراد در معرض خطر، دچار عفونت های کاندیدایی نمی شوند و این نشان دهنده این است که تنوع و تغییرات ژنتیکی که در سیستم ایمنی وجود دارد استعداد بیمار را برای ابتلا به عفونت افزایش می دهد. این تغییرات ژنتیکی به طور معمول در ژنوم انسان رخ می دهند و نقش به سزایی را در استعداد ابتلاء به این عفونت ها دارا هستند. به عنوان مثال تنوع ژنتیکی در ژن های کد کننده PRR ها که شامل TLR2,4، دکتین I، II و NLRp3 هستند را با استعداد ابتلا به کاندیدایزیس مرتبط می دانند. در نتیجه پلی مورفیسم های ایجاد شده در ژن هایی که در دفاع میزبان بر علیه کاندیدا مؤثر هستند، اغلب در افزایش استعداد ابتلاء به عفونت های سیستمیک نقش دارند. مطالعات ژنتیکی و ایمونولوژیکی به منظور درک و اهمیت پاتوژن این عفونت ها لازم و ضروری است. در سال های اخیر مطالعات فراوانی بر روی سیستم دفاعی میزبان علیه عفونت های کاندیدایی صورت گرفته است و سعی شده تا از این دانش، در زمینه کلینیک و فرایندهای تشخیصی و درمانی بیماری استفاده شود. در مقاله حاضر نیز سعی شده است مروری جامع بر استعدادهای ژنتیکی ابتلا به عفونت های کاندیدایی در انسان صورت گیرد.

**واژه های کلیدی:** استعداد ژنتیکی، PRRs، گونه های کاندیدا، کاندیدایزیس

### مقدمه

عفونت های مخاطی بر روی غشاهای مخاطی و پوست اثر می گذارند. مکان های عمده عفونت شامل دهان، واژن، گوش خارجی، پوست و ناخن است که کاندیدایزیس دهانی از همه شایع تر می باشد (۱). عفونت های مخاطی اغلب به صورت اسپورادیک هستند اما بعضی از بیماران عفونت های شدید، عود کننده در

**مؤلف مسئول:** حمید بدلی - مرکز تحقیقات قارچ های مهاجم، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد - گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی

E mail: badalii@yahoo.com

۱. دانشجوی دکتری قارچ شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  ۲. دانشجوی دکتری قارچ شناسی، مدیریت درمان تامین اجتماعی استان گلستان، گلستان، ایران
  ۳. دانشجوی دکتری قارچ شناسی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
  ۴. دانشجوی دکتری قارچ شناسی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  ۵. مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- ✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۷/۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۵/۱۴

داروهای آزرولی افزایش یافته است که می‌تواند مربوط به مصرف مکرر این داروهای ضد قارچی در افراد مستعد باشد. به عنوان مثال در دهه‌های اخیر کاندیدا به عنوان مهم‌ترین پاتوژن در عفونت‌های خونی مطرح است ولی با وجود داروهای ضد قارچی نظیر آزرول و اکینوکاندین‌ها، مرگ و میر ناشی از این قبیل عفونت‌ها در دهه‌های اخیر تغییرات چندانی نداشته است (۶). امروزه اعتقاد بر این است که تنها ترکیبی از درمان ضد قارچی استاندارد همراه با ایمونوتراپی ممکن است عفونت‌های قارچی را بهبود بخشد، هم‌چنین مطالعات ژنتیکی و ایمونولوژی جهت به انجام رساندن درک و اهمیت پاتوژن‌ز این عفونت‌ها لازم و ضروری است. در سال‌های اخیر مطالعات فراوانی بر روی سیستم دفاع میزبان علیه عفونت‌های کاندیدائی صورت گرفته است و سعی شده تا از این دانش، در زمینه کلینیک و فرایندهای تشخیصی و درمانی بیماری استفاده شود. لذا در این مقاله مکانیسم‌های سلولی و مولکولی رایج که توسط آن کاندیدا شناسائی می‌شود و فعالیت‌های دفاعی سیستم ایمنی ذاتی میزبان و همچنین دیدگاه‌های اخیر نسبت به نقص‌های ژنتیکی در ایمنی اکتسابی و ذاتی انسان که باعث افزایش استعداد آن برای ابتلاء به عفونت‌های کاندیدایی می‌شود را اشاره خواهیم کرد.

#### روش انجام مطالعه

در مطالعه مروری حاضر سعی شده با استفاده از جستجو در بانک‌های اطلاعاتی خارج از کشور نظیر Google، Elsevier databases، Pub med Medline و Scopus، scholar و بانک‌های اطلاعاتی داخل کشور مثل Iran doc، Magiran، Iran medex، SID و MEDLIB و با استفاده از واژه‌های کلیدی از قبیل pattern recognition receptors-، استعداد ژنتیکی، PRR، کاندیدا و کاندیدیازیس که در مقالات مرتبط منتشر شده است، طی سال‌های ۲۰۱۳-۱۹۹۸ استخراج کرده و مروری در زمینه استعداد ژنتیکی ابتلاء به

پوست و حفره‌های اوروفارنژیال را تجربه می‌کنند که به آن کاندیدیازیس جلدی-مخاطی مزمن chronic mucocutaneous Candidiasis (CMC) گفته می‌شود. این بیماری اغلب در افراد مبتلا به ایدز به علت نقص در ایمنی سلولی به خصوص نقص در سلول‌های T رخ می‌دهد. به علاوه اغلب خانم‌ها در طول عمرشان حداقل یک‌بار به کاندیدیازیس واژینال مبتلا می‌شوند که تقریباً ۸ درصد آن‌ها ممکن است عفونت‌های عودکننده را داشته باشند (۲). کاندیدا در سطوح مخاطی تقریباً ۳۰ درصد از افراد سالم به صورت فلور نرمال کلونیزه می‌شود (۳). کلونیزاسیون کاندیدا در افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها سالم می‌باشد، منجر به بیماری و عفونت نمی‌گردد. اما اگر آسیبی به سدهای آناتومیکال فرد برسد یا اگر شخص دچار ضعف یا نقص سیستم ایمنی شود ممکن است پیامدهای کلینیکی مهمی را به دنبال داشته باشد. برای مثال عفونت‌های مهاجم کاندیدائی بیش‌تر در افرادی که اختلال در عملکرد نوتروفیل‌ها یا نوتروپنی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف به خصوص در بخش‌های مراقبت ویژه، اعمال جراحی و سوء تغذیه دارند ایجاد می‌شود و باعث افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان، بالا رفتن هزینه‌های درمانی و گاه مرگ و میر بیماران می‌گردد (۳). کاندیدا یک پاتوژن فرصت طلب است که دارای گونه‌های مختلف مهمی شامل کاندیدا آلیکنس *Candida albicans*، کاندیدا گلابراتا *C. glabrata*، کاندیدا کروزی *C. krusei*، کاندیدا پاراپسیلوزیس *C. parapsilosis* و کاندیدا تروپیکالیس *C. tropicalis* می‌باشد که به عنوان عامل مهم در عفونت‌های انسانی شناخته شده‌اند. اگرچه کاندیدا آلیکنس شایع‌ترین گونه مسبب عفونت‌های کاندیدائی است اما در سال‌های اخیر تمایلی به سمت ایجاد عفونت‌های کاندیدائی توسط گونه‌های غیر آلیکنس مانند کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزی ای مشاهده می‌شود (۴، ۵). از جهتی هم امروزه مقاومت کاندیداها به

عفونت‌های کاندیدایی در انسان صورت گرفته شده است.

#### ایمنی ضد قارچی ذاتی

با توجه به خصوصیات سیستم ایمنی فعال میزبان، پس از ورود عامل پاتوژن قارچی به بدن اولین قدم پاسخ میزبان شناسایی عامل پاتوژن می‌باشد که این امر از طریق رسپتورهای شناسایی الگو (PRRS) انجام می‌شود. سپس به دنبال شناسایی عامل پاتوژن واکنش‌های التهابی فعال می‌شوند. پاسخ‌های زودرس سیستم ایمنی به کموتاکسی سلول‌های نوتروفیلی و ماکروفاژی منجر می‌شود و متعاقب این پاسخ، سیستم ایمنی اکتسابی از طریق پاسخ‌هایی که نسبت به TH1 و TH17 می‌دهد شروع به فعالیت می‌کند. در افرادی که دارای سیستم ایمنی سالمی هستند، واکنش بین عامل پاتوژن کاندیدای و میزبان می‌تواند منجر به ریشه کنی عامل شود ولی در افرادی که نقصی در سیستم ایمنی شان وجود دارد ممکن است عفونت مداوم و حتی بیماری‌هایی نظیر کاندیدایزیس جلدی مخاطی مزمن یا کاندیدایزیس منتشره مزمن ایجاد شود. گیرنده‌های شناسایی الگو PRRS توسط سلول‌های ایمنی ذاتی بیان می‌شوند و به طور ویژه مولکول‌های بیان شده در سطح پاتوژن‌های میکروبی (الگوی ملکولار وابسته به پاتوژن = PAMPS) pathogen-associated molecular patterns را شناسایی می‌کنند (۷). دیواره سلولی کاندیدای الیکنس شامل یک اسکلت داخلی می‌باشد که ۴۰ درصد از این دیواره سلولی را بتا گلوکان -glucans- $\beta$  تشکیل می‌دهد. علاوه بر  $\beta$ -گلوکان دیواره سلولی کاندیدای آلیکنس حاوی کیتین chitin نیز می‌باشد. در کل این دو پلی ساکارید باعث استحکام دیواره سلولی این پاتوژن می‌شوند (۸، ۹). این لایه از طریق یک لایه مانان<sup>۱</sup> mannon و مانوپروتئین‌ها-mannoproteins پوشیده شده است که از طریق PRRs های خاص شناسایی می‌شوند. هم‌چنین

ساختمان‌های بتا گلوکان و کیتین نیز از طریق PRRs های خاصی شناسایی می‌شوند (۱۰، ۱۱).

در کل PAMPS ها از طریق رسپتورهایی که در ۳ خانواده اصلی طبقه‌بندی می‌شوند شناسایی می‌شوند که شامل: رسپتورهای Toll-like (TLRs) Toll-like receptors، رسپتورهای C - type lectin (CLR<sub>s</sub>) C-receptors و type lectin receptors و رسپتورهای حاوی دومن غنی از لوسئین متصل به نوکلئوئید nucleotide binding domain leucine-rich (NLR<sub>s</sub>) receptors repeat-containing می‌باشند. چهارمین خانواده اصلی از PRRs رسپتور ژن I القاء کننده اسید رتینوئیک (RIG-I) retinoic acid-inducible (RLR<sub>s</sub>) receptors (RIG-I) gene-I می‌باشد که این رسپتور در پاسخ‌های میزبان علیه عفونت‌های ویروسی و نه پاتوژن‌های قارچی نقش دارد (۱۲). در مورد پاتوژن‌های قارچی، شناسایی توسط TLRs و CLR<sub>s</sub> صورت می‌گیرد (۷). این شناسایی باعث القاء سیگنال‌های درون سلولی می‌شود که نتیجه آن فاگوسیتوزیس، مرگ سلول قارچی، تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی و هم‌چنین القاء پاسخ‌های ایمنی اکتسابی از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی اختصاصی یعنی فعال شدن لنفوسیت‌های T (ایمنی سلولی) یا لنفوسیت‌های B (ایمنی هومورال) و تولید سایتوکاین‌های وابسته به سلول های T مانند IFN گاما و IL17 تحقق می‌یابد (۱۳).

#### زمینه‌های ژنتیکی ابتلا به عفونت‌های کاندیدایی

مطالعات تجربی نقش رسپتورهای PRR<sub>s</sub> و مکانیسم‌هایی که از طریق این رسپتورها در دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های قارچی القاء می‌شوند را به طور قابل توجهی برای میزبان و برای بقای آن حیاتی می‌دانند. در واقع دانش امروز از نقش ویژه PRR<sub>s</sub> از طریق کشف نقص‌هایی بوده که در سیستم ایمنی ذاتی و این رسپتورها رخ داده و باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی شده است. در این جا نقش هر کدام

از این رسپتورها را در شناسایی قارچ کانیدیدا توضیح خواهیم داد.

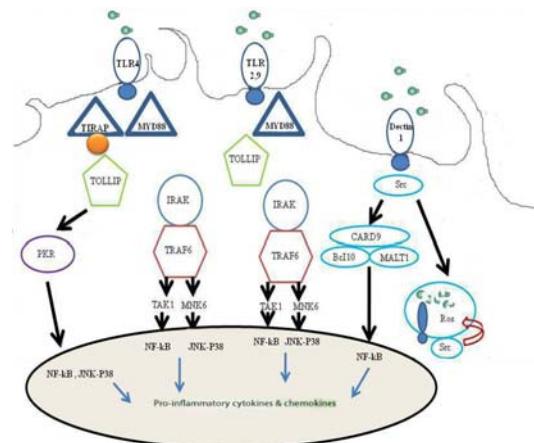
#### Toll – like receptor

TLR خانواده بزرگی از PRR ها هستند که ساختارهای خاصی از قارچ‌ها را توسط TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7 و TLR9 شناسایی می‌کنند (۱۴). این رسپتورها توسط سلول‌های سیستم ایمنی بیان می‌شوند که به شناسایی آنتی‌ژن‌های میکروبی از طریق اتصال یافتن به ملکول‌های میکروبی ویژه به نام PAMPs می‌پردازد. بنابراین به این طریق در پاسخ‌های ایمنی میانجی‌گری می‌کنند. TLR9 به طور اصلی در شناسایی PAMPs میکروبی درگیر می‌شوند (تصویر شماره ۱). TLR2, TLR4 هم چنین در شناسایی قارچی‌ها به ویژه آسپرژیلوس فومیگاتوس و کانیدیدا آلیککس درگیر می‌شوند (۱۷-۱۵). TLR2 بر سطح سلول‌های میلوئیدی حضور دارد و ترکیبات فسفولیپو مانانی را که بر سطح دیواره سلولی کانیدیدا حضور دارند را شناسایی می‌کند. این در حالی است که TLR1 و TLR6 دارای نقش محدودتری هستند و بیش‌تر به عنوان دو رسپتوری که با TLR2 تشکیل هتر و دایمر را می‌دهند از آن‌ها یاد می‌شود (۹). اما اخیراً پی برده‌اند که این دو رسپتور نیز نقش مهمی در شناسایی کانیدیدا آلیککس در مدل‌های موشی که مبتلا به کانیدیازیس مهاجم هستند را دارند (۱۸). TLR4 مانان‌های موجود در دیواره سلولی کانیدیدا آلیککس را شناسایی می‌کند (تصویر شماره ۱) مطالعات نشان داده‌اند که هر دو رسپتورهای TLR2 و TLR4 بر روی استعداد موش‌ها، برای ابتلا به کانیدیازیس منتشره تأثیر دارند (۱۹، ۲۰). TLR9 توالی CPG غیر متیله DNA unmethylated CpG را شناسایی می‌کند، در واقع این رسپتور قادر به شناسایی DNA قارچی در کانیدیدا آلیککس می‌باشد و به محض شناسایی آن سلول‌های دندریتیک فعال شده و سایتوکاین تولید می‌کنند (۲۱، ۲۲) (تصویر شماره ۱).

این TLR فقط در شناسایی DNA قارچی نقش دارد به طوری که نقش دفاع ضد قارچی را برای سایر PRRs ها و سیگنال‌هایی که از طریق آن‌ها فعال می‌شوند را قائلند. پلی مورفیسم‌های Single (SNPS) nucleotide polymorphisms درون ژن‌های TLR در بیماران بعد از پیوند استم سل‌های هماتوپوئیتیک بررسی شده و نشان داده که این افراد استعداد ابتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم (IA) Invasive (IA) aspergillosis (IA) را دارند (۲۳-۲۸). در مطالعه‌ای جامع تغییرات TLR در افراد در معرض IA بعد از پیوند مغز استخوان بررسی شد و دو جهش نقطه‌ای در TLR4 مشاهده گردید. این جهش‌های نقطه‌ای سبب نقص در عملکرد TLR4 شده و باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریال و کانیدیازیس مهاجم می‌گردند (۲۳، ۲۹). در چندین مطالعه ایمونولوژیکال نقش پلی مورفیسم‌های موجود در TLRها برای استعداد ابتلا به عفونت‌های کانیدیایی اثبات شده است. برای مثال پلی مورفیسم در TLR4 Asp229Gly به عنوان یک ویژگی مستعد برای ابتلا به کانیدیازیس سیستمیک مطرح شده است و یا پلی مورفیسم در TLR2 Asp753Gln یک الگوی ساتیو کابینی تغییر یافته در بیماران مبتلا به کانیدیازیس می‌باشد. اما این یافته‌ها در اکثر مطالعات کوهورت و به علت کوچک بودن گروه‌های مورد مطالعه هیچ نقشی را برای پلی مورفیسم در TLR4 و ایجاد کلونیزاسیون کانیدیدا در واژن قائل نشده‌اند (۲۵). نقش اصلی TLRها در دفاع میزبان علیه پاتوژن‌های قارچی شناسایی عامل پاتوژن قارچی و سپس انتقال سیگنال‌های داخل سلولی از طریق چندین پروتئین آداپتور از جمله مسیرهای آبشاری کینازی، فاکتور تمایزی مایلوئیدی 88 myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/Mal TRIF/TRAM می‌باشد (تصویر شماره ۱) (۳۰، ۳۱). متعاقب این انتقال سیگنال، رونویسی از فاکتورهای نظیر AP-1، NF-KB و IRF<sub>s</sub> شروع می‌شود (۱۲) و این

قارچ‌ها و القاء پاسخ‌های ایمنی ذاتی دارند. دکتین I یکی از رسپتورهای CLR است که  $\beta$  گلوکان موجود در دیواره سلولی گونه‌های کاندیدا را شناسایی می‌کند، هم‌چنین این رسپتور بر روی سلول‌های میلوئیدی و بعضی از سلول‌های اپی تلیال بیان می‌شود (تصویر شماره ۱) (۳۳، ۳۴). به نظر می‌رسد دکتین I نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های قارچی داشته باشد و به عنوان یکی از بزرگ‌ترین شروع کننده‌های انفجار تنفسی باشد (۳۵). CLR دیگری که در شناسایی مانان موجود بر سطح کاندیدا آلیکس دخیل است، دکتین II موجود بر سطح سلول‌های میلوئیدی و منوسیتی‌های التهابی بالغ بافتی می‌باشد که ساختمان‌های مملو از مانوز را شناسایی می‌کند (۳۶، ۳۷). از طرفی دیگر دکتین II به عنوان یک رسپتور عملکردی برای  $\alpha$  مانان از اجزاء شناخته شده ساختار قارچ‌ها می‌باشد. اخیراً مشاهده شده است دکتین II که بر روی سلول‌های دندرتیک بیان می‌گردد در محافظت علیه گونه‌های کاندیدا ضروری است. در مطالعه ای موش‌هایی که نقص در دکتین II داشته‌اند مرگ و میر بالایی با عفونت‌های کاندیدیایی داشته‌اند. این نقص در نتیجه کاهش قابل توجه در تکثیر سایتوکاین‌ها به ویژه آن‌هایی که در تمایز Th17 نقش دارند اتفاق می‌افتد (۳۸). مانوز رسپتورهای (MR) موجود بر سطح ماکروفاژهای مشتق شده از منوسیت انسانی نیز کاندیدا آلیکس را شناسایی می‌کنند (۳۹). هنگامی که کاندیدا آلیکس داخل فاگوزوم هضم می‌شود MR فعالیت دویاره پیدا می‌کند و باعث فعال شدن سیگنال‌های داخلی شده و در انتها منجر به تولید سایتوکاین‌ها می‌شود (۴۰). در مطالعات نقش نقص لکتین متصل به مانوز (MBL) را در عفونت‌های کاندیدیایی بررسی کرده‌اند و از آنجایی که MBL قادر به باند شدن با قارچ و آپسونیزه کردن آن است تا فعالیت کمپلمان و فاگوسیتوزیس راحت تر انجام شود پس نقش مهمی در سیستم ایمنی علیه قارچ دارد. در مطالعات نقص در ژنتیک MBL با افزایش ریسک ابتلا

فرایند منجر به تولید انواع مختلف از کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها می‌شود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: شکل شماتیک از پروتئین‌های دخیل در دفاع ضد کاندیدیایی میزبان که دچار تنوع ژنتیکی و افزایش استعداد ابتلا میزبان به عفونت‌های مخاطی و سیستمیک کاندیدیایی می‌شوند. این پروتئین‌ها در شناسایی کاندیدا، سیگنالینگ سایتوکاین‌ها و القاء ایمنی سلولی دخالت دارند. (TLR. Toll Like reseptor)

#### C-Type lectin receptors (CLR)

CLRها خانواده بزرگی از PRRها هستند که شامل

رسپتور مانوز (MR) - mannose receptor، دکتین II و I (Dectin-1, Dectin-2, DC DC - SIGN, Dectin-1, Dectin-2 receptor -SIGN (CD209) is an antigen - uptake cells for *Candida albicans* on dendritic (رسپتور انتی ژن کاندیدا آلیکس بر روی سلول‌های دندرتیک)، Mincle is an ITAM-coupled activating receptor that senses damaged cells (یک رسپتور فعال کننده که آسیب بافتی را شناسایی می‌کند) و لکتین متصل به مانوز در حال گردش (MBL) circulating lectin mannose-binding می‌باشند. این رسپتورها دارای یک یا چند دومن شناسایی کننده کربوهیدرات هستند که به طور قابل توجهی در MBL این دومن‌ها مشاهده می‌شوند. این دومن‌ها ساختمان‌های پلی ساکارییدی در میکروارگانیسم‌ها و لیگاندهای اندوژنوس‌ها را شناسایی می‌کنند (۳۲). در مطالعات اخیر پی برده‌اند که این رسپتورها نقش مهمی را در شناسایی

سلول واقع شده اند و قادر به شناسایی کاندیدا آلیکینس می باشند به این رسپتورها NLR گفته می شود. بعضی از اعضای خانواده NLR ها the nucleotide binding Domain leucine-rich repeat-containing receptors از NLR<sub>3</sub> و قسمتی از کمپلکس protein platforms composed of an inflammasome NLR, the linking molecule ASC and caspase تشکیل شده است. inflammasome ها پروتئین هایی هستند که از NLRها، ملکول های اتصالی ASC و کاسپاز ۱ تشکیل شده اند. inflammasome ها به محض شناسایی PAMP میکروبی، توسط سیگنال های خطر اندوژنی مانند ATP یا اسید اوریک، تغییراتی در ترکیب کمپلکس NLR/ASC و فعالیت کاسپاز ۱ پروتئاز سیستمین ایجاد می کنند که باعث تبدیل Pro IL1 $\beta$ , 18 به سایتوکاین های فعال می شود (۵۱). IL1 $\beta$  برای تولید سوپراکسیداز در نوتروفیل ها ضروری است (۵۲). مطالعات ثابت کرده است که نقص در IL1 $\alpha$  و IL1 $\beta$  باعث افزایش مرگ و میر در موش های مبتلا به کاندیازیس منتشره می شود (۵۳). هم چنین اختلال در ASC و NLRP3 موشی باعث می شود تا حیوان مستعد ابتلا به عفونت های کاندیدبائی مخاطی و سیستمیک شود (۵۴، ۵۵). در واقع این اطلاعات نقش این مسیر را در دفاع میزبان علیه عفونت های کاندیدایی برجسته می کند. به هر حال نقش ترکیبات inflammasome به خصوص ASC و NLRP3 در دفاع ضد قارچی در انسان هنوز مشخص نیست اگر چه تغییرات ژنتیکی در NLRP3 باعث افزایش تعداد عود های کاندیازیس ولوواژنیت (RVVC) vulvovaginal candidiasis در انسان می شود (۵۶).

#### عفونت های کاندیدایی در نقص های ایمنی اولیه

فاگوسیت ها نقش مهمی در کنترل عفونت های قارچی دارند. خصوصاً ماکروفاژهای آلونولار، مونوسیت و نوتروفیل های فراخوانده شده قادرند مخمرها و هایف های قارچی را از طریق مکانیسم های

به عفونت های کاندیدمی و عفونت های گوارشی و recurrent vulvovaginal candidiasis Rvvc همراه بوده است (۴۱). DC - SIGN و mincle که بر سطح سلول های دندرتیک بالغ حضور دارند نیز مانان موجود بر سطح کاندیدا آلیکینس را شناسایی می کنند (۴۴-۴۲). در انتها گالکتین ۳ galectin-3 که رسپتوری بر سطح ماکروفاژها می باشد و در شناسایی B مانوزیدهای - $\beta$  mannosides کاندیدا آلیکینس نقش دارند. این رسپتور با TLR2 به خصوص در سطوح مخاطی دستگاه گوارش همکاری بسیار نزدیکی دارد (۴۵، ۴۶).

سیگنال های دکتین I از طریق Syk کیناز و ملکول آداپتور CARD9 منتقل می شود (تصویر شماره ۱). این مسیر القاء کننده تولید IL2 و IL10 در سلول های دندرتیک می باشد. در تحقیقات مختلف اثبات شده که در عفونت های قارچی ناشی از کاندیدا آلیکینس پاسخ های TH17 وابسته به CARD9 یا دکتین I القاء می شود، که دارای نقش ضدقارچی در دفاع میزبان می باشد (۴۷). اگر چه دکتین I می تواند به تنهایی از طریق سیگنال کردن پیام شناسایی این عامل قارچی باعث القاء پاسخ های ضد قارچی شود اما در مطالعات مختلف اثبات شده که دکتین I با همکاری که با دیگر PRRS ها دارد می تواند پاسخ های پیش التهابی قوی را القا کند. برای مثال در مطالعات اثبات شده که وقتی دکتین I با کاندیدا آلیکینس و زایموزان تحریک می شود با TLR2 همکاری می کند و ایجاد پاسخ های پیش التهابی ضد قارچی می کند (۴۸). هم چنین اثبات شده که دکتین I می تواند مسیرهای وابسته به TLR4 را در سلول های میلوئیدی انسانی و موشی تقویت کند (۴۹، ۵۰).

#### NLR<sub>s</sub> و فعالیت های inflammasome

علاوه بر این که CLRS ها و TLRS ها که در سطح سلول ها و متصل به غشاء سلولی جهت شناسایی عامل پاتوژن حضور دارند، در سیستم دفاعی میزبان رسپتورهای دیگری نیز حضور دارند که در سیتوپلاسم

سایتوتوکسیک اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو را از بین می‌برند.

#### بیماری گرانولوماتوز مزمن

ایمنی ذاتی نقش حیاتی را در ابتلا به کاندیدیازیس مهاجمی ایفا می‌کند. کاندیدیازیس مهاجمی در افراد مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) دیده می‌شود (۵۷). هم‌چنین IC در بیمارانی که نقص در عملکرد میلوپراکسیداز (شایع‌ترین بیماری فاگوسیتیک ارثی) دارند با فراوانی ۱/۲۰۰۰ دیده می‌شود (۵۸). میلوپراکسیداز (MPO) تولید اسید هیپوکلریک را در طی انفجار تنفسی کاتالیز می‌کند و فاگوسیت‌هایی که نقص MPO دارند نمی‌توانند کاندیدا را از بین ببرند. به هر حال اکثر بیمارانی که نقص در عملکرد MPO دارند بدون علامت هستند و کاندیدیازیس مهاجمی تنها در افرادی که نقص کامل MPO و دیابت دارند اتفاق می‌افتد، بنابراین همراهی این شرایط با یکدیگر سبب تاثیر بر روی عملکرد نوتروفیل‌ها می‌گردد (۵۹).

#### سندرم Hyper-IgE

افرادی که دچار سندرم hyper IgE شده‌اند انتقال سیگنال و فعال‌کننده عامل نسخه برداری (STAT3) = که یکی از ملکول‌های سیگنال‌کننده مهم درگیرنده IL23 است) در آن‌ها دچار جهش شده است (جدول شماره ۱)، در موارد بسیار نادری هم سندرم hyper IgE ناشی از جهش در Dock8 (سیتوکاین ۸) (جدول شماره ۱)، یا tyk2 (تیروزین کیناز ۲) می‌باشد (۶۰، ۶۱). این عوامل شرایطی را برای ابتلا فرد به CMC فراهم می‌کنند. پلی‌مورفیسم در TLR3 به ایجاد علائم عفونی ناشی از کاندیدا آلیکس در بیمارانی CMC کمک می‌کند (جدول شماره ۱) (۶۲). به هر حال پلی‌مورفیسم در TLR3 به عنوان یک ریسک فاکتور مستعد برای ابتلا به CMC به حساب می‌آید. البته از درجه اهمیت کم‌تری نسبت به اختلالات ژنتیکی که از

عوامل اصلی ابتلا به CMC هستند برخوردار است. به طوری که این پلی‌مورفیسم را می‌توان در تنوع‌های ژنتیکی معمول در افراد سالم هم مشاهده کرد.

#### سندرم APECED

در زیر گروهی از بیمارانی که دارای CMC هستند افرادی مشاهده شده‌اند که دارای سندرم کلینیکی به نام APECED (پلی‌اندوکرینوپاتی اتوایمیون، کاندیدیازیس، دیسیلازی اکتودرمال) autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia هستند که این سندرم ناشی از نقص در ژن AIRE (تنظیم‌کننده اتوایمیون) autoimmune regulator می‌باشد. این افراد استعداد ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دارند برای مثال در این افراد اتوآنتی‌بادی‌هایی تولید می‌شوند که عملکرد IL17 و IL22 را خنثی می‌کنند (۶۳).

#### نقص در دکتین I

در بیمارانی که پلی‌مورفیسم در دکتین I y238x دارند آن‌ها رخ داده، سلول‌های میلوئیدی دچار نقص در ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود و هم‌چنین پاسخ به IL17 در این افراد به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد و این عامل خود دلیل و مسئول به وجود آمدن چنین علائم بالینی در این افراد می‌باشد (۶۴). مطالعات نشان می‌دهند که این تنوع‌های ژنتیکی در میان جوامع بشری کم نمی‌باشد به طوری که در جوامع غربی بروز این تنوع‌های هتروزیگوتی ۱۵-۱۰ درصد گزارش شده است و این خود به عنوان یک فاکتور مستعد برای ابتلا به عفونت‌های قارچی بعد از نقص‌های ایمنی است. در واقع نقش دکتین I y238x به عنوان یک پلی‌مورفیسم مستعد برای ابتلا به عفونت‌های کاندیدیائی مخاطی در مطالعات گوناگون اثبات شده است. افرادی که دارای پلی‌مورفیسم در کدون پایانی دکتین I هستند و گیرنده پیوند Stem cell نیز می‌باشند احتمال کلونیزه شدن



افراد با موتاسیون در CARD9 استعداد زیادی برای ابتلا به عفونت‌های کاندیدیایی سیستمیک و جلدی مخاطی را از خود بروز می‌دهند (جدول شماره ۱) (۶۸). این بیماران تقریباً هیچ پاسخی به TH17 نمی‌دهند. علاوه بر این افرادی که دارای RVVC می‌باشند و از عفونت‌های قارچی جلدی - مخاطی که همراه با عودهای مکرر نیز می‌باشد رنج می‌برند دارای نقص در CARD9 (در واقع پلی مورفیسم در کدون پایانی y238x در دکتین I = CLEC7a) می‌باشند (جدول شماره ۱) (۶۹). سلول‌های میلوئیدی این افراد نقصی را در شناسایی  $\beta$  گلوکان از خود نشان می‌دهند. هم‌چنین پاسخ به سایتوکاین‌هایی نظیر  $TNF\alpha, IL_{6,17}$  نیز در این افراد با مشکل روبرو است. اما نوتروفیل‌ها کاندیدا آلیکنس‌های اپسونین شده را به طور نرمال فاگوسیت و می‌کشند که این خود گواه بر این است که نوع دیگری دکتین I وجود دارد که مسئول فاگوسیتوزیس و کشتن

کاندیدا الیکنس در آن‌ها بالاتر می‌باشد و باید درمان‌های ضد قارچی بیش‌تر و مؤثرتری را دریافت کنند (۶۵، ۶۶). هم‌چنین در بیمارانی که بدخیمی خونی داشته و جهش در کدون TYR238X را نشان داده‌اند به نسبت بقیه بیماران دچار کلونیزیشن دهانی و مدفوعی با گونه‌های کاندیدا شدند (۶۷). به طور کل این مطالعات نشان می‌دهند که دکتین I نقش مهمی را در کاهش استعداد ابتلا به کلونیزیشن دستگاه گوارش و کاندیدیازیس واژینال ایفا می‌کند.

#### جهش‌های CARD9

نقش مسیر CLR در دفاع میزبان علیه عفونت‌های قارچی از طریق موتاسیونی که در CARD9 ایجاد می‌شود مشخص شده است (جدول شماره ۱). CARD9 ملکولی آداپتور در مسیر سیگنال‌های داخل سلولی دکتین I, II و احتمالاً CLRهای دیگر می‌باشد (تصویر شماره ۱). مطالعات نشان داده‌اند که

جدول شماره ۱: نقص‌های اولیه و تنوع‌های ژنتیکی معمول مرتبط با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های کاندیدیایی

ژن معیوب	پلی مورفیسم	استعداد ابتلا به	نقص ایمنی حاصل
Dectin1	Y238x	عفونت مکرر ولوواژینیت و کلونیزاسیون در گاسترواینتستینال و دهان	فقدان شناسایی $\beta$ -گلوکان و کاهش تولید $TNF-\alpha, IL_{6}$ و $IL_{17}$
Dectin1	1223s	کاندیدیازیس اروفاژینال	کاهش توانایی اتصال به زایموزان و کاهش تولید $IFN-\gamma$
TLR1	R80T N248S S602I	کاندیدیایی	نقص در تولید سایتوکاین‌های التهابی و نقص در تولید تمام سایتوکاین‌هایی که در اثر TLR1,2 هتروداپمر القا می‌شوند
TLR3	L412F	کاندیدیازیس جلدی - مخاطی مزمن	نقص در انتقال سیگنال TLR3
IL12B	2724INS/DEL	کاندیدیایی	کاهش تولید $IFN-\gamma$
IL10	1082A/G	کاندیدیایی	افزایش تولید $IL_{10}$
MBL2	کدون 54 و 57	کاندیدیایی، کاندیدیازیس مکرر ولوواژینیت، عفونت کاندیدیایی شکمی	کاهش میزان MBL سرمی
IL4	589T/C	کاندیدیازیس مکرر ولوواژینیت	افزایش میزان $IL_{4}$ واژن و کاهش میزان نیتریک اکسید و MBL
IL4	1098T/G	کاندیدیازیس منتشره مزمن	---
NLRP3	---	کاندیدیازیس مکرر ولوواژینیت	نقص در تولید $IL_{1B}$
STAR1	---	کاندیدیازیس جلدی - مخاطی مزمن	کاهش تولید $IFN-\gamma, IL_{17}$ و $IL_{22}$
STAT3	---	سرطان اروفاژینال	افزایش $IgE$ سرمی
D0CK8	---	عفونت‌های استافیلوکوکی و کاندیدیایی	کاهش تولید $IFN-\gamma, IL_{17}$ و $IL_{22}$
D0CK8	---	افزایش $IgE$ سرمی	نقص در فعالیت T-Cell ها
D0CK8	---	عفونت‌های استافیلوکوکی و کاندیدیایی	کاهش تولید $IFN-\gamma, IL_{17}$ و $IL_{22}$
IL17RA	---	کاندیدیازیس جلدی - مخاطی مزمن	کاهش عملکرد $IL_{17RA}$
CARD9	---	عفونت کاندیدیایی سیستمیک و مخاطی	کاهش تولید $IL_{17}$

پاتوژن‌های مخمری از طریق سلول‌های میلوئیدی می‌باشد. هم‌چنین این دلیلی و توضیحی بر عدم وجود کاندیدیازیس مهاجم در این افراد می‌باشد. با این وجود در مطالعاتی که بر روی نقش تنوع‌های ژنتیکی معمول موجود در دکتین I (y238x) و CARD<sub>9</sub> (پلی مورفسم S12n) و ارتباط آن‌ها با عفونت‌های کاندیدیایی سیستمیک و استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی و پیامدهای بالینی این عفونت‌ها پرداخته اند هیچ ارتباطی مشاهده نکرده اند و علت آن وجود مسیرهای دیگری است که سیستم ایمنی وجود دارد و به شناسایی  $\beta$  گلوکان موجود در دیواره کاندیدا آلیکنس می‌پردازد (۷۰).

#### جهش‌های STAT<sub>1</sub>

افرادی که دچار CMC هستند دارای یک نقص ایمنی هتروژنوس می‌باشند. در چندین بررسی که بر روی این افراد صورت گرفته مشاهده شده که این افراد کاهش شدیدی در تولید IFN<sub>17</sub>, IL<sub>17</sub> گاما داشتند با سکانس کردن ژن‌های این افراد مشخص شده که جهش‌هایی در دومن STAT<sub>1</sub> the Signal Transducer and Activator of Transcription این افراد وجود دارد و اثبات شده که ابتلا به CMC به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد، کشف جهش در STAT<sub>1</sub> به عنوان عامل مساعدکننده AD-CMC (کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن اتوزومال غالب) autosomal dominant CMC (AD-CMC) از ارزش فوق‌العاده برخوردار است (جدول شماره ۱) (۷۱). به طوری که قبلاً نقص در STAT<sub>1</sub> را تنها به عنوان ریسک فاکتور برای عفونت‌های مایکوباکتریومی و ویروسی در نظر می‌گرفتند (۷۲). جهش و اختلال در STAT<sub>1</sub> باعث مختل شدن انتقال سیگنال در STAT<sub>3</sub> و STAT<sub>4</sub> می‌شود و منجر به نقص‌های پی در پی در انتقال سیگنال رسپتورهای IL<sub>12</sub>, 23 می‌شود. این امر باعث کاهش تولید IFN گاما، IL<sub>17</sub> و IL<sub>22</sub> که به

عنوان سایتوکاین‌های حیاتی در دفاع میزبان علیه عفونت‌های قارچی مخاطی هستند می‌شود (جدول شماره ۱) (۷۳، ۷۴). علاوه بر این‌ها در شمار کمی از بیماران دچار CMC جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده رسپتورهای IL<sub>17F</sub>, A کشف شده است که باعث نقص در انتقال سیگنال IL<sub>17</sub> می‌شود (۷۵). بروز عفونت‌های کاندیدیومی در سال‌های اخیر به طور چشمگیری افزایش یافته است که این افزایش به علت افزایش استفاده از داروها و درمان‌هایی است که در افراد دچار سرطان و بیماری‌های اتوایمون به کار می‌برند از جمله آن‌ها می‌توان به شیمی درمانی‌ها و استفاده از داروهای ایمنوساپرس و بستری شدن طولانی مدت در بخش ICU اشاره کرد. مرگ و میر ناشی از کاندیدیومی در این افراد بین ۴۰-۳۰ درصد می‌باشد (۷۶، ۷۷). در جدول شماره ۱ تغییرات ژنتیکی معمول و ارتباط آن با عفونت‌های قارچی مطرح شده است. مطالعات ژنتیکی که صورت گرفته باعث شناسایی سایتوکاین‌های شده که در دفاع میزبان علیه عفونت قارچی حیاتی هستند برای مثال IFN گاما، IL<sub>17</sub> و IL<sub>22</sub> در عفونت‌های مخاطی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار هستند و IFN گاما و IL<sub>12</sub> در عفونت‌های سیستمیک اهمیت دارند و این خود می‌تواند به عنوان یک پیشنهاد برای درمان عفونت‌های کاندیدیایی از طریق اجزای ایمونوتراپی در شکل سایتوکاین‌های ترکیبی (recombinant) باشد (۷۸). امروزه فقط ۱۵-۱۰ درصد از این استعدادها ژنتیکی برای ابتلا به عفونت‌های قارچی شناسایی شده است و اکثر آن‌ها به صورت پنهان باقی مانده است پس نیاز به یک ارزیابی جزئی‌تر و بیشتر در تغییرات ژنتیکی از طریق سکانس عمیق ژن‌ها می‌باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در سال‌های اخیر مطالعات فراوانی صورت گرفته که باعث افزایش دانش در زمینه دخالت فاکتورهای ژنتیکی (مانند پلی مورفسم در ژن‌های PRR ها یا جهش در مسیر فعال شدن آن‌ها مانند جهش‌های CARD<sub>9</sub>، جهش‌های

هم‌چنین مکانیسم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی که از میزبان با ایمنی سالم در برابر عفونت‌های قارچی محافظت می‌کند نیز به طور مختصر شرح داده شد و نیز مکانیسم ایجاد بیماری و ژن‌های دخیل در ایجاد استعداد ابتلا به عفونت بیان شدند. در واقع این یافته‌ها می‌تواند برای ایمونوتراپی به شکل سایتوکاین‌های ترکیبی و برای درمان عفونت‌های کاندیدیایی استفاده شود. به علاوه با شناخت این فاکتورهای ژنتیکی می‌توان بیماران در معرض خطر را به موقع شناسایی و آن‌ها را تحت درمان مناسب قرار داد که باعث کاهش عوارض ابتلا به این عفونت‌های مهاجمی شود. مطالعات آینده باید مطالعات اخیر را که شروع شده است ادامه دهد تا الگوی ژنتیکی که فرد را مستعد کاندیدمی می‌کند به طور واضح روشن سازد.

( STAT1 در استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی مخصوصاً آسپرژیلوزیس مهاجم و کاندیدیازیس جلدی - مخاطی مزمن شده است.

در واقعه Singl enucleotide gene polymorphisms (SNP)ها که درون ژن‌های PRRها رخ می‌دهد بر روی واکنش‌های سیستم ایمنی اثر می‌گذارد و باعث بروز عفونت‌های میکروبی می‌شود و پی بردن به علل ژنتیکی نقص‌های ایمنی در سیستم ایمنی اولیه که باعث ایجاد استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی می‌شود می‌تواند به عنوان هدف‌های ژن درمانی مورد استفاده قرار گیرد. در این مقاله مروری بر روی پیشرفت‌های اخیر در زمینه افزایش اطلاعات درباره نقش تنوع‌های ژنتیکی در مسیرهای ایمنی (هر دو تنوع‌های ژنتیکی معمول و نادر) که باعث استعداد ابتلا به هر یک از عفونت‌های کاندیدیایی سیستمیک یا مخاطی می‌شود انجام شد.

## References

- Odds FC. *Candida and Candidosis*. 2 ed. London: Bailliere Tindall; 1988.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. [Review]. 2007; Jun 9;369(9577): 1961-1971.
- Fesharaki SH, Haghani I, Mousavi B, Kargar ML, Boroumand M, Anvari MS, et al. Endocarditis due to a co-infection of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* in a drug abuser. *J Med Microbiol*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013; Nov; 62(Pt 11): 1763-1967.
- Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1991; Oct 31;325(18): 1274-1277.
- Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [Comparative Study]. 2007; Jun; 26(6): 377-384.
- Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, Pintado V, Cobo J, Fresco G, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 2012; Jul; 65(1): 64-70.
- Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007; May 3; 447(7140): 92-96.

8. Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*. 2001;413(6851):36-37.
9. Jouault T, Ibat-Ombetta S, Takeuchi O, Trinel PA, Sacchetti P, Lefebvre P, et al. *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003; Jul 1; 188(1):165-172.
10. Gazi U, Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*. [Review]. 2009; Jul; 214(7): 554-561.
11. Moyes DL, Runglall M, Murciano C, Shen C, Nayar D, Thavaraj S, et al. A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* in epithelial cells. *Cell Host Microbe*. [Research Support, N.I.H., Extramural research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; Sep 16;8(3): 225-235.
12. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006; Feb 24; 124(4): 783-801.
13. Netea MG, Gow NA, Munro CA, Bates S, Collins C, Ferwerda G, et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006; Jun;116(6): 1642-1650.
14. Wuthrich M, Deepe GS, Jr., Klein B. Adaptive immunity to fungi. *Annu Rev Immunol*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2012; 30:115-148.
15. Braedel S, Radsak M, Einsele H, Latge JP, Michan A, Loeffler J, et al. *Aspergillus fumigatus* antigens activate innate immune cells via toll-like receptors 2 and 4. *Br J Haematol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004; May 125(3): 392-399.
16. Meier A, Kirschning CJ, Nikolaus T, Wagner H, Heesemann J, Ebel F. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 are essential for *Aspergillus*-induced activation of murine macrophages. *Cell Microbiol*. [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Aug;5(8):561-570.
17. Villamon E, Gozalbo D, Roig P, O'Connor JE, Fradelizi D, Gil ML. Toll-like receptor-2 is essential in murine defenses against *Candida albicans* infections. *Microbes Infect*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004; Jan, 6(1):1-7.
18. Netea MG, van de Veerdonk F, Verschueren I, van der Meer JW, Kullberg BJ. Role of TLR1 and TLR6 in the host defense against disseminated candidiasis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008; Jan 52(1): 118-123.
19. Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, Van der Meer JW, van Krieken JH, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL 10-and regulatory T cells. *J Immunol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004; Mar 15; 172(6): 3712-3718.
20. Netea MG, Gow NA, Joosten LA, Verschueren I, van der Meer JW, Kullberg BJ. Variable recognition of *Candida albicans* strains by TLR4 and lectin recognition receptors. *Med Mycol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; Nov 48(7): 897-903.

21. Miyazato A, Nakamura K, Yamamoto N, Mora-Montes HM, Tanaka M, Abe Y, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation of myeloid dendritic cells by Deoxynucleic acids from *Candida albicans*. *Infect Immun*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009; Jul 77(7): 3056-3064.
22. van de Veerdonk FL, Netea MG, Jansen TJ, Jacobs L, Verschueren I, van der Meer JW, et al. Redundant role of TLR9 for anti-*Candida* host defense. *Immunobiology*. 2008; 213(8): 613-620.
23. Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis*. [Review]. 2005; Mar 5(3): 156-164.
24. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2008; Oct 23;359(17):1766-1777.
25. Carvalho A, Cunha C, Carotti A, Aloisi T, Guarrera O, Di Ianni M, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;37(9):1022-1029.
26. Kesh S, Mensah NY, Peterlongo P, Jaffe D, Hsu K, M VDB, et al. TLR1 and TLR6 polymorphisms are associated with susceptibility to invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; Dec;1062:95-103.
27. de Boer MG, Jolink H, Halkes CJ, van der Heiden PL, Kremer D, Falkenburg JH, et al. Influence of polymorphisms in innate immunity genes on susceptibility to invasive aspergillosis after stem cell transplantation. *PLoS One*. 2011;6(4):e18403.
28. Sainz J, Lupianez CB, Segura-Catena J, Vazquez L, Rios R, Oyonarte S, et al. Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invasive pulmonary Aspergillosis infection. *PLoS One*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;7(2):e32273.
29. Van der Graaf CA, Netea MG, Morre SA, Den Heijer M, Verweij PE, Van der Meer JW, et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly/Thr399Ile polymorphisms are a risk factor for *Candida* bloodstream infection. *Eur Cytokine Netw*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006; Mar 17(1): 29-34.
30. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/ Toll/ cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996; Sep 20 86(6):973-983.
31. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Jan 20; 95(2):588-593.
32. Sato K, Yang XL, Yudate T, Chung JS, Wu J, Luby-Phelps K, et al. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem*. 2006 Dec 15; 281(50): 38854-38866.
33. Drummond RA, Brown GD. The role of Dectin-1 in the host defence against fungal

- infections. *Curr Opin Microbiol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Aug; 14(4): 392-399.
34. Lee HM, Yuk JM, Shin DM, Jo EK. Dectin-1 is inducible and plays an essential role for mycobacteria-induced innate immune responses in airway epithelial cells. *J Clin Immunol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009; Nov; 29(6): 795-805.
  35. Drummond RA, Saijo S, Iwakura Y, Brown GD. The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. *Eur J Immunol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011; Feb 41(2):276-81.
  36. McGreal EP, Rosas M, Brown GD, Zamze S, Wong SY, Gordon S, et al. The carbohydrate-recognition domain of Dectin-2 is a C-type lectin with specificity for high mannose. *Glycobiology.* [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006; May 16(5): 422-430.
  37. McGreal EP, Miller JL, Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors. *Curr Opin Immunol.* [Research Support, Non- U.S. Gov't Review]. 2005; Feb; 17(1): 18-24.
  38. Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A, et al. Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; May 28; 32(5):681-691.
  39. Linehan SA, Martinez-Pomares L, da Silva RP, Gordon S. Endogenous ligands of carbohydrate recognition domains of the mannose receptor in murine macrophages, endothelial cells and secretory cells; potential relevance to inflammation and immunity. *Eur J Immunol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001; Jun;31(6):1857-66.
  40. Martinez-Pomares L. The mannose receptor. *J Leukoc Biol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't review]. 2012; Dec;92(6): 1177-86.
  41. Giraldo PC, Babula O, Goncalves AK, Linhares IM, Amaral RL, Ledger WJ, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* [Multicenter Study]. 2007 May;109(5):1123-8.
  42. Manzo C, Torreno-Pina JA, Joosten B, Reinieren-Beeren I, Gualda EJ, Loza-Alvarez P, et al. The neck region of the C-type lectin DC-SIGN regulates its surface spatiotemporal organization and virus-binding capacity on antigen-presenting cells. *J Biol Chem.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Nov 9;287(46):38946-55.
  43. Powlesland AS, Ward EM, Sadhu SK, Guo Y, Taylor ME, Drickamer K. Widely divergent biochemical properties of the complete set of mouse DC-SIGN-related proteins. *J Biol Chem.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jul 21;281(29):20440-20449.
  44. Wells CA, Salvage-Jones JA, Li X, Hitchens K, Butcher S, Murray RZ, et al. The macrophage-inducible C-type lectin, mincle, is an essential component of the innate immune response to *Candida albicans*. *J Immunol.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jun 1;180(11):7404-7413.
  45. Jawhara S, Thuru X, Standaert-Vitse A, Jouault T, Mordon S, Sendid B, et al. Colonization of mice by *Candida albicans* is

- promoted by chemically induced colitis and augments inflammatory responses through galectin-3. *J Infect Dis.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008; Apr 1; 197(7): 972-80.
46. Jouault T, El Abed-El Behi M, Martinez-Esparza M, Breuilh L, Trinel PA, Chamailard M, et al. Specific recognition of *Candida albicans* by macrophages requires galectin-3 to discriminate *Saccharomyces cerevisiae* and needs association with TLR2 for signaling. *J Immunol.* [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006;177(7):4679-4687.
47. Robinson MJ, Osorio F, Rosas M, Freitas RP, Schweighoffer E, Gross O, et al. Dectin-2 is a Syk-coupled pattern recognition receptor crucial for Th17 responses to fungal infection. *J Exp Med.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 ;206(9):2037-2051
48. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *J Exp Med.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003; May 5; 197(9): 1107-1117.
49. Dennehy KM, Ferwerda G, Faro-Trindade I, Pyz E, Willment JA, Taylor PR, et al. Syk kinase is required for collaborative cytokine production induced through Dectin-1 and Toll-like receptors. *Eur J Immunol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008; Feb; 38(2): 500- 506.
50. Ferwerda G, Meyer-Wentrup F, Kullberg BJ, Netea MG, Adema GJ. Dectin-1 synergizes with TLR2 and TLR4 for cytokine production in human primary monocytes and macrophages. *Cell Microbiol.* 2008 Oct; 10(10): 2058-2066.
51. Franchi L, Munoz-Planillo R, Nunez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't/Review]. 2012; Apr; 13(4): 325-32
52. Vonk AG, Netea MG, van Krieken JH, Iwakura Y, van der Meer JW, Kullberg BJ. Endogenous interleukin (IL)-1 alpha and IL-1 beta are crucial for host defense against disseminated candidiasis. *J Infect Dis.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 May 15;193(10):1419-1426.
53. Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschlager N, Endres S, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009; May 21 459(7245):433-436.
54. Tomalka J, Ganesan S, Azodi E, Patel K, Majmudar P, Hall BA, et al. A novel role for the NLRC4 inflammasome in mucosal defenses against the fungal pathogen *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011; Dec 7(12): e 1002379.
55. Hise AG, Tomalka J, Ganesan S, Patel K, Hall BA, Brown GD, et al. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans*. *Cell Host Microbe.* [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009; May 8; 5(5): 487-497.
56. Lev-Sagie A1, Prus D, Linhares IM, Lavy Y, Ledger WJ, Witkin SS.. Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with

- vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):303.e1-6
57. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., Boyle J, Curnutte J, Gallin JJ, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000; May 79(3):155-169.
  58. Lehrer RI, Cline MJ. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to *Candida* infection. *J Clin Invest.* 1969 Aug; 48(8): 1478-88.
  59. Milner JD1, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature.* 2008;452(7188):773-776
  60. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;124(6): 1289-302 e4.
  61. Ma CS1, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med.* 2008 .205(7):1551-1557.
  62. Nahum A, Dadi H, Bates A, Roifman CM. The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to cytomegalovirus, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):528-531.
  63. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *The Journal of experimental medicine.* [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; Feb 15 207(2): 299-308.
  64. Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spruiel AB, Venselaar H, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Oct 29;361(18):1760-1767.
  65. Cunha C1, Di Ianni M, Bozza S, Giovannini G, Zagarella S, Zelante T, et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor-dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood.* 2010;116(24):5394-5402.
  66. Plantinga TS1, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Spruiel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DEC TIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(5):724-732
  67. Granell M, Urbano-Ispizua A, Suarez B, Rovira M, Fernandez-Aviles F, Martinez C, et al. Mannan-binding lectin pathway deficiencies and invasive fungal infections following allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Oct;34(10):1435-1441.



68. LeibundGut-Landmann S1, Gross O, Robinson MJ, Osorio F, Slack EC, Tsoni SV, et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. *Nat Immunol.* 2007;8(6):630-638.
69. Huppler AR, Bishu S, Gaffen L. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14:217.
70. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schaffer AA, Woellner C. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009; 361(18):1727-1735.
71. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365 : 54 – 61.
72. Chapgier, A, Wynn E, Jouanguy O. Human complete Stat-1 deficiency is associated with defective type I and II IFN responses in vitro but immunity to some low virulence viruses in vivo. *J. Immunol.* 2006; 176:5078-5083.
73. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med* 2009; 206: 299 – 311.
74. Puel A, Dffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010; 207:291-297.
75. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011; 332 : 65 – 68.
76. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e759-e763.
77. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39 : 309 – 317.
78. Vonk AG, Netea MG, van Krieken JH, et al. Treatment of intraabdominal abscesses caused by *Candida albicans* with antifungal agents and recombinant murine granulocyte colony-stimulating factor. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 : 3688 – 3693.