REVIEW ARTICLE

Current Classification of Dermatophytes and Their Pathogenic Factors

Fatemeh Zahra Ranjbar Golafshani[1,2],
Saeid Mahdavi Omran[2,3],
Mojtaba Taghizadeh Armaki[2,4],
Tahereh Shokohi[5,6],
Firoozeh Kermani[2,4]

[1] MSc in Medical Mycology, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[2] Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[3] Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[4] Associate professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[5] Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 13, 2024; Accepted August 27, 2024)

Abstract

The nomenclature of fungi has undergone significant changes in the last decade. Renaming of fungi has always occurred and will continue, largely due to the influence of molecular methods in taxonomy, diagnosis, and epidemiology. Recently, advancements in molecular techniques and genetic analysis have have led to changes in the classification of dermatophytes that could potentially affect the clinical diagnosis and management of the disease. Fungal culture is still considered the "gold standard" for the diagnosing dermatophytosis; however, modern molecular assays have overcome the major drawbacks of culture and can be used in conjunction with it. Dermatophytes are one of the oldest groups of microorganisms known to cause disease in humans and animals. The ability of dermatophytes to secrete keratinolytic enzymes *in vitro* has led to the study of secretory proteases. Studies on the quantity and function of keratinolytic proteases produced by dermatophytes are increasing, and the enzymatic properties of these compounds have been investigated. Because of the importance of this group of fungi in public health, this review focuses on the new classification of dermatophytes, including the renaming of important medical species, as well as the pathogenic factors associated with them.

The search strategy used was a narrative review, using national and international sources such as PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, and the country's periodicals database to collect information.

In the proposed new classification, *Arthroderma* includes 21 species, *Trichophyton* 16, *Nanzia* 9, *Microsporum* 3, *Paraphyton* 3, *Epidermophyton* and *Lophophyton* one each. However, more detailed studies are needed to determine the boundaries of these species. Based on previous studies, it can be concluded that the current classification of common anthropophilic dermatophytes is fairly stable and is unlikely to change drastically in the future. While the study of geophilic dermatophytes has been inadequate compared to many zoophilic species, further taxonomic innovation in these groups is expected. In addition, research into the pathogenic mechanisms of dermatophytes has shown that endopeptidases and exopeptidases play an important role in the pathogenesis of dermatophytes by degrading keratin and converting it into free peptides and smaller amino acids. The most important endopeptidases are from the fungilysin family (M36) and two genes encoding *MEP1* and *MEP*5, while the most important extracellular aminopeptidases are the leucine aminopeptidases Lap1 and Lap2 (M28A family) and the dipeptidyl peptidases DppIV and DppV, which are considered to be dermatophyte exopeptidases. The results of previous studies suggest that by identifying these major proteases, it is possible to isolate and identify dermatophyte species.

Based on the results of this study, many factors related to the classification and pathogenesis of dermatophytes remain inadequately expressed in existing research. However, the factors discussed in this study serve as a guide for the identification of relevant factors.

Keywords: dermatophytes, dermatophytosis, classification, exopeptidases, endopeptidases

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (237): 213-229 (Persian).

Corresponding Author: Firoozeh Kermani - Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: Kermani.f94@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۷ مهر سال ۱۴۰۳ (۲۲۹-۲۱۳)

جدیدترین طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها و بررسی فاکتورهای بیماری‌زایی آن‌ها

فاطمه زهرا رنجبرگل افشانی[۱و۲]
سعید مهدوی عمران[۲و۳]
مجتبی تقی زاده ارمکی[۲و۴]
طاهره شکوهی[۵و۶]
فیروزه کرمانی[۲و۴]

چکیده

نام‌گذاری قارچ‌ها بیش از یک دهه است که دستخوش تغییرات گسترده‌ای شده است. تغییر نام قارچ‌ها همیشه وجود داشته و خواهد داشت و این تا حد زیادی می‌تواند به نقش فناوری‌های مبتنی بر روش‌های مولکولی در طبقه‌بندی، تشخیص و اپیدمیولوژی نسبت داده شود. اخیرا با گسترش روش‌های مولکولی و تجزیه و تحلیل ژنتیکی در طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها تغییراتی حاصل شد که می‌تواند به‌طور بالقوه بر تشخیص بالینی و مدیریت بیماری تأثیر بگذارد. کشت قارچ هنوز به‌عنوان "استاندارد طلایی" برای تشخیص درماتوفیتوزیس در نظر گرفته می‌شود، بااین‌حال سنجش‌های مولکولی مدرن بر معایب اصلی کشت غلبه کرده‌اند و امکان استفاده همراه با کشت را فراهم می‌کنند. درماتوفیت‌ها متعلق به قدیمی‌ترین گروه میکروارگانیسم‌ها هستند که به‌عنوان عوامل بیماری‌های انسانی و حیوانی شناخته‌شده‌اند. توانایی درماتوفیت‌ها در ترشح آنزیم‌های کراتینولایتیک در شرایط آزمایشگاهی منجر به تحقیقات روی پروتئازهای ترشحی گردید. مطالعات در مورد میزان و عملکرد پروتئازهای کراتینولایتیک تولید شونده توسط درماتوفیت‌ها در حال افزایش بوده و خواص آنزیماتیک ترکیبات موجود در این ارگانیسم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. لذا با توجه به اهمیت این دسته از قارچ‌ها در بهداشت جامعه، در این بازنگری، طبقه‌بندی جدید درماتوفیت‌ها از جمله تغییر نام گونه‌های مهم پزشکی و هم‌چنین فاکتورهای بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است.

استراتژی جستجو به‌صورت مروری روایتی بوده و جهت جمع‌آوری اطلاعات، منابع داخلی و بین‌المللی ازجمله PubMed، Web of Science، Google Scholar، Scopus و بانک اطلاعات نشریات کشور مورداستفاده قرار گرفتند.

در طبقه‌بندی جدید پیشنهادی، *آرترودرما* شامل ۲۱ گونه، *ترایکوفایتون* ۱۶ گونه، *نانزیا* ۹ گونه، *میکروسپوروم* ۳ گونه، *پارافیتون* ۳ گونه، *اپیدرموفایتون* و *لوفوفیتون* هرکدام یک‌گونه بوده است، اما همچنان مطالعات دقیق‌تری برای تعیین مرز گونه‌ها موردنیاز است. از بررسی مطالعات گذشته این‌طور می‌توان استنباط نمود که طبقه‌بندی درماتوفیت‌های معمول انسان‌دوست که امروزه به رسمیت شناخته شده است، تا حدودی تثبیت شده و به احتمال زیاد درآینده نزدیک دستخوش تغییرات شدید نمی‌شود. در حالی که درماتوفیت‌های خاک‌دوست در مقایسه با تعداد زیادی از گونه‌های حیوان دوست به‌اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته و در این گروه‌ها می‌توان تعداد بیش‌تری از نوآوری‌های تاکسونومیک را انتظار داشت. هم‌چنین مطالعه مکانیسم‌های بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها نشان داد که اندوپپتیدازها و اگزوپپتیدازها با تجزیه کراتین و تبدیل آن به پپتیدهای آزاد و در نهایت به اسید آمینه‌های کوچک‌تر نقش مهمی در پاتوژنز درماتوفیت‌ها بازی می‌کنند. از مهم‌ترین اندوپپتیدازها می‌توان خانواده فونگالیزین‌ها (M36) و دو ژن کدکننده *MEP1* و *MEP5* را نام برد و از مهم‌ترین آمینوپپتیدازهای خارج سلولی نیز باید به لوسین آمینوپپتیدازهای Lap1 و Lap2 (خانواده M28A) و دی پپتیدیل پپتیدازهای DppIV و DppV که جزء اگزوپپتیدازهای درماتوفیت‌ها محسوب می‌شوند، اشاره کرد. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد که با شناسایی پروتئازهای اصلی که در یک گونه شاخص است می‌توان به جداسازی و شناسایی گونه‌های درماتوفیتی پرداخت.

براساس یافته‌های این مطالعه، عوامل گسترده‌ای به رده‌بندی و بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها مرتبط بوده و مطالعات موجود در بیان آن‌ها به‌اندازه کافی نیست؛ اما می‌توان از عواملی که در این مطالعه به آن‌ها پرداخته شد به‌عنوان راهنمایی در جهت شناخت عوامل مرتبط کمک گرفت.

واژه های کلیدی: درماتوفیت، درماتوفیتوزیس، رده بندی، اگزوپپتیداز، اندوپپتیداز

مولف مسئول: فیروزه کرمانی– بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری، پژوهشکده بهداشت E-mail: Kermani.f94@gmail.com
۱. کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳. استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. دانشیار، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۵. مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۱۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۱/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۶/۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

مقدمه

نام‌گـذاری قارچ‌هـا بـیش از یـک دهـه اسـت کـه دستخوش تغییـرات گسـترده‌ای شـده اسـت. تغییـر نـام قارچ‌ها همیشه وجود داشته و خواهد داشت و این تا حد زیادی می‌تواند به نقش فناوری‌های مبتنی بـر روش‌هـای مولکولی در طبقه‌بندی، تشخیص و اپیدمیولوژی نسـبت داده شـود(۱). مطالعـات مولکـولی روشـی را کـه در آن گونه‌های قارچی تعریـف و شناسـایی مـی‌شـوند، بهبـود بخشیده و امکان اصلاح روابط فیلوژنتیکی بین‌گونه‌ای و درون‌گونـه‌ای، تصـحیح خطاهـای طبقه‌بنـدی ناشـی از طبقه‌بندی فنوتایپی و روش‌های شناسـایی مـورد اسـتفاده درگذشته را فراهم می‌کند. بـه همـین دلیـل، نام‌گـذاری گذشته گونه‌های قارچی که دو نام معتبـر بـرای حالت‌هـای تلومورف (جنسی) و آنـامورف (غیرجنسـی) داشـتند در سال ۲۰۱۳ کنار گذاشته شد(۲)؛ بنابراین برخی از نام‌های رایج حفظ شدند، درحالی‌که در موارد دیگر با نامی کـه کم‌تر استفاده می‌شد، جایگزین شـدند. تغییـرات در نـام گونـه‌های قـارچی سـریع‌تر از دهـه‌های گذشـته رخ‌داده است و این منجر به بحث‌های داغ و چالش‌هـای زیـادی در مـورد مزایـا و معایـب ناشـی از چنـین تغییراتـی شـده است(۴،۳). بـا توجـه بـه اهمیـت بـالینی درماتوفیـت‌هـا و هم‌چنین رشد روزافزون بیماری‌هـای قـارچی جلـدی در سال‌های اخیر(۶،۵)، مطالعه حاضر به بررسـی جدیـدترین یافته‌ها در مورد طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها ازجمله تغییر نام گونه‌های مهـم پزشـکی و همچنـین مطالعـه فاکتورهـای مهم در بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها پرداخته است.

بحث

در این مطالعه استراتژی جستجو به صورت مـروری روایتی از ترکیب مطالب مرتبط با جدیدترین طبقه‌بندی و فاکتورهای پاتوژنز درماتوفیت‌ها بوده و جهت جمع‌آوری اطلاعات، منابع داخلـی و بین‌المللـی ازجملـه PubMed، Web of Science، Google Scholar، Scopus و بانک اطلاعات نشـریات کشـور مـورد اسـتفاده قـرار گرفتنـد. تمامی اطلاعات گردآوری شده، استخراج و مورد تجزیـه و تحلیل گردید و موارد مرتبط مورد بحث قرار گرفتند.

تکامل طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها

درماتوفیـت‌هـا متعلـق بـه قـدیمی‌ترین گـروه میکروارگانیسم‌ها هستند که به‌عنوان عوامل بیماری‌هـای انسانی و حیوانی شناخته‌شده‌اند. طبقه‌بندی ایـن قارچ‌هـا در سـال ۱۸۴۱ بـا مطالعـات رابـرت ریمـاک و دیویـد گروبی آغاز شـد(۷). بـین سـال‌های ۱۸۴۰ و ۱۸۷۵، پـنج گونه از گونه‌های اصـلی شـناخته شـده امـروزی، شـامل *میکروسـپوروم ادوئینـی*، *اپیـدرموفایتون فلوکـوزوم*، *ترایکوفایتون شـون لا ینـی*، *ترایکوفـایتون تونسـورنس* و *ترایکوفـایتون منتاگروفـایتس* چنـد دهـه قبـل از کشـف محیط کشت آکسنیک توسط پاسـتور نام‌گـذاری شـده بودند(۸). تنها درماتوفیت مـدرن موجـود، *ترایکوفـایتون روبروم* بوده که فرض بر این است که در قرن بیستم ظهور کرده است(۱۰،۹). پس از زمان پاستور، کشت درماتوفیت‌هـا و توصیف گونه‌های جدید بسیار گسترش یافت و گونه‌ها براساس تصاویر بالینی و خصوصـیات مورفولـوژیکی در شرایط آزمایشگاهی تعریف شدند.

۱۶گونه مرتبط با انسان نیـز بـین سـال‌های ۱۸۷۰ تـا ۱۹۲۰ توسط سابورو معرفی شـد(۱۱). در طـول دهـه‌های بعدی، به‌کارگیری استاندارد روش‌شناختی جدید منجـر به ظهور ناگهانی گونه‌های جدید و درنهایت تغییرنام مکـرر با مجموع ۳۵۰ نام در حدود سـال ۱۹۵۰ گردیـد. متعاقبـاً نام‌گذاری آنامورف با پـذیرش گسـترده *اپیـدرموفایتون*، *میکروسپوروم* و *ترایکوفایتون* بـه‌عنوان جـنس‌هـایی کـه همه درماتوفیت‌ها را پوشش می‌دهند، تثبیت شد. کشت و مورفولوژی میکروسکوپی به خوبی در تشخیص جدایه‌های جدید مورد استفاده قرارگرفتند، امـا نگهـداری و تکثیـر جدایه‌ها دشوار بود؛ بنابراین به‌علت مشکلات اسـتاندارد سـازی بـا سـویه‌های مرجـع، گونـه‌های متعـددی معرفـی شدندکه اکنون به‌عنوان متـرادف گونـه‌های توصـیف شـده قبلی در نظر گرفته می‌شوند. در دهه‌های آخر قرن بیسـتم،

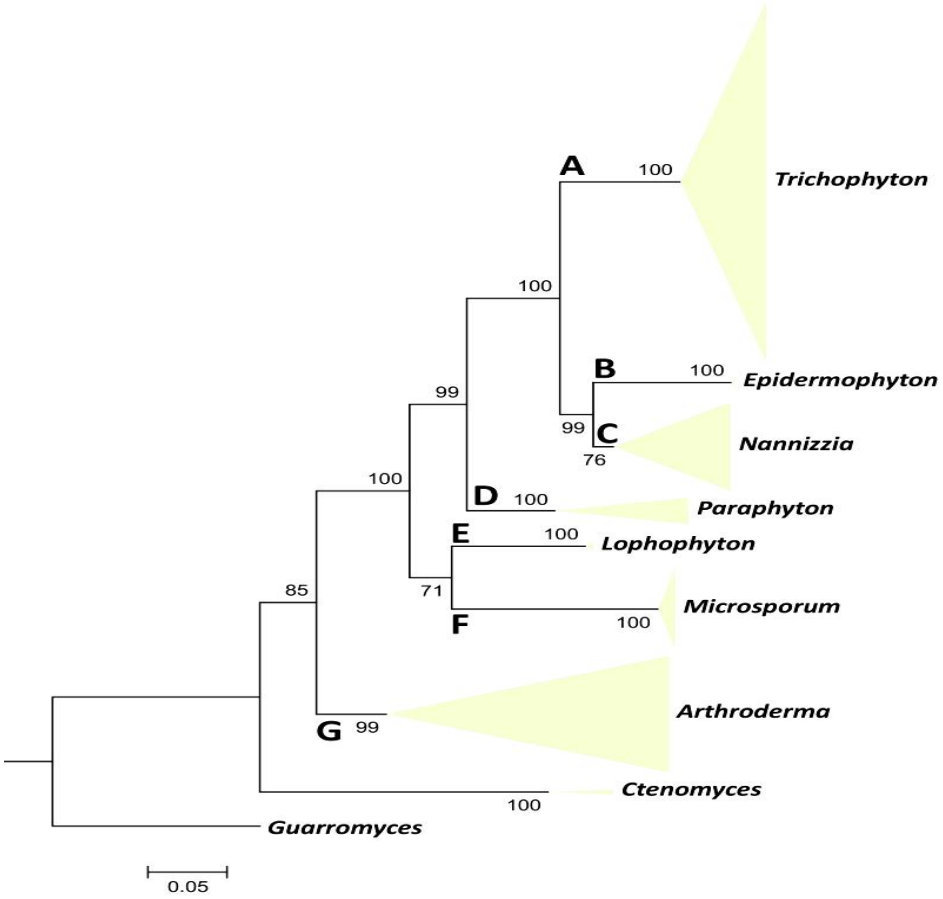
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

آشکار شدکه مورفولوژی محدودیت‌هایی داشته و نمی‌توان ازآن جهت طبقه‌بندی یا شناسایی استفاده کرد(۱۲). پس از پیشنهاد محیط *ترایکوفایتون* آگار با استفاده از توانایی سویه‌ها برای جذب گروهی از ویتامین‌های ضروری، مایع شدن ژلاتین و غیره، در طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها ترکیبی ازمورفولوژی، ویژگی‌های کشت، نمای میکروسکوپی و فیزیولوژی در نظر گرفته می‌شد.

با کشف تلومورف‌های درماتوفیتی توسط Dawson و Gentles(۱۳) و Stockdale(۱۴)، چندین درماتوفیت خاک‌دوست و حیوان‌دوست و هم‌چنین گونه‌های غیربیماری‌زای مرتبط مانند *ترایکوفایتون آجلوئی و ترایکوفایتون ترستر* برای ایجاد حالت‌های جنسی یافت شدند که جنس‌های *آرترودرما و نانزیا* برای آن‌ها در نظر گرفته شد. این یافته‌ها منجر به رونق جدیدی در تعداد نام‌ها شد و معرفی درماتوفیت‌ها با نام‌گذاری دوگانه را بنیان نهاد(۱۴). درنهایت محققان دریافتندکه بسیاری از گونه‌های غیرجنسی شناخته‌شده را می‌توان با استفاده از واکنش جفت‌گیری شناسایی کرد و نشان داده شد که از یک جد مشترک منشأ می‌گیرند.

از دهه ۱۹۸۰، تکنیک‌های مولکولی برای شناسایی سویه‌های قارچی مورد استفاده قرارگرفتندکه بینش‌های ارزشمندی را در مورد طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها ارائه داد. تجزیه وتحلیل فیلوژنتیکی با استفاده از نشانگرهای مولکولی مختلف، بسیاری ازطبقه‌بندی درماتوفیت‌ها را روشن‌کرده است و عمدتاً ناحیه رونویسی داخلی rDNA(ITS) توانست اطلاعات مفیدی را به همراه داشته باشد(۱۵).

پس از مطالعات بیش‌تر در زمینه ژنتیک قارچ ها و همچنین ازآنجایی‌که ناحیه ژنومی ITS rDNA درکل مجموعه سویه‌ها قابل مقایسه و تراز بود، در سال ۲۰۱۷ درخت فیلوژنتیک با استفاده از این ناحیه ژنومی ترسیم و درنهایت ۷ کلاس برای درماتوفیت‌ها تعیین گردید (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: ۷کلاس تعیین‌شده برای طبقه‌بندی درماتوفیت ها بر اساس آخرین اطلاعات حاصل از توالی‌های ITS (۱۶)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

جنس‌های متمایز شامل *آرترودرما*، *میکروسپوروم*، *لوفوفـــایتون*، *نانزیـــا*، *اپیـــدرموفایتون*، *پـــارافیتون* و *ترایکوفایتون* می‌باشند که در این طبقه‌بندی بیش‌تر گونه‌های خاک‌دوست را می‌توان در جنس اجدادی *آرترودرما* یافت، درحالی‌که گونه‌های انسان‌دوست تقریباً به‌طور انحصاری در دو جنس *اپیدرموفایتون* و *ترایکوفایتون* قرار گرفتند. جنس *ترایکوفایتون* پر انشعاب‌ترین جنس در موقعیت درخت فیلوژنتیک است و سویه‌های زیادی را شامل می‌شود. این جنس شامل ۱۹ گونه نزدیک به هم است. در *ترایکوفایتون* شاخه A شامل گونه‌های انسان‌دوست و حیوان‌دوست و چهار سری قابل تشخیص می‌باشد(۱۶). در شاخه A سری(A-1) *ترایکوفایتون منتاگروفایتس* و گونه‌های انسان‌دوست و حیوان‌دوست مرتبط ازجمله برخی از شاخه‌های کلونال کـــاملاً انسان‌دوســـت، *ترایکوفـــایتون اینتردیجیتـــال* و *ترایکوفایتون تونسورنس* به‌عنوان رایج‌ترین گونه‌ها قرار گرفتند. در سری(A-2) *ترایکوفایتون بن‌هامی*، *ترایکوفایتون شون‌لاینی* و *ترایکوفایتون وروکوزوم* قرار گرفتند. در سری(A-3) تنها گونه‌های حیوان‌دوست *ترایکوفایتون بلوسوم* و در سری(A-4) *ترایکوفایتون روبروم* که در آن هیچ گونه‌ی قابل تشخیصی وجود نداشت(۱۶).

شاخه(B) شامل یک گونه منفرد به نام *اپیدرموفایتون فلوکوزوم* بوده و شاخه(C) نیز حاوی گونه‌های حیوان دوست و خاک‌دوستی بوده که *میکروسپوروم جیپسئوم* از رایج‌ترین آن‌ها محسوب گردید. شاخه‌های(D) و(E) نیزشـــامل دو گـــروه از گونـــه‌های هتروتالیـــک بـــا ماکروکونیـــدی بـــوده اســـت. *میکروســـپوروم کنـــیس* در شاخه(F) به چشم می‌خورد و بیش‌ترین تنوع نیز در شـاخه(G) دیـده شـده اسـت، به‌طوری‌که فقـط شـامل گونه‌های خاک‌دوست بوده که بسیاری از آن‌ها در حال حاضر به‌دلیل جفت‌گیری هتروتالیک تحت نام تلومورف *آرترودرما* شناخته می‌شوند.آنامورف‌ها با ماکروکنیدی‌های بـــزرگ، چنـــد ســـلولی، ضـــخیم و دیـــواره خشـــن و میکروکنیدی‌های فراوان مشخص می‌شوند(۱۶).

هرگاه گونه‌های نزدیک به هم به‌درستی تشخیص داده نشوند ممکن است بـه عنـوان مجتمع‌هـای گونـه‌ای "سری گونه‌ای" در نظر گرفته شوند که احتمالاً به دلیل تعداد زیـادی از SNP (Single nucleotide polymorphism) می باشد. برای تعیین دقیق گونـه‌ها، عـلاوه بـر مطالعـات مولکـــولی بایســـتی داده‌هـــا در میزبان‌هـــای طبیعـــی، بیماری‌زایی در میزبان‌های مختلف، رشـد و اسـپورزایی، تولید متابولیت و رفتار جفت‌گیری مـورد بررسـی قـرار گیرد(۱۶).

یـک مشـکل طبقه‌بنـدی کـه اغلـب در قارچ‌هـای محیطـی بـا آن مواجـه می‌شـویم، تنـوع فیلـوژنتیکی غیرمنتظره گروه‌هایی است که قبلاً به نظر می‌رسید ازنظر فنوتیپی تک‌شکل هستند. گونه‌هایی با ظاهر میکروسـکوپی مشابه که حتی گاهی ثابت می‌شود بـه راسـته‌های کـاملاً متفاوتی تعلق دارند. درماتوفیت‌ها به‌طور پیوسته به یـک دودمـان منفـرد، یعنـی خـانواده *آرترودرماتاسـه* تعلـق دارند(۱۷). این فیلوژنی مشترک با ویژگی کراتینوفیلیـک، یک خاصیت نادر در قلمرو قارچی است و تکامل درون خانواده، انسجام قوی‌تری را نشان می‌دهد(۱۸).

دومین مشـکل طبقه‌بنـدی فعلـی، مفهـوم گونـه‌های مولکولی است. تقریباً در بخش‌های مختلف قلمرو قارچی به نظر می‌رسد تعـداد گونـه‌های حاصـل از بررسـی‌های مولکولی بسیار بیش‌تر ازآنچه قبلاً با روش‌هـای مرسـوم تشخیص داده‌شده است، می‌باشـد(۱۹،۲۰). در طـول ۱۵۰ سال مطالعات قارچ‌شناسی پزشـکی کـه عمـدتاً بـر روی سفیدپوستان در اروپا متمرکزشده است، تنوع گسترده‌ای از بیماری‌های قسمت‌های مختلف بدن و تعداد زیادی از فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌ها در نشریات متعـدد مـورد بررسـی قرار گرفته است و حدود ۱۰ گونه به‌عنوان درماتوفیت‌هـای انسان‌دوست رایج در قاره‌های اوراسـیا و آمریکـای شـمالی طبقه‌بندی شد. بااین‌حال در اطلس قارچ‌های بالینی، ۱۰۳ نام پایه، با ۲۴۲ نام مترادف در مجمـوع جهـت توصـیف ایـن ۱۰ گونـه از مطالعـات اسـتخراج شـده اسـت و در نهایت شـاید بتـوان نتیجـه گرفـت کـه درماتوفیـت‌هـای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

انسان‌دوست و شاید هم حیوان‌دوست بیش ازحد طبقه‌بندی شده‌اند(۱۹،۲۰). طبقه‌بندی درماتوفیت‌های معمول انسان‌دوست که امروزه به رسمیت شناخته شده است، تا حدودی تثبیت شده و به احتمال زیاد درآینده نزدیک دستخوش تغییرات شدید نمی‌شود. ممکن است گونه‌های کمیاب مانند *ترایکوفایتون اریوترفون*، *میکروسپوروم آنگماتیکوم* و گونه‌هایی از مناطق دورافتاده جغرافیایی مانند *ترایکوفایتون کانسنتریکوم*، در حیطه گونه‌های انسان‌دوست اضافه گردند، درحالی‌که درماتوفیت‌های خاک‌دوست در مقایسه با تعداد زیادی از گونه‌های حیوان دوست به‌اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته و در این گروه‌ها می‌توان تعداد بیش‌تری از نوآوری‌های تاکسونومیک را انتظار داشت.

براساس مورفولوژی ماکروکونیدی‌ها جنس‌های اصلی فعلی شامل سه جنس *اپیدرموفایتون*، *میکروسپوروم* و *ترایکوفایتون* می باشد. این تنها تا حدی با فیلوژنی مطابقت دارد که گونه‌هایی که معیارهای مورفولوژیکی *ترایکوفایتون* را برآورده می‌کنند در شاخه‌های انسان‌دوست مشتق شده و در شاخه‌های اجدادی گونه‌های غالب خاک‌دوست قرار داده می‌شوند(۲۱). از دیدگاه اکولوژیکی و کلینیکی، تفاوت بین این دو گروه بسیار زیاد است، زیرا گونه‌های انسان‌دوست به‌عنوان پاتوژن‌های واقعی در نظر گرفته می‌شوند و دارای مزیت تکاملی انتقال بین میزبان‌های انسانی هستند، درحالی‌که تعداد زیادی از گونه‌های خاک‌دوست فرصت‌طلب هستند و از یک زیستگاه طبیعی در منطقه به دست می‌آیند. در سری *ترایکوفایتون منتاگروفایتس*، سری (A-1)، *ترایکوفایتون اکوئینوم* هنوز نمی‌تواند از *ترایکوفایتون تونسورنس* متمایز شود، زیرا زوج‌های گونه به ترتیب به‌عنوان حیوان‌دوست و انسان‌دوست شناخته می‌شوند و اعتقاد بر این است که عفونت انسان توسط گونه‌های حیوان‌دوست نسبت به زمانی که هیچ تغییر میزبانی وجود ندارد، التهابی‌تر است. این سؤالات در بررسی اجمالی حاضر به دلیل کمبود داده‌های بالینی سویه‌های مورد بررسی قابل‌حل نیستند(۱۶). در سری (A-2) *ترایکوفایتون بن هامی*، *ترایکوفایتون کانسنتریکوم*، *ترایکوفایتون اریناسئی* و *ترایکوفایتون وروکوزوم* می‌توانند با داده‌های چند لوکوس جدا شوند. *ترایکوفایتون کوئینکیانوم* بسیار نزدیک به *ترایکوفایتون شونلاینی* است(۱۶). در سری (A4) *ترایکوفایتون روبروم* تنوع ژنتیکی به چشم می‌خورد و این درحالیست که با تفاوت‌های مشاهده شده در فنوتیپ گونه‌ها مطابقت ندارد. در سری(F) نیز تشخیص *میکروسپوروم کنیس*، *میکروسپوروم اودوئینی* و *میکروسپوروم فروجینوم* دشوار است(۱۶). درفنوتایپ *میکروسپوروم دیستورتوم* کاهش تولید اسپور و سازگاری با میزبان انسان، مشاهده می‌شود(۲۲). گونه‌های حیوان‌دوست در ارتباط نزدیک با انسان بوده و انتقال به انسان معمولاً از طریق مخازن آن‌ها صورت می‌گیرد(۱۶). مخزن درماتوفیت های خاک‌دوست در خاک اطراف پستانداران خاص زمینی می‌باشد که از بقایای کراتینی آن‌ها تغذیه می‌کنند و ممکن است در پشم و موهای حیوانات حمل شوند(۲۳). ازاین‌رو، تفاوت بین درماتوفیت‌های خاک‌دوست و حیوان‌دوست همیشه واضح نیست و زمانی‌که این گونه‌ها به انسان منتقل شوند، باعث ایجاد حالت‌های حاد و التهابی می‌شوند. در مواردی، انسان آلوده‌شده توسط حیوانات وحشی، مسری باقی می‌ماند، که منجر به شیوع‌های کوچک و خود محدود شونده می‌شود، و این در حالیست که بیش‌تر عفونت‌ها توسط گونه‌های خاک‌دوست به‌سرعت برطرف می‌شوند(۲۴). برخی از ویژگی‌های درماتوفیت‌ها بر اساس پارامترهای اکولوژیکی و بالینی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: طبقه‌بندی گسترده درماتوفیت‌ها براساس پارامترهای اکولوژیکی و بالینی(۱۶)

پارامترها	خاک‌دوست	حیوان‌دوست	انسان‌دوست
عفونت‌زایی	عفونت زیاد	عفونت متوسط	بدون عفونت
سیر بیماری	سریعاً درمان شونده	درمان شونده، خود محدود شونده	مزمن
انتقال	از طریق محیط	از طریق حیوان و محیط (چرخه دوگانه)	از طریق میزبان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ توسط Baert و همکاران انجام شد، مجدداً سویه‌های درماتوفیتی ذخیره شده در مجموعه BCCM/IHEM براساس ویژگی‌های فیلوژنتیکی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که تجزیه وتحلیل مولتی لوکوس از مجموعه داده‌های به دسته آمده، شاخه‌های جنس *آرترودرما*، *میکروسپوروم*، *لوفوفایتون*، *پارافایتون* و *ترایکوفایتون* را تائید نمود. درحالی‌که رابطه بین *نانزیا* و *اپیدرموفایتون* حل‌نشده باقی ماند. در توپولوژی به‌دست‌آمده، *اپیدرموفایتون* در جنس *نانزیا*، در یک شاخه که پشتیبانی بوت استرپ بالایی را نشان می‌دهد، قرارگرفته است و ۶ شاخه جدا در این مطالعه گزارش گردید(۲۵).

مطالعات گذشته نشان داد که *اپیدرموفایتون* یک جنس کاملاً مشخص است و تنها نماینده آن *اپیدرموفایتون فلوکوزوم* است(۱۶). بااین‌حال با تجزیه و تحلیل نواحی ژنی ITS و بتا توبولین، این‌گونه در شاخه نانزیا قرار گرفت(۲۵). تجزیه‌وتحلیل فیلوژنتیکی که صرفاً بر اساس منطقه ژن ITS انجام شد، *اپیدرموفایتون* را از *نانزیا* به‌عنوان یک شاخه جداگانه متمایز کرده، اما با افزوده شدن اطلاعات ژن بتاتوبولین BT، این طبقه‌بندی مورد تردید قرار گرفته شد. طبقه‌بندی جدید گونه‌های درماتوفیتی با استفاده از تعیین توالی چندگانه در جدول شماره ۲ و توزیع گونه‌های موجود در هر یک از جنس‌های درماتوفیت‌ها براساس طبقه‌بندی جدید در جدول شماره ۳ آورده شده است.

فاکتورهای بیماری‌زا در درماتوفیت‌ها

درماتوفیت‌ها توانایی هجوم به بافت‌های کراتین‌دار (پوست، مو و ناخن) را دارند، اما به دلیل ناتوانی در نفوذ به بافت زنده میزبان دارای ایمنی بدن، معمولاً محدود به لایه کورنیفیک غیرزنده اپیدرم هستند(۲۶). بااین‌حال تهاجم به بافت میزبان می‌تواند پاسخ‌های گسترده‌ای از خفیف تا شدید را ایجاد کند(۲۷).

در مقایسه با دیگر بیماری‌های قارچی که قادرند در افراد با ایمنی تضعیف‌شده ایجاد بیماری کنند، درماتوفیت‌ها در افراد سالم از نظر ایمنی نیز قادر به ایجاد عفونت بوده و عموماً فقط به نواحی کراتینیزه سطحی حمله می‌کنند(۲۸). بااین‌حال اختلالات گردش خون و سوخت‌وساز دربیماری دیابت، چاقی، پسوریازیس، هایپرهیدروزیس، ضعف سیستم ایمنی و هم‌چنین فاکتورهای ژنتیکی، عوامل مستعدکننده جهت ابتلا به درماتوفیتوزیس محسوب می‌شوند(۲۹).

در روند عفونت، درماتوفیت‌ها باید بر مکانیسم‌های دفاعی ذاتی غلبه کرده تا کلونیزاسیون در بافت صورت

جدول شماره ۲: طبقه‌بندی جدید درماتوفیت ها

ترایکوفایتون A: تبارشاخه	تبارشاخه B: *اپیدرموفایتون*	تبارشاخه C: *نانزیا*	تبارشاخه D: *پارافیتون*	تبارشاخه E: *لوفوفیتون*	تبارشاخه F: *میکروسپوروم*	تبارشاخه G: *آرترودرما*
T. tonsurans	*E. floccosum*	*N. aenygmaticum*	*P. cookie*	*L. gallinae*	*M. audouinii*	*A. amazonicum*
T. benhamiae		*N. corniculata*	*P. cookiellum*		*M. canis*	*A. ciferrii*
T. bullosum		*N. duboisii*	*P. mirabile*		*M. ferrugineum*	*A. cuniculi*
T. concentricum		*N. fulva*				*A. curreyi*
T. equinum		*N. gypsea*				*A. eboreum*
T. eriotrephon		*N. incurvata*				*A. flavescens*
T. erinacei		*N. nana*				*A. gertleri*
T. interdigitale		*N. persicolor*				*A. gloriae*
T. mentagrophytes		*N. praecox*				*A. insingulare*
T. quinckeanum						*A. lenticulare*
T. schoenleinii						*A. melis*
T. simii						*A. multifidum*
T. soudanense						*A. onychocola*
T. verrucosum						*A. phaseoliforme*
T. violaceum						*A. quadrifidum*
T. rubrum						*A. redellii*
						A. silverae
						A. thuringiensis
						A. tuberculatum
						A. uncinatum
						A. vespertilii

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

جدول شماره ۳: توزیع گونه‌های موجود در هر یک از جنس‌های درماتوفیت‌ها براساس طبقه‌بندی جدید

درماتوفیت‌ها	گونه های انسان دوست	گونه های حیوان دوست	گونه های خاک دوست
ترایکوفایتون	*T. tonsurans* *T. concentricum* *T. eriotrephon* *T. interdigitale* *T. schoenleinii* *T. soudanense* *T. violaceum* *T. rubrum* *T. granulosum*	*T. bullosum* *T. benhamiae* *T. equinum* *T. erinacei* *T. mentagrophytes* *T. quinckeanum* *T. simii* *T. verrucosum* *T. terrestre*	*T. gypseum*
اپیدرموفایتون	*E. floccosum*		
نانزیا	*N. aenygmaticum* *N. praecox* *N. duboisii*	*N. nana* *N. persicolor*	*N. corniculata* *N. fulva* *N. gypsea* *N. incurvata*
پارافیتون		*P. mirabile*	*P. cookie* *P.cookiellum*
لوفوفیتون		*L. gallinae*	
میکروسپوروم	*M. audouinii* *M. ferrugineum*	*M. canis* *M.distortum*	
آرتروودرما	*A. eboreum* *A. onychocola*	*A. amazonicum* *A. flavescens* *A. redellii* *A. vespertilii*	*A. curreyi* *A. gertleri* *A. gloriae* *A. insingulare* *A. lenticulare* *A. phaseoliforme* *A. quadrifidum* *A. multifidum* *A. melis* *A. silverae* *A. thuringiensis* *A. tuberculatum* *A. uncinatum* *A. ciferrii*

بگیرد؛ بنابراین برای این که عفونت اتفاق بیافتد، درماتوفیت‌ها بسیار هوشمندانه با فاکتورهای بیماری‌زایی که دارند بر سیستم دفاعی غلبه کرده و خودشان را به جایگاه موردنظر می‌رسانند(۳۰). از طرفی دیگر ساختار فیزیکی و شیمیایی پوست، درمعرض قرار گرفتن مداوم نور ماوراءبنفش، دما، فقدان رطوبت، حضور فلور میکروبی، ریزش سلول‌های اپیتلیال استراتوم کورنئوم و فرآیند تجدید آن‌ها توسط کراتینوسیت‌ها منجر به حذف احتمالی قارچ در این لایه از پوست شده و رشد میکروارگانیسم‌های پاتوژن را با مشکل روبرو می‌کند(۳۲،۳۱).

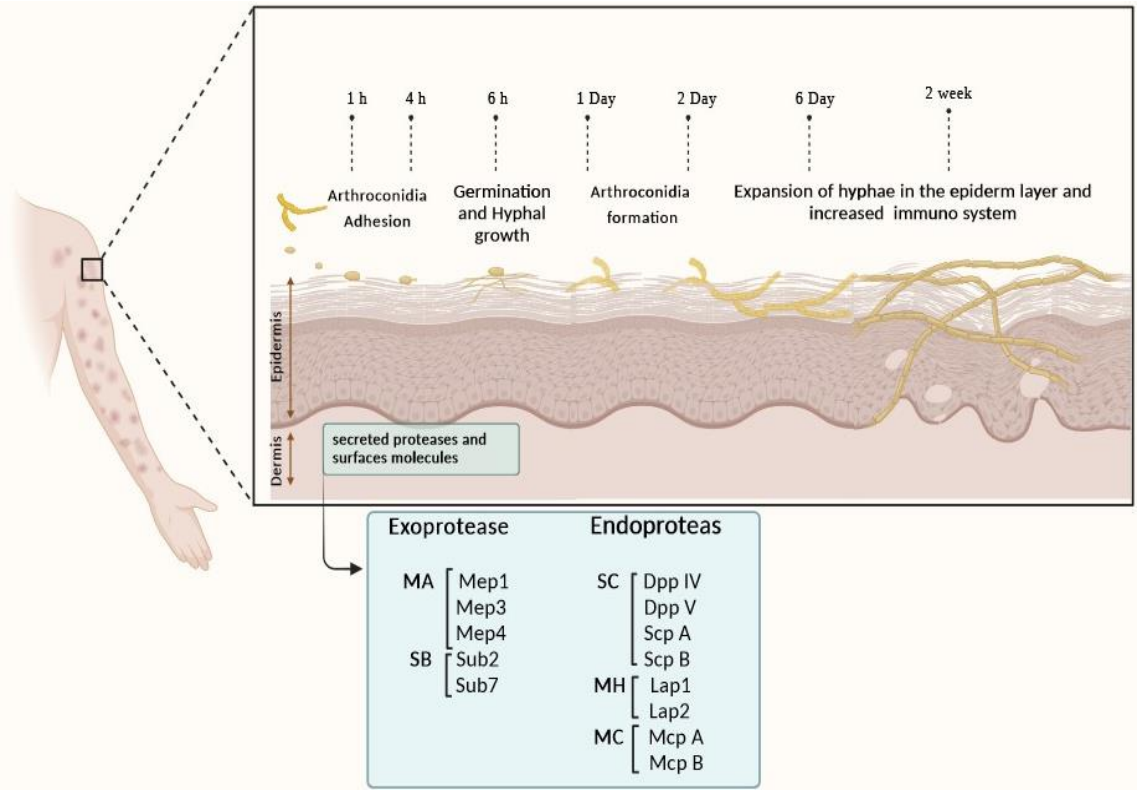
درک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک عفونت، پایه‌ای است برای توسعه و درک بیش‌تر استراتژی‌های درمانی و پیشگیری‌کننده در مواردی که فقط بافت‌های کراتینیزه را مورد حمله قرار می‌دهند. توانایی درماتوفیت‌ها در ترشح آنزیم‌های کراتینولایتیک در *in vitro* منجر به تحقیقات روی پروتئازهای ترشحی گردید(۳۳). مطالعات در مورد میزان و عملکرد پروتئازهای کراتینولایتیک تولید شونده توسط درماتوفیت‌ها در حال افزایش بوده و خواص آنزیماتیک ترکیبات موجود در این ارگانیسم‌ها مورد مطالعه قرارگرفته است(۳۲،۳۱).

هنگامی‌که یک آرتروکنیدی بر روی بافت(کراتین) میزبان قرارمی‌گیرد، چه اتفاقی می‌افتد؟

چسبندگی آرتروکونیدی‌های قارچی به سطح سلول‌های میزبان، اولین مرحله شروع روند بیماری‌زایی در درماتوفیت‌هاست. مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش زمان، تعداد اسپورهای در حال چسبیدن به سلول‌های میزبان نیز افزایش‌یافته و به دنبال چسبندگی، ژرمیناسیون (لوله‌زایی) و تهاجم به داخل سطح خارجی پوست (استراتوم کورنئوم) درجهات مختلف انجام می‌گیرد (تصویر شماره ۲). زمان انجام این مرحله بستگی به نوع درماتوفیت و محل درگیری می‌تواند متفاوت باشد. به‌طوری‌که در مطالعه‌ای که توسط Zurita و Hay انجام گرفت، مشاهده شد بیش‌ترین چسبندگی آرتروکونیدی‌های گونه‌های *ترایکوفایتون* به کراتینوسیت‌ها به مدت ۴-۳ ساعت اتفاق می‌افتد(۳۴). درحالی‌که در مطالعه Aljabre نشان داده شد که چسبندگی توسط آرتروکونیدی‌های *ترایکوفایتون منتاگروفایتس* در بیش‌تر از ۶ ساعت و ژرمیناسیون پس از ۴ ساعت بعد از چسبندگی اتفاق می‌افتد(۳۵).

در بافت ضخیم ناخن نیز چسبندگی آرتروکونیدی‌ها در عرض ۶ ساعت ولی ژرمیناسیون تا ۱۶ ساعت بعد از استقرار به طول می‌انجامد(۳۷،۳۶). توانایی *ترایکوفایتون روبروم* برای چسبندگی به یک سری مولکول‌های کربوهیدراتی که در سطح میکروکونیدی‌های آن وجود دارد، وابسته است(۳۸). *ترایکوفایتون منتاگروفایتس* به یک سری فیبریل‌هایی در طول مراحل چسبندگی متصل می‌گردد که در سطح پوست به‌صورت کشیده و به تعداد کم‌تری وجود دارد، ولی در صورت نفوذ به قسمت‌های عمقی‌تر کوتاه شده و زوائد نازک در سطح آرتروکونیدی دیده می‌شود(۴۰،۳۹). در پیشروی فرآیند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]



تصویر شماره ۲: استقرار آرتروکونیدی بر روی لایه‌های اپیدرم

چسبندگی، هرچه تماس میکروکونیدی‌های قارچی به کراتینوسیت‌ها بیش‌تر شود دیگر نیازی به این میکروفیبریل‌ها احساس نمی‌شود و حذف می‌گردد(۳۹).

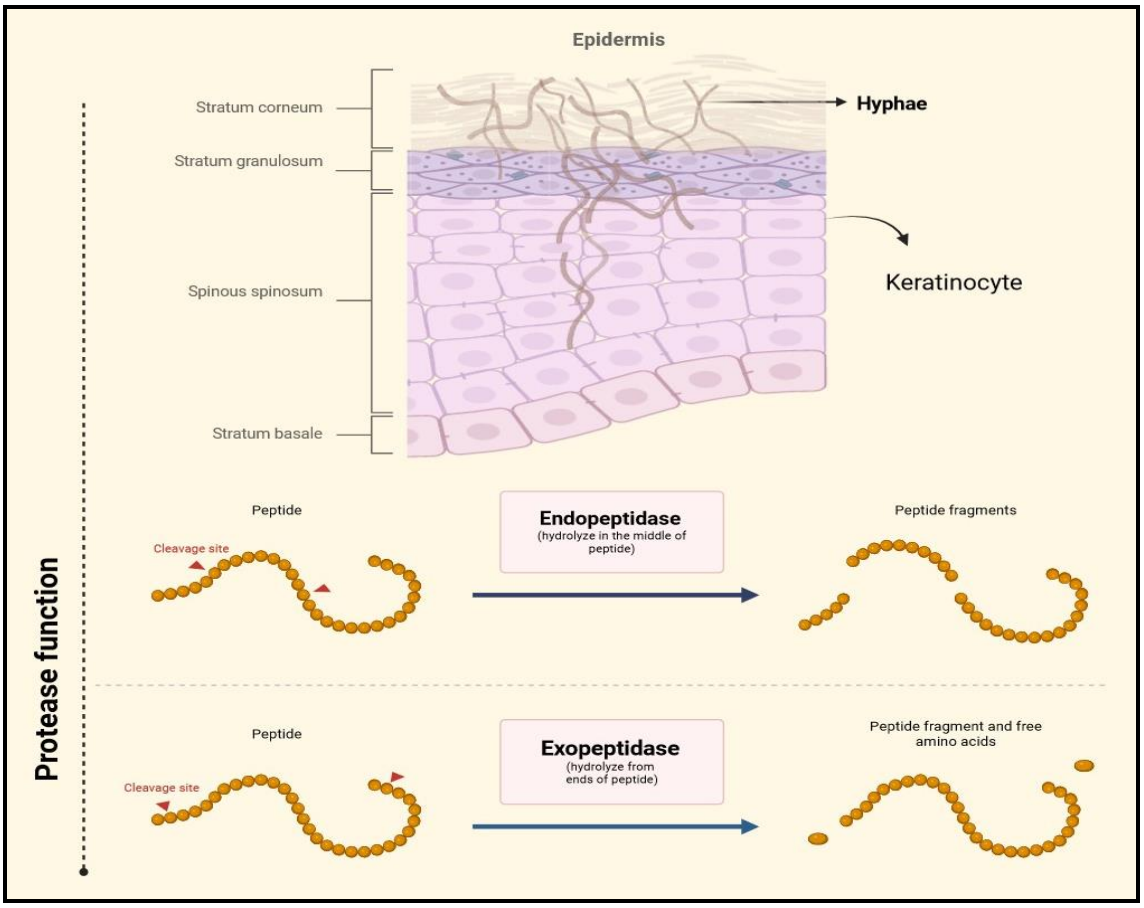
براساس یافته‌های موجود در مورد مکانیسم پاتوژنز *کاندیدا آلبیکنس* و کشف وجود پروتئازهای ترشحی به نام SAPs که نقش اساسی در چسبیدن *کاندیدا* به سطوح اپیتلیال دارند و موجب چسبندگی و تهاجم می‌گردند، دردرماتوفیت‌ها نیز پروتئازهایی وجود دارد که در روند بیماری‌زایی موثر می‌باشد و شامل سوبتیلیزین‌ها(*SUB*s)، متالوپروتئازها(*MP*)، دی پپتیدیل پپتیدازها(*DPP*) می‌باشد(۴۱).

طبقه‌بندی پروتئازهای دخیل در پاتوژنز درماتوفیت‌ها

پروتئازها شامل تمام آنزیم‌هایی هستند که باندهای پپتیدی CO-NH را کاتالیز کرده و منجر به هضم پروتئین‌ها و تبدیل آن‌ها به پپتیدها وآمینو اسیدهای آزاد می‌شود. پروتئازها بر اساس روش و محل فعالیتشان طبقه‌بندی می‌شوند. آسپارتیک، سیستئین، گلوتامیک، متالو، سرین و ترئونین پروتئازها به‌عنوان پروتئازهایی با مکانیسم کاتالایتیک مشخص وجود دارند. دو نوع پروتئاز، اندوپروتئاز (اندوپپتیداز) واگزوپروتئاز (اگزوپپتیداز) وجود دارد که اندوپپتیدازها باندهای پپتیدی را از درون زنجیره پلی پپتید می‌شکافند که منجر به تولید پپتیدهای بزرگ می‌گردد، درحالی‌که اگزوپپتیدازها باندهای پپتیدی را فقط از ناحیه N ترمینال و یا C ترمینال زنجیره پلی پپتید می‌شکافند و به تبدیل می‌کنند(تصویر شماره۳)(۴۲،۴۳).

در اندوپپتیدازها، خانواده فونگالیزین‌ها(M36) دو ژن *MEP1* و*MEP5* مسئول کد کردن پروتئازهای Mep1,Mep3,Mep4 و در خانواده سوبتیلیزین‌ها(S8A) ژن‌های *SUB1-7* مسئول کد کردن پروتئازهای Sub2-Sub7 می‌باشد(۴۷-۴۴).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]



تصویر شماره ۳: نقش آنزیم‌های گروه پروتئاز درماتوفیت ها در زمان تهاجم به لایه‌های مختلف پوست

اندوپروتئازهای ترشحی در درماتوفیت ها

درماتوفیت‌ها نیز مانند برخی دیگر از قارچ‌ها، زمانی که در محیط‌هایی با منبع پروتئینی(کراتین) قرار بگیرند دارای فعالیت پروتئولیتیک می‌باشند(۴۸). بافت‌های کراتینیزه شامل پوست، مو و ناخن علاوه بر کراتین شامل شبکه‌ای از پروتئین‌های نامحلول دیگر ازجمله اینولوکرین، لوریکرین و پروتئین‌های غنی از پرولین‌های کوچک می‌باشد که پوشش سلول را می‌سازند وکراتینازهای قارچی علاوه بر کراتین بر این پروتئین‌ها هم اثر کرده تا بافت کراتینی موردتهاجم قرار بگیرد(۵۱-۴۹).

مطالعات نشان داده است که با استفاده از تفاوت در وزن مولکولی هریک از پروتئازها، می‌توان به شناسایی گونه‌های درماتوفیتی دست یافت(۵۲). با استفاده از روش SDS-PAGE در *میکروسپوروم کنیس* باندهای جداگانه‌ای برای *SUB3* و *MEP3* نشان داده شد که باند ۳۴ کیلو دالتونی مربوط به *SUB3* و باند ۴۸ کیلو دالتونی مربوط به *MEP3* بوده است که تحت عنوان *Ekase* نامیده می‌شود(۵۴،۵۳،۴۴).

درماتوفیت‌ها دارای ژنومی هستند که مجموعه‌ای از پروتئین‌های ترشحی همانند *آسپرژیلوس*‌ها را کد می‌کنند با این تفاوت که *در ترایکوفایتون روبروم* و سایر درماتوفیت‌ها ۵ ژن *MEP* و ۷ ژن *SUB* به‌عنوان اندوپپتیداز عمل می‌کنند، درحالی‌که *در آسپرژیلوس فومیگاتوس* تنها یک ژن *MEP* که فونگولیزین ترشحی را کد می‌کند و دو ژن *ALP1* و *ALP2* مسئول کد کردن سوبتیلیزین می‌باشد؛ بنابراین با این‌که *آسپرژیلوس*‌ها نیز قادر به ایجاد درماتومایکوزیس هستند و می‌توانند کراتین را حذف کنند ولی به اندازه درماتوفیت ها قوی نیستند و تنها در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

شرایط ویژه‌ای می‌توانند فعالیت کراتینازی داشته باشند. تجزیه وتحلیل فیلوژنتیکی توالی‌های ژنومی و پروتئینی متالوپروتئازهای خانواده قارچی، گروهی متشکل از پنج کلاس اصلی می‌باشند که هرکدام شامل یک نوع توالی *MEP* از هرگونه درماتوفیت است(۳۲). Sub7 پروتئاز اصلی ترشح‌شده توسط *ترایکوفایتون تونسورنس* است و در گونه‌های مختلف نیز ترشح می‌شود. در مقابل Sub6 در سوپرناتانت های کشت *ترایکوفایتون سودانس* به همراه سایر Sub ها بوده است(۲۷).

با شناسایی پروتئازهای اصلی که دریک گونه شاخص است می‌توان به جداسازی و شناسایی گونه‌های درماتوفیتی پرداخت. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سوبتیلیزین درماتوفیت‌ها دارای جرم مولکولی حدود ۳۷-۳۰ کیلو دالتون وغیرگلیکولیزه بوده، درحالی‌که فونگولیزین‌ها دارای جرم مولکولی ۴۸-۴۰ کیلو دالتون وگلیکولیزه می‌باشد. نتایج SDS-PAGE نشان می‌دهد که جرم مولکولی Sub6 ۲۰ کیلو دالتون می‌باشد. سوبتیلیزین‌های درماتوفیت از پیش پروتئین‌های با ۱۰۰ اسیدآمینه ساخته شده‌اند که در حین تکامل با فعالیت اتوپروتئولایتیک برداشته می‌شوند(۴۷). پروتئاز ترشحی اصلی در *ترایکوفایتون تونسورنس* Sub7 است ولی این نوع سوبتیلیزین در *ترایکوفایتون سودانس* دیده نشده است و یا در *ترایکوفایتون سودانس* Sub6 به‌عنوان عامل بیماری‌زایی شناخته‌شده است و این در حالی است Lap2 پروتئاز اصلی *ترایکوفایتون بن هامی* در نظر گرفته‌شده است. لذا با توجه به مطالعات انجام‌شده در زمینه شناسایی و بررسی بیان ژن‌های دخیل در بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها، می‌توان چنین استنباط نمود که پروتئازهای اختصاصی هرگونه نیز می‌تواند در تمایز بین گونه‌های درماتوفیتی مؤثر باشد.

اگزوپروتئازهای ترشحی دردرماتوفیت ها

در نتیجه‌ی اثر اندوپروتئازها بر روی بافت کراتین دار، پپتیدها آزادشده و در مرحله بعد اگزوپروتئازها ممکن است بر روی آن‌ها اثر بگذارند. آمینوپپتیدازهای خارج سلولی لوسین آمینوپپتیداز Lap1 و Lap2 (خانواده M28A) و دی پپتیدیل پپتیدازهای DppIV و DppV جزء اگزوپپتیدازهای درماتوفیت‌ها محسوب می‌شوند(۵۵،۴۱). همانند *آسپرژیلوس‌ها*، درماتوفیت‌ها نیز دارای ژن‌های کدکننده اگزوپپتیدازها هستند. *ترایکوفایتون روبروم* دارای دو لوسین آمینوپپتیداز Lap1 و Lap2 و دو دی پپتیدیل پپتیداز Dpp IV و Dpp V است و ساختار ژنومی این ژن‌ها بسیار شبیه به ژن‌های کد کننده ارتولوگ‌های *آسپرژیلوس اوریزه* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* می‌باشد. Lap1 ازنظر ساختاری به زیر خانواده M28E تعلق دارد و Lap2 ازنظر ساختاری به زیر خانواده M28A مانند پروتئاز واکوئلی *ساکارومیسس سرویسیه* و آمینوپپتیداز ترشح‌شده توسط *استرپتومایسس گریزئوس* تعلق دارد. Lap1, Lap2 متالوپروتئازهایی هستند که در pH= ۶/۵-۱۰/۵ فعالیت دارند و اپتیمم فعالیتشان در pH حدود ۷-۵ است(۳۱).

ترایکوفایتون روبروم دارای Dpp IV و DppV بوده و همانند ارتولوگ‌هایی از گونه‌های *آسپرژیلوس*، پروتئازهای سه‌گانه و از اعضای خانواده *S9* هستند(۱۴). هر دو آنزیم گلیکوپروتئین‌هایی با حدود ۹۰ کیلو دالتون به همراه کربوهیدرات‌های حدود ۱۰ کیلو دالتونی مرتبط با N هستند که در pH= ۶/۵-۱۰/۵ فعالیت دارند و اپتیمم فعالیتشان در pH حدود ۹-۷ است و هیچ بازدارنده خاصی برای DppV های قارچی یافت نشده است(۴۳). هم‌چنین مشخص شد که درماتوفیت‌ها قادر به ترشح آنزیم متالوکربوکسی پپتیداز (McpA) از زیر خانواده M14A می‌باشد که هموگ با *کربوکسی پپتیداز* A پانکراس انسانی است(۴۲). در *ترایکوفایتون روبروم* علاوه بر McpA، دو کربوکسی پپتیداز سرینی از خانواده S10، ScpA و ScpB نیز تولید می‌شود که همانند آن در *آسپرژیلوس اوریزه* نیز ترشح می‌گردد. این دو کربوکسی پپتیداز به گلیکوفسفاتیدیل‌اینوزیتول متصل هستند(۵۶). در جدول شماره۴ اندو و اگزوپروتئازهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

درماتوفیت‌ها و در جدول شماره ۵ ژن‌های کدکننده پروتئازها و عملکرد آن‌ها در گونه‌های مختلف درماتوفیت آورده شده است.

جدول شماره ۴: اندو و اگزوپروتئازهای درماتوفیت‌ها (۲۸)

نوع پروتئازها	خانواده یا زیرخانواده پروتئاز	ژن ها	پروتئاز ها
اندوپروتئازها			
MA	M36 (Fungalysins)	*MEP1_MEP5*	Mep1,Mep3,Mep4
SB	S8A (Subtilisins)	*SUB1,SUB2,SUB5 SUB3, SUB4 SUB6, SUB7*	Sub2_Sub7
اگزوپروتئازها			
SC	S9B(Dipeptidyl peptidases) S9C(Dipeotidyl peptidases)	*DPPIV DPPV*	DppIV Dpp V
MH	M28E M28A (Aminopeptidases)	*LAP1 LAP2*	Lap1 Lap2
MC	M14 (Carboxypeptidases)	*MCPA, MCPB*	McpA, McpB
SC	S10 (Carboxypeptidases)	*SCPA, SCPB*	ScpA, ScpB

سازگاری با تغییرات pH

pH پوست و ناخن‌های سالم کمی اسیدی است. با این حال، متابولیسم اسیدآمینه در طی تجزیه کراتین باعث قلیایی شدن آن می‌شود(۶۴). بر این اساس، کراتینازهای آزادشده در مراحل اولیه عفونت، فعالیت بهینه را در pH کمی اسیدی از خود نشان می‌دهند و سایر کراتینازهایی که در مراحل بعدی در طی تجزیه کراتین یافت می‌شوند، حداکثر فعالیت را در مقادیر pH بالاتر دارند، که نشان می‌دهد قارچ‌های بیماری‌زا می‌توانند pH محیطی را احساس کنند و به آن پاسخ دهند(۶۵). این پاسخ تطبیقی متکی بر مسیر انتقال سیگنال *PacC/Pal* است که شامل پروتئین فعال *PacC* به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی سیگنالینگ pH است. *PacC* برای رشد درماتوفیت‌ها در بافت‌های انسانی ضروری است، زیرا اختلال در ژن *PacC* باعث کاهش ترشح پروتئاز کراتینولیتیک و توانایی سویه‌های جهش‌یافته برای حمله به لایه شاخی می‌شود(۶۶).

نام‌گذاری درماتوفیت‌ها یک فرآیند پیچیده و در حال تکامل است. پیشرفت‌های تکنولوژی مولکولی، منجر به تغییرات قابل‌توجهی در طبقه‌بندی این قارچ‌ها شده‌اند و چالش‌های جدیدی به وجود آورده‌اند. یکی از چالش‌های طبقه‌بندی، تنوع ژنتیکی غیرمنتظره در گروه‌هایی است که قبلاً ازنظر فنوتیپی یکسان به نظر می‌رسیدند. طبقه‌بندی فعلی تا حدودی تثبیت‌شده است، اما انتظار می‌رود در آینده شاهد نوآوری‌های بیش‌تری در مورد درماتوفیت‌های خاک‌دوست و حیوان‌دوست باشیم. با توجه به گسترش روزافزون مقاومت دارویی در گونه‌های مختلف، درک صحیح روابط بین درماتوفیت‌ها و نیز مکانیسم‌های بیماری زایی آن‌ها برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی دقیق و توسعه استراتژی‌های پیشگیری‌کننده و گسترش درمان‌های جدید و مؤثرتر، ضروری خواهد بود.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد ۷۲۴۱۳۵۷۱۹ و دارای تأییدیه اخلاق (کد اخلاق: IR.MUBABOL.HRI.REC.1402.296) از دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل تقدیر و تشکر نمایند.

جدول شماره ۵: ژن‌های کد کننده پروتئازها و عملکرد آن‌ها در گونه‌های مختلف درماتوفیت

گونه های درماتوفیت	ژن	عملکرد	رفرنس
T. verrucosum	*Mep3*	Elastinolytic, keratinolytic and collagenolytic activities	(۵۷و۵۸)
T. rubrum	*Sub3, Sub4 Sub6, Sub7*	Keratinolytic activities Main allergen	(۶۱)
T. mentagrophytes	*Dpp-V, Sub3, Sub5 Mep3, Mep4, Mcp-A and Mcp-B Mep4, Mep5*	Protein digestion Invasion	(۶۰،۲۸)
A. benhamiae	*(Sub3, Sub4) (Mep1, Mep3 and Mep4)*	Major classes endoprotease genes	(۶۰)
T. tonsurans	*Carbm14, Sub2, CER, URE, ASP, PBL, and LAC*	Encode enzymes related to virulence	(۶۱)
T. schoenleinii	*Sub4, Sub5*	Keratine-dependent aggravating factor	(۶۲)
E. floccosum	*Sub3 Sub6*	Keratinolytic activities Main allergen	(۶۳)
M. canis	*Sub1, Sub3 Sub1, Sub2 and Sub3*	Adhesion to keratinized structures Invasion of keratin	(۶۰،۲۸)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

References

1. Hawksworth DL, Crous PW, Redhead SA, Reynolds DR, Samson RA, Seifert KA, et al. The Amsterdam declaration on fungal nomenclature. IMA fungus 2011; 2: 105-112. PMID: 22679594.
2. Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal nomenclature: Managing change is the name of the game. Open Forum Infect Dis 2023; 10(1): ofac559. PMID: 36632423.
3. Warnock DW. Name changes for fungi of medical importance, 2012 to 2015. J Clin Microbiol 2017; 55(1): 53-9. PMID: 27307456.
4. Borman AM, Johnson EM. Reply to Kidd et al.,"New names for fungi of medical importance: can we have our cake and eat it too?". J Clin Microbiol 2021; 59(3): e02896-20. PMID: 33268537.
5. Kruithoff C, Gamal A, McCormick TS, Ghannoum MA. Dermatophyte Infections Worldwide: Increase in Incidence and Associated Antifungal Resistance. Life 2024; 14(1): 1. PMID: 38276250.
6. Faeli L, Kermani F, Rezaei-Matehkolaei A, Ilkit M, Valadan R, Hosseini SA, et al. Molecular typing of a collection of Iranian clinical Trichophyton tonsurans isolates based on the non-transcribed spacer region of rDNA and antifungal susceptibility testing of the species. Mycoses 2024; 67(1): e13666. PMID: 37941162.
7. Ajello L. Natural history of the dermatophytes and related fungi. Mycopathol Mycol Appl 1974; 53(1): 93-110. PMID: 4610379.
8. Seeliger HP. The discovery of Achorion schoenleinii. Facts and stories (Johann Lucas Schoenlein and Robert Remak). Mykosen 1985; 28(4): 161-182. PMID: 3889638.
9. Muskatblit E. Observations on Epidermophyton rubrum or Trichophyton purpureum. Mycologia 1933; 25(2): 109-116.
10. Rippon JW. The changing epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. Curr Top Med Mycol 1985; 1: 208-234. PMID: 3916767.
11. Gnat S, Nowakiewicz A, Zięba P. Taxonomy Of Dermatophytes-The Classification Systems May Change But The Identification Problems Remain The Same. Advanc Microbiol 2019; 58(1): 49-58.
12. Weitzman I, Salkin IF, Rosenthal SA. Evaluation of trichophyton agars for identification of Trichophyton soudanense. J Clin Microbiol 1983; 18(1): 203-205. PMID: 6885989.
13. Dawson CO, Gentles JC. The perfect states of Keratinomyces ajelloi Vanbreuseghem, Trichophyton terrestre Durie & Frey and Microsporum nanum Fuentes. Sabouraudia 1961; 1: 49-57. PMID: 13720313.
14. Stockdale P. Nannizzia incurvata gen. nov., sp. nov., A perfect state of Microsporum gypseum (Bodin) Guiart et Grigorakis. Sabouraudia 2009; 1(1): 41-48.
15. Makimura K, Tamura Y, Mochizuki T, Hasegawa A, Tajiri Y, Hanazawa R, et al. Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. J Clin Microbiol 1999; 37(4): 920-924. PMID: 10074502.
16. de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. Mycopathologia 2017; 182(1-2): 5-31. PMID: 27783317.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

17. Dellière S, Jabet A, Abdolrasouli A. Current and emerging issues in dermatophyte infections. PLoS Pathog 2024; 20(6): e1012258. PMID: 38870096.
18. Currah RS. Taxonomy of the Onygenales: Arthroder-mataceae, Gymnoascaceae, Myxotrichaceae and Onygenaceae. Mycotaxon 1985; 24: 1-216.
19. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. Aspergillus lentulus sp. nov., a new sibling species of A. fumigatus. Eukaryot Cell 2005; 4(3): 625-632. PMID: 15755924.
20. Diezmann S, Cox CJ, Schönian G, Vilgalys RJ, Mitchell TG. Phylogeny and evolution of medical species of Candida and related taxa: a multigenic analysis. J Clin Microbiol 2004; 42(12): 5624-5635. PMID: 15583292.
21. Gräser Y, Kuijpers AF, Presber W, De Hoog GS. Molecular taxonomy of Trichophyton mentagrophytes and T. tonsurans. Med Mycol 1999; 37(5): 315-330. PMID: 10520156.
22. Moriello KA, DeBoer DJ. Fungal flora of the coat of pet cats. Am J Vet Res 1991; 52(4): 602-606. PMID: 2053732.
23. Cabañes FJ, Abarca ML, Bragulat MR, Castellá G. Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. Mycopathologia 1996; 133(1): 1-7. PMID: 8751821.
24. Subelj M, Marinko JS, Učakar V. An outbreak of Microsporum canis in two elementary schools in a rural area around the capital city of Slovenia, 2012. Epidemiol Infect 2014; 142(12): 2662-2666. PMID: 24512846.
25. Baert F, Stubbe D, D'hooge E, Packeu A, Hendrickx M. Updating the taxonomy of dermatophytes of the BCCM/IHEM collection according to the new standard: a phylogenetic approach. Mycopathologia 2020; 185(1): 161-168. PMID: 31093849.
26. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Microbiol Rev 1995; 8(2): 240-259. PMID: 7621400.
27. Monod M. Secreted proteases from dermatophytes. Mycopathologia 2008; 166(5-6): 285-294. PMID: 18478360.
28. Rodwell GE, Bayles CL, Towersey L, Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Int J Dermatol 2008; 47(4): 339-343. PMID: 18377595.
29. Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology–an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12(3): 188-210. PMID: 24533779.
30. Baumbach CM, Michler JK, Nenoff P, Uhrlaß S, Schrödl W. Visualising virulence factors: Trichophyton benhamiaes subtilisins demonstrated in a guinea pig skin ex vivo model. Mycoses 2020; 63(9): 970-978. PMID: 32620041.
31. Monod M, Lechenne B, Jousson O, Grand D, Zaugg C, Stocklin R, et al. Aminopeptidases and dipeptidyl-peptidases secreted by the dermatophyte Trichophyton rubrum. Microbiology 2005; 151(1): 145-155. PMID: 15632434.
32. Jousson O, Lechenne B, Bontems O, Capoccia S, Mignon B, Barblan J, et al. Multiplication of an ancestral gene encoding secreted fungalysin preceded species differentiation in the dermatophytes Trichophyton and Microsporum. Microbiology 2004; 150(2): 301-310. PMID: 14766908.
33. Vite-Garín T, Estrada-Cruz NA, Hernández-Castro R, Fuentes-Venado CE, Zarate-Segura PB, Frías-De-León MG, et al. Remarkable Phenotypic Virulence Factors of Microsporum canis and Their Associated Genes: A

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

Systematic Review. Int J Mol Sci 2024; 25(5): 2533. PMID: 38473782.

34. Zurita J, Hay RJ. Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. J Invest Dermatol 1987; 89(5): 529-534. PMID: 3668298.
35. Aljabre S, Richardson M, Scott E, Rashid A, Shankland G. Adherence of arthroconidia and germlings of anthropophilic and zoophilic varieties of Trichophyton mentagrophytes to human corneocytes as an early event in the pathogenesis of dermatophytosis. Clin Exp Dermatol 1993; 18(3): 231-235. PMID: 8348716.
36. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. Clin Dermatol 2010; 28(2): 185-189. PMID: 20347661.
37. Rashid A, Scott E, Richardson M. Early events in the invasion of the human nail plate by Trichophyton mentagrophytes. Br J Dermatol 1995; 133(6): 932-940. PMID: 8547048.
38. Esquenazi D, Alviano CS, de Souza W, Rozental S. The influence of surface carbohydrates during in vitro infection of mammalian cells by the dermatophyte Trichophyton rubrum. Res Microbiol 2004; 155(3): 144-153. PMID: 15059626.
39. 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; 45(2): 149-155. PMID: 17365651.
40. Kong X, Tang C, Singh A, Ahmed SA, Al-Hatmi AM, Chowdhary A, et al. Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes species complex. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(8): 10. PMID: 33972254.
41. Ollert M, Söhnchen R, Korting H, Ollert U, Bräutigam S, Bräutigam W. Mechanisms of adherence of Candida albicans to cultured human epidermal keratinocytes. Infect Immun 1993; 61(11): 4560-4568. PMID: 8406852.
42. Barrett AJ, Woessner JF, Rawlings ND. Handbook of Proteolytic Enzymes, Vol 1. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
43. Brouta F, Descamps F, Fett T, Losson B, Gerday C, Mignon B. Purification and characterization of a 43· 5 kDa keratinolytic metalloprotease from Microsporum canis. Med Mycol 2001; 39(3): 269-275. PMID: 11446530.
44. Brouta F, Descamps F, Monod M, Vermout S, Losson B, Mignon B. Secreted metalloprotease gene family of Microsporum canis. Infect Immun 2002; 70(10): 5676-5683. PMID: 12228297.
45. Mignon B, Swinnen M, Bouchara J, Hofinger M, Nikkels A, Pierard G, et al. Purification and characterization of a 315 kDa keratinolytic subtilisin-like serine protease from Microsporum canis and evidence of its secretion in naturally infected cats. Med Mycol 1998; 36(6): 395-404. PMID: 10206750.
46. Descamps F, Brouta F, Baar D, Losson B, Mignon B, Monod M, et al. Isolation of a Microsporum canis gene family encoding three subtilisin-like proteases expressed in vivo. J Invest Dermatol 2002; 119(4): 830-835. PMID: 12406327.
47. Jousson O, Léchenne B, Bontems O, Mignon B, Reichard U, Barblan J, et al. Secreted subtilisin gene family in Trichophyton rubrum. Gene 2004; 339: 79-88. PMID: 15363848.
48. Giddey K, Favre B, Quadroni M, Monod M. Closely related dermatophyte species produce

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

different patterns of secreted proteins. FEMS Microbiol Lett 2007; 267(1): 95-101. PMID: 17156126.

49. Verma S, Vasani R, Reszke R, Matusiak L, Szepietowski J. The influence of superficial dermatophytoses epidemic in India on patients' quality of life. Postepy Dermatol Alergol 2021; 38(1): 102-125. PMID: 34408575.
50. Simon M, Green H. Enzymatic cross-linking of involucrin and other proteins by keratinocyte particulates in vitro. Cell 1985; 40(3): 677-683. PMID: 2578890.
51. Hohl D, de Viragh PA, Arniguet-Barras F, Gibbs S, Backendorf C, Huber M. The small proline-rich proteins constitute a multigene family of differentially regulated cornified cell envelope precursor proteins. J Invest Dermatol 1995; 104(6): 902-909. PMID: 7769256.
52. Kalinin AE, Kajava AV, Steinert PM. Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope. Bioessays 2002; 24(9): 789-800. PMID: 12210515.
53. Kenjar AR, Mohan Raj JR, Girisha BS, Karunasagar I. Diagnostic ability of Peptidase S8 gene in the Arthrodermataceae causing dermatophytoses: A metadata analysis. PloS one 2024; 19(7): e0306829. PMID: 38980893.
54. Moskaluk AE, Darlington L, VandeWoude S. Subtilisin 3 production from Microsporum canis is independent of keratin substrate availability. Erratum in: J Basic Microbiol 2024; 64(1): 22-31. PMID: 37551993.
55. Chen J, Gao Y, Xiong S, Peng Z, Zhan P. Expression Profiles of Protease in Onychomycosis-Related Pathogenic Trichophyton rubrum and Tinea Capitis-Related Pathogenic Trichophyton violaceum. Mycopathologia 2024; 189(1): 14. PMID: 38265566.
56. Morita H, Tomita S, Maeda H, Okamoto A, Yamagata Y, Kusumoto K-I, et al. Serine-type carboxypeptidase KexA of Aspergillus oryzae has broader substrate specificity than Saccharomyces cerevisiae Kex1 and is required for normal hyphal growth and conidiation. Appl Environ Microbiol 2012; 78(22): 8154-8157. PMID: 22961905.
57. Tarabees R, Sabry M, Abdeen E. Incidence of fungalysins virulence genes (MEP1-5) in dermatophytes isolated form infected cases in Egypt. Int J Microbiol Res 2013; 4: 180-187.
58. Łagowski D, Gnat S, Nowakiewicz A, Osińska M. Assessment of the subtilisin gene profile in Trichophyton verrucosum isolated from human and animal dermatophytoses in two-stage multiplex PCR. J Appl Microbiol 2021; 131(1): 300-306. PMID: 33245823.
59. Chinnapun D. Virulence Factors Involved in Pathogenicity of Dermatophytes. Walailak J Sci Tech 2015; 12: 573-580.
60. Datt S, Das S, Ahmad Ansari M, Sharma R, Datt T, Bhattacharya SN. Gene expression profiling of protease and non-protease genes in Trichophyton mentagrophytes isolates from dermatophytosis patients by qRT-PCR analysis. Sci Rep 2021; 11(1): 403. PMID: 33432046.
61. Sidrim JJC, Rocha MFG, Leite JJG, Maranhão FCdA, Lima RAC, Castelo-Branco DdSCM, et al. Trichophyton tonsurans strains from Brazil: phenotypic heterogeneity, genetic homology, and detection of virulence genes. Can J Microbiol 2013; 59(11): 754-760. PMID: 24206358.
62. Ge L-Y, Liu J, Zheng H-L, Mei H, Liang G-Z, Liu W-D. Comprehensive genome and transcriptome analysis of the dermatophyte Trichophyton schoenleinii reveals the candidate pathogenic genes. Mycoses. 2021; 64(6): 624-633. PMID: 33586267.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]

63. Khedmati E, Hashemi Hazaveh, Seyed Jamal, Bayat M, Amini K. Molecular identification of subtilisin genes (SUB3 and SUB6) in Epidermophyton floccosum. J compar pathobiol iran 2020; 17(69): 3215-3226.
64. Lange L, Huang Y, Busk PK. Microbial decomposition of keratin in nature—a new hypothesis of industrial relevance. Appl Microbiol Biotechnol 2016; 100(5): 2083-2096. PMID: 26754820.
65. Chen J, Blechert O, Xiong S, Zhan P. Differential deuterolysin expression with a peak at low pH in human pathogenic fungi Trichophyton rubrum and T. mentagrophytes. Med Mycol 2023; 61(4): myad034. PMID: 36965872.
66. Deng R, Wang X, Li R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. Front Immunol 2023; 14: 1285887. PMID: 38022599.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-10]