BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

Review Article

A review on the process immune system's interaction with mycobiota and pathogenic fungi

Mitra Rafiee [1], Somayeh Karimi[2], Mohammad Amin Abdolahi Ziaaldini[3], Fatemeh Nikoomanesh[4]*

[1] Department of Immunology, School of Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[2] Student Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[3] Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[4] Infectious Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Fatemeh Nikoomanesh
Tel: +985632381549 E-mail: fateme.nikoomanesh@bums.ac.ir

ABSTRACT

In recent years, the role of mycobiota as a fungal component of the human microbiota and its complex interactions with the immune system have become a major focus of immunology and infectious disease research. Increasing evidence suggests that mycobiota, in addition to maintaining mucosal homeostasis, plays a fundamental role in inducing immune tolerance, regulating inflammatory responses, maintaining the balance of microbial communities, and preventing colonization and invasion by opportunistic fungi. On the other hand, disruption of this balance in people with impaired or suppressed immune systems provides the basis for the development of invasive fungal infections caused by species, such as *Candida*, *Aspergillus*, and *Cryptococcus*. This review aimed to examine the findings related to the interaction between mycobiota, the host immune system, normal flora, and opportunistic fungi. In this regard, the mechanisms of recognition of fungal molecular patterns by pattern recognition receptors, immune signaling pathways, the role of phagocytic cells, Th1 and Th17 lymphocytes, and cytokines and key interleukins in response to fungal agents will be reviewed. The role of mycobiota in regulating mucosal immunity, the function of antibody responses, innate immune memory, and the consequences of disrupting these interactions in the development of inflammation and fungal infections are also discussed. On the other hand, examining the potential capacity of immune pathways can inform the design of new immunomodulatory strategies to control fungal infections. Overall, the available evidence shows that the balance between mycobiota, opportunistic fungi, and the immune system determines the transition from symbiosis to pathogenesis, and a detailed understanding of this complex network can pave the way for the development of new prevention strategies and modulation of the immune response against invasive fungal infections.

Key words: Fungal infection, Immune system, Immune response, Mycobiota

Citation: Rafiee M, Karimi S, Abdolahi Ziaaldini MA, Nikoomanesh F. [A review on the process immune system's interaction with mycobiota and pathogenic fungi]. Journal of Translational Medical Research (J Transl Med Res). 2026; 33(2): 86-98. [Persian]

DOI http://doi.org/10.66224/JBUMS.33.2.86

OPEN ACCESS Crossref

Received: December 29, 2025 **Revised:** April 10, 2026 **Accepted:** May 11, 2026

Copyright © 2026, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

مقاله مروری

مروری بر روند تعامل سیستم ایمنی در مواجهه با مایکوبیوتا و قارچ‌های بیماری‌زا

میترا رفیعی[۱]، سمیه کریمی[۲]، محمدامین عبدالهی ضیاءالدینی[۳]، فاطمه نیکومنش[۴]*

چکیده

در سال‌های اخیر، نقش مایکوبیوتا به‌عنوان جزء قارچی میکروبیوتای بدن انسان و تعاملات پیچیده آن با سیستم ایمنی، به یکی از محورهای اصلی پژوهش‌های ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی تبدیل شده است. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که مایکوبیوتا علاوه بر حفظ هوموستاز مخاطی، در القای تحمل ایمنی، تنظیم پاسخ‌های التهابی، حفظ تعادل جوامع میکروبی و پیشگیری از کلونیزاسیون و تهاجم قارچ‌های فرصت‌طلب نقش اساسی دارد. از سوی دیگر، برهم خوردن این تعادل در افراد مبتلا به نقص یا سرکوب سیستم ایمنی، زمینه را برای بروز عفونت‌های قارچی مهاجم ناشی از گونه‌هایی نظیر کاندیدا، آسپرژیلوس و کریپتوکوکوس فراهم می‌کند. در این مطالعه مروری، سعی شده است یافته‌های مربوط به تعامل میان مایکوبیوتا، سیستم ایمنی میزبان با فلور نرمال و قارچ‌های فرصت‌طلب بررسی شود. در این راستا، سازوکارهای شناسایی الگوهای مولکولی قارچی توسط گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs)، مسیرهای پیام‌رسانی ایمنی، نقش سلول‌های فاگوسیتی، لنفوسیت‌های Th1 و Th17، سیتوکین‌ها و اینترلوکین‌های کلیدی در پاسخ به عوامل قارچی مرور شود. همچنین، نقش مایکوبیوتا در تنظیم ایمنی مخاطی، عملکرد پاسخ‌های آنتی‌بادی ها، حافظه ایمنی ذاتی و پیامدهای اختلال این تعاملات در ایجاد التهاب و عفونت‌های قارچی مورد بحث قرار گرفته است. از سوی دیگر با بررسی ظرفیت بالقوه مسیرهای ایمنی می‌تواند در طراحی راهبردهای نوین ایمونومدولاتوری برای کنترل عفونت‌های قارچی استفاده شود. در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که تعادل میان مایکوبیوتا، قارچ‌های فرصت‌طلب و سیستم ایمنی، تعیین‌کننده گذار از همزیستی به بیماری‌زایی است و شناخت دقیق این شبکه پیچیده می‌تواند زمینه‌ساز توسعه راهبردهای نوین پیشگیری، تعدیل پاسخ ایمنی در مقابل عفونت‌های قارچی مهاجم باشد.

واژه‌های کلیدی: مایکوبیوتا، عفونت قارچی، سیستم ایمنی، پاسخ ایمنی

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی". ۱۴۰۵؛ ۳۳ (۲): ۹۸-۸۶.

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۰۸ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۱ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۱

[۱] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۲] کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۳] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۴] مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول: فاطمه نیکومنش**

آدرس: خراسان جنوبی- بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۴۹ پست الکترونیکی: fateme.nikoomanesh@bums.ac.ir

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

مقدمه

قارچها ارگانیسم‌هایی هستند که در محیط سراسر جهان از زمان‌های بسیار قدیم پراکنده هستند و به‌عنوان بخشی جدایی‌ناپذیر از جمعیت فلورنرمال قسمت‌های مختلف بدن انسان مانند پوست، مخاط و اندام‌های داخلی همراه با سایر میکروارگانیسم‌ها (باکتری‌ها، پروتوزوآ، ویروس‌ها) تشکیل میکروبیوتا[1] را می‌دهند. این جمعیت میکروبی به همراه ژنوم، آنزیم‌ها و متابولیت‌هایشان در حالت عادی به‌صورت فلور نرمال و بی‌آزار در اندام‌های مختلف بدن انسان کلونیزه شده و حتی در حفظ هومئوستاز میزبان نقش دارند (۱). در سال‌های اخیر، درک ما از اکولوژی قارچی در بدن انسان با مفهوم مایکوبیوتا[2] یعنی جامعه کلی قارچ‌های ساکن بدن متحول شده است (۲). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مایکوبیوتای روده، دهان و پوست نه تنها یک ارگانیسم غیرفعال نیست، بلکه نقش فعالی در تعدیل پاسخ ایمنی میزبان ایفا می‌کند. این جمعیت قارچی می‌تواند با رقابت برای منابع تغذیه، تکثیر، تولید متابولیت‌های مهارکننده و تعدیل مستقیم سیستم ایمنی مخاطی، از کلونیزه شدن و تهاجم قارچ‌های پاتوژنیک جلوگیری کند(۴، ۳). از سوی دیگر، گونه‌های بیماری‌زای قارچی به صورت فرصت‌طلب، از جمله جنس کاندیدا، آسپرژیلوس و کریپتوکوکوس توانایی ایجاد عفونت‌های قارچی مهاجم در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی را دارند (۵). آنچه که تعادل بین همزیستی مسالمت‌آمیز و بیماری‌زایی را تعیین می‌کند، یک پویایی پیچیده سه‌گانه بین قارچ و سیستم ایمنی میزبان می باشد (۶).

سیستم ایمنی میزبان به عنوان خط مقدم دفاع در برابر پاتوژن‌های قارچی عمل می‌کند و پاسخ‌های ذاتی و اکتسابی را برای پاک‌سازی عفونت‌ها به‌کار می‌گیرد. این پاسخ‌ها شامل شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با قارچ (PAMPs)[3] توسط گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs) [4]مانند گیرنده مشابه تول [5](TLRs)، فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و فعال‌سازی پاسخ‌های التهابی و سلول T-helper (Th1/Th17) می‌شود (۷).

اگرچه پیشرفت‌های قابل توجهی در درک روند بیماری‌زایی قارچ‌ها و ایمونولوژی میزبان حاصل شده است، اما تعامل بین این سه جزء سیستم ایمنی میزبان، مایکوبیوتای فلور نرمالو قارچ‌های پاتوژن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. در این مطالعه مروری، با معرفی مایکوبیوتا و قارچ‌های فرصت‌طلب، به بررسی نحوه عملکرد سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در مواجه با قارچ‌ها و پاسخ ایمنی در عفونت‌های قارچیمی‌پردازیم.

مایکوبیوتا و قارچ‌های فرصت‌طلب

مایکوبیوتا حدود ۰/۱٪ از جمعیت فلور نرمال بدن انسان را شامل می‌شوند (۸، ۱). آن‌ها در حفظ هومئوستاز و سلامت میزبان نقش قابل ملاحظه دارند (۹). مطالعات نشان داده است که مایکوبیوتا در بدو تولد نوزاد از مادر منتقل می‌شود و نحوه تولد در اکتساب فلور میکروبی تأثیر دارد، به‌طوری‌که تولد از طریق کانال واژینال باعث استقرار فلور نرمال از گونه کاندیدا آلبیکنس بر روی پوست می‌شود و تولدهای سزارین نوزادان به‌طور غالب باعث به‌وجود آمدن فلور از گونه کاندیدا اورتوپسیلوسیس در حفره دهانی نوزاد می‌شود. همچنین نحوه تغذیه، در نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌شوند باعث استقرار فلور کاندیدا آلبیکنس در دهان می‌شود (۸). در سال ۲۰۲۲ ,Sachdeva در مطالعه‌ای استقرار میکروارگانیسم‌های قارچی در نواحی مختلف بدن مانند پوست، مخاطات و حفرات بدن را از لحاظ فلور نرمال و بیماری‌زایی معرفی نمود (جدول ۱)(۸).

از سوی دیگر انسان روزانه با اسپورهای قارچ‌های ساپروفیت مواجه است و هنگام کشت از نمونه‌های بالینی در تشخیص‌های آزمایشگاهی افتراق بین ایزوله فلور نرمال و ایزوله‌های کلینیکی با چالش همراه است. تاکنون حدود ۶میلیون گونه قارچی شناسایی شده که انتشار جهانی دارند و از این تعداد حدود ۲۰۰ گونه در انسان ایجاد عفونت مهاجم (IFI) [6] می‌نماید (۱۱، ۱۰). از جمله قارچ‌های مهاجم به‌صورت فرصت‌طلب شامل جنس آسپرژیلوس، کاندیدا و کریپتوکوکوس می‌باشد که دارای بالاترین میزان مرگ‌ومیر و ابتلا در بین بیماران ضعف سیستم ایمنی می‌باشند.

[1] Microbiota
[2] Mycobiota
[3] Fungal Pathogen-Associated Molecular Patterns
[4] Pattern-recognition receptors
[5] Toll-like receptors
[6] Invasive fungal infections

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

جدول ۱- میکروبیوتای نواحی مختلف بدن

مایکوبیوتا	میکروارگانیسم قارچی	ماهیت میکروارگانیسم قارچی
مایکوبیوتا دهان	گونه کاندیدا	فلورنرمال، فرصت طلب
	کلادوسپوریوم	فرصت طلب
	آسپرژیلوس	فرصت طلب
	ساکارومایسس	فلورنرمال
	فوزاریوم	فرصت طلب
	ائروبازیدیوم	فرصت طلب
	پنی سیلیوم	فرصت طلب
	پیکیا	فرصت طلب
	کریپتوکوکوس	بیماریزا
مایکوبیوتا ریه	آسپرژیلوس	فرصت طلب
	کاندیدا	فلورنرمال، فرصت طلب
	کلاویسپورا	فرصت طلب
	کلادوسپوریوم	فرصت طلب
	پنموسیستیس	فرصت طلب
مایکوبیوتا روده‌ای	کاندیدا	فلورنرمال، فرصت طلب
	ساکارومایسسفوزاریوم	فلورنرمال
	دبرامایسس	فرصت طلب
	پنی سیلیوم	بیماریزای نادر
	پیکیا	فرصت طلب
	کلادوسپوریوم	فلورنرمال
	آسپرژیلوس	فرصت طلب
		فرصت طلب
مایکوبیوتا پوست	مالاسزیا	فلورنرمال، فرصت طلب
	آسپرژیلوس	فرصت طلب
	کاندیدا	فلورنرمال، فرصت طلب
مایکوبیوتا واژن	کاندیدا	فلورنرمال، فرصت طلب
	کلادوسپوریوم	فرصت طلب
	پیکیا	فرصت طلب
	آسپرژیلوس	فرصت طلب
	رودوتروولا	فلورنرمال، فرصت طلب

کاندیدیازیس حدودا ۶۰٪ از IFIs را نسبت به کریپتوکوکوال مننژیتیس، پنوموسیستیس پنومونیه، عفونت‌های منتشره بیمارستانی و پولمونری مزمن آسپرژیلوزیس را شامل می‌شود. قارچ ساپروفیت آسپرژیلوس می‌تواند باعث پنومونی، عفونت مهاجم و برونکوپولمونری آلرژیک در افراد آسماتیک و سیستیک فیبروزیس شود. مرگ‌ومیر در آسپرژیلوزیس مهاجم حدود ۵۰٪ است که در ۸۰٪ موارد می‌تواند با عدم تشخیص به موقع و حتی درمان در افراد مستعد مانند بیماران نوتروپنیک، گیرندگان پیوند مغز استخوان و افراد HIV^{+}[1] یا بیماران مبتلا به سرطان، اتفاق بیفتد. همچنین عفونت کریپتوکوکوزیس ناشی از قارچ مخمری کپسول دار کریپتوکوکوس نئوفورمنس سالانه یک میلیون نفر را در کل جهان مبتلا می‌کند (۱۰، ۲). از این رو عوامل متعددی از جمله قدرت بیماری‌زایی قارچ، پاسخ سیستم ایمنی میزبان و محل عفونت بر میزان بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر IFI تأثیر دارند.

[1] Human immunodeficiency virus

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

گیرنده‌های شناسایی الگوهای مولکولی قارچی

تعامل و شناسایی میکروارگانیسم‌ها به‌ویژه قارچ‌ها در بافت‌های میزبان توسط گیرنده‌های PRRs ساختارهای میکروبی PAMPs که شامل لایه‌های متعدد از کربوهیدرات‌ها (بتا گلوکان، کیتین و مانان‌ها) می‌باشد که در ساختار دیواره سلولی بسیاری از قارچ‌ها حضور دارند، صورت می‌گیرد (۱۳، ۱۲). این گیرنده‌ها شامل: TLRs، گیرنده مشابه لکتین نوع-C (CLRs) [1]، گیرنده مشابه الیگومراز متصل شونده به نوکلئوتید (NOD) (NLRs) [2]و رسپتورهای مشابه رتینوئیک اسید-ژن-I (RIG-I) (RLRs) [3]می‌باشند (۱۳). این گیرنده‌ها متعلق به کلاس گیرنده‌های مسئول فعالیت ایمنی ذاتی در پاسخ به ایمنی تطبیق یافته می‌باشند. بیان PRRs در سطح سلول‌های سیستم ایمنی انسان از جمله سلول‌های میلوئیدی، منوسیت‌ها، ماکروفاژها، پلی‌مورفونوکلئرها (نوتروفیل‌ها)، فیبروبلاست‌ها و لنفوسیت‌ها و سلول‌های غیرمیلوئیدی مانند سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال شناسایی شده است (تصویر ۱) (۱۴، ۱۲). اتصال PRRs به لیگاندها به‌منظور پاسخ ایمنی ذاتی به‌عنوان اولین خط دفاعی میزبان در مواجهه با پاتوژن‌ها ضروری می‌باشد. سه دسته PAMPs مهم که مطالعه شده‌اند شامل: ۱) کیتین (پلیمرهای ان-استیل گلوکز آمین) دارای اندازه مولکولی قابل توجه که در ساختار ساکارومایسس سرویسیه شناسایی شده، ۲) کیتین با اندازه متوسط که محرک IL-17 و TNFα می‌باشد و ۳) کیتین با اندازه کوچک، محرک میانجی‌های ضدالتهابی می‌باشد. بتاگلوکان به‌ویژه بتا ۱و۳-گلوکان‌ها می‌توانند با دکتین -۱ واکنش دهند و ایجاد یک پاسخ ایمنی نمایند، امّا تا کنون رسپتوری برای بتا ۱و۶-گلوکان (شاخه‌های جانبی) شناسایی نشده است (تصویر ۱) (۱۵، ۱۲). در مورد مانان‌ها (با پیوند N و یا O به پروتئین متصل هستند) توسط دکتین-۲ شناسایی می‌شوند. به‌طور کلی PAMPs محرک‌های اصلی برای شناسایی عوامل قارچی هستند که اختلال یا ضعف عملکردی در شناسایی آن‌ها توسط PRRs می‌تواند منجر به بیماری و بروز عفونت قارچی شود (۱۵).

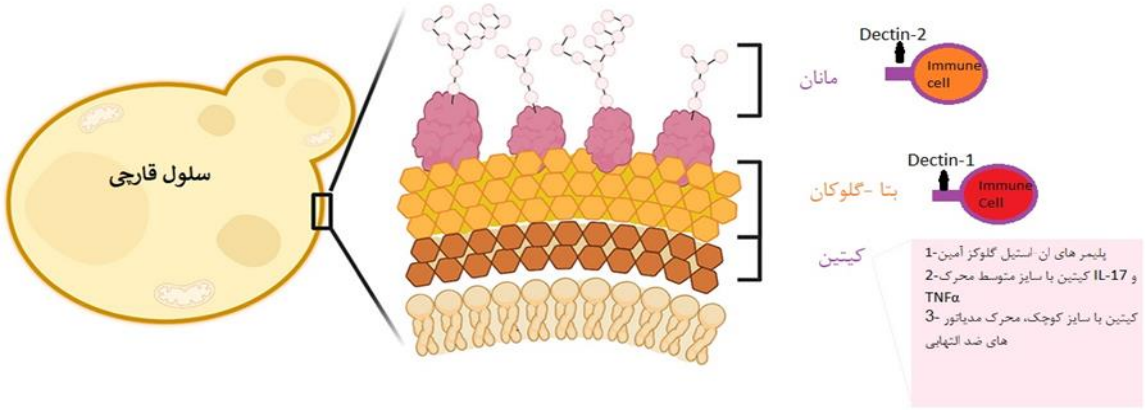
تعامل سیستم ایمنی با سلول‌های قارچی

همان‌طور که اشاره شد، شناسایی سلول قارچی از طریق شناسایی PAMP که دارای اجزای اصلی مانوپروتئین، بتا گلوکان و پروتئین‌های مختلف می‌باشند اتفاق می‌افتد. لازم به ذکر است این اجزا در شکل‌های میسلیال و مخمری از نظر کمیت متفاوت می‌باشند. لذا در بافت میزبان مواجهه سیستم ایمنی با سلول قارچ در فرم‌های میسلیال و مخمری از طریق گیرنده‌های مختلف اتفاق می‌افتد. پس از شناسایی ارگانیسم قارچی توسط PRR، مسیرهای سیگنالینگ القاء می‌گردد که موجب انتقال پیام به پروتئین‌ها و آنزیم‌های دیگر و در نهایت تولید و ترشح سیتوکاین‌ها و کموکین‌ها و یا ترشح موادی که ویژگی کشندگی دارند مانند ROS[4] یا نیتروژن واکنشگر می‌شود (۱۶- ۱۴). در این قسمت سعی شده است به‌طور مختصر به نقش اصلی خانواده‌های PRR اشاره شود.

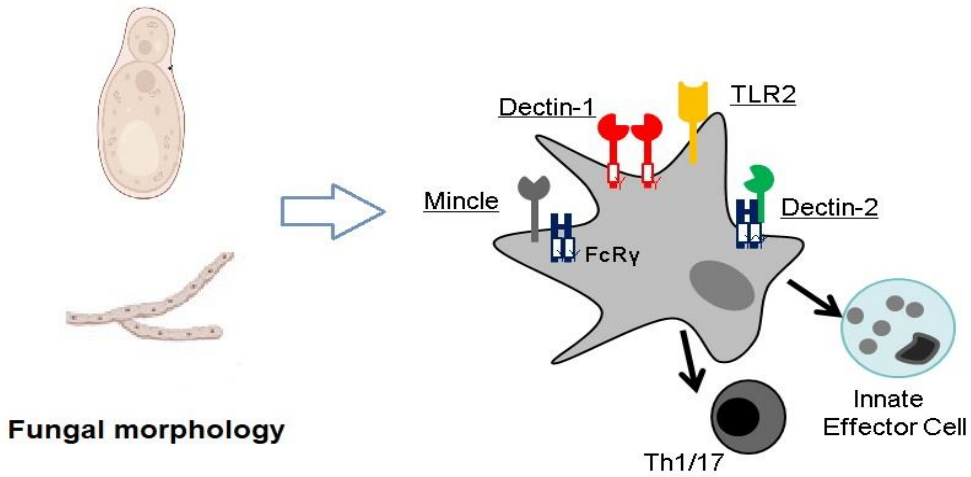
از جمله PRRهایی که سلول قارچی را در بدن میزبان (انسان) شناسایی می‌کنند، خانواده ۱۰ عضوی TLR (TLR1-10) می‌باشد. اعضای 10 و TLR1, 2, 4, 5, 6 در غشای پلاسمایی سلول‌های دندریتیک و همچنین در غشای سلول‌های فاگوسیت‌کننده و سلول‌های اندوتلیال وجود دارند، 9 و TLR3, 7, 8 اسید نوکلئوتید میکروارگانیسم‌ها و اجزای داخل سلولی مانند اندوزوم‌ها را شناسایی می‌کنند (۱۶). این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های میلوئیدی بیان می‌شوند و قادرند طیف وسیعی از لیگاندهای پاسخ ایمنی ضدقارچی از طریق دکتین -۱ و دکتین -۲ و DC-SING را فعال کنند. نحوه فعالیت و PAMP مورد شناسایی اعضای TLR در تصویر ۲ نشان داده شده است.

[1] C-type lectin receptors
[2] Nod-like receptors
[3] RIG-Like Receptors
[4] Reactive Oxygen Species

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]



تصویر ۱- گیرنده‌های شناسایی‌کننده مورفولوژی مختلف قارچی، کپکی و مخمری توسط سلول‌های ایمنی ذاتی.



تصویر ۲- گیرنده‌های شناسایی کننده مورفولوژی مختلف قارچی، کپکی و مخمری توسط سلول‌های ایمنی ذاتی.

گیرنده CLRs که در غشای پلاسمایی فاگوسیت‌ها قرار دارند، می‌توانند بخش‌های مانوزی و فروکتوزی از انواع میکروارگانیسم‌ها را شناسایی نمایند و نیز می‌تواند به‌طور اختصاصی مانوز و گلوکان را در قارچ‌ها شناسایی کند و به بخش‌های لکتین متصل می‌شود (۱۷). گیرنده متصل شونده به مانوز، گیرنده‌ای است که به‌طور اختصاصی حساس به مانوزها و مانو پروتئین‌های سلول قارچی می‌باشد و به شناسایی این اجزا می‌پردازد (۱۸). گیرنده متصل شونده به مانوز بر روی غشای پلاسمایی ماکروفاژها قرار دارند، قادرند MD CD36 و دی اسیل گلیسرول میکروب‌ها را شناسایی کند (۱۹). گیرنده اتصال نوکلئوتیدی (NLR)[1]، به دو دسته: inflammasome-forming و non inflammasome-forming تقسیم می‌شوند و به‌طور مستقیم آبشار سیگنالینگ کاسپاز-۱ را فعال می‌کند. نقش کلاس NLR3 در کنترل عفونت‌های منتشره ناشی از کاندیدا آلبیکنس شناسایی شده است. این گیرنده پس از اتصال به لیگاند خود از طریق فعال نمودن اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۱۸ از تشکیل فرم

[1] Nucleotide Like Receptors

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

هایفی مخمر کاندیدا آلبیکنس جلوگیری می‌کند و از این رو از تهاجم این قارچ به بافت‌های میزبان جلوگیری می‌کند. همچنین گیرنده NLR در پاسخ بافتی به تهاجم قارچ آسپرژیلوس نقش بالقوه‌ای دارند. این رسپتور که در سیتوپلاسم فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌های ایمنی حضور دارد، می‌تواند پپتیدها و گلیکوپروتئین‌های قارچی را شناسایی کند. این رسپتور حاوی دامین‌های غنی از لوسین می‌باشد که می‌تواند به نوکلئوتیدها متصل شود. دکتین ۱و ۲ معمولاً بر روی سطح فاگوسیت کننده‌ها از جمله ماکروفاژها متمرکز می‌باشد و سلول قارچی را شناسایی می‌کند (۲۱، ۲۰، ۱۲).

خانواده RLRs، از جمله گیرنده‌های مؤثر در شناسایی RNA های ویروسی هستند که در مطالعات گزارش شده از عملکرد این گیرنده‌ها در ایجاد ایمنی ذاتی علیه کاندیدا نقش دارند. در حال حاضر به مطالعات بیشتر برای شناسایی عملکرد این دسته از گیرنده‌ها نیاز می‌باشد.

عملکرد میانجی‌های ایمنی (اینترلوکین و سیتوکاین‌ها) در عفونت‌های قارچی

در ایمنی ذاتی، میانجی‌ها، مولکول‌های آزاد شده از سلول‌های بافت آسیب دیده میزبان هستند که شامل پروتئین‌هایی مانند HMGB1، calreticulin، IL-1α، IL-33 و غیرپروتئین‌هایی مانند ATP، اسید اوریک و غیره هستند. میانجی‌ها حاصل تحریک PRRهای مختلف (TLR, NLR) هستند که پاسخ التهابی را به منظور تنظیم یا فعال کردن سایر سلول‌های ایمنی مؤثر تقویت می‌کنند با این حال، آن‌ها همچنین سیتوکین‌های پیش‌التهابی بیشتری را القا می‌کنند که باعث آسیب بافتی و اختلال در پاسخ ایمنی محافظتی می‌شود. یکی از عملکردهای مهم گیرنده‌های NLR فعال‌کردن آنزیم کاسپاز-۱ برای پردازش سیتوکین‌های IL-1β و IL-18 است که به نوبه خود پاسخ ایمنیTh1 و Th17 را آغاز می‌کند (۲۵- ۲۲).

برهمکنش PAMPs و PRRهای میزبان یک آبشار سیگنال‌دهی درون سلولی را آغاز می‌کند که منجر به فعال‌شدن چندین بازوی دفاعی ایمنی مانند فاگوسیتوز، تولید سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، پپتیدهای ضدمیکروبی (AMP) و غیره می‌شود. برای مثال TLR-2 و TLR-4 مشتقات مانان و لیپومانان را روی دیواره سلولی قارچ‌ها تشخیص می‌دهند. سپس مولکول تطبیقی MyD88 به‌عنوان یک جزء کلیدی در مکانیسم سیگنال‌دهی پایین دست TLRها عمل می‌کند. آن‌ها تولید سیتوکین‌های التهابی مختلف را القا می‌کنند که سلول‌های T بکر را به سمت سلول‌های Th1 و Treg هدایت می‌کند (۲۶، ۲۲). (22,26).

در ایمنی اکتسابی، سلول‌هایT فعال شده، سیتوکین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌کنند که به نوبه خود سلول‌های T بکر را برای تمایز به زیر مجموعه‌های CD4 T helper (Th) سوق می‌دهند. سلول Th1 نوع سلولی غالب است که سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IFN-γ، IL-2، IL-12، TNF-α تولید می‌کند و یک پاسخ ایمنی محافظتی به میزبان ارائه می‌کند. سیتوکین‌های ترشح شده توسط سلول‌های Th1 نیز سلول‌های B را فعال می‌کنند که منجر به ترشح آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن قارچی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که موش‌های دارای نقص در IFN-γ و گیرنده IFN-γ به‌ترتیب به کاندیدیازیس و کریپتوکوکوز ریوی حساس هستند. همچنین در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس سیستماتیک پس از درمان با IFN-γ نوترکیب، پاسخ ایمنی بهبود یافته را نشان دادند (۲۷، ۲۲).

سلول‌های Th2 عمدتاً سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-4، IL-5، IL-10، TGF-β و IL-13 تولید می‌کنند. با این حال، نقش سیتوکین‌هایTh2 متناقض است. مطالعات نشان دادند که مهار تولید IL-4 و حذف IL-10 در موش‌ها، از سویی افزایش مقاومت به کاندیدیازیس را نشان می‌دهد، در صورتی‌که IL-4 برای ایجاد ایمنی محافظتی در برابر عفونت کاندیدا مورد نیاز است. علاوه بر این، حذف IL-4 در موش‌ها پس از عفونت ریوی با کریپتوکوکوس نئوفورمنس، بار بیماری‌زایی بالایی را نشان دادند. در واقع، پاسخ ایمنی با واسطه IL-4 در مراحل اولیه عفونت محافظتی است (۲۸، ۲۲) .

سلول‌های Th17، سیتوکین‌های IL-17A, IL-17F، IL-21 و IL-22 تولید می‌کنند. پروتئین‌های سیگنال‌دهی پایین دست

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

مانند مسیر Syk/CARD-9 برای تولید سیتوکین‌های Th17 مهم هستند. بیماران با جهش CARD-9 بسیار مستعد ابتلا به عفونت های قارچی بودند، این به دلیل عدم پاسخ Th17 است. نقص در تولید IL-17 منجر به حساسیت به کاندیدیاز مخاطی می‌شود، اما در مورد کاندیدیازیس تهاجمی این گونه نیست. این موضوع نشان می‌دهد که پاسخ با واسطه Th17 ممکن است برای ایمنی ضدقارچی مخاطی لازم باشد. در غیاب ایمنی با واسطه Th1، سیتوکین IL-22 از سلول‌های Th17 در کنترل کاندیدا و آسپرژیلوس به ترتیب در محل‌های مخاطی و غیرمخاطی حیاتی است (۲۹، ۲۷، ۲۵، ۲۲) .

اخیراً پیشنهاد شده است که سلول‌های Th9 عمدتاً ساکن پوست هستند و در محافظت در برابر پاتوژن‌های قارچی نقش دارند و عمدتاً سیتوکین‌های IL-9 و Th2 را تولید می‌کنند.

سلول‌های Th22 سیتوکین IL-22 تولید می‌کنند که در محافظت موضعی در بیماری‌های قارچی پوستی مخاطی نقش دارد. IL-22 همچنین مقاومت ضدقارچی را در کاندیدیازیس ولووواژینال انسانی (VVC) [1] و VVC عودکننده (RVVC) [2] میانجی‌گری می‌کند (۳۰).

در مطالعه مروری که توسط رودباری و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد، تغییرات در فنوتیپ ایمنی و آزادسازی سیتوکین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدحال توسط سنجش‌های تحریک خون کامل علیه قارچ‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس و کاندیدا آلبیکنس مورد ارزیابی قرار گرفت (۳۱). نتایج این مطالعه نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل سالم، این بیماران فنوتیپ ایمنی افزایش یافته‌ای در سلول‌های T HLA-DR+CD38+ و CD4+ PD-1+ و CD8+ و لنفوسیت‌های CD8+CD244+ بالایی داشتند. برخی از نشانگرهای فعال‌سازی مونوسیت – IL-6، IL-8، TNF، IL-10 و sIL2Rα افزایش یافته بودند. با این حال، سطح IL-1β پایین بود. علاوه بر این، تحریک آنتی‌ژن آسپرژیلوس فومیگاتوس باعث ایجاد پاسخ ایمنی شد، بدون هیچ تفاوتی بین بیماران کووید-۱۹ و گروه کنترل سالم، اما افزایش بیان CD80 مونوسیت کاهش یافت. در مورد پاسخ‌های کاندیدا آلبیکنس، آزادسازی IL-6، TNF، IL-1α و IL-1β کمتری مشاهده شد و نتیجه گرفته شد که موارد کووید-۱۹ بیشتر مستعد ابتلا به عفونت‌های گونه‌های کاندیدا هستند (۳۲، ۳۱).

تعامل سیستم ایمنی و مایکوبیوم

قارچ مخمر کاندیدا به عنوان فلور نرمال مخاط (۷۰٪) و پوست (۳۰٪) شناخته شده و عمده جمعیت مایکوبیوتا را گونه‌های کاندیدا از جمله کاندیدا آلبیکنس تشکیل می‌دهد. سایر جنس‌های قارچی مانند ترایکوسپورون (مخاط حلق) و ژئوتریکوم (مخاط روده) از دیگر اعضای شناخته شده مایکوبیوتای بدن انسان می‌باشند. با توجه به اهمیت بیماری‌زایی فرصت‌طلب گونه‌های کاندیدا، یکی از جذابیت‌های مطالعه محققان بر روی تعامل سیستم ایمنی با این عضو از مایکوبیوتا معرفی شده است.

تعامل اصلی میان دستگاه ایمنی میزبان و قارچ کاندیدا آلبیکنس بر حفظ این قارچ در وضعیت همزیستی غیرتهاجمی و جلوگیری از گذار آن به حالت بیماری‌زا استوار است. این تعادل برای حفظ هومئوستازی در سطوح مخاطی اهمیت حیاتی دارد و هرگونه برهم‌خوردگی آن می‌تواند زمینه‌ساز بروز التهاب یا عفونت شود. در این میان، سلول‌های اپی‌تلیال که نخستین سد دفاعی در برابر میکروارگانیسم‌ها محسوب می‌شوند، نقش محوری در ایمنی ذاتی دارند و توانایی تمایز میان میکروب‌های همزیست و پاتوژن از جمله کاندیدا آلبیکنس را دارا هستند. این سلول‌ها با شناسایی بار قارچی و شکل مورفولوژیکی آن، نوع پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند؛ به‌طوری‌که شناسایی فرم مخمری یا هیف با بار پایین سبب فعال‌شدن مسیرهای PI3K/Akt و NF-κB و تحریک ضعیف و گذرای مسیرهای MAPK نظیر p38 ، JNK و ERK1/2 می‌گردد. این الگوی پاسخ به محافظت در برابر آسیب بافت اپی‌تلیال مرتبط است (۳۴، ۳۳). در فرآیند شناسایی، گیرنده‌های الگوشناسی غیرکلاسیک نظیر EphA2 نیز نقش دارند که قادر به تشخیص β-گلوکان‌های قارچی هستند (۳۵). با گذار قارچ به حالت بیماری‌زا،

[1] Vulvovaginal Candidiasis
[2] Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

شکل هیفی آن ظاهر می‌شود و پپتید سیتوتوکسیک «کاندیدالیزین» ترشح می‌گردد. کاندیدالیزین برای القای پاسخ‌های التهابی شدید در سلول‌های اپی‌تلیال ضروری است و با فعال‌سازی پایدار هر سه مسیرMAPK، ترشح مولکول‌های التهابی و پپتیدهای ضدمیکروبی را تحریک می‌کند (۳۳). در کنار این سازوکارها، حضور میکروبیوتای همزیست به‌ویژه باکتری‌های کلستریدیال از شاخه Firmicutes و اعضای Bacteroidetes در روده، در مهار کلنی‌زایی کاندیدا آلبیکنس نقش دارد. این اثر حفاظتی از طریق القای فاکتور-HIF 1α[1] و پپتید ضدمیکروبی LL-37 در سلول‌های میزبان اعمال می‌شد (۳۳).

در سطح ایمنی تطبیقی، پاسخ‌های آنتی‌بادی نقشی حیاتی در حفظ تعادل مخاطی و حفاظت سیستمیک ایفا می‌کنند و حضور قارچ‌های همزیست بر شکل‌گیری این پاسخ‌ها اثرگذار است (۳۶). کاندیدا آلبیکنس اصلی‌ترین القاکننده ایمونوگلوبولین G (IgG) ضدقارچی در انسان و موش است و این پاسخ IgG عمدتاً توسط قارچ‌های همزیست روده‌ای تحریک می‌شود. تولید این IgG حفاظتی به تنظیم‌کننده ایمنی ذاتی CARD9 و ماکروفاژهای $CARD9^{+}CX3CR1^{+}$ وابسته است و پاسخ‌های ایجادشده از کلنی‌زایی روده‌ای قادرند در برابر عفونت‌های قارچی سیستمیک، از جمله گونه‌های مقاوم به دارو مانند کاندیدا اوریس، ایمنی مؤثری ایجاد کنند (۳۷). از سوی دیگر، ایمونوگلوبولین A (IgA) که ایزوتیپ غالب در سدهای مخاطی است، از طریق حذف ایمنی تعادل میکروبی را حفظ می‌کند (۳۸). کلنی‌زایی کاندیدا آلبیکنس در سطوح مخاطی موجب تحریک تولید IgA و تجمع لنفوسیت‌های B از نوع پلاسمابلاست و سلول‌های پلاسما در بافت می‌شود. اتصال IgA به قارچ از چسبندگی، نفوذ و آسیب سلول‌های اپی‌تلیال جلوگیری کرده و با کاهش ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1α، IL-1β و CXCL8/IL-8 پاسخ التهابی را تضعیف می‌کند. سلول‌های پلاسمایی IgA که در روده تمایز یافته‌اند می‌توانند به نواحی دوردستی مانند سینوس‌های وریدی مننژ مهاجرت کنند و از تهاجم قارچ به مغز جلوگیری نمایند (۳۹، ۳۶).

در بخش سلولی ایمنی تطبیقی، سلول‌های T به‌ویژه جمعیت Th17 نقش کلیدی در تعادل ایمنی‌قارچی دارند. در افراد سالم، مواجهه مداوم با کاندیدا آلبیکنس سبب آماده‌سازی سلول‌های $CD4^{+}$اختصاصی با الگوی Th17 می‌شود که سیتوکاین‌هایی نظیرIL-17A، IL-17Fو IL-22 تولید می‌کنند. در مخاط دهان، سلول‌های حافظه بافتی Th17 در کنترل رشد قارچ و حفظ همزیستی پایدار ضروری هستند و این نوع ایمنی هومئوستاتیک معمولاً از التهاب تفکیک شده است. پایداری این پاسخ Th17 به حضور مداوم قارچ وابسته است و فقدان آن موجب برهم‌خوردگی تعادل ایمنی می‌شود. با این حال، در برخی شرایط پاتولوژیک، پاسخ‌های Th17 القاشده توسط کاندیدا آلبیکنس می‌توانند موجب بروز ایمونوپاتولوژی شوند (۳۸). این سلول‌ها ممکن است با قارچ‌های هوابردی مانند آسپرژیلوس فومیگاتوس واکنش متقاطع نشان دهند و در بروز التهاب‌های ریوی نقش‌آفرین باشند (۳۵). از سوی دیگر، پاسخ‌های Th17 می‌توانند دفاع سدّی علیه عفونت‌های ناهمگون، از جمله باکتری‌هایی نظیر کلستریدیوم دیفسیل، ایجاد کنند (۳۸).

علاوه بر پاسخ‌های تطبیقی، شواهدی وجود دارد که مفهوم «حافظه ایمنی ذاتی»[2] نیز در تعاملات کاندیدا آلبیکنس با میزبان نقش دارد و می‌تواند پاسخ‌های بلندمدت ایمنی را در جهت حفظ یا برهم‌زدن تعادل قارچ و میزبان تنظیم کند. برخی سویه‌های کاندیدا آلبیکنس قادرند این فنوتیپ آموزش‌یافته را با کارایی بالا القا کنند و در نتیجه، در تنظیم هومئوستازی بین قارچ و میزبان سهم مؤثری داشته باشند. همچنین، این قارچ می‌تواند بازبرنامه‌ریزی متابولیکی را در سلول‌های ایمنی ذاتی مانند ماکروفاژها ایجاد کند؛ تغییری که احتمالاً با بازآرایی اپی‌ژنتیکی همراه بوده و به ایجاد حافظه عملکردی در ایمنی ذاتی منجر می‌شود. به‌طور کلی، منابع موجود شواهد قابل‌توجهی درباره سازوکارهای ایمنی مرتبط با فلور قارچی طبیعی ارائه می‌کنند و نشان می‌دهند که کاندیدا آلبیکنس به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اعضای مایکوبیوم انسانی، نقش دوگانه‌ای میان همزیستی و بیماری‌زایی دارد. این تعامل پیچیده، شبکه‌ای هماهنگ از اجزای ایمنی ذاتی و تطبیقی را دربر می‌گیرد که تعادل میان

[1] Hypoxia-inducible factor 1-alpha

[2] Trained immunity

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

کلنی‌زایی قارچ و عفونت تهاجمی را تعیین می‌کند (۳۳).

در مجموع، تعامل میان کاندیدا آلبیکنس و دستگاه ایمنی میزبان را می‌توان الگویی از هم‌زیستی پیچیده و پویا دانست که در آن، مرز میان حالت غیرتهاجمی و بیماری‌زایی به‌طور ظریف توسط مکانیسم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی تنظیم می‌شود. در وضعیت طبیعی، سلول‌های اپی‌تلیال و اجزای ایمنی مخاطی با تشخیص دقیق فرم و بار قارچی، از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی مانند PI3K/Akt و NF-κB تعادلی محافظتی برقرار می‌کنند که مانع از بروز آسیب و التهاب می‌شود. هم‌زمان، پاسخ‌های آنتی‌بادی نظیر IgA و IgG و سلول‌های Th17 حافظه‌ای در بافت‌های مخاطی نقش کلیدی در حفظ این هومئوستازی دارند (۴۰). با وجود این، هرگونه تغییر در ترکیب مایکوبیوم یا اختلال در تنظیم ایمنی می‌تواند موجب فعال‌شدن مسیرهای التهابی و گذار قارچ از فرم همزیست به فرم پاتوژن شود. مفهوم «ایمنی آموزش‌یافته» نیز نشان می‌دهد که حتی ایمنی ذاتی می‌تواند حافظه عملکردی کسب کرده و پاسخ‌های میزبان را در مواجهه‌های بعدی با قارچ بهبود یا تغییر دهد. بر این اساس، کاندیدا آلبیکنس نه صرفاً به‌عنوان یک پاتوژن، بلکه به‌عنوان عضوی پویا از اکوسیستم ایمنی مخاطی مطرح است که توازن میان تحمل و دفاع را در بدن انسان شکل می‌دهد. درک این سازوکارها، زمینه را برای توسعه رویکردهای درمانی نوین در پیشگیری و کنترل عفونت‌های قارچی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی مرتبط فراهم می‌سازد (۴۱و ۴۲).

نتیجه‌گیری

بر این اساس می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری نمود که تعامل اولیه بین میزبان و قارچ، کلید تعیین میزان تحمل و همچنین نتیجه بیماری است. شناسایی الگوهای مولکولی قارچی PAMPs توسط گیرنده‌های PRR در بافت‌های میزبان نقش اساسی و مهمی را در پاسخ و حافظه ایمنی دارا می‌باشد. بیمارانی که دچار نقص ایمنی یا سرکوب سیستم ایمنی هستند، قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی ذاتی مؤثر که قادر به جلوگیری از عفونت‌های بالقوه تهدیدکننده زندگی توسط پاتوژن‌های قارچی باشد، نیستند. انواع گیرنده‌های تخصص یافته PRR از جمله TLRها به‌منظور شناسایی اجزای مختلف سلول‌های قارچی و مسیر سیگنالینگ فعال شده پس از اتصال گیرنده، اولین خط دفاعی میزبان در مواجهه با پاتوژن‌های قارچی می‌باشد. در این راستا شناسایی عملکرد میانجی‌های ایمنی شامل اینترلوکین‌ها (IL1,IL2, IL4, IL5, IL17, 1L18) سیتوکاین‌ها (IFN-ɣ, TGF-ß, TNF) و سلول‌های ایمنی شامل لنفوسیت‌های Th1 و Th17، منوسیت‌ها و ماکروفاژها و NKسل‌ها، در سطح پاسخ ایمنی سلولی و تأثیر در برابر عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب سیستمیک و حفظ هومئوستاز بین مایکوبیوتا و پاتوژن، می‌تواند در توسعه سازوکارهای ایمنی ذاتی ضد قارچی، برای توسعه درمان مؤثر واقع شود.

تقدیر و تشکّر

از تمامی اساتید گرامی که در نگارش این مقاله یاری کرده‌اند، تشکّر و قدردانی فراوان می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

مقاله مروری می‌باشد.

حمایت مالی

نویسندگان مطالعه حاضر هیچ‌گونه کمک مالی دریافت نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

فاطمه نیکومنش: مطالعه و تحقیق، نویسنده فایل اولیه، طراحی تصاویر گرافیکال و ویرایش علمی فایل نهایی

میترا رفیعی: طرح اولیه، مطالعه و تحقیق مرتبط با سیستم ایمنی، ویرایش علمی فایل نهایی

سمیه کریمی: مطالعه و تحقیق، نویسنده فایل اولیه

محمدامین عبدالهی ضیاء الدینی: مطالعه و تحقیق، نویسنده فایل اولیه.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

تضاد منافع

پژوهش حاضر وجود ندارد.

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در

منابع

1. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. Nat Rev Immunol. 2014;14(6):405-16. DOI: 10.1038/nri3684
2. Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, Van De Veerdonk FL. Immune defence against Candida fungal infections. Nat Rev Immunol. 2015;15(10):630-42. DOI: 10.1038/nri3897
3. Shao TY, Ang WXG, Jiang TT, Huang FS, Andersen H, Kinder JM, et al. Commensal Candida albicans positively calibrates host Th17 immunity. Cell Host Microbe. 2019;20(3):404-17. DOI: 10.1016/j.chom.2019.02.004
4. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
5 Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. Sci Transl Med. 2012;4(165):165rv13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404
6 Li XV, Leonardi I, Iliev ID. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease. Immunity. 2019;50(6):1365-79. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.023
7 Plato A, Hardison S E, Brown GD. Pattern recognition receptors in antifungal immunity. Semin Immunopathol. 2015;37(2):97-106. DOI: 10.1007/s00281-014-0462-4
8 Sachdeva G, Das A. Communication between immune system and mycobiota impacts health and disease. Proc Indian Natl Sci Acad. 2022;88(3):250-62. DOI: 10.1007/s43538-022-00082-5
9 Sen S, Mansell TJ. Yeasts as probiotics: mechanisms, outcomes, and future potential. Fungal Genet Biol. 2020;137:103333. DOI: 10.1016/j.fgb.2020.103333
10 Pathakumari B, Liang G, Liu W. Biomedicine & Pharmacotherapy Immune defence to invasive fungal infections : A comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2020;130(June):110550. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110550
11 Saadati Z, Shahryari T, Ramazani AA, Sahlabadi F, Nikoomanesh F, Namaie MH. Investigation of Indoor and Outdoor Fungal Bioaerosols and Environmental Factors in Indoor Air Quality of Nursery SchoolsNo Title. Int J Mol Clin Microbiol. 2022;12(1):1596-604.URL: https://www.magiran.com/p2446735
12 Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Role of the innate immune system in host defence against fungal infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;1138-47.DOI: 10.26355/eurrev_202202_28105
13 Shariati A, Moradabadi A, Chegini Z, Khoshbayan A,Didehdar M. An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies. Infect Drug Resist. 2020;13:2329-54. DOI: 10.2147/IDR.S254478
14. Zare-Bidaki M, Allahyari E, Nikoomanesh F, Ebrahimzadeh A.. A Comparative Analysis of Nosocomial Infections Between Internal and Surgical Intensive Care Units of University Hospitals in Birjand, Iran From 2016 to 2017: A Retrospective Study. J Basic Res Med Sci. 2021;8(4):32-41.DOI: 10.21203/rs.3.rs-42477/v1
15 Bergamasco MD, Pereira CAP, Arrais-Rodrigues C, Ferreira DB, Baiocchi O, Kerbauy F,et al. Epidemiology of Invasive Fungal Diseases in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients Managed with an Antifungal Diagnostic Driven Approach. J Fungi. 2021;7(8):588. DOI: 10.3390/jof7080588.
16 Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. Mycoses. 2021;64(3): 252-6. DOI: 10.1111/myc.13205
17 Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(291). DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

18 Patin EC, Thompson A, Orr SJ. Pattern recognition receptors in fungal immunity. Semin Cell Dev Biol. 2019;89:24-33. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.03.003.

19 Bourgeois C, Kuchler K. Fungal pathogens-a sweet and sour treat for toll-like receptors.Front Cell Infect Microbiol. 2012. 2:142. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00142.

20 Hardison SE, Brown GD. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. Nat Immunol. 2012;13(9):817-22. DOI: 10.1038/ni.2369.

21 Brouwer N, Dolman KM, van Houdt M, Sta M, Roos, Kuijpers TW. Mannose-binding lectin (MBL) facilitates opsonophagocytosis of yeasts but not of bacteria despite MBL binding. J Immunol. 2008;180(6):4124-32. DOI: 10.4049/jimmunol.180.6.4124.

22 Alquraini A, El Khoury J. Scavenger receptors. Curr Biol [Internet]. 2020;30(14):R790-R795. DOI: 10.1016/j.cub.2020.05.051.

23 Choraghe RP, Neumann A. Dectin-1-Mediated DC-SIGN Recruitment to Candida albicans Contact Sites. Life Sci. 2021;11(2):108. DOI: 10.3390/life11020108

24 Romani L. Immunity to fungal infections. 2004;4(January): 1-23. DOI: 10.1038/nri1255

25 Shankar J, Thakur R, Clemons KV, Stevens DA. Interplay of Cytokines and Chemokines in Aspergillosis. J Fungi [Internet]. 2024;10(4):251.DOI: 10.3390/jof10040251

26 Bidula S, Schelenz S. A Sweet Response to a Sour Situation: The Role of Soluble Pattern Recognition Receptors in the Innate Immune Response to Invasive Aspergillus fumigatus Infections. PLoS Pathog. 2016;12(e1005637). DOI: 10.1371/journal.ppat.1005637

27 Becker KL, Gresnigt MS, Smeekens SP, Jacobs CW, Magis-Escurra C, Jaeger M, et al. Pattern recognition pathways leading to a Th2 cytokine bias in allergic bronchopulmonary aspergillosis patients. Clin Exp Allergy. 2015;45(2):423-37. DOI: 10.1111/cea.12354

28 Thakur R, Anand R, Tiwari S, Singh AP, Tiwary BN, Shankar J. Cytokines induce effector T-helper cells during invasive aspergillosis; what we have learned about T-helper cells? Front Microbiol. 2015;6:249. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00429

29 Ito Y, Takazono T, Obase Y, Fukahori S, Ashizawa N, Hirayama T, et al. Serum Cytokines Usefulness for Understanding the Pathology in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Chronic Pulmonary Aspergillosis. J Fungi. 2022;8(5):436. DOI: 10.3390/jof8050436

30 Dewi IM, Van de Veerdonk FL, Gresnigt MS. The Multifaceted Role of T-Helper Responses in Host Defense against Aspergillus fumigatus. J Fungi. 2017;3(4):55. DOI: 10.3390/jof3040055

31 Puerta-Arias JD, Mejía SP, González Á. The Role of the Interleukin-17 Axis and Neutrophils in the Pathogenesis of Endemic and Systemic Mycoses. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10(595301). DOI: 10.3389/fcimb.2020.595301

32 Roudbary M, Kumar S, Kumar A, Cern L, Nikoomanesh F, Rodrigues CF. Overview on the Prevalence of Fungal Infections, Immune Response, and Microbiome Role in COVID-19 Patients. 2021;(Figure 1):1-28. DOI: 10.3390/jof7090720

33 Cheng KO, Montaño DE, Zelante T, Dietschmann A GM. Inflammatory cytokine signalling in vulvovaginal candidiasis: a hot mess driving immunopathology. Oxf Open Immunol. 2024;5(1):iqae010. DOI: 10.1093/oxfimm/iqae010.

34 Kumaresan PR, Da Silva TA, Kontoyiannis DP. Methods of Controlling Invasive Fungal Infections Using CD8+ T Cells. Front Immunol. 2017;8(1939). DOI: 10.3389/fimmu.2017.01939

35 Mengesha BG, Conti HR. The Role of IL-17 in Protection against Mucosal Candida Infections. J Fungi. 2017;3(4):52. DOI: 10.3390/jof3040052

36 Pellon A, Sadeghi Nasab SD, Moyes DL. New insights in Candida albicans innate immunity at the mucosa: toxins, epithelium, metabolism, and beyond. Front Cell Infect Microbiol. 2020;3(10):81. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00081

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]

37 Moyes DL, Shen C, Murciano C, Runglall M, Richardson JP, Arno M, et al. Protection against epithelial damage during Candida albicans infection is mediated by PI3K/Akt and mammalian target of rapamycin signaling. J Infect Dis. 2014;209(1):1816-26. DOI: 10.1093/infdis/jit824

38 Zhou Y, Cheng L, Lei YL, Ren B, Zhou X. The interactions between Candida albicans and mucosal immunity. Front Microbiol. 2021;12(652725). DOI: 10.3389/fmicb.2021.652725

39 Wich M, Greim S, Ferreira-Gomes M, Krüger T, Kniemeyer O, Brakhage AA, et al. Functionality of the human antibody response to Candida albicans. Virulence. 2021;12(1):3137-48. DOI: 10.1080/21505594.2021.2015116

40 Doron I, Leonardi I, Li XV, Fiers WD, Semon A, Bialt-DeCelie M, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. Cell. 2021;184(4):1017-31. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.016

41 Swidergall M,LeibundGut-Landmann S. Immunosurveillance of Candida albicans commensalism by the adaptive immune system. Mucosal Immunol. 2022;15(5):829-36. DOI: 10.1038/s41385-022-00536-5

42 Millet N, Solis NV, Swidergall M. Mucosal IgA prevents commensal Candida albicans dysbiosis in the oral cavity. Front Immunol. 2020;11(555363). DOI: 10.3389/fimmu.2020.555363

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.86]