

Immunotherapy and Antifungal Drugs of Candidiasis: Achievements and Challenges

Aghebati-Maleki L^{1,2}, Aghebati-Maleki A³, Fotouhi A⁴, Nami S^{*5}

1. Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4. Department of Orthopedics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5. Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

***Corresponding author.** Tel: +984133364666, Fax: +98413364666, E-mail: namis@tbzmed.ac.ir

Received: Dec 19, 2021

Accepted: May 24, 2022

ABSTRACT

Candida albicans is the most common cause of invasive candidiasis, but in recent years the incidence of infections caused by other species such as *Candida Kruzei*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* and *Candida lusitania* has increased. In the last decade, the treatment methods for invasive candidiasis have changed completely, and a successful treatment depends on the timely start of treatment, the selection of an effective drug, and the lack of resistance of the fungus to that particular drug. On the other hand, the widespread use of immunosuppressive drugs as well as organ transplants has all caused widespread problems in the treatment of invasive candidiasis. Together, these observations highlight a rationale for the immediate development of new immunotherapy methods to enhance antifungal therapy in immunocompromised hosts. The past decade has seen great advances in our understanding of fungal immunobiology, leading to a number of new molecular and cellular immunotherapy methods for invasive fungal infections. Therefore, the aim of this study was to review the common and new antifungal drugs in the treatment of invasive candidiasis and to discuss the role of immunotherapy in better prevention and control of the disease.

Keywords: Immunotherapy; Antifungal Drugs; Fungal Infections

ایمونوتراپی و داروهای ضدقارچی برای درمان کاندیدیازیس: دستاوردها و چالش‌ها

لیلی عاقبتی ملکی^۱، علی عاقبتی ملکی^۳، علی فتوحی^۴، صنم نامی^{۵*}

۱. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. مرکز تحقیقات سلول های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴. گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵. گروه انکس شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۱۳۳۶۴۶۶۶ فاکس: ۰۴۱۳۳۶۴۶۶۶ پست الکترونیک: namis@tbzmed.ac.ir

چکیده

کاندیدا آلیککس شایع ترین عامل کاندیدیازیس مهاجم بوده ولی در سال های اخیر بروز عفونت های ناشی از گونه های دیگری همچون کاندیدا کروزه ای، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدا لوزیتانیا رو به افزایش است. در دهه اخیر روش های درمانی کاندیدیازیس مهاجم به طور کلی تغییر کرده است و یک درمان موفقیت آمیز وابسته به شروع به موقع درمان، انتخاب داروی موثر و عدم مقاومت قارچ به آن داروی خاص می باشد. از طرف دیگر مصرف گسترده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و همچنین پیوند عضو همگی سبب ایجاد مشکلات وسیعی در درمان کاندیدیازیس مهاجم شده اند. این مشاهدات در کنار هم یک مبنای منطقی برای توسعه فوری روش های جدید ایمونوتراپی را برای تقویت درمان ضد قارچی در میزبان با ایمنی مشکل دار، برجسته می کند. دهه گذشته شاهد پیشرفت های بزرگی در درک ما نسبت به ایمونیولوژی قارچ ها بوده است که موجب ایجاد تعدادی از روش های جدید ایمونوتراپی مولکولی و سلولی برای عفونت های قارچی مهاجم شده است. بنابراین هدف از این مطالعه مرور کلی بر داروهای ضدقارچی متداول و جدید در درمان کاندیدیازیس مهاجم و مطرح کردن نقش ایمونوتراپی در پیشگیری و کنترل بهتر بیماری می باشد.

واژه های کلیدی: ایمونوتراپی، داروهای ضد قارچی، عفونت های قارچی

پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۳

دریافت: ۱۴۰۰/۹/۲۸

مقدمه

کاندیدیازیس عفونت اولیه یا ثانویه ای است که توسط گونه های مختلف کاندیدا ایجاد می شود [۱]. عفونت می تواند محدود به دهان، واژن، ناخن ها، ریه و یا دستگاه گوارش بوده و در صورتی که سیستم ایمنی بیمار دچار ضعف و اختلال شده باشد، در اعضای حیاتی تر بدن هم توانایی ایجاد عفونت کاندیدیازیس

مهاجم دارد که به دو شکل عفونت خونی^۱ و یا عفونت یک اندام عمقی^۲ مشاهده می شود [۴-۲]. در دهه های اخیر مرگ و میر ناشی از کاندیدیازیس مهاجم در حدود ۵۵-۲۷ درصد گزارش شده است [۵،۶]. کاندیدا آلیککس شایع ترین عامل کاندیدیازیس مهاجم

^۱ Candidemia

^۲ Deep-seated Tissue

بوده ولی در سال‌های اخیر بروز عفونت‌های ناشی از گونه‌های دیگری همچون کاندیدا کروزه‌ای، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا تروپیکالپس، کاندیدا پاراپسیلوزیس و کاندیدا لوزیتانیا رو به افزایش است [۷-۱۱]، که این تغییرات در بروز گونه‌ها به دلایل مختلفی می‌باشد که از آن جمله می‌توان به مناطق جغرافیایی مختلف، فاکتورهای مربوط به بیمارستان و مصرف داروهای ضدقارچی به عنوان پروفیلاکسی اشاره کرد [۱۲،۱۳]. گونه‌های کاندیدا فلور نرمال مخاطات می‌باشند، بنابراین هرگونه تغییر در ارتباط بین گونه‌های کاندیدا و میزبان می‌تواند زمینه‌ساز برای ابتلا به کاندیدیازیس مهاجم باشد [۱۴،۱۵]. بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بالاترین ریسک ابتلا به کاندیدیازیس مهاجم را دارند که می‌تواند به علت تضعیف سیستم ایمنی بیمار، طولانی‌شدن مدت زمان بستری و کلونیزاسیون گونه‌های کاندیدا باشد. در ۸۰ درصد بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در هفته اول کلونیزاسیون کاندیدا گزارش می‌شود که از این تعداد، فقط در موارد معدودی این کلونیزاسیون ساده تبدیل به یک عفونت مهاجم می‌شود [۱۶،۱۷]. از دیگر ریسک فاکتورهای مهم شناخته شده در ابتلا به کاندیدیازیس مهاجم می‌توان به سابقه درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف [۱۸] و همچنین اختلال در عملکرد و یا کاهش تعداد نوتروفیل‌ها در بیماران با بدخیمی‌های خونی و دریافت کنندگان پیوند عضو [۱۶] اشاره کرد. مهم‌ترین روش تشخیص کاندیدیازیس مهاجم، انجام کشت از نواحی استریل بدن می‌باشد هرچند جداسازی گونه‌های کاندیدا از این مناطق نظیر پری‌توئن، مایع نخاع، مایع مفصل و مغزاستخوان ارزش معنی داری بویژه در مبتلایان به اختلالات سیستم ایمنی دارد ولی جداسازی گونه‌های کاندیدا از دستگاه‌های تنفسی، گوارشی و ادراری به سختی قابل تفسیر بوده که دال بر وجود گونه‌های کاندیدا به صورت فلور طبیعی در سطوح مخاطی این اعضا می‌باشد به جز مواردی که تعداد کلنی‌های

جدا شده به علت وجود شرایط مستعدکننده کلونیزاسیون ارگان‌سم در بدن بیمار، بالا باشد [۱۶-۲۰].

درمان دارویی

در چند سال اخیر استراتژی‌های درمانی کاندیدیازیس مهاجم به طور اساسی تغییر کرده است و درمان موفقیت‌آمیز وابسته به شروع به موقع درمان، انتخاب داروی موثر و عدم مقاومت قارچ به آن داروی خاص می‌باشد. بایستی انتخاب دارو براساس مطالعات بالینی و تشخیص گونه کاندیدا صورت بگیرد. داروهای ضدقارچی که در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم استفاده می‌شود به طور کلی شامل: داروهای آزول (فلوكونازول، ایتراکونازول، ایسواکونازول، پوساکونازول و وریکونازول)، پلی‌ان‌ها (آمفوتریسین ب و فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب) و اکینوکاندین‌ها (کاسپوفانژین، آنیدولافونژین و میکافونژین) می‌باشد [۲]. هرچند که از این کلاس داروها، در بیشتر مراکز بسته به شرایط بیمار از فلوکونازول و اکینوکاندین‌ها به عنوان داروی خط اول درمانی استفاده می‌شود [۲۱]. در درمان کاندیدیما خارج‌سازی کاتترهای درون وریدی در صورت امکان الزامی است [۲۲] و در مواقعی که برداشت کاتتر داخل عروقی ممکن نباشد بایستی از داروهای ضدقارچی که علیه بیوفیلم فعال هستند مانند لیپوزومال آمفوتریسین ب و اکینوکاندین‌ها استفاده کرد [۲۲]. در عفونت ناشی از کاندیدا آلیککس مقاومت دارویی کمتر مشاهده شده به جز در بیماران با درمان بلندمدت با داروهای ضدقارچی و یا در بیماران با عودهای مکرر عفونت همچون مبتلایان به کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن که تعداد این موارد رو به فزونی گذارده است. اساسی‌ترین مشکل در درمان کاندیدیازیس مهاجم، بیماری‌های ناشی از گونه‌های غیرآلیککس (کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا اوریس) است، که مقاومت دارویی به داروهای متداول ضدقارچی نشان می‌دهند

[۲۳-۲۱]. امروزه در تعدادی از مطالعات بر روی کاندیدا کروزه‌ای نشان داده شده که این گونه به‌طور ذاتی نسبت به فلوکونازول مقاوم است [۲۵-۲۳]. همچنین در سال‌های اخیر انتقال بیمارستانی کاندیدا اوریس گزارش شده که سابق به عنوان یکی از عوامل نادر در ایجاد کاندیدیاژیس مهاجم مطرح بود. با شناسایی کاندیدا اوریس، از آن به عنوان تهدید جهانی نوظهور یاد می‌شود که هم سبب مرگ و میر بالایی شده و از سوی دیگر مقاومت دارویی ذاتی نسبت به تری آزول‌ها، اکینوکاندین‌ها و پلی‌ان‌ها را نشان می‌دهد [۳۰-۲۶]. کاندیدا گلابراتا از عوامل شایع در کاندیدیاژیس مهاجم بزرگسالان می‌باشد [۳۱] که مقاومت اکتسابی به اکینوکاندین‌ها و سایر داروها نشان می‌دهد [۳۵-۳۲].

با تغییر حساسیت گونه‌های کاندیدا به داروهای ضدقارچی، از طرفی مصرف گسترده داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و پیوند عضو همگی سبب ایجاد مشکلات وسیعی در درمان کاندیدیاژیس مهاجم شده‌اند که نشان‌دهنده ضرورت استفاده از گزینه‌های درمانی جدید می‌باشد [۳۶]. بنابراین هدف از این مطالعه مرور کلی بر داروهای ضدقارچی متداول و جدید در درمان کاندیدیاژیس مهاجم و مطرح کردن نقش ایمونوتراپی در پیشگیری و کنترل بهتر بیماری است.

داروهای رایج در درمان کاندیدیاژیس مهاجم

داروهای آزول

آزول‌ها ترکیباتی هستند که با اثر بر آنزیم‌های سیستم سیتوکروم دمتیلاز سلول‌های قارچی و در نهایت با ایجاد اختلال در سنتز ارگوسترول منجر مرگ سلولی قارچی می‌شوند [۳۷، ۳۸]. فلوکونازول در درمان کاندیدیاژیس مهاجم در بیماران بدون نوتروپنی با بیماری خفیف تا ملایم، هنوز در بسیاری از مراکز به عنوان خط اول درمانی استفاده می‌شود [۴۱-۳۹]. البته استفاده از این دارو تنها زمانی می‌تواند اثر بخش باشد که بیمار تماس قبلی با داروهای آزولی

نداشته و یا کلونیزاسیون با گونه‌های مقاومی همچون کاندیدا کروزه‌ای و یا کمتر حساس کاندیدا گلابراتا نیز نداشته باشد، که در دهه اخیر با ظهور گونه‌های غیر آلیبیکنس مقاوم به فلوکونازول استفاده این دارو محدود شده است [۴۶-۴۲]. این دارو در بیمارانی که مستعد به کلونیزه شدن با کاندیدا گلابراتا هستند یعنی در بیماران مسن، افراد مبتلا به سرطان و دیابت به عنوان داروی خط اول درمانی مصرف نمی‌شود [۴۷]. با این وجود هنوز فلوکونازول به عنوان داروی پروفیلاکسی در بخش پیوند عضو، بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین گاهاً در درمان بیماران بزرگسال نوتروپنیک مبتلا به کاندیدیاژیس مهاجم که با گونه‌های حساس به این دارو نیز کلونیزه شده‌اند کاربرد دارد. در نوزدان پر خطر در معرض ابتلا به کاندیدیاژیس مهاجم، فلوکونازول به عنوان داروی اصلی پیشگیری (پروفیلاکسی) می‌باشد [۴۸، ۳۹]. از دیگر آزول‌ها می‌توان به وریکونازول اشاره کرد که یکی از تری آزول‌های سنتتیک مشتق از فلوکونازول بوده و از مهارکننده‌های قوی بیوسنتز ارگوسترول می‌باشد [۴۹]. وریکونازول در درمان کاندیدیاژیس مهاجم ناشی از گونه‌های مقاوم به فلوکونازول از جمله کاندیدا کروزه‌ای و حتی زمانی که بیمار قبلاً تحت درمان با آزول‌ها قرار گرفته نیز کاربرد دارد، که در مطالعات صورت گرفته در این راستا حکایت از پاسخ کامل و یا حداقل نسبی دارد [۵۱، ۵۰]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که وریکونازول در بیماران بدون نوتروپنی مبتلا به کاندیدی به عنوان روش درمانی جایگزین^۱ مورد استفاده قرار گرفته که عوارض جانبی کمتری نیز دارد [۵۰]. در طی مطالعه‌ای دیگر نیز مطرح شد که درجه موفقیت درمان با وریکونازول در کاندیدی مقاوم به درمان ۵۲ درصد می‌باشد [۵۲]. در بیماران نوتروپنیک مبتلا به کاندیدی ناشی از کاندیدا گلابراتا مقاومت همزمان به دو داروی

^۱ Salvage Therapy

فلوکونازول و وریکونازول مشاهده می‌شود [۴۰]. کاندیدا کروزه‌ای به فلوکونازول مقاومت ذاتی نشان می‌دهد که به علت تغییر در ایزوآنزیم سیتوکروم P450 می‌باشد ولی وریکونازول قدرت اتصال بهتر به این ایزوآنزیم داشته که سبب حساسیت بیشتر کاندیدا کروزه‌ای نسبت به وریکونازول است ولی بایستی اشاره کرد که میزان بروز مقاومت به وریکونازول در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت می‌باشد [۴۰]. از دیگر داروهای تری‌آزول که در پیشگیری و درمان کاندیدیاژیس مهاجم مطرح می‌شود ایتراکونازول بوده که دامنه فعالیت ایتراکونازول علیه عفونت‌های قارچی مهاجم وسیع بوده ولی با این وجود بررسی‌های کافی بر روی ایتراکونازول جهت درمان کاندیدیاژیس مهاجم صورت نپذیرفته است. طی مطالعاتی بیان شده که ایتراکونازول تزریقی در خط دوم درمان کاندیدیاژیس مهاجم قرار دارد و دامنه فعالیت بهتری نسبت به فلوکونازول علیه بیشتر گونه‌های کاندیدا دارد [۵۳، ۵۴]. همچنین مشخص شده که ایتراکونازول از کلونیزاسیون کاندیدا در بزرگسالان جلوگیری می‌کند [۵۵، ۵۶]. همان‌طور که در وریکونازول نیز مطرح شد مقاومت همزمان کاندیدا گلابراتا به فلوکونازول و ایتراکونازول مشاهده می‌شود که با افزایش بیان ژن‌های CgCDR1 و CgCDR2 از پمپ افلاکس در ارتباط است [۵۷-۵۹]. در مطالعات بیان شده، استفاده طولانی مدت از ایتراکونازول به عنوان داروی پرولیفراتیک در بچه‌ها می‌تواند سبب کاهش حساسیت گونه‌های کاندیدا به داروهای ایتراکونازول و فلوکونازول به طور همزمان شود [۵۶، ۶۰]. پوساکونازول در قیاس با ایتراکونازول مهارکننده به مراتب بهتر دمتیل‌سیون کرین شماره ۱۴ استرول بوده و عوارض جانبی کمتری نسبت به سایر آژول‌ها نشان می‌دهد ولی فعالیت پوساکونازول علیه گونه‌های مقاوم به فلوکونازول و ایتراکونازول کاندیدا ناچیز است [۶۱، ۶۲]. در مطالعه‌ای که در دریافت‌کنندگان پیوند مغز استخوان با بیماری پیوند علیه میزبان

(GVHD) انجام شده، درجه تحمل و اثربخشی دو داروی فلوکونازول و پوساکونازول در پیشگیری از عفونت‌های قارچی بررسی شد که در نهایت به نقش مشابه این دو دارو در پروفیلاکسی اشاره شد [۶۳]. امروزه در کلینیک از پوساکونازول بیشتر به عنوان درمان جایگزین در کاندیدیاژیس مهاجم مقاوم به دارو استفاده می‌شود. گرچه مقاومت همزمان پوساکونازول و آژول‌های قدیمی در اغلب موارد مشاهده می‌شود ولی در تعدادی از مقالات گزارش شده که درمان با پوساکونازول در شرایطی که مقاومت به آژول‌های قدیمی مطرح است، موفقیت‌آمیز می‌باشد [۶۴]. همچنین در مطالعاتی نیز مطرح شده که از پوساکونازول به عنوان درمان جایگزین در دیگر بیماری‌های قارچی مهاجم که به وریکونازول پاسخ مطلوب نداده، استفاده شده که از لحاظ درمانی موثر بوده است [۶۵]. هرچند در این خصوص نیاز به مطالعات بیشتری است. در یک بررسی گزارش شده که پروفیلاکسی با پوساکونازول نسبت به فلوکونازول و ایتراکونازول در بیماران با سندرم میلودیسپلاستیک که تحت شیمی‌درمانی هستند ارجحیت داشته و می‌تواند از بیماری‌های قارچی مهاجم بهتر پیشگیری کند [۶۶]. از دیگر تری‌آزول‌های جدید وسیع‌الطیف، ایساوکونازول می‌باشد که در *in vitro* فعالیت خوبی علیه گونه‌های کاندیدا نشان می‌دهد. در کلینیک یکی از مشکلات اساسی عفونت کاندیدایی بویژه توسط کاندیدا کروزه‌ای در سیستم اعصاب مرکزی است که گزینه‌های درمانی محدودی دارد، که در عفونت چنین بخش‌هایی از بدن ایساوکونازول نسبت به اکینوکاندین‌ها به علت نفوذ بافتی خوب، ارجحیت دارد [۶۷، ۶۸]. ولی ذکر این نکته ضروری است که نباید از تری‌آزول‌هایی همچون فلوکونازول، ایتراکونازول، پوساکونازول و ایساوکونازول در زنان حامله مبتلا به عفونت‌های کاندیدایی در سه ماهه اول حاملگی استفاده شود که می‌تواند سبب نقص جنینی شود [۴۷].

داروهای اکتینوکاندین

اکتینوکاندین‌ها ممانعت‌کننده‌های آنزیم β و α ۳ گلوکان سنتتاز می‌باشند و این آنزیم هدف خوبی جهت ساخت داروهای ضدقارچی بوده، چون در سلول‌های پستانداران وجود ندارد [۶۹]. با توجه به اثرات مطلوب و هزینه مناسب‌تر، فلوکونازول هنوز در بسیاری از مراکز در بیماران غیرنوتروپنی مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم به عنوان داروی خط اول درمانی محسوب می‌شود مگر آنکه بیمار با گونه‌هایی نظیر کاندیدا کروزه‌ای و یا کاندیدا گلابراتا آلوده شده باشد که این گونه‌ها مقاومت به اکثر داروهای آزول نشان می‌دهند. در بیماران نوتروپنیک استفاده از اکتینوکاندین‌ها، گاهاً فرمولاسیون کلاسیک و لیپیدی آمفوتریسین ب و وریکونازول نسبت به فلوکونازول ارجحیت دارد [۵۴]، که در این بین اکتینوکاندین‌ها اثرات مطلوب و عوارض جانبی کم‌تری بر سلول‌های انسانی دارند. اکتینوکاندین‌ها در شرایطی به عنوان درمان اولیه کاندیدیازیس به کار می‌روند که بیمار سابقه در معرض قرارگیری با ترکیبات آزول را داشته و یا دچار آلرژی و یا عدم تحمل آمفوتریسین ب و یا آزول‌ها داشته باشد و یا عفونت کاندیدیازیس بیمار ناشی از کاندیدا کروزه‌ای و یا کاندیدا گلابراتا باشد. حتی در مواردی جهت درمان کاندیدیازیس ناشی از کاندیدا گلابراتا، اکتینوکاندین‌ها به جای وریکونازول توصیه می‌شود [۷۲-۷۰]. کاسپوفانژین داروی ضدقارچی قوی‌ای بوده که تداخلات دارویی ناچیزی دارد [۷۳، ۷۴]. طی مطالعات نشان داده شده است که کاسپوفانژین بر روی گونه‌های کاندیدا مقاوم به داروهای آزول و پلی‌ان فعالیت ضدقارچی خود را حفظ می‌کند [۷۵-۷۷]. طی مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم بیان شد که استفاده از کاسپوفانژین نسبت به آمفوتریسین ب، نتایج مطلوب‌تری داشته و بویژه در بیماران مبتلا به کاندیدیما این امر مشهودتر است [۷۸]. همچنین نشان داد شده که در نوزادان مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم،

کاسپوفانژین نسبت به داکسی کولات آمفوتریسین ب پاسخ موثرتر داده و بهتر تحمل می‌شود [۷۹]. در مطالعه‌ای تامسون و همکاران مشاهده کردند در بیماری که مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم با گونه کاندیدا گلابراتا بود، در طول درمان بلند مدت با کاسپوفانژین به علت موتاسیون در FKS1 و FKS2 بیمار کاهش حساسیت نسبت به این دارو را نشان داد [۷۰]. از دیگر اکتینوکاندین‌ها، میکافونژین بوده که مشاهده شده ایزوله‌های مقاوم به فلوکونازول گونه‌های کاندیدا در مقابل آن حساس می‌باشند [۸۰، ۸۱]. طی مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به کاندیدیما و دیگر بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم انجام شده، اثر میکافونژین همانند کاسپوفانژین گزارش شده است [۸۲]. از دیگر اکتینوکاندین‌های جدید آنیدولافونژین بوده که فعالیت خوبی علیه گونه‌های کاندیدا بویژه در گونه‌هایی که مقاومت به آزول‌ها و آمفوتریسین ب نشان می‌دهند را دارد [۸۳، ۴۵]. ولی مطالعات نشان می‌دهند حساسیت به اکتینوکاندین‌ها در گونه‌های کاندیدا گیلرموندی و کاندیدا پاراپسیلوزیس کاهش یافته است [۸۱].

داروهای پلی‌ان

تمام پلی‌ان‌ها همانند آمفوتریسین ب دارای توانایی اتصال به ارگوسترول داشته که در ساختمان غشاء قارچ‌ها نقش مهمی دارد. از جمله گونه‌های کاندیدا مقاوم به آمفوتریسین ب می‌توان به کاندیدا لوزیتانیا و کاندیدا گلابراتا اشاره نمود که البته مقاومت در دیگر گونه‌های کاندیدا نیز گزارش می‌شود [۸۴-۸۶]. در بیماران تحت درمان با آمفوتریسین ب کلاسیک (سدیم داکسی کولات) که گرفتار عوارض جانبی دارو همچون اختلالات کلیوی گشته‌اند از فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب استفاده می‌کنند [۸۷-۸۹]. در مطالعات متعددی که در درمان افراد نوتروپنیک مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم صورت گرفته و داروهای چون کاسپوفانژین، میکافونژین و یا وریکونازول با

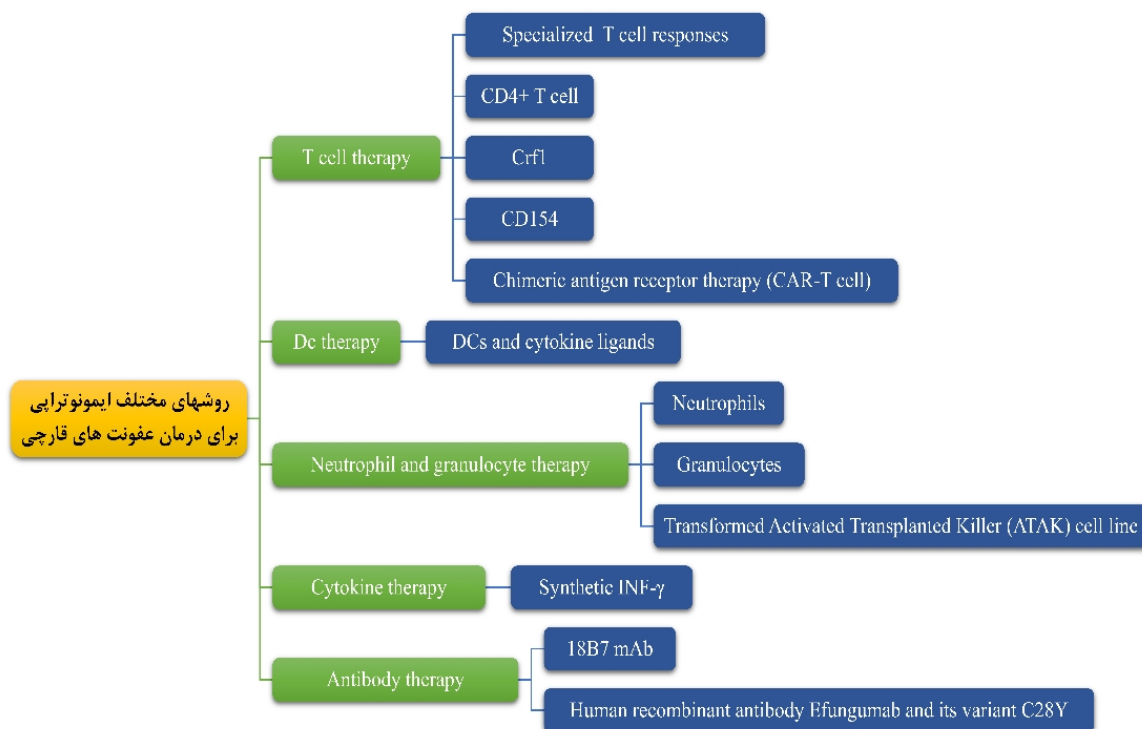
قارچ اختلال ایجاد می‌کند و از آنجایی که سلول‌های انسانی فاقد دیواره سلولی هستند در نتیجه به صورت اختصاصی فقط بر روی پاتوژن‌ها اثر می‌کند [۹۳-۹۵].

استراتژی‌های ایمونوتراپی برای عفونت‌های قارچی
ایمونوتراپی یک روش درمانی می‌باشد که با افزایش پاسخ ایمنی میزبان در مبارزه با بیماری با هدف قرار دادن علت آسیب بافت میزبان عمل می‌کند [۹۶]. قارچ‌های بیماری‌زا به منظور ایجاد بیماری، از مکانیزم‌های مختلف برای جلوگیری از دفاع ایمنی میزبان استفاده می‌کنند. با این حال، تعاملات بسیار آن‌ها با سیستم ایمنی راه‌هایی برای از بین بردن این بیماری‌ها از طریق ایمونوتراپی را پیشنهاد می‌کند (شکل ۱) [۹۷].

فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب مورد مقایسه قرار گرفته، گزارش شده که داروهای اکیونوکاندین و حتی آزول در مقایسه با این دارو بهتر تحمل شده و عوارض جانبی کمتری نیز نشان می‌دهند [۹۲-۹۰]. در مجموع وجود درمان‌های جایگزین ضدقارچی (آزول‌ها، اکیونوکاندین‌ها) نشان‌دهنده دلیل استفاده از فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب به عنوان خط دوم درمان بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم مقاوم می‌باشد.

داروهای ضدقارچی نوین

نیکومایسین یکی از داروهای ضدقارچی به تازگی مطرح‌شده بر علیه گونه‌های کاندیدا بوده که در واقع مهارکننده کیتین سنتتاز بوده و در دیواره سلولی



شکل ۱. انواع روش‌های ایمونوتراپی برای عفونت‌های قارچی

برای عفونت‌ها و بیماری‌های قارچی روش‌های مختلف ایمونوتراپی وجود دارد که هر کدام کاربرد مشخص و مهمی در درمان این عفونت‌ها دارند.

قارچی (واکسن)؛ (ب) فعال سازی هدفمند پاسخ‌های ایمنی گسترده، غیراختصاصی و اختصاصی قارچی به شکل فاگوسیت‌ها، سلول‌های T و آنتی بادی‌ها؛ و همچنین (ج) تولید مشتقات واکنش‌های ایمنی مانند

امروزه استراتژی‌های ایمونوتراپی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قارچی، هر دو میزبان و پاتوژن را مورد هدف قرار می‌دهند. مکانیسم‌های میزبان عبارتند از: (الف) دستکاری ایمنی میزبان توسط اجزای

سایتوکاین‌ها/ کموکاین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی (AMP)^۱ [۹۸].

مکانیسم‌های پاتوژن متکی بر مکانیسم‌های مشابه است اما عملاً مستقل از ایمنی میزبان عمل می‌کنند؛ این شامل استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، AMPهای مصنوعی، مهارکننده‌های انتقال سیگنال، عوامل بیولوژیکی است که می‌توانند پاتوژن‌های قارچی را با اختلال مستقیم و یا جذب سیستم مکمل خنثی کنند، اتصال آنها را به سلول‌ها متوقف کند، رشد آنها را متوقف کند یا آنها را در مجموع از بین ببرد [۹۹، ۱۰۰]. عدم وابستگی به ایمنی میزبان این عوامل به طور بالقوه امکان استقرار و اقدام سریع را حتی در میزبان با اختلال ایمنی امکان پذیر می‌سازد. با این حال، اگر چه این روش‌های درمانی برای عفونت‌های ویروسی و باکتری نسبتاً معمول است، اما هنوز در مرحله تحقیق/ توسعه با توجه به پاتوژن‌های قارچی انسان است. به استثنای چالش‌های ذکر شده برای ایمنی میزبان توسط پاتوژن‌های قارچی، این میکروب‌های یوکاریوتی غالباً شباهت با سلول‌های میزبان در سطح مولکولی را نشان می‌دهد، در نتیجه طیف آنتی‌ژن‌های منحصر به فرد که ممکن است توسط ایمنی میزبان شناخته شوند یا به عنوان کاندیدای واکسن بالقوه شناخته شوند، محدود می‌شوند. مداخلات میزبانی هدفمند مانند واکسن، سیتوکین‌ها و انتقال سلول اکتسابی می‌تواند نتیجه درمان‌های ضدقارچی را بهبود بخشد. با این حال، درست مثل داروهای ضدقارچی، مشکلات بالقوه سمیت، مقاومت ایمنی ذاتی یا اکتسابی، پاسخ ایمنی بسیار زیاد و کنترل نشده و التهاب و جایگزینی سویه پاتوژن می‌باشند [۱۰۱].

انواع ایمونوتراپی برای عفونت‌های قارچی ایمونوتراپی با استفاده از آنتی بادی‌ها

Mycograb، یک قطعه آنتی بادی نوترکیب انسان است که به پروتئین شوک قارچی ۹۰ متصل می‌شود، که قبلاً گزارش شده است که در ترکیب با آمفوتریسین ب در برابر کاندیدا آلبیکنس و بهبود کل پاسخ بالینی در یک مطالعه بالینی در فاز سه در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس تهاجمی کارآمد بوده است [۱۰۲]. پتانسیل پروتئین شوک قارچی ۹۰، چپرون مولکولی ضروری دخیل در ظهور مقاومت ضدقارچی، به عنوان یک هدف، در مطالعات با استفاده از آنالوگ‌های گولدنامایسین به عنوان بازدارنده‌های پروتئین شوک قارچی ۹۰ و نشان دادن اثرات مفید در ترکیب با فلوکونازول و کاسپوفانژین در مدل‌های کاندیدا و عفونت آسپرژیلوس نشان داده شده است. اگرچه، فرمولاسیون اصلی Mycograb مجوز بازار را نتوانست بگیرد، و یک Mycograb واریانت C28Y تغییر یافته، که برای غلبه بر ناسازگاری تولید با فرمول اصلی تولید شده است، موفق به نشان دادن یک فعالیت ضدقارچی ذاتی و یا اضافه کردن اثر مثبت داده شده با آمفوتریسین ب در کاندیدیازیس موش نشده است. بنابراین، پتانسیل پروتئین شوک قارچی ۹۰ به عنوان یک هدف درمانی هنوز به دست نیامده است [۱۰۳].

در مطالعه‌ای دیگر توسط Casadevall و همکاران آنتی‌بادی منوکلونال 18B7 بر علیه کپسول پلی‌ساکارید کریپتوکوکس نئوفورمنس، که قبلاً در یک مطالعه فاز یک ارزیابی شده، با ۲۱۳-Bismuth یا ۱۸۸-Rhenium رادیولیبیل شده است تا تابش آلفا و بتای سیتوتوکسیک را، به ترتیب، به سلول‌های کریپتوکوکس در *in vivo* هدف قرار دهد [۱۰۴]. رادیوایمونوتراپی در مقایسه با دوره کوتاه آمفوتریسین ب در کاهش CFU^۲ مغزی و ریه در روز ۶۰ پس از عفونت موثرتر بود. ترکیبی از رادیوایمونوتراپی و آمفوتریسین ب تنها افزایشی برای

^۱ Antimicrobial Peptides

^۲ Colony Forming Unit

تأثیر بر CFU ریه پس از عفونت با سلول‌های غیرملانیزه بود. در حال حاضر این گروه در حال بررسی پتانسیل آنتی بادی‌های رادیولیبیل شده هستند که آنتی‌ژن‌های قارچی را به عنوان عوامل ضدقارچ وسیع تشخیص می‌دهند [۱۰۲].

ایمونوتراپی با استفاده از سایتوکاین‌ها

شواهد فراوانی از مدل‌های حیوانی وجود دارد که حساسیت به عفونت‌های قارچی تهاجمی با اختلال پاسخ‌های اینترفرون گاما در ریه مرتبط است و این که آسیب شناسی التهابی ممکن است توسط واکنش Th17 هدایت شود، در حالی که پاسخ‌های Th1 ضعیف است [۱۰۵]. مطالعات بیشتر نشان می‌دهد که اینترفرون گاما از سلول NK برای ایمنی به آسپرژیلوس مورد نیاز است و در موش‌هایی که ژن مربوط به اینترفرون گاما خاموش شده، حساسیت بیشتری نسبت به آسپرژیلوس دارند. مطالعات ژنتیکی انسانی وجود پلی مورفیسمی در ژن اینترفرون گاما را هر چه بیشتر به خطر آسپرژیلوس در پیوند سلول‌های بنیادی ارتباط می‌دهد [۱۰۶، ۱۰۷]. مطالعات ما در دریافت‌کننده‌های پیوند عضو جامد با عفونت‌های قارچی تهاجمی نشان می‌دهد این افراد دارای اختلال در پاسخ اینترفرون گاما هستند. این مشاهدات نشان می‌دهد که استفاده از اینترفرون گاما نوترکیب انسان ممکن است در درمان عفونت‌های قارچی تهاجمی در بیماران مبتلا به اختلال ایمنی سلول T مفید باشد. مطالعات نشان می‌دهد که چنین رویکردی ممکن است در پیوند مفید باشد، که منجر به پاکسازی موثر عفونت‌های قارچی مقاوم یا پخش شده در همه بیماران تاکنون درمان شده است. در حالی که نگرانی‌های بیشتری وجود دارد که درمان با اینترفرون گاما نوترکیب ممکن است منجر به رد پیوند در بیماران پیوند شود، اما تا کنون شاهدهی برای این مورد دیده نشده و مطالعات ثابت شده وجود دارد که نشان می‌دهد اینترفرون گاما ممکن است در زمینه آلوگرافت مزمن رد یا بیماری پیوند در مقابل میزبان

مفید باشد. مطالعات بالینی اینترفرون گاما همراه با وریکونازول در آسپرژیلوزیس برنامه‌ریزی شده بود، اما نتیجه تحقق نیافت. در حال حاضر مطالعات بیشتری در مورد کمک گرفتن از اینترفرون گاما در زمینه عفونت‌های کاندیدیایی در حال انجام است [۱۰۷، ۱۰۸]. مطالعات بر روی موش‌ها نشان داده است که پنتاکسین (PTX3) برای ایمنی به آسپرژیلوزیس ریوی مهم است و برای شناخت کونیدای توسط ماکروفاژهای آلوئولی و سلول‌های دندریتیکی مورد نیاز است. مطالعات حیوانی یک اثر محافظتی را برای PTX3 در آسپرژیلوزیس مهاجم با اثربخشی پروفیلاکتیک برتر به آمفوتریسین B نشان داده است. مطالعات بالینی بیشتری در مورد اثربخشی درمان PTX3 در عفونت آسپرژیلوس هنوز انجام نشده است [۱۰۹]. مطالعات نشان داده است که تایموزین آلفا^۱ بلوغ سلول‌های دندریتیکی در معرض آسپرژیلوس فومیگاتوس و تولید IL-12 را تقویت می‌کند. همچنین نشان داده شده است که این اثر وابسته به P38 MAP kinase / NF-kB و نیاز به سیگنالینگ TLR9 از طریق Myd88 می‌باشد. مطالعات بعدی نشان داد که سیگنالینگ TLR9 منجر به القای 2-dioxygenase.Indoleamine و تولید سلول‌های Treg تولرژنیک می‌شود [۱۱۰]. بنابراین تیموزین می‌تواند یک ایمونوتراپی امیدوارکننده جدید برای تقویت ایمنی سازگاری همراه با تعادل التهاب و تحمل باشد [۱۱۱].

ایمونوتراپی با استفاده از سلول تراپی

طی دهه گذشته به‌طور فزاینده‌ای آشکار شده است که واکنش‌های لنفوسیتی Th1 برای ایمنی اکتسابی با تعدادی از عفونت‌های قارچی مهاجم حیاتی است. این امر منجر به افزایش علاقه به استفاده از انتقال آدپتیو لنفوسست‌های Th1 تولید کننده IFN- γ به عنوان درمان جدید سلولی برای عفونت قارچی شده است [۱۱۲]. کار پیشین در زمینه پیوند سلول‌های بنیادی

¹ Thymosin α 1

نشان داد انتقال سلول‌های $CD8^+$ اختصاصی در درمان CMV^1 کاربرد دارد. محققان این مطالعه به بررسی کاربرد انتقال سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی آسپرژیلوس به عنوان پیشگیری از آسپرژیلوزیس پس از پیوند هماتوپویتیک پرداخته اند [۱۱۳]. اخیراً نشان داده شده است که یک پروتئین از دیواره سلول آسپرژیلوس فومیگاتوس سلول گلوکاناز $Crf1$ باعث ایجاد پاسخ خاطره ای لنفوسیت‌های $CD4^+$ $Th1$ می‌شود که عامل حفاظت علیه کاندیدا آلیکنس هستند. این مشاهدات احتمال این که واکنش‌های قارچی در آینده امکان پذیر باشد را حمایت می‌کند [۱۱۴]. پیشرفت بیشتر در این زمینه، استفاده از نشانگر فعال $CD154$ برای فعال کردن انتخاب سریع $CD8$ اختصاصی ویروسی و سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی قارچی پس از تحریک آنتی ژنیک می‌باشد [۱۱۵]. چالش اصلی برای ایمونوتراپی گیرنده در حال حاضر نشان دادن کاربرد بالینی این روش از طریق مطالعات کنترل شده تصادفی چندمحوری است.

سلول‌های دندریتیک در حال حاضر نقش اصلی را در القای پاسخ سلول‌های T به پاتوژن‌های قارچی بازی می‌کنند. مطالعات نشان داده است که القاء اختصاصی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیوتیدی با لیگاند $FLT3$ نسبت به $GM-CSF/IL-4$ منجر به محافظت از موش‌ها از عفونت و همچنین جلوگیری از بیماری پیوند در برابر میزبان می‌شود. این امر با فعال شدن سلول‌های $Th1$ تولیدکننده $IFN-\gamma$ و گسترش سلول‌های تنظیمی $CD25^+$ $FOXP3^+$ $IL-10^+$ همراه بود [۱۱۶]. مطالعات انجام شده مفید بودن سلول‌های دندریتیک را به عنوان یک روش مفید برای القای پاسخ سلول‌های T به پاتوژن‌های قارچی تأیید می‌کند.

انتقال گرانولوسیت‌ها یک گزینه درمانی طولانی‌مدت در زمینه عفونت قارچی تهاجمی و نوتروپنی شدید

طولانی است. در این رویکرد چالش عمده بیشتر مربوط به دوز مناسب به لحاظ حداکثر اثر و عوارض جانبی می‌باشد [۱۱۷]. در یک مطالعه گذشته‌نگر، صفدر و همکاران گزارش دادند که تزریق بالای گرانولوسیت در بیماران سرطانی مبتلا به کاندیدیازیس به نظر می‌رسد با بقای بهتر از حد انتظار مرتبط است [۱۱۸]. لذا استفاده از قدرت کشتن نوتروفیل‌ها در مقابله با این موانع، یک هدف کلیدی در توسعه درمان‌های جدید سلولی برای سپسیس نوتروپنیک است. با در نظر داشتن این موضوع، یک رده سلولی نامیرا^۲ اخیراً توسعه یافته است که بر اساس رده فاگوسیتی HL-60 است. این رده سلولی به راحتی می‌تواند به فنوتیپ نوتروفیل با قرار گرفتن در معرض اسید رتینوئیک و DMSO متمایز شود و در مدل‌های حیوانی کاندیدیازیس و آسپرژیلوزیس موثر باشد [۱۱۹، ۱۲۰].

نتیجه‌گیری

امروزه روش‌های درمانی کاندیدیازیس مهاجم به‌طور کلی تغییر کرده است و اساسی‌ترین مشکل در درمان کاندیدیازیس مهاجم، بیماری‌های ناشی از گونه‌های غیرآلیکنس همچون کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا اوریس است، که مقاومت دارویی به داروهای متداول ضدقارچی نشان می‌دهند. با تغییر حساسیت گونه‌های کاندیدا به داروهای ضدقارچی، ازطرفی مصرف گسترده داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و پیوند عضو همگی سبب ایجاد مشکلات وسیعی در درمان کاندیدیازیس مهاجم شده‌اند که نشان‌دهنده ضرورت استفاده از گزینه‌های درمانی جدید همچون تحریک یا سرکوب پاسخ سیستم ایمنی (ایمونوتراپی) می‌باشد. مشاهده شده است که حتی با درمان ضدقارچی بسیار فعال، پاسخ‌ها محدود است، مگر اینکه سیستم ایمنی بازسازی

² Transformed Activated Transplanted Killer (ATAK)

¹ Cytomegalovirus

تعدادی از روش‌های جدید ایمونوتراپی مولکولی و سلولی برای عفونت‌های قارچی مهاجم شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه دارای کد اخلاق (با شناسه اخلاق IR.TBZMED.VCR.REC.1398.441) بوده و توسط معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد تصویب قرار گرفته است.

شود. علاوه بر این، ظهور مقاومت قارچی قابل توجهی در برابر داروهای ضد قارچ کنونی، بر نیاز به روش‌های جدید برای درمان عفونت‌های قارچی تهاجمی تاکید می‌کند. این مشاهدات در کنار هم یک مبنای منطقی برای توسعه فوری روش‌های جدید ایمونوتراپی را برای تقویت درمان ضدقارچی در میزبان با ایمنی مشکل‌دار، برجسته می‌کند. دهه گذشته شاهد پیشرفت‌های بزرگی در درک ما نسبت به ایمونیولوژی قارچ‌ها بوده است که موجب ایجاد

References

- 1- Calderone RA, Clancy CJ. Candida and candidiasis: American Society for Microbiology Press; Emerg Infect Dis. 2002 Aug; 8(8):876.
- 2- Bassetti M, Peghin M, Timsit J-F. The current treatment landscape: candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2016 Nov;71(suppl 2):ii13-ii22.
- 3- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(15):1445-56.
- 4- Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):485-506.
- 5- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Cecilia T, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2014 Jun;40(6):839-45.
- 6- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1601-10.
- 7- Lovero G, De Giglio O, Rutigliano S, Diella G, Caggiano G, Montagna MT. In vitro antifungal susceptibilities of Candida species to liposomal amphotericin B, determined using CLSI broth microdilution, and amphotericin B deoxycholate, measured using the Etest. J Med Microbiol. 2017 Mar;66(2):213-216.
- 8- McCarthy MW, Walsh TJ. Drugs currently under investigation for the treatment of invasive candidiasis. Expert Opin Investig Drugs. 2017 Jul;26(7):825-831.
- 9- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of Candida spp, including 315 isolates resistant to fluconazole. J Clin Microbiol. 2005 Nov;43(11):5425-7.
- 10- Pfaller M, Diekema D, Messer S, Boyken L, Hollis R, Jones R, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against Candida species infrequently isolated from blood. J Clin Microbiol. 2003 Jan;41(1):78-83.
- 11- Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection: diagnosis and management: John Wiley & Sons; 2012 Mar:480.
- 12- Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Clin Microbiol Infect. 2014 Jun;20 Suppl 6:5-10.
- 13- Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of Candida in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008. PLoS One. 2014 Jul;9(7):e101510.
- 14- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2001 Jul;33(2):177-86.
- 15- Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. Intensive Care Med. 2014 Oct;40(10):1429-48.

- 16- Lagunes L, Rello J. Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug;35(8):1221-6.
- 17- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323-9.
- 18- Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander B, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr;26(4):271-6.
- 19- Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1284-92.
- 20- Goldstein E, Hoeprich PD. Problems in the diagnosis and treatment of systemic candidiasis. *J Infect Dis*. 1972 Feb;125(2):190-3.
- 21- Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis*. 2017 Aug;216(suppl_3):S445-S451.
- 22- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1110-22.
- 23- Nozari S, Haydari Kohan F, Ashrafi Khozani M, Ahmadi F, Ghasemi Z, Nami S. Comparison of antifungal effect of fluconazole alone and in combination with nanosilver particles against *Candida* species isolated from chronic candidal vulvovaginitis. *RJMS* 2012 Feb-Mar; 18(93): 8-14
- 24- Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Freytes CO, Toro JJ, Bernardo S, Patterson TF, et al. *Candida krusei* sepsis secondary to oral colonization in a hemopoietic stem cell transplant recipient. *Med Mycol*. 2007 Mar;45(2):187-90.
- 25- Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med*. 1991 Oct;325(18):1274-7.
- 26- Borman AM, Szekeley A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere*. 2016 Aug 18;1(4):e00189-16.
- 27- Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016 Oct;73(4):369-74.
- 28- Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: an international call to arms. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan;64(2):141-143.
- 29- Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol*. 2015 Jun;53(6):1823-30.
- 30- Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus—United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):296-299.
- 31- Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral *Candida* infection and colonization in solid organ transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol*. 2009 Jun;24(3):249-54.
- 32- Beyda ND, John J, Kilic A, Alam MJ, Lasco TM, Garey KW. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep;59(6):819-25.
- 33- Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4559-61.

- 34- Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, Kuykendall RJ, Harrison LH, Farley MM, et al. Role of FKS mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4690-6.
- 35- Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008–2014. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Dec;2(4):ofv163.
- 36- Nami S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L. Current applications and prospects of nanoparticles for antifungal drug delivery. *EXCLI J*. 2021 Mar;20:562-584.
- 37- Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 1992 Mar;14 Suppl 1:S161-9.
- 38- Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Jan;12(1):40-79.
- 39- Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning D, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother*. 2006 Mar;57(3):384-410.
- 40- Nami S, Aghebati-Maleki A, Morovati H, Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomed Pharmacother*. 2019 Feb;110:857-868.
- 41- Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373.
- 42- Cornely O, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg B, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
- 43- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay É, Sá MB, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):206-14.
- 44- Kullberg B, Sobel J, Ruhnke M, Pappas P, Viscoli C, Rex J, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005 Oct;366(9495):1435-42.
- 45- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007 Jun;356(24):2472-82.
- 46- Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003 May;36(10):1221-8.
- 47- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb;62(4):e1-50.
- 48- Wade KC, Benjamin Jr DK, Kaufman DA, Ward RM, Smith PB, Jayaraman B, et al. Fluconazole dosing for the prevention or treatment of invasive candidiasis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Aug;28(8):717-23.
- 49- Nami S, Baradaran B, Mansoori B, Kordbacheh P, Rezaie S, Falahati M, et al. The utilization of RNA silencing technology to mitigate the voriconazole resistance of *aspergillus flavus*; lipofectamine-based delivery. *Adv Pharm Bull*. 2017 Apr;7(1):53-59.
- 50- Ostrosky-Zeichner L, Lashof AO, Kullberg B, Rex J. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Nov;22(11):651-5.
- 51- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008 Jan;46(2):201-11.
- 52- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van Der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med*. 1994 Nov;331(20):1325-30.

- 53- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004 Jan;38(2):161-89.
- 54- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis. 2006 Jan;42(2):244-51.
- 55- Lass-Flörl C, Gonsilius E, Gastl G, Englisch M, Koch G, Ulmer H, et al. Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole solution and amphotericin B solution. Ann Hematol. 2003 Sep;82(9):565-9.
- 56- Mondal RK, Singhi SC, Chakrabarti A, Jayashree M. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. Pediatr Crit Care Med. 2004 Nov;5(6):561-5.
- 57- Borst A, Raimier MT, Warnock DW, Morrison CJ, Arthington-Skaggs BA. Rapid acquisition of stable azole resistance by *Candida glabrata* isolates obtained before the clinical introduction of fluconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):783-7.
- 58- Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007 Jan;20(1):133-63.
- 59- Pfaller M, Messer S, Boyken L, Tendolkar S, Hollis R, Diekema D. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. J Clin Microbiol. 2004 Jul;42(7):3142-6.
- 60- Goldman M, Cloud GA, Smedema M, LeMonte A, Connolly P, McKinsey DS, et al. Does long-term itraconazole prophylaxis result in in vitro azole resistance in mucosal *Candida albicans* isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? Antimicrob Agents Chemother. 2000 Jun;44(6):1585-7.
- 61- Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol. 2006 Oct;9(5):483-8.
- 62- Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. J Clin Microbiol. 2002 Apr;40(4):1298-302.
- 63- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007 Jan;356(4):335-47.
- 64- Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis. 2005 Dec;5(12):775-85.
- 65- Greenberg RN, Mullane K, van Burik JAH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan; 50(1): 126–133.
- 66- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007 Jan;356(4):348-59.
- 67- Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. Infect Drug Resist. 2013 Oct;6:163-74.
- 68- Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb;387(10020):760-9.
- 69- Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet. 2003 Oct;362(9390):1142-51.
- 70- Thompson GR, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, Patterson TF. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Oct;52(10):3783-5.
- 71- Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. J Clin Microbiol. 2010 Jul;48(7):2373-80.
- 72- van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia

- in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov;39(10):1407-16.
- 73- Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther*. 2002 Mar;24(3):351-77.
- 74- Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):363-9.
- 75- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Feb;46(2):451-7.
- 76- Sable C, Nguyen BYT, Chodakewitz J, DiNubile M. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis*. 2002 Mar;4(1):25-30.
- 77- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov;33(9):1529-35.
- 78- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec;347(25):2020-9.
- 79- Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec;23(12):1093-7.
- 80- Chandrasekar P, Sobel J. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr;42(8):1171-8.
- 81- Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan;46(1):150-6.
- 82- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct;45(7):883-93.
- 83- Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, Reboli A, Goldstein BP, Wible M, et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jun;48(6):2021-4.
- 84- Young LY, Hull CM, Heitman J. Disruption of ergosterol biosynthesis confers resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Sep;47(9):2717-24.
- 85- Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Feb;49 Suppl 1:7-10.
- 86- Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr;42(7):938-44.
- 87- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin b as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis*. 2007 May;44(10):1289-97.
- 88- Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol*. 1998 Oct;103(1):205-12.
- 89- Botero Aguirre J, Restrepo Hamid A. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov;(11):CD010481.
- 90- Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007 May;369(9572):1519-1527.
- 91- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002 Jan;346(4):225-34.

- 92- Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep;351(14):1391-402.
- 93- Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. *Oncologist*. 2000;5(2):120-35.
- 94- Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, Odds FC, Rex JH. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Sep;9(9):719-27.
- 95- Shields RK, Nguyen MH, Du C, Press E, Cheng S, Clancy CJ. Paradoxical effect of caspofungin against *Candida* bloodstream isolates is mediated by multiple pathways but eliminated in human serum. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2641-7.
- 96- Pourakbari R, Taher SM, Mosayyebi B, Ayoubi-Joshaghani MH, Ahmadi H, Aghebati-Maleki L. Implications for glycosylated compounds and their anti-cancer effects. *Int J Biol Macromol*. 2020 Nov;163:1323-1332.
- 97- Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clin Epidemiol*. 2011;3:175-91.
- 98- Casadevall A, Liise-anne P. Adjunctive immune therapy for fungal infections. *Clin Infect Dis* 2001 Oct;33(7):1048-56.
- 99- Posch W, Steger M, Wilflingseder D, Lass-Flörl C. Promising immunotherapy against fungal diseases. *Expert Opin Biol Ther* . 2017 Jul;17(7):861-870.
- 100-Datta K, Hamad M. Immunotherapy of fungal infections. *Immunol Invest*. 2015;44(8):738-76.
- 101-Pourakbari R, Ahmadi H, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life Sci*. 2020 Oct;258:118181.
- 102-Dadachova E, Nakouzi A, Bryan RA, Casadevall A. Ionizing radiation delivered by specific antibody is therapeutic against a fungal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep;100(19):10942-7.
- 103-Pachl J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der Hoven B, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 May;42(10):1404-13.
- 104-Larsen RA, Pappas PG, Perfect J, Aberg JA, Casadevall A, Cloud GA, et al. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of murine-derived anticryptococcal antibody 18B7 in subjects with treated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Mar;49(3):952-8.
- 105-Roilides E, Lampaigne CG, Farmaki E. Cytokines in immunodeficient patients with invasive fungal infections: an emerging therapy. *Int J Infect Dis*. 2002 Sep;6(3):154-63.
- 106-Dignani MC, Rex JH, Chan KW, Dow G, deMagalhaes-Silverman M, Maddox A, et al. Immunomodulation with interferon-gamma and colony-stimulating factors for refractory fungal infections in patients with leukemia. *Cancer*. 2005 Jul;104(1):199-204.
- 107-Nanjappa SG, Klein BS. Vaccine immunity against fungal infections. *Curr Opin Immunol*. 2014 Jun;28:27-33.
- 108-Al-Bader N, Sheppard DC. Aspergillosis and stem cell transplantation: An overview of experimental pathogenesis studies. *Virulence*. 2016 Nov;7(8):950-966.
- 109-Zhang J, Zhao G, Lin J, Che C, Li C, Jiang N, et al. Role of PTX3 in corneal epithelial innate immunity against *Aspergillus fumigatus* infection. *Exp Eye Res*. 2018 Feb;167:152-162.
- 110-di Francesco P, Gaziano R, Casalnuovo IA, Belogi L, Palamara AT, Favalli C, et al. Combined effect of fluconazole and thymosin alpha 1 on systemic candidiasis in mice immunosuppressed by morphine treatments. *Clin Exp Immunol*. 1994 Sep;97(3):347-52.
- 111-Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, Battiwalla M, Almyroutdis NG, et al. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb;42(4):507-15.
- 112-Stuehler C, Khanna N, Bozza S, Zelante T, Moretti S, Kruhm M, et al. Cross-protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood*. 2011 Jun;117(22):5881-91.

- 113-Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski HG, Vilcek J. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996 Aug;7(2):191-202.
- 114-Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, et al. Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. *Blood.* 2004 Jun;103(11):4232-9.
- 115-Jolink H, Hagedoorn RS, Lagendijk EL, Drijfhout JW, van Dissel JT, Falkenburg JHF, et al. Induction of *A. fumigatus*-specific CD4-positive T cells in patients recovering from invasive aspergillosis. *Haematologica.* 2014 Jul;99(7):1255-63.
- 116-Kumaresan PR, Manuri PR, Albert ND, Maiti S, Singh H, Mi T, et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jul;111(29):10660-5.
- 117-Hubel K, Carter RA, Liles WC, Dale DC, Price TH, Bowden RA, et al. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: a comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion.* 2002 Nov;42(11):1414-21.
- 118-Safdar A, Rodriguez G, Ohmagari N, Kontoyiannis DP, Rolston KV, Raad II, et al. The safety of interferon-gamma-1b therapy for invasive fungal infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2005 Feb;103(4):731-9.
- 119-Lin L, Ibrahim AS, Baquir B, Fu Y, Applebaum D, Schwartz J, et al. Safety and efficacy of activated transfected killer cells for neutropenic fungal infections. *J Infect Dis.* 2010 Jun;201(11):1708-17.
- 120-Schmidt S, Tramsen L, Lehrnbecher T. Natural killer cells in antifungal immunity. *Front Immunol.* 2017 Nov;8:1623.