

BOHNER FLÓRA, GÁCSER ATTILA:

Candida auris az új „szupergomba”

Összefoglalás

A gombák által kiváltott fertőzések száma évek óta növekvő tendenciát mutat világszerte. Ezen megbetegedésekért nagy arányban a *Candida* nemzetség képviselői a felelősek, azonban a nemzetségen belül a fertőzést okozó fajok arányában változások figyelhetők meg az elmúlt években. Az egyik feltörekvő *Candida* faj a *Candida auris*, mely alig több mint 10 éves múlttra tekint vissza, mégis a gomba ellenes szerekkel szembeni kiemelkedő arányú rezisztenciája, illetve klinikai környezetben való terjedése miatt kiemelt figyelemre tett szert. Ezen tulajdonságai miatt az antifungális rezisztencia kialakulásának, illetve hatásának vizsgálata *C. auris* esetében kiemelten fontos feladat.

Kulcsszavak: antibiotikum rezisztencia; antifungális szerek; *Candida*; gomba; mikrobiológia

Bevezetés

A gombák ökológiai és gazdasági jelentőségük mellett elsősorban az általuk okozott kellemetlen fertőzések következtében részesei a köztudatnak. Ezen, főleg a test felszínét érintő fertőzések általában nem járnak jelentős egészségügyi kockázattal és viszonylag könnyen és gyorsan kezelhetők, viszont egyes becslések szerint megközelítőleg a teljes emberi populáció egy nyolcadát érintik. Annak ellenére, hogy nagyságrendekkel ritkábban fordulnak elő, sokkal komolyabb közegészségügyi kockázatot jelentenek a szervezet mélyebb szöveteit érintő gombás fertőzések. Bár az ezen megbetegedésekkel kapcsolatos statisztikai felmérések viszonylag ritkák és gyakran csak egyes földrajzi területekre koncentrálnak, a rendelkezésünkre álló adatok arra utalnak, hogy a tíz leggyakrabban előforduló gomba patogénhez köthető halálozások száma napjainkban körülbelül megegyezik, illetve a diagnosztizálás nehézségeiből adódó pontatlanságok miatt túl is szárnyalhatja a végzetes tuberkulózisos vagy maláriás esetek globális áldozatainak számát (Bongomin és mtsai. 2017; *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., n.d.; *World Malaria Report 2020: 20 Years of Global Progress and Challenges*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., n.d.). A fertőzések alapvetően négy gombatörzs képviselőihez köthetők. A *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, valamint a *Pneumocystis* fajok által okozott megbetegedések általában a testfelszín mellett a tüdőt, illetve a keringésbe bejutva az egyes szervrendszereket érintik. Az ilyen jellegű fertőzésekben érintett páciensek halálozási aránya, főként a forrás hiányban szenvedő fejlődő országokban gyakran igen magasnak mondható. Ebben szerepet játszanak többek közt a pontos diagnosztizálás nehézségei, illetve ebből adódóan a nem megfelelő kezelés megválasztása (Brown és mtsai.

2012). Az optimális terápia kiválasztásának fontosságát tovább növeli a gombák ellen használt, úgynevezett antifungális szerek alacsony száma (Roemer és Krysan, 2014).

A humán patogén gombák által kiváltott fertőzések jelentős része a *Candida* nemzetség egyes képviselőihez köthető (Bongomin és mtsai. 2017). Ezeket az eseteket a szakirodalom összefoglaló néven *candidiasis*-ként tartja számon. Az invazív *candidiasis*-ok leggyakoribb formája a *candidemia*, ami a gombapatogén véráramban történő megjelenését jelenti és kialakulásához több tényező is hozzájárulhat. Ilyen tényezők közé sorolhatjuk az elhúzódó tartós betegségeket, mint például a diabéteszt; az immunszuppresszióval járó betegségeket és terápiákat; a műtéti beavatkozásokat; illetve a hosszú távú kórházi tartózkodást. Utóbbi tényező gyakran hozzájárul az akár nagyobb betegpopulációt is érintő kórházi (nozokomiális) fertőzések kialakulásához, ami az elmúlt években világszerte egyre komolyabb egészségügyi kockázatot jelent (Cheng és mtsai. 2005). Epidemiológiai kutatások szerint a *candidemiá*-s esetek nagy része évtizedek óta a *Candida albicans*-hoz köthető, így ezen fajról viszonylag bő ismeretanyag áll rendelkezésünkre. Habár a *C. albicans* bár még mindig nemzetsége legdominánsabb fajának tekinthető, a statisztikai adatok a *Candida* nemzetségbe sorolható egyéb fajok egyre növekvő arányú előfordulására utalnak. Ezen nem-*albicans* fajok előfordulásának eloszlása erősen függ a vizsgált terület földrajzi helyzetétől, illetve a fertőzésben érintett populáció életkorától (Lamoth és mtsai. 2018). A leghangsúlyosabb feltörekvő fajok közé sorolható *Candida tropicalis* főként a melegebb klímával rendelkező helyekre jellemző, míg a *Candida parapsilosis* az újszülött, illetve koraszülött populációra jelent nagyobb veszélyt (Bohner és mtsai. 2021; Trofa és mtsai. 2008). A *Candida glabrata* terjedése pedig feltehetőleg visszavezethető arra, hogy az ezen fajból származó izolátumok jellemzően kevésbé érzékenyek bizonyos gomba ellenes szerekre (Vale-Silva és Sanglard, 2015). A már korábban leírt

és vizsgált fajok mellett az elmúlt évtizedben olyan patogén gombák is megjelentek klinikai környezetben, melyek ez idáig még ismeretlenek voltak a kutatók számára (Colombo és mtsai. 2017).

A *Candida auris* klinikai megjelenése

Az egyik újonnan megjelent *Candida* faj első izolálása 2006-ban történt meg Japánban, egy kórházi páciens külső hallójáratából (Forsberg és mtsai. 2019). Az izolálás helye miatt a faj 2009-ben *Candida auris* néven került leírásra ('*auris*' latin szó jelentése: fül) (1. ábra). Bár ekkor még nem létezett kísérletes bizonyíték a faj esetleges patogenitására vonatkozóan, a korai laboratóriumi teszteken tapasztalt magas optimális növekedési hőmérséklet alapján ez nem került kizárásra (Satoh és mtsai. 2009). Az emberekre is veszélyes gomba patogének egyik esszenciális tulajdonsága a gazdatest normál testhőmérsékletén történő növekedés képessége. Ez a növekedési hőmérséklet a gyakorlatban 37°C-ban van meghatározva és amennyiben egy gomba képes ilyen hőmérsékleten is az osztódásra, potenciálisan emberi kórokozónak tekinthető (Köhler és mtsai. 2015). *C. auris* esetében a korai, különböző hőmérsékleteken történő növekedési tesztek arra utaltak, hogy a faj optimális növekedési hőmérséklete 37-40°C-ra tehető, de akár 42°C-on is életképes, ami igen magasnak mondható a nemzetség többi tagjához viszonyítva (Bravo Ruiz és Lorenz, 2021; Keighley és mtsai. 2021). A *C. auris* klinikai jelentőségének bizonyítására az azonosítását követően mindössze 2 évet kellett várni, mikor egy 2011-es publikáció három esettanulmányt közölt le, ahol minden esetben ezt a fajt azonosították a betegek mintáiból. A patogenitás bizonyítása mellett az ezen izolátumokon végzett antifungális szerekkel szembeni érzékenységet vizsgáló tesztek is értékes eredményekkel szolgáltak. A kapott adatok arra utaltak, hogy a faj egyes izolátumai ellen kevésbé hatékonyan alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazott gombaellenes szerek (Lee és mtsai. 2011).

Gombaellenes szerekkel szembeni rezisztencia

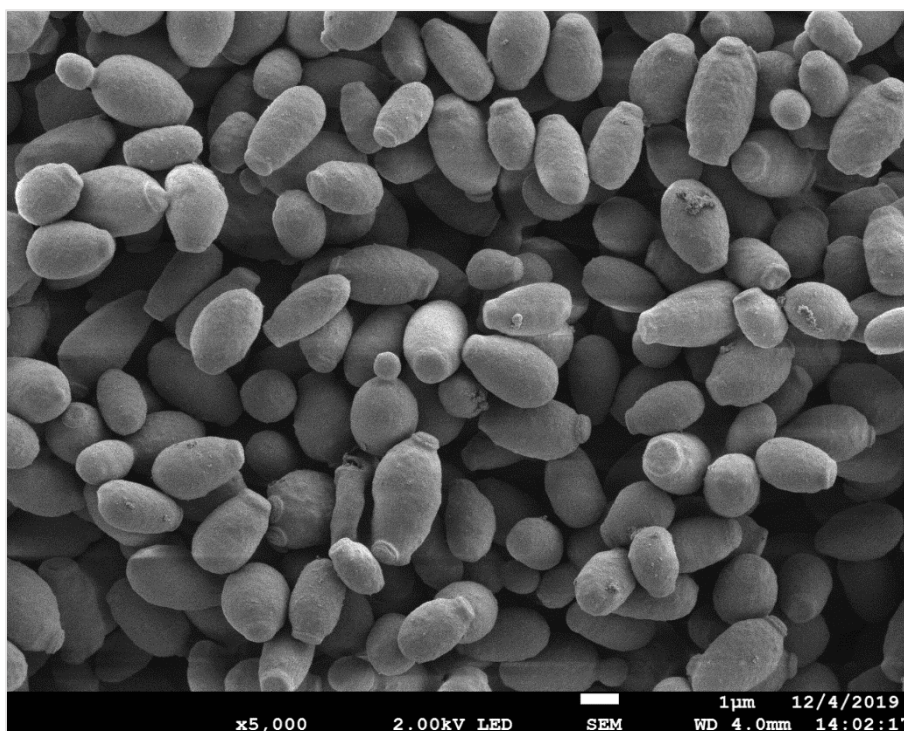
Az antibiotikum rezisztencia kialakulása napjaink egyik legnagyobb közegészségügyi kockázatát és kihívását jelenti. Azonban kevésbé ismert az a tény, hogy ez a jelenség a baktériumok mellett gombák esetében is egyre gyakrabban figyelhető meg (Sievert és mtsai. 2021). Az antifungális szerekre megjelent rezisztencia megismerésének jelentőségét tovább növeli, hogy míg hatásmechanizmus alapján antibiotikumok széles skálája áll a kezelőorvosok rendelkezésére, gombák esetében az egyes szerek száma korlátozott. A véráramot érintő fertőzések esetén a gombaellenes szerek mindössze három csoportja alkalmazható. Mivel az ezen csoportokba tartozó szerek mind hasonló módon képesek károsítani a patogén mikrobát, így az ellenük kialakult rezisztencia esetén gyakran a csoport többi tagja sem alkalmazható eredményesen a terápiában. A *Candida* fajok ellen leghosszabb ideje alkalmazott gombaellenes szer a poliének csoportjába tartozó Amphotericin-B. Ez ellen bár viszonylag ritkán alakul ki rezisztencia, gyakorlati használata nem javasolt, mivel bizonyítottan toxikus a gazdaszervezet számára is (Carolus és mtsai. 2020). A leggyakrabban klinikumban használt szerek az azolok csoportjába sorolhatók, ezen belül is a triazolok közé tartoznak. Bár a legújabb azol típusú szerek kis koncentrációban is eredményesen használhatók gombafertőzések kezelésére, azonban ezek ellen is viszonylag könnyen képesek a patogének rezisztenssé válni. Ehhez hozzájárul, hogy az azolok a gombasejtek membránjában található szterol-származék, az ergoszterol szintézisének gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, tehát nem pusztítják el aktívan a sejteket, ezzel is megkönnyítve, hogy azok adaptálódjanak az azolok jelenlétéhez. Napjainkban a legeredményesebben használható gombaellenes szereknek az echinocandinok tekinthetők. Az azolokhoz

képest ezen drogcsoporttal szemben ritkábban alakul ki rezisztencia, illetve toxicitásuk is elhanyagolható, azonban magasabb árak miatt kevésbé terjedt el rutinszerű használatuk (Grau és mtsai. 2015; Pristov és Ghannoum, 2019).

A *C. auris* izolátumok vizsgálata során tapasztalt antifungális szerekek szembeni csökkent érzékenység élénkítette a figyelmet a patogén körül. A további tesztek elvégzése érdekében egy nemzetközi, patogén gombákkal foglalkozó megfigyelési program (SENTRY Antifungal Surveillance Program) keretein belül 1997 óta összegyűjtött *Candida* izolátumok kerültek részletes vizsgálatra. A közel 1000, korábban még faj szinten nem azonosított izolátum közül 6 bizonyult *C. auris*-nak. Ezek mindegyike klinikai vérmintából származott és a gyógyászatban legáltalánosabban használt flukonazzal szemben rezisztensnek bizonyult. Emellett a további vizsgált gombaellenes szerek a *Candida* nemzetség más képviselőivel összehasonlítva magasabb minimális gátló koncentrációs (MIC) érték mellett voltak csupán hatásosak a *C. auris* ellen. A SENTRY gyűjtemény, illetve az idő közben felbukkanó új klinikai izolátumok számának növekedése lehetővé tette a *C. auris* több karakterisztikus jellemzőjének leírását is (Pfaller és mtsai. 2019). A nagyobb számú mintákon elvégzett antifungális tesztek még veszélyesebb képet festettek a mikroba klinikai kezelhetőségét illetően. A különböző tanulmányok átlagosan az izolátumok csaknem 95%-ánál azonosítottak flukonazol rezisztenciát; továbbá egyes esetekben a törzsek közel fele bizonyult legalább két antifungális szer csoporttal szemben ellenállóknak (MDR- Multi Drug Resistant), illetve olyan izolátumok is azonosításra kerültek, amelyekkel szemben egyik kezelési mód sem volt alkalmazható (Chaabane és mtsai. 2019).

Egy további, a *C. auris* által okozott fertőzés diagnosztizálása szempontjából fontos tulajdonság a faj nehéz azonosíthatósága. Mivel az izolátumok majdnem minden esetben rezisztensek több rutinszerűen használt antimikotikummal szemben is, így esszenciális a faj szintű pontos azonosítás, hogy ezt

követően a páciens a megfelelő kezelésben részesüljön a sikeres kimenetel érdekében. A gombás fertőzés során használt biokémiai alapú azonosítási technikákkal azonban a *C. auris* nem különíthető el meggyőzően a hozzá filogenetikailag közel álló *Candida* fajoktól, így a hibás diagnózis gyakran olyan szerrel történő kezelést eredményez, amire a patogén nem mutat érzékenységet (Iguchi és mtsai. 2019). Ilyen esetben a nem megfelelően megválasztott antifungális szer vagy dózis a baktériumokhoz hasonlóan, gombák esetében is hozzájárul a patogén kedvezőtlen körülményekhez történő adaptációjához, ami elősegíti a rezisztencia megjelenését.



1. ábra: Pásztázó elektronmikroszkóppal készített kép a *C. auris* sejtekről.

Az antifungális rezisztencia vizsgálatának lehetőségei

A *C. auris* gyors terjedésének okai ez idáig ismeretlenek. A világ több táján sporadikusan előforduló fertőzések során a kórházi betegekből vett minták,

földrajzi helytől függően nagy változatosságot mutattak, jellegzetes elterjedési mintázatot kialakítva. Az egyes izolátumok filogenetikai hasonlósága alapján a fajon belül először négy klád került elkülönítésre, illetve egy új ötödik létezésére is egyre meggyőzőbb bizonyítékok léteznek. Ezen kládokba besorolt egyes izolátumok nagymértékű hasonlóságot mutatnak, míg az egyes kládok képviselőinek genomszekvenciája között akár több tízezer bázispár eltérés is előfordulhat. Az egyes kládok eredete szorosan földrajzi helyhez kötött, így elnevezésüket is ez alapján kapták: Kelet-Ázsia; Dél-Ázsia; Afrika; Dél-Amerika, illetve a lehetséges Iránhoz köthető klád. A *C. auris* kutatásának korai szakaszában megfigyelték, hogy három klád képviselői (Dél-Ázsia; Dél-Amerika; Afrika) nagyjából egy időben kezdtek el lokálisan terjedni és fertőzéseket okozni (Chow és mtsai. 2019; Du és mtsai. 2020). A jellegzetes elterjedési mintázat pontos oka egyelőre ismeretlen, bár több elmélet is született erre vonatkozóan az elmúlt években. Egyik ilyen hipotézis a *C. auris* gyors és jellegzetes elterjedését a gombaellenes szerek nagyméretű mezőgazdasági használatára vezeti vissza. Feltételezi, hogy az antifungális szerek nyomására a környezetben adaptálódott rezisztens *C. auris* törzsek ez idáig ismeretlen módon váltak emberre is veszélyes patogén organizmussá. Egy másik elmélet a globális felmelegedéssel hozza összefüggésbe a mikroba elterjedését. Ennek alapjául az a megfigyelés szolgál, hogy a már ismert nagyszámú gombafaj közül csak nagyon kevés tekinthető humán patogénnek. Az éghajlat melegedésével járó magasabb átlaghőmérsékleti értékek viszont segítik a magasabb hőmérsékletoptimummal rendelkező termotoleráns mikrobák szelekcióját, ami a gazdaszervezetek könnyebb kolonizációjához vezet. A klímaváltozással kapcsolatos hipotézisek valószínűsítik, hogy a *C. auris* megjelenése mintegy előjele a természetes mikroflóra átalakulásának és ezzel párhuzamosan újabb potenciális patogének megjelenésének is (Casadevall és mtsai. 2019).

Egyes kutatások a *C. auris* fertőzések terjedését szűkebb értelemben vizsgálják. Az azonosított környezeti izolátumok alacsony száma miatt az összes részletesen vizsgált törzs kizárólag kórházi környezetből került azonosításra. Ez arra utal, hogy a faj különösen eredményesen képes kórházi körülmények között terjedni, ami sikeres nozokomiális patogénné teszi. Térhódítása ebben a környezetben különösen kockázatos, mivel nagy eséllyel kerül kontaktusba olyan betegekkel, akik alapbetegségeik miatt különösen fogékonyak a gombás fertőzésekre (Chowdhary és mtsai. 2017). A patogénnel történő kapcsolat lehetőségét tovább növeli, hogy a *C. auris* rendkívül ellenálló módon hosszú ideig életképes marad kórházi műszereken, egyéb felszereléseken vagy akár a bútorok felszínén (Wang és mtsai. 2018). Ennek feltételezhető oka a patogén környezeti stresszfaktorokkal szembeni magas szintű toleranciájában keresendő. Ezt alátámasztva a közelmúltban kísérletes eredmények alapján több tanulmány is arra a következtetésre jutott, hogy egyes *C. auris* izolátumok akár más *Candida* fajokkal összevetve is sokkal hatékonyabban képesek alkalmazkodni többek között az oxidatív stresszhez, sóstresszhez, valamint pH túrésük is tág skálán mozog. A tolerancia ezekkel a faktorokkal szemben nem feltétlenül csak a környezet eredményes kolonizálásához elengedhetetlen, de elősegítheti a mikroba gazdaszervezetben történő túlélését is (Heaney és mtsai. 2020).

Könnyen belátható, hogy az antifungális rezisztencia okainak megértése *C. auris* esetében kimagaslóan fontos feladata a humán patogén *Candida* fajokkal foglalkozó kutatóknak. Ehhez az egyes kutatócsoportok többféle technikai megközelítést is eredményesen alkalmaznak. Főként a kutatások korai stádiumában az egyik legkézenfekvőbb megközelítés a már ismert genomi háttérrel rendelkező izolátumok részletes informatikai (*in silico*) elemzése. Ebben az esetben olyan jellegzetes géneket, vagy gén változatokat kerestek, melyek korábban más *Candida* fajokban már összefüggésbe kerültek az antifungális rezisztencia kialakulásával. Az adatok elemzése rámutatott, hogy a vizsgált

törzsek genomja nagy számban tartalmaz olyan transzportereket kódoló géneket, melyek egyik feladata a gombaellenes szerek eltávolítása a sejtből. Emellett általános jelenséggént megfigyelték az ergoszterol bioszintézisét katalizáló egyik enzim (*ERG11*) jellegzetes mutációit is. Korábban patogén gombákban már leírták, hogy az ezen mutációk miatt keletkező aminosav cserék olyan változást okozhatnak az enzim szerkezetében, melyek hatására az azol típusú gombaellenes szerek nem képesek megfelelően hozzákötődni a proteinhoz és akadályozni az ergoszterol szintézist, ezzel rezisztenssé téve a mikrobát. Feltételezhetően, részben az ilyen jellegű mutációk állnak annak hátterében, hogy a *C. auris* izolátumok csaknem mindegyike ellenálló flukonazollal szemben (Muñoz és mtsai. 2018). Egy más megközelítési lehetőség, ha közvetlenül hasonlítunk össze flukonazollal szemben rezisztens és érzékeny törzseket, olyan jellegzetes pontokat keresve, ahol ezek jelentősen eltérnek egymástól. Egy két izolátumot több szempontból összehasonlító, nemrég elkészült tanulmány több eltérést is sikeresen azonosított, mely eredmények arra utalnak, hogy az *ERG11* enzim mutációja nem elégséges a nagymértékű ellenállóképesség megjelenéséhez, hanem feltételezhető, hogy ehhez a mikroba anyagcsere folyamatainak megváltozása is jelentősen hozzájárul (Zamith-Miranda és mtsai. 2019).

További lehetőség a mikroevolúciós technika alkalmazása, amely kiválóan alkalmazható, amennyiben a rezisztencia kialakulásának folyamatára vagyunk elsősorban kíváncsiak. Az ezen módszeren alapuló kísérletek folyamán az eredetileg antifungális szerre érzékeny *C. auris* törzset egyre növekvő koncentrációjú antimikotikummal kezeljük, így zárt rendszerben laboratóriumi körülmények között tudunk létrehozni rezisztens törzseket. Ezen rezisztens törzsek később több szempontból is összehasonlításra kerülnek az érzékeny szülői törzssel, így pontos adatok nyerhetők arra vonatkozóan, hogy milyen változások jöhetnek létre, akár a környezetben is az antifungális szelekciós nyo-

más hatására (Carolus és mtsai. 2021). Ezzel a kísérleti elrendezéssel vizsgálhatóvá válik, hogy az antifungális rezisztencia kialakulása milyen hatással van a patogén általános életképességére, stressztűrő képességére, illetve választhatunk arra, hogy az adaptáció során végbemenő folyamatok befolyásolják-e a mikroba fertőzőképességét.

Összefoglalás

A magas fokú antifungális rezisztencia, illetve a kórházi környezetben történő terjedés miatt a *C. auris* az utóbbi évtizedben érthető módon felkeltette mind a kutatók, mind az egészségügyben dolgozók érdeklődését. A patogén által jelentett egészségügyi kockázatot felismerve az Amerikai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (CDC), illetve hozzá csatlakozva, ennek európai megfelelője, az ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) már 2016-ban figyelmeztetést adott ki, amelyben felhívta a figyelmet a *C. auris* megjelenésére (Vallabhaneni és mtsai. 2017). A mikroba által okozott fertőzések 2018 óta kötelezően jelentendő megbetegedéseknek számítanak az Egyesült Államokban, ahol ez idáig csaknem 5000 megerősített esetet regisztráltak. Mivel a fertőzésekben érintett betegek száma évről-évre növekedést mutat, így a CDC egy 2019-es kiadványában a legmagasabb kockázati csoportba sorolta a *C. auris*-t, mint kiemelt fenyegetést jelentő feltörekvő humán patogén gomba fajt (*Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019, 2019*).

Irodalom

- Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. (2019). 150.
- Bohner, F., Gacser, A., Toth, R. (2021). Epidemiological Attributes of Candida Species in Tropical Regions. *Current Tropical Medicine Reports*, 8(2), 59-68.
- Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., Denning, D. W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases—Estimate precision. *Journal of Fungi*, 3(4).

- Bravo Ruiz, G., Lorenz, A. (2021). What do we know about the biology of the emerging fungal pathogen of humans *Candida auris*? *Microbiological Research*, 242, 126621.
- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A. R., Levitz, S. M., Netea, M. G., White, T. C. (2012). Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*, 4(165), 165rv13-165rv13.
- Carolus, H., Pierson, S., Lagrou, K., Van Dijck, P. (2020). Amphotericin b and other polyenes—Discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. *Journal of Fungi*, 6(4), 1-20.
- Carolus, H., Pierson, S., Muñoz, J. F., Subotić, A., Cruz, R. B., Cuomo, C. A., Van Dijck, P. (2021). Genome-wide analysis of experimentally evolved *Candida auris* reveals multiple novel mechanisms of multidrug resistance. *MBio*, 12(2), 1-19.
- Casadevall, A., Kontoyiannis, D. P., Robert, V. (2019). On the emergence of *Candida auris*: Climate change, azoles, swamps and birds. *MBio*, 10(4), 213-229.
- Chaabane, F., Graf, A., Jequier, L., Coste, A. T. (2019). Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Frontiers in Microbiology*, 10.
- Cheng, M.-F., Yang, Y.-L., Yao, T.-J., Lin, C.-Y., Liu, J.-S., Tang, R.-B., Yu, K.-W., Fan, Y.-H., Hsieh, K.-S., Ho, M., Lo, H.-J. (2005). Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infectious Diseases*, 5(1), 22.
- Chow, N. A., De Groot, T., Badali, H., Abastabar, M., Chiller, T. M., Meis, J. F. (2019). Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerging Infectious Diseases*, 25(9), 1780-1781.
- Chowdhary, A., Sharma, C., Meis, J. F. (2017). *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathogens*, 13(5), e1006290.
- Colombo, A. L., Júnior, J. N. de A., Guinea, J. (2017). Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(6), 528-538.
- Du, H., Bing, J., Hu, T., Ennis, C. L., Nobile, C. J., Huang, G. (2020). *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathogens*, 16(10), 1-18.
- Forsberg, K., Woodworth, K., Walters, M., Berkow, E. L., Jackson, B., Chiller, T., Vallabhaneni, S. (2019). *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical Mycology*, 57(1), 1-12.
- Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (n.d.).

- Grau, S., Pozo, J. C., Romá, E., Salavert, M., Barrueta, J. A., Peral, C., Rodríguez, I., Rubio-Rodríguez, D., Rubio-Terrés, C. (2015). Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 7, 527.
- Heaney, H., Laing, J., Paterson, L., Walker, A. W., Gow, N. A. R., Johnson, E. M., MacCallum, D. M., Brown, A. J. P. (2020). The environmental stress sensitivities of pathogenic candida species, including candida auris, and implications for their spread in the hospital setting. *Medical Mycology*, 58(6), 744-755.
- Iguchi, S., Itakura, Y., Yoshida, A., Kamada, K., Mizushima, R., Arai, Y., Uzawa, Y., Kikuchi, K. (2019). Candida auris: A pathogen difficult to identify, treat, and eradicate and its characteristics in Japanese strains. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(10), 743-749.
- Keighley, C., Garnham, K., Harch, S. A. J., Robertson, M., Chaw, K., Teng, J. C., Chen, S. C.-A. (2021). Candida auris: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory. *Current Fungal Infection Reports*, 15(3), 116-126.
- Köhler, J. R., Casadevall, A., Perfect, J. (2015). The Spectrum of Fungi That Infects Humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(1), a019273.
- Lamoth, F., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., Calandra, T. (2018). Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, i4-i13.
- Lee, W. G., Shin, J. H., Uh, Y., Kang, M. G., Kim, S. H., Park, K. H., Jang, H. C. (2011). First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9), 3139-3142.
- Muñoz, J. F., Gade, L., Chow, N. A., Loparev, V. N., Juieng, P., Berkow, E. L., Farrer, R. A., Litvintseva, A. P., Cuomo, C. A. (2018). Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in Candida auris and related emerging species. *Nature Communications*, 9(1), 5346.
- Pfaller, M. A., Diekema, D. J., Turnidge, J. D., Castanheira, M., Jones, R. N. (2019). Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. *Open Forum Infectious Diseases*, 6 (Supplement 1), S79-S94.
- Pristov, K. E., Ghannoum, M. A. (2019). Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(7), 792-798.
- Roemer, T., Krysan, D. J. (2014). Antifungal Drug Development: Challenges, Unmet Clinical Needs, and New Approaches. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(5), a019703.

- Satoh, K., Makimura, K., Hasumi, Y., Nishiyama, Y., Uchida, K., Yamaguchi, H. (2009). *Candida auris* sp. Nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*, 53(1), 41-44.
- Sievert, D., Kirby, A., McDonald, L. C. (2021). The CDC response to antibiotic and antifungal resistance in the environment. *Med*, 2(4), 365-369.
- Trofa, D., Gácsér, A., Nosanchuk, J. D. (2008). *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(4), 606-625.
- Vale-Silva, L. A., Sanglard, D. (2015). Tipping the balance both ways: Drug resistance and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Research*, 15(4), 25.
- Vallabhaneni, S., Kallen, A., Tsay, S., Chow, N., Welsh, R., Kerins, J., Kemble, S. K., Pacilli, M., Black, S. R., Landon, E., Ridgway, J., Palmore, T. N., Zelzany, A., Adams, E. H., Quinn, M., Chaturvedi, S., Greenko, J., Fernandez, R., Southwick, K., ... Chiller, T. M. (2017). Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus - United States, May 2013-August 2016. *American Journal of Transplantation*, 17(1), 296-299.
- Wang, X., Bing, J., Zheng, Q., Zhang, F., Liu, J., Yue, H., Tao, L., Du, H., Wang, Y., Wang, H., Huang, G. (2018). The first isolate of *Candida auris* in China: Clinical and biological aspects article. *Emerging Microbes and Infections*, 7(1), 0-8.
- World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (n.d.).
- Zamith-Miranda, D., Heyman, H. M., Cleare, L. G., Couvillion, S. P., Clair, G. C., Bredeweg, E. L., Gacsér, A., Nimrichter, L., Nakayasu, E. S., Nosanchuk, J. D. (2019). Multi-omics Signature of *Candida auris*, an Emerging and Multidrug-Resistant Pathogen. *MSystems*, 4(4), 1-14.

