



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS (ICOD)
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA ORAL
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

**“EFECTO DE LA SEÑALIZACIÓN POR MOLÉCULAS DE *QUORUM SENSING*
DE ORIGEN BACTERIANO SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES DE
VIRULENCIA DE *CANDIDA ALBICANS*”**

Rodrigo Esteban Farías Jofré

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Claudia Lefimil Puente

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Alfredo Molina Berríos

**Adscrito a Proyecto PRIODO 2021-14.
Santiago - Chile
2021.**



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS (ICOD)
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA ORAL
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

**“EFECTO DE LA SEÑALIZACIÓN POR MOLÉCULAS DE *QUORUM SENSING*
DE ORIGEN BACTERIANO SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES DE
VIRULENCIA DE *CANDIDA ALBICANS*”**

Rodrigo Esteban Farías Jofré

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Claudia Lefimil Puente

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Alfredo Molina Berríos

**Adscrito a Proyecto PRIODO 2021-14.
Santiago - Chile
2021.**

*A Sofía y Enrique,
por dar la vida entera por mi y mis hermanos
Los amo con todo mi ser.*

AGRADECIMIENTOS

Comenzaré agradeciendo a mis padres, Sofía y Enrique, por la incansable tarea que han hecho conmigo, educarme desde la cuna hasta el día de hoy, siempre los llevo presentes en mi corazón; sin ustedes, nada de esto sería posible.

Ha sido un largo proceso educativo desde que me moví a estudiar a Santiago, lejos de ustedes, y si lo logré fue gracias a la ayuda de Isabel y Marcelo, hermanos mayores que me han dado todas las herramientas de vida en este lindo camino. He aprendido demasiado de ustedes y con ustedes. Los admiro.

A Cristian también, mi primer amigo, que ha estado a mi lado en todo momento desde que llegué a este mundo. Gracias a Maggi, quien nos recibió con mucho amor cuando fue necesario. Muchas gracias a todos ustedes por acogerme, cuidarme y siempre estar dispuestos a ayudar. Los amo con todo mi ser.

De cada lugar en el que he estado siempre he sacado lo mejor y el colegio me entregó valiosas personas, a quienes también quisiera agradecer:

A Diego, que lo conozco desde 7mo básico y aún está acompañándome. Iván, César, Jaime y Álvaro se sumaron un par de años después, y seguimos aquí, creciendo. Gracias cabros por el apañe de siempre, esto también es de ustedes.

El paso por la Universidad no pudo ser mejor, conocí a las mejores personas del mundo, y sé que muchos de ustedes también estarán de aquí hasta el infinito.

Gracias a Pauli, en estos 5 años a tu lado hemos logrado construir una unión sólida, y vamos aprendiendo juntos de la vida. Soy un poco disperso y tú siempre has sido mi conexión con el mundo, de más está decir que fuiste fundamental en mi paso por la facultad. Gracias por tanto apañe, por amarme y por despertar amor en mí.

A Coke, partner desde el día 1, siempre apañando a ver la vida con una cuota de humor. Mejor dupla de la historia, en clínica y en Machu. Las risas no faltaron eh.

A Natalia y Maybelle, lindos regalos que me dio la vida, entramos juntos y prometimos salir juntos (aviso que lo estamos logrando). Hemos crecido y aprendido juntos.

A Baltasar, Nicolás, Francisco, Dayanne, Ariel y Javi por estar en el día a día desde

primero, por siempre querer salvar el mundo y por todo el apañe entregado desde y para todos; formamos una linda familia, y el búnker fue un segundo hogar. Darle Darle.

A Pili, que siempre ha estado ahí en todo momento, con la palabra precisa, ayudando a mejorar el mundo desde el amor y la paz. Y juntos aprendiendo a dejar de ser desastritos. A Vale por sus consejos, que siempre apañan, y porque está en las buenas y en las malas. Son una maravilla.

A Coni, Feña, Mati, que también ha estado siempre, haciendo más agradable cada lugar, desde la clínica, los voluntariados y el día a día en general.

A Luis, por ser una gran referencia y apoyo, a Pía por ser excelente pareja clínica y sacarme todo el rendimiento.

A la tutora principal del trabajo, Dra. Claudia, a quien admiro infinitamente, la mejor docente y directora de asuntos estudiantiles que pudimos tener. Todos quienes la conocen saben perfectamente la dedicación y cariño que le imprime a cada cosa que hace. No existe nadie más como usted, profe.

A Dr. Alfredo también, co-tutor, muchas gracias por permitirme trabajar con ustedes, tener la disposición para ayudarme y por atender a todas mis dudas.

Sé que requirió mucho tiempo y siempre tuvieron la mejor voluntad.

Quisiera además agradecer a los Trabajos Comunitarios de Odontología (TCO) por reforzar mi amor por esta carrera y lo que podemos hacer con ella. Eternamente agradecido de la decisión de entrar acá y de trabajar con ustedes.

Por último, a cada persona con la que compartí en este lindo proceso, a todos mis amigos que -dada la extensión- no pude mencionar, a todos los queridos funcionarios de la facultad, a los guardias, mayordomos, a los buenos docentes de la clínica, a los ayudantes, al personal de botiquín y esterilización, cada funcionario de aseo que tuve el agrado de conocer: gracias por la buena onda de siempre, por el ánimo e incluso los retos; siempre me hicieron sentir querido. Fueron parte fundamental del día a día.

Esto también es suyo, Gracias Totales.

INDICE

I. RESUMEN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
A. Candidiasis Oral	3
B. <i>Candida albicans</i>	4
C. Factores de virulencia de <i>Candida albicans</i> :.....	5
D. <i>Quorum sensing</i> en <i>Candida albicans</i>	9
E. <i>Quorum sensing</i> en bacterias.....	10
F. Interacciones mediadas por QS entre bacterias y <i>C. albicans</i>	12
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
IV. OBJETIVO GENERAL.....	14
V. METODOLOGÍA.....	15
VI. RESULTADOS	16
A. Resultados de búsqueda bibliográfica.....	16
B. Bacterias Gram negativo y sus moléculas derivadas.....	19
C. Moléculas de QS estudiadas en bacterias Gram positivo.....	21
D. Efecto sobre factores de virulencia de <i>C. albicans</i>	21
VII. DISCUSIÓN.....	25
VIII. CONCLUSIONES.....	33
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

I. RESUMEN

Introducción: La candidiasis oral es una infección oportunista causada por el crecimiento excesivo de *Candida* spp. -principalmente *Candida albicans*- y su penetración en los tejidos orales. La virulencia de *C. albicans* está íntimamente ligada a su capacidad para formar hifas y para organizarse como biopelícula; siendo regulada, en parte, por la secreción de pequeñas moléculas de señalización, proceso que se denomina *Quorum Sensing* (QS). Se han descrito moléculas de QS secretadas por bacterias que inhiben procesos celulares en otros microorganismos. Frente a esto, en este trabajo se investigó la relación entre los procesos de QS de bacterias y cómo pueden modular la expresión de factores de virulencia en *C. albicans*.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática cualitativa. Se utilizaron los motores de búsqueda de Pubmed, Web of Science (WoS) y Scopus con los términos: “QUORUM SENSING MOLECULES”, “QSM”, “ACYL HOMOSERINE LACTONE”, “AHL”, “HOMOSERINE LACTONE”, “HSL”, “DIFFUSIBLE SIGNAL FACTOR”, “DSF”, “BDSF”, “AUTOINDUCING PEPTIDE”, “AUTOINDUCING POLYPEPTIDE”, “AIP”, “PSEUDOMONAS QUINOLONE SIGNAL”, “PQS”, “GBAP”, “AUTOINDUCER 1” “AUTOINDUCER 2”, “AUTOINDUCER 3”, “AI-2”, “COMPETENCE STIMULATING PEPTIDE”, “CSP”, “3-OH-PAME” “AGR” y el operador booleano “OR”; y “CANDIDA ALBICANS” junto al operador booleano “AND”. Se seleccionaron para el análisis artículos completos, en español o inglés. Se incluyeron ensayos *in vitro*, ensayos *in vivo* y ensayos clínicos. Se incluyeron artículos de hasta 20 años de antigüedad. Criterios de Exclusión: Se excluyeron artículos de revisión, reportes de caso, metaanálisis y artículos de opinión.

Resultados: Se obtuvieron 21 artículos, en los que se presentaban 9 moléculas de QS bacterianas que generan inhibición de la patogenicidad en *C. albicans*. Los factores de virulencia más afectados son la capacidad de filamentación y de formación de biopelículas.

Conclusiones: Las moléculas estudiadas generan una fuerte inhibición de la patogenicidad de *C. albicans*, desde un 7 hasta un 100%, dependiendo de la molécula y su concentración. Es necesario profundizar el conocimiento respecto del papel que poseen estas moléculas sobre los factores de virulencia de *C. albicans*. Esto podría abrir un nuevo enfoque de las terapias antifúngicas, que actualmente son muy escasas.

II. MARCO TEÓRICO

A. Candidiasis Oral.

La candidiasis oral es una infección oportunista común causada por el crecimiento excesivo de distintas especies de levaduras del género *Candida* y su penetración en los tejidos orales cuando las barreras físicas y/o las defensas del hospedero se encuentran alteradas. Esta enfermedad está asociada a ciertos factores de riesgo que incluyen condiciones sistémicas, inmunosupresión, disminución de la salivación, uso continuo de prótesis dentales, uso de ciertos fármacos (especialmente antibióticos y corticosteroides), tabaquismo y mala higiene bucal, entre otros. También puede ser secundaria a la inmunosupresión en pacientes que reciben quimioterapia y en pacientes trasplantados (Akpan & Morgan, 2002).

En general, la presencia de especies del género *Candida* en la cavidad oral es un hallazgo habitual, aunque no todos los pacientes generan enfermedad (Otero *et al.*, 2015). Usualmente, las especies de *Candida* conviven con la microbiota normal de las mucosas orales sanas. Se estima que *Candida* spp. está presente entre 45 a 65% en niños sanos, entre un 30-55% en adultos sanos (Dadar *et al.*, 2018) y sobre el 90% en adultos mayores (Casnati *et al.*, 2011). En personas sanas generalmente no causa enfermedad; sin embargo, en individuos susceptibles puede causar desde infecciones en las mucosas, como candidiasis oral, hasta infecciones sistémicas con alta tasa de morbilidad y mortalidad, incluso en pacientes que reciben tratamiento. De hecho, a nivel intrahospitalario, la candidiasis invasiva es una de las infecciones adquiridas de tipo sanguínea más común (4ta en E.E.U.U.), presentando tasas de mortalidad de hasta el 50% pese al tratamiento (Perlroth *et al.*, 2007).

Hasta el día de hoy se han descrito cerca de 150 especies de *Candida*, donde sólo una minoría se han aislado en infecciones en humanos (Silva *et al.*, 2012). Además, diversos estudios informan que más del 90% de las infecciones son causadas por sólo 5 especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*

(Cantón *et al.*, 2011; Diekema *et al.*, 2012; Bassetti *et al.*, 2013). La especie de *Candida* más frecuente tanto en mucosa oral sana como en candidiasis oral es *C. albicans* (Gleiznys *et al.*, 2015).

B. *Candida albicans*.

C. albicans es un hongo polimórfico que se presenta como una levadura redonda u ovalada que forma gemaciones y que posee la capacidad de crecer de diferentes formas dependiendo de las condiciones ambientales. Así, en determinadas circunstancias las células se alargan y se diversifican tomando la apariencia tanto de pseudohifas (células elipsoidales que están constreñidas en sus septos); o células de paredes paralelas sin constricciones visibles, llamadas hifas verdaderas (Murray *et al.*, 2017).

En los últimos años, el estudio sobre *C. albicans* ha cobrado mayor interés dado que se ha documentado un aumento en el número de aislados clínicos que presentan resistencia a los antifúngicos actuales (Boyle *et al.*, 2018). Por ejemplo, se ha cuantificado la resistencia de *Candida* spp. al fluconazol entre un 2 a un 13% (Berkow & Lockhart, 2017). Por otro lado, *Candida auris* presenta hasta un 93% de resistencia a este mismo fármaco (Lockhart *et al.*, 2017). Esto conlleva problemas como el aumento de morbilidad de los pacientes, prolongación de la estancia hospitalaria o tratamientos con mayor coste económico. Además, debido a la resistencia a antifúngicos de primera línea, conlleva a la utilización de fármacos que en ocasiones pueden presentar un mayor nivel de efectos adversos (Wiederhold, 2017; Boyle *et al.*, 2018).

C. albicans posee múltiples atributos de virulencia para colonizar el hospedero y ocasionar daño de forma directa, al activar, resistir o desviar sus mecanismos de defensa. Los factores de virulencia expresados o requeridos por el microorganismo para causar infección pueden variar según el tipo, el sitio y la naturaleza de los mecanismos de defensa del hospedero (Castrillón *et al.*, 2005; Gulati & Nobile, 2016). Por otro lado, *C. albicans* se encuentra principalmente como parte de

comunidades microbianas, compartiendo su nicho ecológico con otros miembros de la microbiota humana y en ocasiones con patógenos co-infectantes (Ramage *et al.*, 2002; Bonhomme & d'Enfert, 2013; Gulati & Nobile, 2016). Esto conlleva en muchos casos a que exista una competencia de *C. albicans* con otras especies de microorganismos por los nichos ecológicos, sitios de adhesión y por los nutrientes disponibles; además de lidiar con toxinas y subproductos metabólicos de sus vecinos, haciendo necesaria la expresión de múltiples factores de virulencia que le otorguen mecanismos de supervivencia (Castrillón *et al.*, 2005; Gulati & Nobile, 2016).

C. Factores de virulencia de *Candida albicans*.

Dentro de los factores de virulencia de *C. albicans* encontramos la organización celular como biopelícula, el cambio morfológico de levadura a hifas, la capacidad de adherencia al hospedero, la secreción de enzimas degradadoras, entre otros (Polke *et al.*, 2015).

1) Biopelículas: son estructuras tridimensionales formadas por diversos microorganismos sobre superficies biológicas o abióticas, en donde las células individuales pueden diferenciarse para obtener propiedades o funciones especializadas, logrando actuar como una comunidad multicelular (Nobile & Johnson, 2015). Se adhieren a superficies sólidas o están presentes en la interfaz líquido-aire, y se considera el estado de crecimiento más común para muchos microorganismos. Se estima que las biopelículas son responsables de alrededor del 80% de las infecciones microbianas en humanos (Nobile & Johnson, 2015). La formación de biopelículas por *C. albicans* es un proceso de varios pasos que comienza con el asentamiento y adhesión de células individuales en forma de levadura, redondas, a una superficie (etapa de adherencia), mediado por adhesinas de la superficie celular. Las células adheridas comenzarán a proliferar hasta convertirse en una capa delgada de células que proporciona la base para un mayor desarrollo de la biopelícula (etapa de iniciación). Posteriormente, la biopelícula crece, junto con la formación de pseudohifas e hifas (etapa de proliferación).

Finalmente, madura en una biopelícula compleja y estructurada, en que las células están encerradas en una matriz extracelular (etapa de maduración). La superficie de la biopelícula madura proporciona entonces la base para la dispersión y diseminación al liberar células al medio ambiente circundante para colonizar un nuevo sitio (etapa de dispersión) (Figura 1) (Polke *et al.*, 2015).

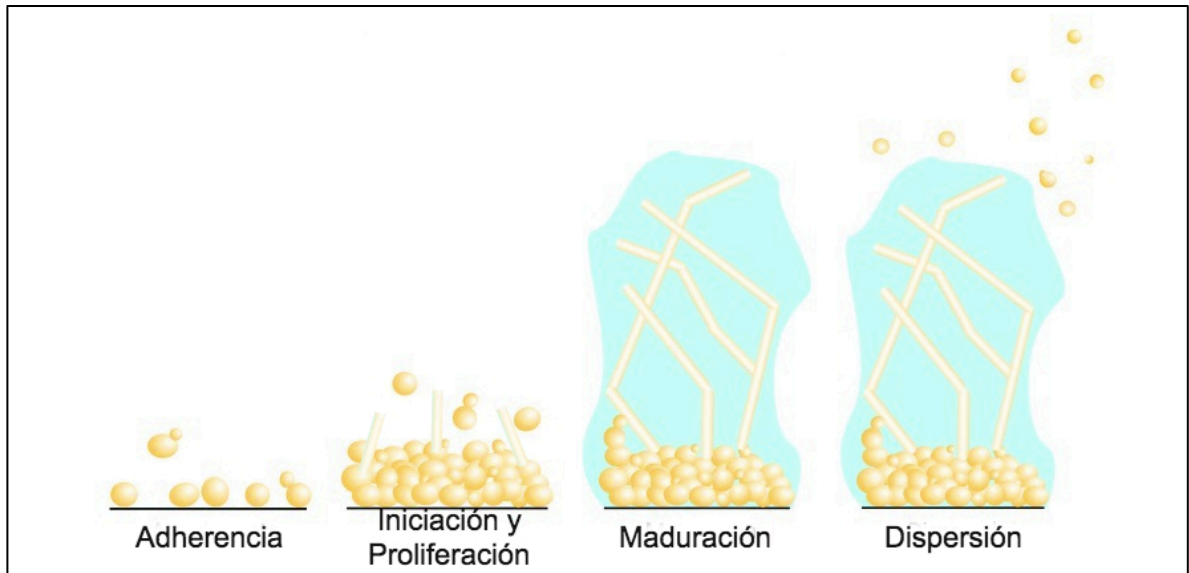


Figura 1: Esquema del desarrollo de la biopelícula de *C. albicans*. Adherencia al sustrato o superficie del hospedero; inicio y proliferación celular, se comienza a desarrollar hifas y pseudohifas; maduración de la biopelícula, abundantes hifas están entrelazadas e inmersas en la matriz extracelular secretada; finalmente ocurre la dispersión, se desalojan células de levadura para colonizar un nuevo sitio (obtenido y adaptado de Fox & Nobile, 2012).

Desde el punto de vista clínico, las biopelículas representan un problema debido a que conceden tolerancia intrínseca a muchos antifúngicos de uso común. Además, otorgan mayor resistencia a las fuerzas físicas, diversos tipos de estrés y mecanismos de defensa del hospedero (Gulati & Nobile, 2016). Entre los mecanismos de resistencia de las biopelículas a los fármacos antifúngicos es posible encontrar, por ejemplo, la presencia de una matriz extracelular cuyos componentes hacen más difícil la difusión del fármaco. Además, algunas células pueden secretar β -1,3-glucano que puede unirse a fármacos como el fluconazol, lo que reduce el potencial de éste para acceder a su célula blanco. También, puede existir un aumento de la expulsión del antifúngico mediado por bombas de eflujo

que sacan pequeñas moléculas al exterior de la célula. Varios agentes antifúngicos son sustratos de los transportadores de este sistema, por lo que la sobreexpresión de estas bombas no permitiría la acumulación necesaria del agente a nivel intracelular, conduciendo a la resistencia al antifúngico. Por otro lado, existen mutaciones puntuales que generan variantes adaptativas resistentes a los agentes antifúngicos. Dichas mutaciones generan células persistentes que podrían sobrevivir y recolonizar al hospedero (Akins, 2005; Prasad *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2020).

2) Morfogénesis: como se mencionó anteriormente, *C. albicans* es un hongo polimórfico, y crece en tres formas principales: levadura, pseudohifas e hifas verdaderas. Las primeras exhiben una morfología celular redondeada que surge de la división nuclear y de gemación. Por el contrario, las hifas consisten en células tubulares que permanecen firmemente unidas después de la citocinesis sin una constricción en el sitio de separación. Las pseudohifas comparten características que se asemejan tanto a las levaduras como a las hifas, que son cadenas ramificadas de células de levadura alargadas con constricciones en el tabique (Noble *et al.*, 2017). El cambio morfológico de levadura a hifa y la expresión de genes específicos de hifas es fundamental para la virulencia y patogenicidad. Se sabe que la formación de hifas promueve la virulencia por varios mecanismos: ayuda a la evasión de la respuesta inmune del hospedero, otorga capacidad de penetrar las capas de las células endoteliales, logrando dañarlas y acceder al torrente sanguíneo, como también pueden causar lisis de macrófagos y neutrófilos (Sudbery, 2011; Thompson *et al.*, 2011; Méar *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2020).

Varios reportes sugieren que este cambio morfológico es necesario para la virulencia de *C. albicans*, mientras que la forma de levadura es la involucrada en la diseminación de *C. albicans* dentro del hospedero (Mayer *et al.*, 2013). La transición morfológica de levadura a hifa está influenciada por varios factores ambientales, como el pH, la disponibilidad de nutrientes y la temperatura (Chen *et al.*, 2020). Otro factor importante es la presencia de moléculas de señalización secretadas por la misma célula que estimulan o reprimen la filamentación en función de la densidad

celular (Figura 2) (Hornby *et al.*, 2001; Hazan *et al.*, 2002). En este contexto, las interacciones entre una comunidad de *C. albicans* a través de moléculas de señalización tiene cada vez mayor atención (Shirliff *et al.*, 2009). Esta comunicación a través de moléculas señal se conoce como *Quorum sensing* (QS), y consiste en un mecanismo de comunicación microbiano en el que la acumulación de estas moléculas, llamadas autoinductores (AI), permite que una célula pueda detectar la densidad celular de la población en la cual está inmersa. El QS regula diversos procesos de vital importancia para los microorganismos, como la competencia, la formación de biopelícula, la secreción de enzimas, la esporulación y producción de antibióticos, entre otros (Mallick & Bennett, 2013; Avbelj *et al.*, 2016; Wongsuk *et al.*, 2016).

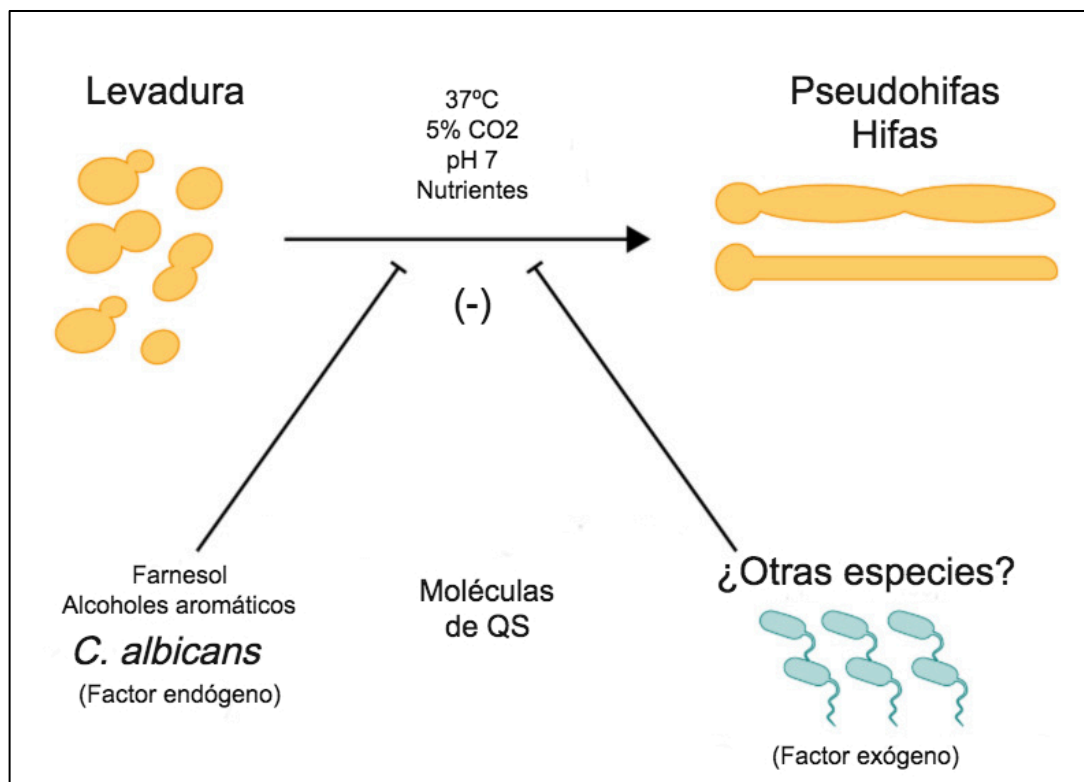


Figura 2: Señales que estimulan o inhiben la transición morfológica desde levadura a hifa en *C. albicans*. La transición de levadura a hifas en *C. albicans* puede desencadenarse por diversas señales ambientales como temperatura alta (37 °C), alta concentración de CO₂ (~ 5%), pH 7, disponibilidad de nutrientes, entre otras; e inhibido por moléculas sensibles al QS de fuentes endógenas y exógenas (Obtenido y adaptado de Chow *et al.*, 2021).

D. Quorum sensing en *Candida albicans*.

La expresión de distintos factores de virulencia en los hongos está regulada por QS. Las moléculas de señalización por lo general no son específicas para cada cepa y se ha estudiado una gran diversidad, tales como alcoholes (tirosol, farnesol, triptofol y 1-feniletanol), lípidos (oxilipinas), péptidos (feromonas), acetaldehídos, etc. (Albuquerque & Casadevall, 2012; Cottier & Mühlischlegel, 2012; Polke *et al.*, 2015; Hirota *et al.*, 2017). Una de las principales moléculas es el farnesol, un alcohol sesquiterpénico acíclico que se produce de forma endógena a una alta densidad celular por *C. albicans*. Por lo general, bloquea la transición de levadura a forma filamentosa, pero no puede inhibir el alargamiento de hifas ya existentes (Hornby *et al.*, 2001; Mosel *et al.*, 2005; Navarathna *et al.*, 2005). A una alta densidad celular inhibe la formación del tubo germinativo y desencadena la diseminación de las células de la fase de levadura para habitar nuevos entornos (Alem *et al.*, 2006). Se ha documentado que afecta genes asociados con la mantención de la pared celular y la resistencia a medicamentos (Alem *et al.*, 2006). Además, tiene efectos perjudiciales sobre las células del hospedero y otros microorganismos (Cao *et al.*, 2005; Shirliff *et al.*, 2009; Albuquerque & Casadevall, 2012). Por otro lado, el tirosol también funciona como molécula de señalización en *C. albicans*, controla el crecimiento, estimula la morfogénesis y la formación de biopelículas. Se libera en el medio en la fase de crecimiento del hongo y es capaz de acelerar el proceso de germinación de las células (Albuquerque & Casadevall, 2012; Chow *et al.*, 2021). Otras moléculas de menor relevancia, como el ácido farnesoico y el triptofol también pueden inhibir la filamentación (Padder *et al.*, 2018).

El proceso de QS es regulado por distintos mecanismos, entre los cuales se encuentra la participación de una serie de moléculas, que poseen la capacidad de inhibir eficazmente este proceso. Estas moléculas son denominadas Inhibidoras de *quorum qensing* (QSI). Actualmente se conocen tres maneras de detener la señalización por QS: i) obstaculizando la producción de moléculas de señalización, ii) degradando las moléculas señalizadoras o iii) bloqueando la interacción de la molécula de señalización con la molécula receptora respectiva. Se ha informado

que diferentes moléculas de origen fúngico actúan como QSI contra otras especies de hongos o microorganismos. Por ejemplo, el farnesol, además de ser una molécula de señalización importante para *C. albicans*, alberga un conjunto de actividades antimicrobianas contra otras especies no *Candida*, como *Aspergillus nidulans* (Semighini *et al.*, 2006), *Paracoccidioides brasiliensis* (Derengowski *et al.*, 2009) y *C. tropicalis* (Weber *et al.*, 2010). Más aún, las bacterias también poseen sistemas propios de QS y se ha visto que sus moléculas de señalización podrían actuar como QSI contra *Candida* spp. (Jarosz *et al.*, 2009; Peleg *et al.*, 2010).

E. Quorum sensing en bacterias.

El QS en bacterias funciona de la misma forma que en hongos, como un proceso de comunicación que sincroniza la expresión génica de una población de bacterias para adaptar colectivamente su comportamiento de acuerdo con la densidad celular y el entorno circundante. Esta regulación de la expresión génica consta de al menos cuatro pasos: i) síntesis de moléculas de señal, llamadas autoinductores; ii) excreción del autoinductor; iii) cuando la producción alcanza una cierta concentración umbral, se logra la activación de un receptor específico; iv) finalmente se activa o suprime la expresión génica (Sifri, 2008). Tanto las bacterias Gram negativo como positivo utilizan QS para comunicarse, pero secretando diferentes autoinductores (Xavier & Bassler, 2003; Rémy *et al.*, 2018). En bacterias Gram positivo, los primeros en ser estudiados fueron los péptidos autoinductores (AIP) y se ha evidenciado que inducen QS en una amplia variedad de bacterias. Existen distintos tipos y son específicos para cada especie (Monnet *et al.*, 2016). Además de los AIP, se han identificado otras pequeñas moléculas como el péptido activador de la biosíntesis de la gelatinasa (GBAP) en *Enterococcus faecalis* (Nakayama *et al.*, 2001) y AgrD, precursor de AIP en *Clostridium* spp. (Ma *et al.*, 2015) (Figura 3).

Por otro lado, las bacterias Gram negativo utilizan una clase diferente de autoinductores. Las primeras en ser descritas fueron las Acil-Homoserina Lactonas (AHL), moléculas compuestas por un anillo de lactona y una cadena de acilo alifático que varía en longitud y en sus modificaciones, donde la más referida fue 3-oxo-C12

homoserina lactona (Schuster *et al.*, 2013). Por otro lado, existe una amplia variedad de ácidos grasos utilizados como moléculas de señalización por *Xanthomonas* spp. y *Burkholderia* spp., tales como el factor de señal difusible (DSF) (Zhou *et al.*, 2017) y el factor de señal difusible producida por *Burkholderia* (BDSF) (Cui *et al.*, 2019). También otras moléculas como quinolonas de señalización producidas por *Pseudomonas aeruginosa* (PQS) (Heeb *et al.*, 2011), cetonas (*Vibrio* spp. y *Legionella* spp.) (Tiaden & Hilbi, 2012), epinefrina, norepinefrina, ésteres metílicos como el ácido 3-hidroxipalmitico (3-OH PAME) (Papenfort & Bassler, 2016) y autoinductor-3 (AI-3) (Kendall & Sperandio, 2007). Finalmente, el autoinductor-2 (AI-2), un diéster de borato de furanosilo, es secretado e identificado tanto por bacterias Gram positivo como Gram negativo (Chen *et al.*, 2002). Las bacterias pueden combinar más de un sistema de QS para integrar diferentes señales en red o como sistemas paralelos (Lee & Zhang, 2015; Plener *et al.*, 2015) (Figura 3).

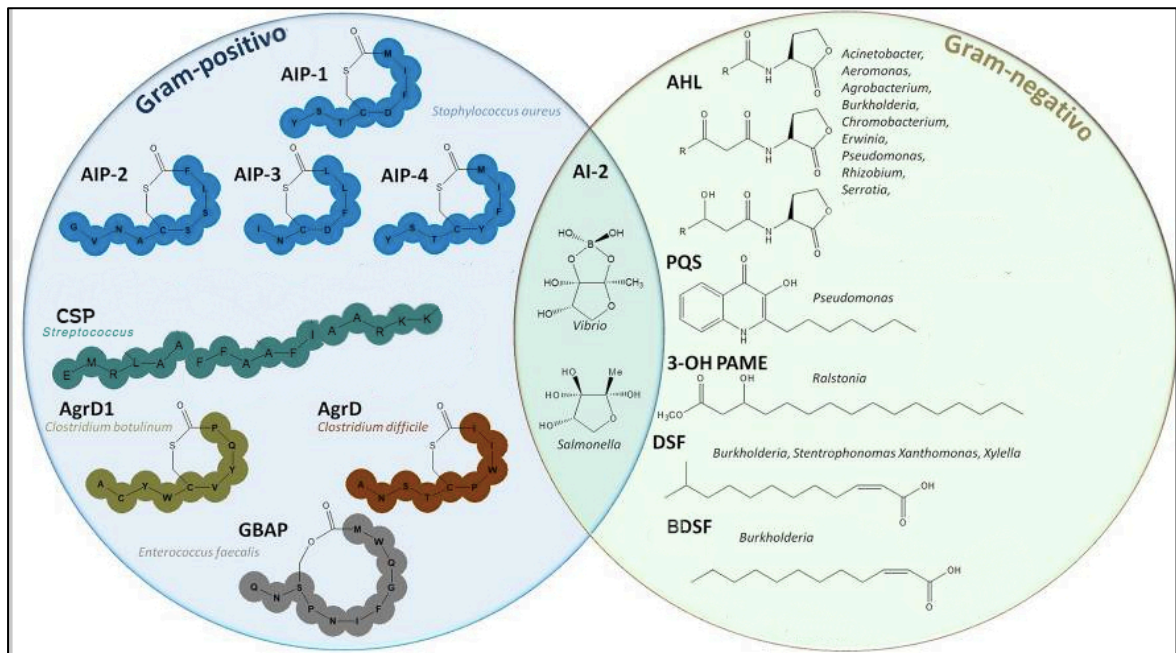


Figura 3: Diagrama de conjuntos que representa las moléculas autoinducidas de origen bacteriano, según tipo de bacteria sintetizadora. El conjunto de la izquierda representa los distintos péptidos autoinducidos usados por bacterias Gram positivo. El conjunto de la derecha ofrece una descripción general de las moléculas utilizadas como señalización por QS por bacterias Gram negativo. En la intersección, se encuentra diferentes formas correspondientes al autoinductor-2, utilizado y reconocido por ambos tipos de bacterias (obtenido y adaptado de Remy *et al.*, 2018).

F. Interacciones mediadas por QS entre bacterias y *C. albicans*.

La relevancia biológica de las interacciones microbianas es ampliamente aceptada, sin embargo, los mecanismos siguen siendo en gran parte desconocidos. Se ha documentado el efecto del farnesol, molécula de señalización de *C. albicans* sobre *Acinetobacter baumannii*, una bacteria multirresistente a antibioterapia, inhibiendo su crecimiento y expresión de factores de virulencia (Peleg *et al.*, 2008). Koo y sus colaboradores evaluaron la exposición al farnesol de *Streptococcus mutans* y cómo se afectó significativamente la tasa de síntesis de glucanos, el principal polisacárido en la matriz y, en consecuencia, se redujo la biomasa de las biopelículas (Koo *et al.*, 2003). También, se investigó el efecto del farnesol sobre *Staphylococcus aureus*, y se observó que bajas concentraciones fueron suficientes para exhibir un efecto antibacteriano e inhibir significativamente la formación de biopelículas (Jabra-Rizk *et al.*, 2006).

Por otro lado, también se ha estudiado la acción antifúngica proveniente de moléculas de origen bacteriano. Kirchhoff y sus colaboradores probaron que *Pseudomonas aeruginosa* inhibe tanto la morfogénesis hifal y la formación de biopelículas de *Exophiala dermatitidis* a través de la secreción de la molécula de QS 3-oxo-C12HSL (Kirchhoff *et al.*, 2020). Estudios en *C. albicans* también prueban que aislados clínicos de *Lactobacillus* spp. son capaces de inhibir la adhesión de *C. albicans* a células epiteliales vaginales (Osset *et al.*, 2001). Otro ejemplo de modulación por QS es la acción de un QSI sintético, Tiazolidinediona (TZD-8) en la formación de biopelículas de *C. albicans* en catéteres urinarios, obteniendo resultados prometedores (Shenderovich *et al.*, 2015).

La interacción mediante QS entre bacterias y hongos ha comenzado a tomar importancia, y más aún considerando el reciente aumento a la resistencia de *Candida* spp. a antifúngicos convencionales (Lee *et al.*, 2020). Una comprensión más profunda de los mecanismos por los cuales se podría afectar la adhesión, la morfogénesis o la formación de biopelículas de los hongos y de cómo estos procesos podrían ser modulados por moléculas de señalización de origen

bacteriano proporcionará una nueva perspectiva del comportamiento entre especies en las variadas enfermedades causadas por estos microorganismos. Por ejemplo, mediante la manipulación de las interacciones por QS secretadas por bacterias que provocan cambios morfológicos o formación de biopelícula en *C. albicans*, podría ser posible modificar su colonización y así impedir el desarrollo de la enfermedad.

Tomando en cuenta los antecedentes presentados, en este trabajo se evaluó el papel que poseen las moléculas de señalización por QS de origen bacteriano sobre los factores de virulencia de *C. albicans* a través de una revisión sistematizada de la literatura. Esta información podría abrir las puertas a un nuevo enfoque de las terapias antifúngicas, que actualmente son escasas.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el efecto de las distintas moléculas de *quorum sensing* de origen bacteriano sobre los factores de virulencia de *Candida albicans*?

IV. OBJETIVO GENERAL.

Determinar el efecto de las moléculas de señalización de *quorum sensing* de origen bacteriano sobre los factores de virulencia de *Candida albicans*.

V. METODOLOGÍA

Este trabajo corresponde a una revisión sistemática cualitativa realizada en mayo de 2021. Para identificar los estudios primarios, se realizó una búsqueda de forma independiente tanto por el autor de esta revisión como por la tutora principal en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus y WoS. Se utilizó el método de búsqueda con texto libre y las combinaciones de términos que se utilizaron fueron: “QUORUM SENSING MOLECULES”, “QSM”, “ACYL HOMOSERINE LACTONE”, “AHL”, “HOMOSERINE LACTONE”, “HSL”, “DIFFUSIBLE SIGNAL FACTOR”, “DSF”, “BDSF”, “AUTOINDUCING PEPTIDE”, “AUTOINDUCING POLYPEPTIDE”, “AIP”, “PSEUDOMONAS QUINOLONE SIGNAL”, “PQS”, “GBAP”, “AUTOINDUCER 1” “AUTOINDUCER 2”, “AUTOINDUCER 3”, “AI-2”, “COMPETENCE STIMULATING PEPTIDE”, “CSP”, “3-OH-PAME” “AGR” y el operador booleano “OR”; y “CANDIDA ALBICANS” junto al operador booleano “AND”. Se aplicó esta combinación de términos en los tres motores de búsqueda.

Al obtener los resultados de la búsqueda se procedió a leer los títulos y resúmenes, tanto por el autor de esta revisión como por la tutora principal, de forma independiente, para seleccionar los artículos. Estos fueron recuperados de forma completa para verificar el grado de cumplimiento de los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión). Ante discrepancias en la inclusión/exclusión de ciertos artículos, se solicitó opinión del tutor asociado.

Criterios de Inclusión: Se seleccionaron para el análisis artículos completos, en español o inglés. Se incluyeron ensayos *in vitro*, ensayos *in vivo* y ensayos clínicos. Se incluyeron artículos de hasta 20 años de antigüedad.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron artículos de revisión, metaanálisis y artículos de opinión.

VI. RESULTADOS

A. Resultados de búsqueda bibliográfica.

La búsqueda arrojó un total de 196 referencias, las cuales fueron identificadas en tres bases de datos electrónicas, todas ellas publicadas desde el año 2004 hasta mayo de 2021. No se agregaron estudios desde otras fuentes mediante búsqueda manual. Se removieron 56 artículos que estaban duplicados. Los 140 artículos restantes fueron filtrados según su título, resumen y criterios de elegibilidad. Luego de una lectura exhaustiva de dichos artículos y la exclusión de aquellos que no cumplían con los criterios de elegibilidad, 21 textos fueron finalmente seleccionados para su análisis. El diagrama de flujo para la selección de los estudios se muestra en la Figura 4.

Los 21 artículos seleccionados se resumen en la Tabla 1. El idioma de publicación de todos los artículos fue el inglés. Su fecha de publicación fue entre los años 2004 y 2020. La distribución geográfica por continente muestra que cinco estudios fueron realizados en Asia, once en Europa, cuatro en América del Norte (Estados Unidos) y uno en América del Sur. Todos los estudios corresponden a trabajos de Investigación.

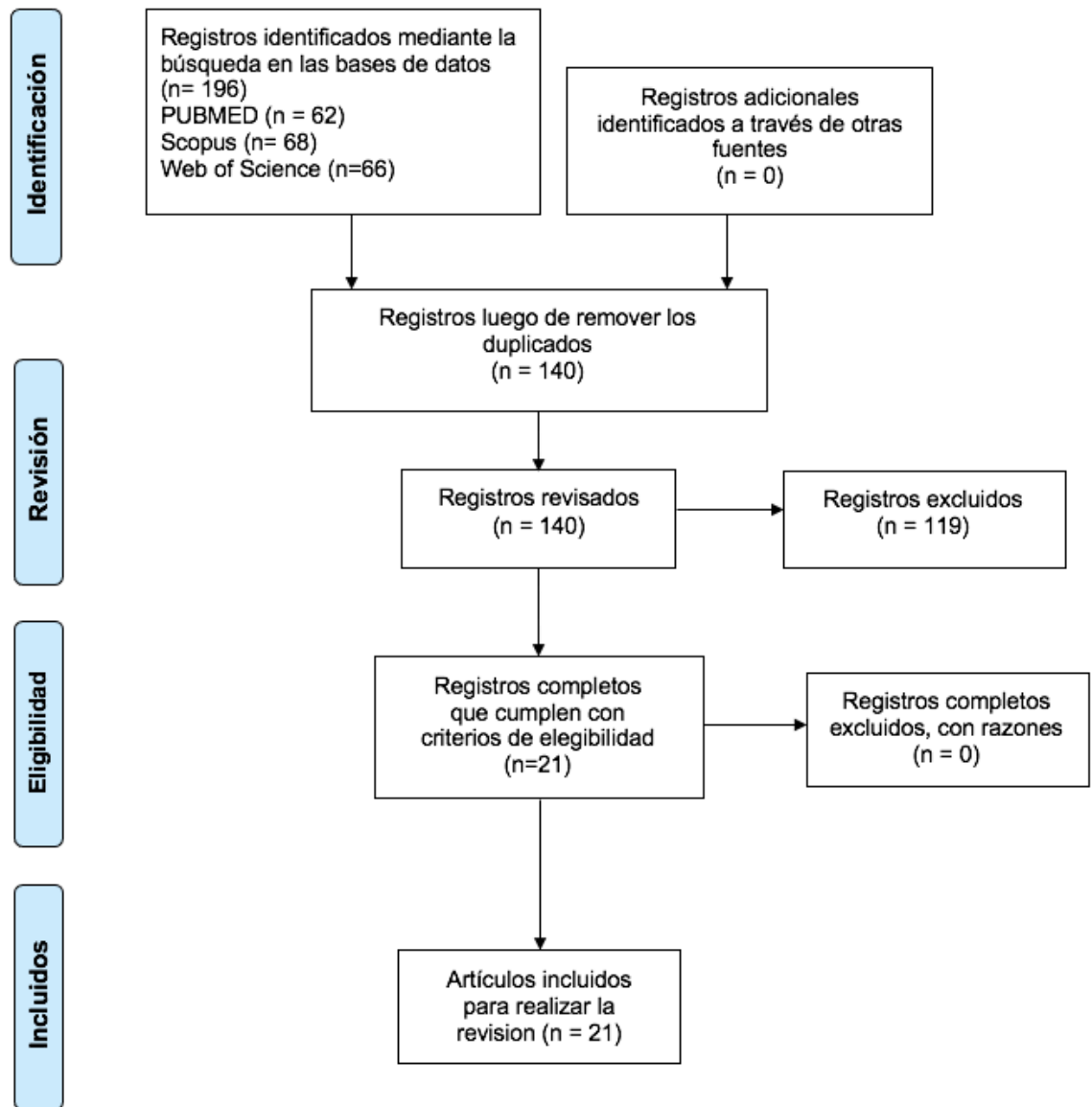


Figura 4: Diagrama de flujo para selección de estudios.

Tabla 1. Artículos seleccionados para la investigación y el motor de búsqueda en los cuales fueron encontrados.

Título	Autor	Año de publicación	Motores de búsqueda		
			Scopus	Pubmed	WoS
A bacterial cell-cell communication signal with cross-kingdom structural analogues	Wang <i>et al.</i>	2004 Singapur		X	X
A Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing molecule influences Candida albicans morphology	Hogan <i>et al.</i>	2004 USA		X	
Examination of Pseudomonas aeruginosa lasI regulation and 3-oxo-C12-homoserine lactone production using a heterologous Escherichia coli system	Wargo & Hogan	2007 USA			X
A novel DSF-like signal from Burkholderia cenocepacia interferes with Candida albicans morphological transition	Boon <i>et al.</i>	2008 Singapur	X	X	X
Signal-mediated interactions between Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans	McAlester <i>et al.</i>	2008 Irlanda		X	X
A Fatty Acid Messenger Is Responsible for Inducing Dispersion in Microbial Biofilms	Davies & Marques	2009 USA		X	X
Streptococcus mutans competence-stimulating peptide inhibits Candida albicans hypha formation	Jarosz <i>et al.</i>	2009 Holanda		X	X
Pseudomonas aeruginosa secreted factors impair biofilm development in Candida albicans	Holcombe <i>et al.</i>	2010 Irlanda		X	X
Structural and functional characterization of diffusible signal factor family quorum-sensing signals produced by members of the Burkholderia cepacia complex	Deng <i>et al.</i>	2010 Singapur	X	X	X
Streptococcus mutans inhibits Candida albicans hyphal formation by the fatty acid signaling molecule trans-2-dodecenoic acid (SDSF)	Vilchez <i>et al.</i>	2010 Alemania		X	
The Pseudomonas quinolone signal (PQS), and its precursor HHQ, modulate interspecies and interkingdom behaviour	Reen <i>et al.</i>	2011 Irlanda		X	X
The quorum-sensing molecules farnesol/homoserine lactone and dodecanol operate via distinct modes of action in Candida albicans.	Hall <i>et al.</i>	2011 UK	X	X	X
Blocking of Candida albicans biofilm formation by cis-2-dodecenoic acid and trans-2-dodecenoic acid	Zhang <i>et al.</i>	2011 China		X	X
Enterococcus faecalis Inhibits Hyphal Morphogenesis and Virulence of Candida albicans	Cruz <i>et al.</i>	2013 USA	X		
AI-2 of Aggregatibacter actinomycetemcomitans inhibits Candida albicans biofilm formation	Bachtiar <i>et al.</i>	2014 Indonesia	X	X	X
Stenotrophomonas maltophilia interferes via the DSF-mediated quorum sensing system with Candida albicans filamentation and its planktonic and biofilm modes of growth	De Rossi <i>et al.</i>	2014 Argentina	X	X	X
Streptococcus gordonii comCDE (competence) operon modulates biofilm formation with Candida albicans	Jack <i>et al.</i>	2015 UK	X	X	X
Co-occurrence of filamentation defects and impaired biofilms in Candida albicans protein kinase mutants	Konstantinidou & Morrissey	2015 Irlanda		X	X
Candida albicans Ubiquitin and Heat Shock Factor-Type Transcriptional Factors Are Involved in 2-Dodecenoic Acid-Mediated Inhibition of Hyphal Growth	Yang <i>et al.</i>	2020 China		X	
A novel, quorum sensor-infused liposomal drug delivery system suppresses Candida albicans biofilms	Bandara <i>et al.</i>	2020 UK	X	X	X
Fluconazole resistance in Candida albicans is induced by Pseudomonas aeruginosa quorum sensing	Bandara <i>et al.</i>	2020 UK	X	X	X

B. Bacterias Gram negativo y sus moléculas derivadas.

Respecto al tipo de bacteria estudiada, 17 artículos hicieron ensayos con bacterias Gram negativo (Tabla 2). La bacteria de este tipo más estudiada fue *Pseudomonas aeruginosa*, con aparición en 9 de los estudios, seguida de *Burkholderia cenocepacia* con 4 artículos; finalmente *Xanthomonas campestris pv. campestris*, *Escherichia coli*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Stenotrophomonas maltophilia* con un artículo cada una.

En relación con las moléculas de QS estudiadas, se identificaron 6 moléculas en los estudios analizados. Las moléculas producidas por bacterias Gram negativo más descritas son Homoserina lactona (HSL) y Factor de señal difusible de *Burkholderia* (*Burkholderia diffusible signal factor* o BDSF) seguidas del Factor de señal difusible (*Diffusible Signal Factor* o DSF); por último, *Pseudomonas quinolone signal* (PQS), trans-BDSF y Autoinductor-2 (Ai-2) (Tabla 2). 12 de los estudios obtuvieron las moléculas del sobrenadante producido *in vitro* por el cultivo bacteriano, mientras que los 5 restantes las obtuvieron ya sintetizadas por un laboratorio externo. En tales casos, no fue informada la cepa productora de la molécula (Tabla 2).

Tabla 2: Moléculas de QS estudiadas en bacterias Gram negativo.

Molécula QS	Bacteria	Cepa	Aislado	Referencia
HSL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA14	Aislado clínico	Hogan <i>et al.</i> (2004)
	<i>Escherichia coli</i>	DH10B	Referencia	Wargo & Hogan (2007)**
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CF144 PAO1	Aislado clínico	McAlester <i>et al.</i> (2008)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CF144 CF177	Aislado clínico	Holcombe <i>et al.</i> (2010)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ND	ND	Hall <i>et al.</i> (2011)*
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO1	Referencia	Konstantinidou y Morrissey (2015)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ND	ND	Bandara <i>et al.</i> (2020)*
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ND	ND	Bandara <i>et al.</i> (2020)*
DSF	<i>Xanthomonas campestris pv. campestris</i>	XC1 Xc1853	Referencia	Wang <i>et al.</i> (2004)
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	J2315	Aislado clínico	Deng <i>et al.</i> (2010)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	K279a	Referencia	De Rossi <i>et al.</i> (2014)
BDSF	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	J2315	Aislado clínico	Boon <i>et al.</i> (2008)
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	J2315	Aislado clínico	Deng <i>et al.</i> (2010)
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	ND	ND	Zhang <i>et al.</i> (2011)*
	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	ND	ND	Yang <i>et al.</i> (2020)*
Trans BDSF*	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	ND	ND	Zhang <i>et al.</i> (2011)*
Ácido cis-2-decenoico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO1	Referencia	Davies & Marques (2009)
Ác. cis-11-metildodeca-2,5-dienoico	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	J2315	Aislado clínico	Deng <i>et al.</i> (2010)
PQS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA14	Referencia	Reen <i>et al.</i> (2011)
AI-2	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	UI-09	Aislado clínico	Bachtiar <i>et al.</i> (2014)

ND: información no disponible en el artículo. *Estudio realizado con molécula adquirida en el mercado y sintetizada en laboratorio, equivalente a molécula de señalización producida por la bacteria señalada. **Estudio realizado con cepa *E. coli* mutante, con genes de *P. aeruginosa*, productora de HSL.

C. Moléculas de QS estudiadas en bacterias Gram positivo.

Con respecto a las bacterias Gram positivo, la más estudiada fue *Streptococcus mutans* con dos trabajos, mientras que *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus gordonii* estuvieron presentes en un trabajo cada uno (Tabla 3). En la mayoría de los estudios se utilizaron cepas de referencia. Mientras que la molécula de señalización que más se repitió fue el péptido estimulante de la competencia (CSP), otros estudios utilizaron *Streptococcus diffusible signal factor* (SDSF) y *Gelatinase biosynthesis-activating pheromone* (GBAP).

Tabla 3: Moléculas de QS estudiadas en bacterias Gram positivo.

Tipo de molécula	Bacteria	Cepa	Aislado	Tipo de estudio	Referencia
CSP	<i>Streptococcus mutans</i>	UA159	Aislado clínico	<i>In vitro</i>	Jarosz <i>et al.</i> (2009)
SDSF	<i>Streptococcus mutans</i>	UA159	Referencia	<i>In vitro</i>	Vilchez <i>et al.</i> (2010)
GBAP	<i>Enterococcus faecalis</i>	OG1RF	Referencia	<i>In vivo</i>	Cruz <i>et al.</i> (2013)
CSP	<i>Streptococcus gordonii</i>	DL1	Referencia	<i>In vitro</i>	Jack <i>et al.</i> (2015)

D. Efecto sobre factores de virulencia de *C. albicans*.

Respecto al factor de virulencia estudiado, 16 trabajos midieron el efecto de las moléculas de señalización sobre la capacidad de filamentación de *C. albicans*, 6 artículos lo hicieron sobre la capacidad formadora de biopelículas, 8 artículos evaluaron el crecimiento, 2 artículos evaluaron la biomasa de la biopelícula y 1 midió la resistencia a antifúngicos. A partir de aquello, se identificaron 9 moléculas que inhibieron al menos uno de estos factores de virulencia de *C. albicans*, y se ven resumidas en la Tabla 4 para bacterias Gram negativo y la Tabla 5 para bacterias Gram positivo.

Las moléculas descritas se obtuvieron a partir de tres modalidades: obtenidas de sobrenadantes de la bacteria, a partir de co-cultivo de especies mixta (*C. albicans* + bacteria señalada) o adquirida la versión sintética comercial.

Las concentraciones utilizadas en los diferentes estudios van desde los 0,5 μM hasta los 300 μM . Por otro lado, se evidencia que las magnitudes de inhibición de los distintos factores de virulencia oscilan entre 10-100% (Tabla 4 y 5). Ningún estudio mostró una inhibición sobre el proceso de adhesión de *C. albicans*. Respecto al crecimiento, en dos estudios se logró determinar que la molécula QS estudiada era capaz de producir un efecto inhibitorio, a concentraciones mayores a 100 μM y 300 μM .

Tabla 4: Efecto y concentraciones de las distintas moléculas de origen bacteriano Gram negativo, sobre los factores de virulencia de *Candida albicans*.

Tipo molécula	Molécula	Bacteria	Factor de Virulencia	Concentración utilizada	Respuesta	Autor
HSL	3-oxo-C12 homoserina lactona	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Filamentación	100 μM	↓ (~55%)	Hogan <i>et al.</i> (2004)
				200 μM	↓ (~95%)	
		<i>Escherichia coli</i>	Filamentación	NC*	↓ (NC)	Wargo & Hogan (2007)*
			Crecimiento	NC*	=	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Filamentación	NC	↓ (NC)	McAlester <i>et al.</i> (2008)
			Crecimiento	NC	=	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Adhesión	NC	=	Holcombe <i>et al.</i> (2010)
			Crecimiento	NC	=	
			Formación de Biopelícula	NC	↓ (NC)	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Filamentación	90 μM	↓ (50%)	Hall <i>et al.</i> (2011)*
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Filamentación	NC	↓ (NC)	Konstantinidou & Morrissey (2015)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Metabolismo	144 μM	↓(14%)	Bandara <i>et al.</i> (2020)*
			Biomasa de Biopelícula	144 μM	↓(10%)	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistencia a antifúngicos	12,5, 50 y 100 $\mu\text{g/ml}$	↑(NC)	Bandara <i>et al.</i> (2020)*

Tipo molécula	Molécula	Bacteria	Factor de Virulencia	Concentración utilizada	Respuesta	Autor	
BDSF	Ácido cis-2-dodecenoico	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Filamentación	0,5 µM	↓ (~15%)	Boon <i>et al.</i> (2008)	
				5 µM	↓ (~60%)		
				25 µM	↓ (~83%)		
				100 µM	↓ (~95%)		
			Crecimiento	100 µM	↓ (~90%)	Deng <i>et al.</i> (2010)	
				Filamentación	0,5 µM		↓ (~92%)
				5 µM	↓ (~99%)		
				25 µM	↓ (~100%)		
				100 µM	↓ (~100%)		
			Filamentación	0,3 µM	↓ (~10%)		Zhang <i>et al.</i> (2011)*
				3 µM	↓ (~60%)		
				30 µM	↓ (~70%)		
				300 µM	↓ (~90%)		
			Formación de biopelícula	3 µM	↓ (~12%)		
30 µM	↓ (~50%)						
300 µM	↓ (~88%)						
Crecimiento	300 µM	↓ (~90%)	Yang <i>et al.</i> (2020)*				
Filamentación	100 µM	↓ (67,3%)					
	200 µM	↓ (94,9%)					
Trans BDSF	Ácido trans-2-dodecenoico	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Filamentación	0,3 µM	↓ (~10%)	Zhang <i>et al.</i> (2011)*	
				3 µM	↓ (~60%)		
				30 µM	↓ (~70%)		
				300 µM	↓ (~90%)		
			Formación de biopelícula	3 µM	↓ (~12%)		
				30 µM	↓ (~50%)		
				300 µM	↓ (~88%)		
			Crecimiento	300 µM	↓ (~90%)		
DSF	Ácido cis-11metil-2-dodecenoico	<i>Xanthomonas campestris pv. campestris</i>	Filamentación	5 µg/ml	↓ (~90%)	Wang <i>et al.</i> (2004)	
				50 µg/ml	↓ (~95%)		
			<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Filamentación	0,5 µM	↓ (~18%)	Deng <i>et al.</i> (2010)
					5 µM	↓ (~71%)	
			25 µM	↓ (~83%)	De Rossi <i>et al.</i> (2014)		
			100 µM	↓ (~96%)			
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Filamentación	200 µM	↓ (~50%)		
				Formación de Biopelícula	NC*		↓ (NC)
Otros Ácidos grasos monoinsat.	Ácido cis-2-decenoico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Biomasa de Biopelícula	0,01 µM	↓ (NC)	Davies & Marques (2009)	
	Ác. cis-11-metildodeca-2,5-dienoico	<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Filamentación	0,5 µM	↓ (~60%)	Deng <i>et al.</i> (2010)	
	5 µM	↓ (~96%)					
	25 µM	↓ (~100%)					
	100 µM	↓ (~100%)					
PQS	2heptil-3-hidroxi-4-quinolona	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Formación de Biopelícula	10 µM -100 µM	↓ (NC)	Reen <i>et al.</i> (2011)	
			Crecimiento celular	10 µM – 100 µM	=		
			Adhesión	10 µM – 100 µM	=		
AI-2	Diéster de borato de furanosilo	<i>Aggregatibacter actinomycetem-comitans</i>	Filamentación	100 nM	↓ (~30%)	Bachtiar <i>et al.</i> (2014)	
				1 µM	↓ (~70%)		
			Formación de biopelícula	10 nM	↓ (~30%)		
				100 nM	↓ (~90%)		

NC: no cuantificado. *Estudio desarrollado en condición de co-cultivo (*C. albicans* + bacteria señalada).

Tabla 5: Efecto y concentraciones de las distintas moléculas de origen bacteriano Gram positivo, sobre los factores de virulencia de *Candida albicans*.

Tipo molécula	Molécula	Bacteria	Factor de Virulencia	Concentración utilizada	Respuesta	Autor
CSP	Péptido estimulante de la competencia EP2248823A1	<i>Streptococcus mutans</i>	Filamentación	0,01 µM 0,1 µM 1 µM	↓ (36%) ↓ (68%) ↓ (90%)	Jarosz <i>et al.</i> (2009)
			Crecimiento	0,01, 0,1, 1 µM	=	
SDSF	Ácido trans-2-decenoico de Streptococcus	<i>Streptococcus mutans</i>	Filamentación	0,1 µg/ml 1 µg/ml	↓ (50%) ↓ (75%)	Vilchez <i>et al.</i> (2010)
				A las 4 horas 0,1 µg/ml 1 µg/ml	↓ (40%) ↓ (60%)	
				A las 6 horas 0,1 µg/ml 1 µg/ml	↓ (7%) ↓ (20%)	
GBAP	Proteína activadora de la biosíntesis de gelatinasa	<i>Enterococcus faecalis</i>	Filamentación	NC	=	Cruz <i>et al.</i> (2013)**
CSP	Péptido estimulante de la competencia EP2248823A1	<i>Streptococcus gordonii</i>	Formación de Biopelícula	2 µg/ml 10 µg/ml	↓(-35%) ↓(-60%)	Jack <i>et al.</i> (2015)*
			Filamentación	NC	=	
			Crecimiento	NC	=	

NC: No cuantificado. *Estudio desarrollado en condición de co-cultivo (*C. albicans* + bacteria señalada). **Ensayo clínico *in vivo*.

VII. DISCUSIÓN

Las infecciones asociadas a *Candida* spp. han aumentado considerablemente durante las últimas décadas debido al aumento de pacientes susceptibles, lo que se explica en parte por la creciente prevalencia e incidencia de trastornos inmunológicos, el uso de fármacos inmunosupresores, antibióticos de amplio espectro, enfermedades sistémicas, el uso de dispositivos médicos permanentes y aumento de la expectativa de vida, entre otros (Bongomin *et al.*, 2017). El manejo de las infecciones sigue siendo un gran desafío, por las crecientes tasas de resistencia observadas en las especies de *Candida* a los antifúngicos convencionales, además de la escasez de blancos farmacológicos y los efectos adversos que tienen algunas de las opciones actuales (Perlin *et al.*, 2017).

El desarrollo reciente del estudio de las comunidades microbiológicas trajo consigo el descubrimiento de los mecanismos y señales de comunicación que median las interacciones entre los hongos y otros cohabitantes vecinos en biopelículas microbianas (McAlester *et al.*, 2008). Esto permitió cambiar el enfoque o la idea de que los microorganismos actúan de forma independiente, pues pueden modular su comportamiento gracias a la comunicación con el medio, y con otras especies; algo evolutivamente útil para ellos, al detectar el entorno cambiante, y poder adaptarse para el bien de la comunidad microbiana. En este contexto, el sistema de QS se basa en una molécula señal acumulable que es producida y reconocida por las células, y que a ciertas concentraciones modulan su expresión génica. Estas señales pueden ir regulando los procesos patogénicos de la especie (Verbeke *et al.*, 2017).

Asimismo, con el tiempo se descubrió que este tipo de moléculas puede interferir procesos de otras especies e incluso de otros dominios. Por ejemplo, se sabe que las especies de *Penicillium* producen inhibidores de detección de QS para prevenir la comunicación bacteriana, reduciendo la virulencia de sus competidores (Rasmussen *et al.*, 2005). Se ha descrito además que el Farnesol tiene un efecto inhibitor sobre la producción de *Pseudomonas* Quinolona (PQS) y plicianina por

parte de *P. aeruginosa*; además inhibe su motilidad (Bandara *et al.*, 2020).

Las interacciones hongos-bacterias varían en dinámica según la especie, la cepa y el medio ambiente, pero pueden ser sinérgicas o antagónicas. Si bien se ha informado de ciertas interacciones sinérgicas entre la bacteria *Pseudomonas putida* y la levadura *S. cerevisiae* (Romano & Kolter, 2005) y entre *Streptococcus gordonii* y *C. albicans* (Bamford *et al.*, 2009), la mayoría de los estudios encontrados muestran un antagonismo de moléculas bacterianas sobre la producción de patogenicidad de los hongos. Esto se condice con una gran cantidad de evidencia, por ejemplo, se ha descrito que algunas especies de *Lactobacillus* podrían inhibir la adherencia de *C. albicans* a las células epiteliales (Osset *et al.*, 2001) y que una cepa probiótica de *E. coli* podría inhibir la adherencia de *C. albicans* a la superficie de los catéteres médicos (Trautner *et al.*, 2003). Por otro lado, se encontró que la bacteria *P. aeruginosa* se adhiere e inhibe el crecimiento de las células hifales, pero no de levadura (Hogan & Kolter, 2002), y que el crecimiento de hifas de *C. albicans* y la formación de biopelículas se inhiben en co-cultivo con *P. aeruginosa* (Thein *et al.*, 2006).

En esta revisión se pudo determinar que existen numerosas moléculas de QS bacteriano que presentan un efecto principalmente inhibitor sobre algunos factores de virulencia de *C. albicans*. Estas moléculas provienen tanto de bacterias Gram positivo como de Gram negativo y tienen diferente naturaleza química (peptídica, lipídica, moléculas polares, apolares, etc.) (Tablas 2 y 3). En su gran mayoría, los artículos de esta revisión están enfocados a bacterias de tipo Gram negativo, y se destaca la asociación entre *C. albicans* y *P. aeruginosa*, dos microorganismos oportunistas y ampliamente estudiados. Habitualmente, pueden coexistir en nichos ecológicos competitivos, comunicándose a través de subproductos metabólicos o interacciones con el medio ambiente (Grainha *et al.*, 2020). *P. aeruginosa* y *C. albicans* son uno de los modelos mejor estudiados en el contexto clínico, y los informes sobre sus interacciones y comunicación han evolucionado enormemente en la última década (Ader *et al.*, 2011; Roux *et al.*, 2013; Trejo-Hernández *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2017). *P. aeruginosa* y *C. albicans* se co-

aíslan con frecuencia en infecciones relacionadas con la piel, pulmonares como fibrosis quística y en dispositivos médicos (Méar *et al.*, 2013). Su interacción es primordialmente antagonista, por ejemplo, *P. aeruginosa* se adhiere extensamente a las hifas de *C. albicans*, inhibiendo su metabolismo, filamentación o crecimiento (Bandara *et al.*, 2010; Bandara *et al.*, 2013; Grainha *et al.*, 2020). El antagonismo entre ambos microorganismo se explica en parte por la secreción de las moléculas autoinductoras descritas en este estudio, que producen, por ejemplo, la inhibición de la filamentación de *C. albicans* desde un 10 hasta un 95% (Tabla 4) (Hogan *et al.*, 2004; Wargo & Hogan, 2007; McAlester *et al.*, 2008; Holcombe *et al.*, 2010; Hall *et al.*, 2011; Konstantinidou & Morrissey, 2015; Bandara *et al.*, 2020).

En la figura 5 se presenta un resumen del efecto de las distintas moléculas reportadas sobre los procesos de virulencia en *C. albicans*.

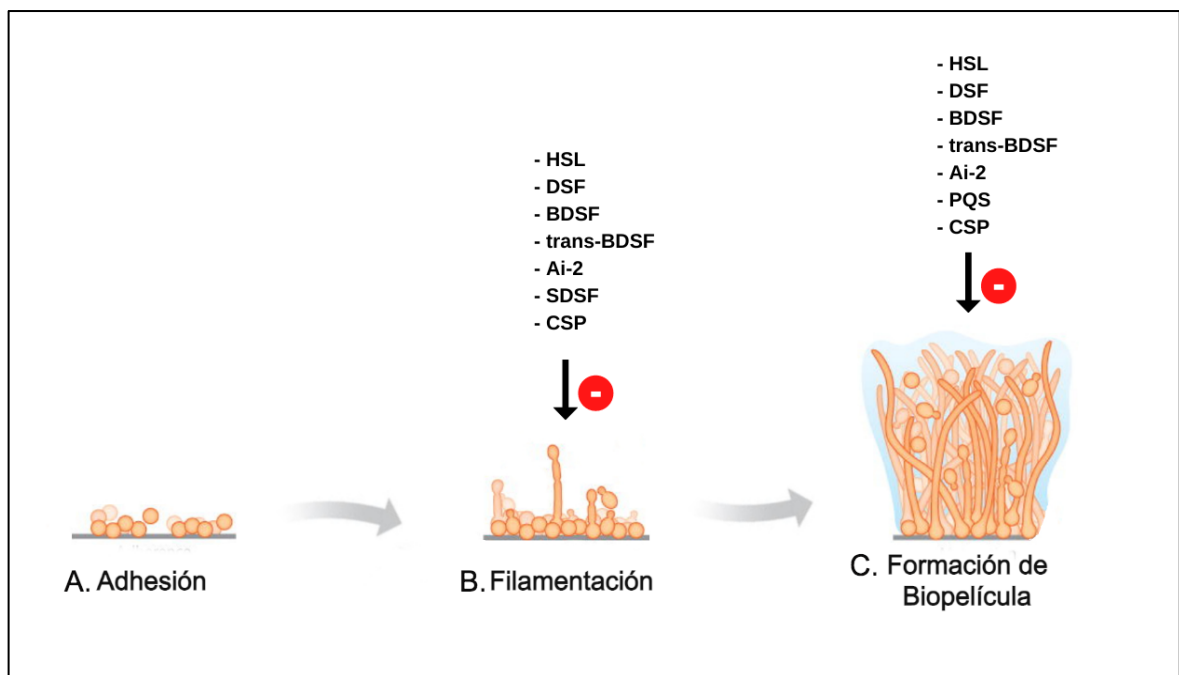


Figura 5: Moléculas de QS de origen bacteriano que inhiben las distintas etapas de la formación de la biopelícula de *C. albicans*. Ninguna de las moléculas estudiadas afecta la capacidad de adhesión de *C. albicans*. (Figura realizada por Rodrigo Farías, 2021).

La similitud estructural entre las moléculas estudiadas parece ser esencial en el mecanismo.

El largo de la cadena de carbono parece ser esencial en la acción de algunas moléculas con efecto inhibitor. Wang y sus colaboradores caracterizaron DSF señalando que está estructural y funcionalmente relacionado con el ácido farnesoico (ácido 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienoico), ácido graso conocido por ser una sustancia autorregulatoria en *C. albicans*, que inhibe la formación del tubo germinativo (Wang *et al.*, 2004). Ambas moléculas tienen una cadena de 12 carbonos con 1 y 3 insaturaciones, respectivamente y poseen un efecto inhibitor de magnitud similar sobre la filamentación de *C. albicans*. Al realizar modificaciones estructurales sobre la molécula de DSF, se determinó que las características más importantes para mantener la inhibición de la morfogénesis de *C. albicans* fueron el largo de la cadena de 12 carbonos, la insaturación presente entre el segundo y tercer carbono y su configuración *cis* (Wang *et al.*, 2004; Deng *et al.*, 2010; de Rossi *et al.*, 2014). Por otro lado, Boon y sus colaboradores, caracterizaron BDSF (ácido *cis*-2-dodecenoico), molécula muy similar a DSF pero que carece del grupo metilo en el C11, pero con efecto inhibitor aún más potente que DSF, HSL y farnesol (Boon *et al.*, 2008; Deng *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2020). Este parecido estructural podría ser el rasgo crucial para determinar esta similitud en el efecto provocado en la morfogénesis de *C. albicans* (Hogan, 2006).

Además, también se probaron otras dos moléculas producidas por *Burkholderia cenocepacia*: el isómero geométrico de BDSF (*trans*-BDSF), que tiene similar efecto que BDSF (Zhang *et al.*, 2011); y el ácido *cis*-11- metildodeca-2,5-dienoico, muy poco descrita en la literatura, pero con gran similitud estructural con los demás autoinductores y con gran efecto inhibitor (desde 60%), incluso a muy bajas concentraciones (0,5 μM) (Deng *et al.*, 2010).

Por otro lado, Vilchez y sus colaboradores, encontraron y caracterizaron el ácido *trans*-2-decenoico (SDSF), producida por las bacterias Gram positivo *Streptococcus mutans*, además de *S. oralis*, *S. mitis* y *S. sanguinis*. La estructura es similar a las anteriores, pero su cadena es de 10 carbonos. También generó inhibición, pero de

menor magnitud y de menor sustantividad (a las 6 horas se puede ver morfogénesis normal), posiblemente atribuible a esa diferencia estructural (Vilchez *et al.*, 2010).

Esta asociación estructura-función se condice con el estudio de Hogan y sus colaboradores, que estudiaron HSL, farnesol y dodecanol, tres moléculas que inhiben la filamentación de *C. albicans* y también tienen una cadena de 12 carbonos en su estructura. Mientras que otros derivados que fueron probados en su estudio, con cadenas de mayor o menor número de carbonos, no produjeron el efecto inhibitor (Hogan *et al.*, 2004).

Se ha descrito que, debido al parecido estructural, 3-oxo-C12 HSL es reconocido en uno de los mismos sitios activos que farnesol. Se dirige directamente al sitio activo de la adenilil ciclasa soluble, lo que reduce las concentraciones de AMPc citoplasmático, modulando la vía de señalización de *C. albicans* AMPc dependiente de PKA (Dixon & Hall, 2015).

Los efectos estudiados son dependientes de la concentración y tienen efecto inhibitor a concentraciones iguales o más bajas que las concentraciones fisiológicas.

8 de las moléculas estudiadas generan un efecto inhibitor de la filamentación de *C. albicans* de manera concentración dependiente, ya sea a concentraciones iguales o más bajas que las concentraciones producidas de forma endógena por la bacteria. Por ejemplo, las concentraciones de HSL probadas en los distintos artículos de este estudio sobre *C. albicans* oscilan entre los 90 y los 200 μM (Hogan *et al.*, 2004; Hall *et al.*, 2011; Bandara *et al.*, 2020); muy por debajo de los 600 μM detectados en biopelículas de la bacteria *P. aeruginosa* en condiciones fisiológicas (Charlton *et al.*, 2000).

Por otro lado, se ha documentado, que la concentración fisiológica bacteriana de BDSF es cercana a 1 μM (Deng *et al.*, 2009). Mientras que en esta revisión, BDSF mostró tener un efecto inhibitor sobre la filamentación de *C. albicans* desde los 0,5

μM (Boon *et al.*, 2008; Deng *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2020). Respecto a CSP, no se sabe cuál es la concentración en condiciones ambientales, pero dado el grado de inhibición producido por el sobrenadante producido *in vitro*, y al realizar la comparación con las concentraciones de sobrenadante sintético probado, también se ubicaría cercano a 1 μM (Jarosz *et al.*, 2009).

Un punto esencial de prácticamente todos los estudios publicados es que no se vio afectada la viabilidad ni el crecimiento de las células fúngicas. Esto evitaría someter a estrés a las células, lo que sería una de las principales ventajas del uso de moléculas de QS para modular el proceso patogénico de los microorganismos, debido a que no hay una acción fungicida y no se ejerce una presión de selección, logrando que sea menos probable el desarrollo de resistencia ante el uso de antifúngicos convencionales (García-Contreras *et al.*, 2016). Pese a esto, en el año 2020, Bandara y sus colaboradores documentaron una posibilidad de aumento en la resistencia a fluconazol por *C. albicans* luego de ser administrado en conjunto con la HSL de tipo 3-oxoC12. Luego de la administración de ambos compuestos, los autores confirmaron una regulación al alza de CDR1 y CDR2, genes vinculados a la expresión de bombas de eflujo, involucrados en la salida de múltiples fármacos. Por lo tanto, se redujo la sensibilidad de *C. albicans* al fluconazol. Sin embargo, no se ve alterada la expresión de estos genes luego de 24 h de tratamiento, por lo que es necesario generar más evidencia al respecto (Bandara *et al.*, 2020).

Perspectivas actuales y potencial uso terapéutico.

Los análisis *in vitro* han sido esenciales para comprender los elementos que compone cada arista de la comunicación intercelular de diferentes microorganismos, incluso siendo de distintos dominios, pero la extrapolación de esta información a entornos naturales no es algo fácil de lograr.

En primer lugar debemos considerar que múltiples factores externos ambientales pueden impactar sobre el QS de *C. albicans* (Dumitru *et al.*, 2004), incluidas las condiciones fisicoquímicas del medio (Yates *et al.*, 2002). Además, las señales de

QS pueden ser degradadas, secuestradas o inhibidas por antagonistas producidos por otros organismos; por lo que se debe garantizar que las moléculas lleguen a destino (Dong *et al.*, 2005). Para garantizar un buen resultado en ese sentido, se ha descrito que la inclusión de las moléculas utilizadas, combinadas o no con antifúngicos, podrían ser administradas a través de liposomas que mejoren la penetración en la biopelícula y que además generen una difusión lenta y sostenida (Bandara *et al.*, 2020).

Otro de los factores a considerar es el tiempo de exposición que se debe lograr para conseguir el efecto deseado. En la mayoría de los casos se hizo una sola medición, por lo que se requiere evaluar el comportamiento a lo largo del tiempo de los distintos compuestos.

La cantidad de factores que pueden afectar la señalización dentro de las biopelículas indica que la detección de estas moléculas de señalización les proporciona información más allá de la densidad celular local. Para comprender esto, se deben desarrollar sistemas más complejos que puedan simular las múltiples interacciones que ocurren *in vivo*, lo que podría permitir la predicción de las interacciones con el resto de la microbiota (Vijayakumar *et al.*, 2021).

Sólo uno de los estudios analizados describe una interacción biológica en un modelo de estudio *in vivo*, particularmente en un modelo de coinfección de *C. albicans* y *Enterococcus faecalis* en el gusano *Caenorhabditis elegans*. El estudio describe que la muerte de *C. elegans* por infección monomicrobiana por *C. albicans* se vio drásticamente reducida durante la coinfección con *E. faecalis*. El daño a la membrana intestinal apical no fue aparente en la coinfección, pero sí en la monoinfección; más aún, la presencia de ambos patógenos pareció promover una interacción pacífica con el hospedero (Cruz *et al.*, 2013). *E. faecalis* usa como molécula de QS a *Gelatinase biosynthesis-activating pheromone* (GBAP), que activa el sistema de Fsr a través del regulador transcripcional FsrB. Se generó un mutante FsrB que no inhibió completamente la filamentación de *C. albicans*, por lo que GBAP está involucrado, pero de forma menos significativa. Frente a esto, existe

otra molécula con mayor participación en el efecto inhibitorio, pero que aún no se ha descrito (Cruz *et al.*, 2013). Este estudio se condice con Tampakakis y sus colaboradores quienes también generaron un modelo de *C. elegans*, en el que hicieron competir a *C. albicans* con *Salmonella typhimurium*. También fue inhibida la capacidad de filamentación por una molécula presente en el sobrenadante obtenido de *S. typhimurium*, datos que confirman sus propiedades antifúngicas incluso en biopelículas, un entorno notoriamente resistente. En este caso, se reduce también la viabilidad de las formas de levadura, y particularmente de la forma filamentosa del hongo (Tampakakis *et al.*, 2009).

VIII. CONCLUSIONES

En esta revisión, se estudiaron 9 moléculas de QS de origen bacteriano con efecto modulador sobre *C. albicans*. De ellas, 8 reportaron una inhibición de la patogenicidad de ésta.

Las moléculas HSL, DSF, BDSF, trans-BDSF, AI-2, SDSF, CSP y PQS poseen una acción inhibitoria sobre la filamentación y/o la formación de biopelícula, incluso a bajas concentraciones. Todas las moléculas probadas poseen efecto dependiente de la concentración, siendo los ácidos grasos producidos por *Burkholderia cenocepacia*, tales como BDSF y trans-BDSF los que tienen el efecto inhibitor más potente. Esto es importante, ya que además de tener un fuerte efecto inhibitor sobre los factores de virulencia, no tienen efecto sobre el crecimiento de *C. albicans*, y por lo tanto no se ejerce una presión de selección sobre la célula fúngica, haciendo menos probable el desarrollo de resistencia. Por otro lado, la combinación de HSL con fluconazol mejoró sustantivamente la acción de ambos compuestos, y su administración en liposomas aumentó la penetración en la biopelícula y la liberación sostenida en el tiempo, aumentando la eficiencia de ambos compuestos.

Las crecientes tasas de resistencia a las terapias convencionales, el aumento de la población susceptible a infecciones y la poca cantidad de opciones terapéuticas justifica la necesidad de generar más investigación al respecto. Es necesario realizar más estudios que evalúen la acción de las moléculas autoinductoras de forma aislada y en combinación con antifúngicos convencionales; así como también evaluar los posibles vehículos de administración, con el fin de encontrar nuevas formas de combatir las infecciones producidas por *C. albicans*.

Por último, es necesario generar estudios que puedan reproducir las condiciones ambientales presentes en la comunidad microbiológica, las interacciones con otros microorganismos, así como también la interacción con el hospedero.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Ader, F., Jawhara, S., Nseir, S., Kipnis, E., Faure, K., Vuotto, F., Chemani, C., Sendid, B., Poulain, D., & Guery, B. (2011). Short term *Candida albicans* colonization reduces *Pseudomonas aeruginosa*-related lung injury and bacterial burden in a murine model. *Critical Care (London, England)*, 15(3). <https://doi.org/10.1186/CC10276>
- Akins, R. A. (2005). An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans*. In *Medical Mycology* (Vol. 43, Issue 4, pp. 285–318). Med Mycol. <https://doi.org/10.1080/13693780500138971>
- Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 78, Issue 922, pp. 455–459). Postgrad Med J. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.922.455>
- Albuquerque, P., & Casadevall, A. (2012). *Quorum sensing* in fungi a review. In *Medical Mycology* (Vol. 50, Issue 4, pp. 337–345). Med Mycol. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.652201>
- Alem, M. A. S., Oteef, M. D. Y., Flowers, T. H., & Douglas, L. J. (2006). Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in *quorum sensing* and biofilm development. *Eukaryotic Cell*, 5(10), 1770–1779. <https://doi.org/10.1128/EC.00219-06>
- Avbelj, M., Zupan, J., & Raspor, P. (2016). Quorum-sensing in yeast and its potential in wine making. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 100, Issue 18, pp. 7841–7852). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7758-3>
- Bamford, C. V., D’Mello, A., Nobbs, A. H., Dutton, L. C., Vickerman, M. M., & Jenkinson, H. F. (2009). *Streptococcus gordonii* modulates *Candida albicans* biofilm formation through intergeneric communication. *Infection and Immunity*, 77(9), 3696–3704. <https://doi.org/10.1128/IAI.00438-09>
- Bandara, H. M. H. N., Hewavitharana, A. K., Shaw, P. N., Smyth, H. D. C., & Samaranyake, L. P. (2020). A novel, quorum sensor-infused liposomal drug delivery system suppresses *Candida albicans* biofilms. *International Journal of Pharmaceutics*, 578. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.119096>
- Bandara, H. M. H. N., K Cheung, B. P., Watt, R. M., Jin, L. J., & Samaranyake, L.

- P. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide inhibits *Candida albicans* hyphae formation and alters gene expression during biofilm development. *Molecular Oral Microbiology*, 28(1), 54–69.
<https://doi.org/10.1111/OMI.12006>
- Bandara, H. M. H. N., Wood, D. L. A., Vanwonderghem, I., Hugenholtz, P., Cheung, B. P. K., & Samaranayake, L. P. (2020). Fluconazole resistance in *Candida albicans* is induced by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-64761-3>
- Bandara, H. M., Yau, J. Y., Watt, R. M., Jin, L. J., & Samaranayake, L. P. (2010). *Pseudomonas aeruginosa* inhibits in-vitro *Candida* biofilm development. *BMC Microbiology*, 10, 125. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-125>
- Bassetti, M., Merelli, M., Righi, E., Diaz-Martin, A., Rosello, E. M., Luzzati, R., Parra, A., Treccarichi, E. M., Sanguinetti, M., Posteraro, B., Garnacho-Montero, J., Sartor, A., Rello, J., & Tumbarello, M. (2013). Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of Candidemia across five sites in Italy and Spain. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(12), 4167–4172.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01998-13>
- Berkow, E. L., & Lockhart, S. R. (2017). Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infection and Drug Resistance*, 10, 237–245.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S118892>
- Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 3(4). <https://doi.org/10.3390/JOF3040057>
- Bonhomme, J., & d'Enfert, C. (2013). *Candida albicans* biofilms: Building a heterogeneous, drug-tolerant environment. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 16, Issue 4, pp. 398–403). Curr Opin Microbiol.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.03.007>
- Boon, C., Deng, Y., Wang, L. H., He, Y., Xu, J. L., Fan, Y., Pan, S. Q., & Zhang, L. H. (2008). A novel DSF-like signal from *Burkholderia cenocepacia* interferes with *Candida albicans* morphological transition. *The ISME Journal*, 2(1), 27–36. <https://doi.org/10.1038/ISMEJ.2007.76>
- Cantón, E., Pemán, J., Quindós, G., Eraso, E., Miranda-Zapico, I., Álvarez, M.,

- Merino, P., Campos-Herrero, I., Marco, F., De La Pedrosa, E. G. G., Yagüe, G., Guna, R., Rubio, C., Miranda, C., Pazos, C., Velasco, D., Alcoba, J., Ayats, J., Borrell, N., ... Torroba, L. (2011). Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5590–5596. <https://doi.org/10.1128/AAC.00466-11>
- Cao, Y. Y., Cao, Y. B., Xu, Z., Ying, K., Li, Y., Xie, Y., Zhu, Z. Y., Chen, W. S., & Jiang, Y. Y. (2005). cDNA microarray analysis of differential gene expression in *Candida albicans* biofilm exposed to farnesol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 584–589. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.584-589.2005>
- Casnati, B. E., Virginia, P., Mariela, C., Susana, L., Ramón, A., & Fernando, M. (2011). Valoración del tratamiento local de la candidosis oral. Correlación etiológica. In *Odontoestomatología* (Vol. 18).
- Castrillón Rivera, L., Palma Ramos, A., & Padilla Desgarenes, C. (2005). Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatología Revista Mexicana*, 49(1), 12–27.
- Charlton, T. S., De Nys, R., Netting, A., Kumar, N., Hentzer, M., Givskov, M., & Kjelleberg, S. (2000). A novel and sensitive method for the quantification of N-3-oxoacyl homoserine lactones using gas chromatography-mass spectrometry: application to a model bacterial biofilm. *Environmental Microbiology*, 2(5), 530–541. <https://doi.org/10.1046/J.1462-2920.2000.00136.X>
- Chen, H., Zhou, X., Ren, B., & Cheng, L. (2020). The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. *Virulence*, 11(1), 337. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1748930>
- Chen, X., Schauder, S., Potier, N., Van Dorsselaer, A., Pelczer, I., Bassler, B. L., & Hughson, F. M. (2002). Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 2002 415:6871, 415(6871), 545–549. <https://doi.org/10.1038/415545a>
- Chow, E. W. L., Pang, L. M., & Wang, Y. (2021). From Jekyll to Hyde: The Yeast–

- Hyphal Transition of *Candida albicans*. *Pathogens*, 10(7).
<https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10070859>
- Cottier, F., & Mühlschlegel, F. A. (2012). Communication in fungi. In *International Journal of Microbiology* (Vol. 2012). Int J Microbiol.
<https://doi.org/10.1155/2012/351832>
- Cruz, M. R., Graham, C. E., Gagliano, B. C., Lorenz, M. C., & Garsin, D. A. (2013). Enterococcus faecalis inhibits hyphal morphogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 81(1), 189–200.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00914-12>
- Cui, C., Song, S., Yang, C., Sun, X., Huang, Y., Li, K., Zhao, S., Zhang, Y., & Deng, Y. (2019). Disruption of Quorum Sensing and Virulence in *Burkholderia cenocepacia* by a Structural Analogue of the cis-2-Dodecenoic Acid Signal. *Applied and Environmental Microbiology*, 85(8).
<https://doi.org/10.1128/AEM.00105-19>
- Dadar, M., Tiwari, R., Karthik, K., Chakraborty, S., Shahali, Y., & Dhama, K. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. In *Microbial Pathogenesis* (Vol. 117, pp. 128–138). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.028>
- Davis-Hanna, A., Piispanen, A. E., Stateva, L. I., & Hogan, D. A. (2008). Farnesol and dodecanol effects on the *Candida albicans* Ras1-cAMP signalling pathway and the regulation of morphogenesis. *Molecular Microbiology*, 67(1), 47–62. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2958.2007.06013.X>
- de Rossi, B. P., García, C., Alcaraz, E., & Franco, M. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* interferes via the DSF-mediated quorum sensing system with *Candida albicans* filamentation and its planktonic and biofilm modes of growth. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(4), 288–297.
[https://doi.org/10.1016/S0325-7541\(14\)70084-7](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(14)70084-7)
- Deng, Y., Boon, C., Eberl, L., & Zhang, L. H. (2009). Differential modulation of *Burkholderia cenocepacia* virulence and energy metabolism by the quorum-sensing signal BDSF and its synthase. *Journal of Bacteriology*, 191(23), 7270–7278. <https://doi.org/10.1128/JB.00681-09>

- Deng, Y., Wu, J., Eberl, L., & Zhang, L. H. (2010). Structural and functional characterization of diffusible signal factor family quorum-sensing signals produced by members of the *Burkholderia cepacia* complex. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(14), 4675–4683.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00480-10>
- Derengowski, L. S., De-Souza-Silva, C., Braz, S. V, Mello-De-Sousa, T. M., Bao, S. N., Kyaw, C. M., & Silva-Pereira, I. (2009). Antimicrobial effect of farnesol, a *Candida albicans* quorum sensing molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-13>
- Diekema, D., Arbefeville, S., Boyken, L., Kroeger, J., & Pfaller, M. (2012). The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 73(1), 45–48.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001>
- Dixon, E. F., & Hall, R. A. (2015). Noisy neighbourhoods: quorum sensing in fungal-polymicrobial infections. *Cellular Microbiology*, 17(10), 1431–1441.
<https://doi.org/10.1111/CMI.12490>
- Dong, Y., Microbiology, L. Z.-J. of, & 2005, undefined. (n.d.). Quorum sensing and quorum-quenching enzymes. *Koreascience.or.kr*. Retrieved December 17, 2021, from
<https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO200503018543565.page>
- Dumitru, R., Hornby, J. M., & Nickerson, K. W. (2004). Defined Anaerobic Growth Medium for Studying *Candida albicans* Basic Biology and Resistance to Eight Antifungal Drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(7), 2350.
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2350-2354.2004>
- Fox, E. P., & Nobile, C. J. (2012). A sticky situation: Untangling the transcriptional network controlling biofilm development in *Candida albicans*. *Transcription*, 3(6), 315. <https://doi.org/10.4161/TRNS.22281>
- Garcia-Contreras, R., Maeda, T., & Wood, T. K. (2016). Can resistance against quorum-sensing interference be selected? *The ISME Journal*, 10(1), 4–10.
<https://doi.org/10.1038/ISMEJ.2015.84>
- Gleiznys, A., & Zdanavičienė, E. (2015). *Candida albicans* importance to denture

- wearers. A literature review - PubMed. 54–66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879270/>
- Grainha, T., Jorge, P., Alves, D., Lopes, S. P., & Pereira, M. O. (2020). Unraveling *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* Communication in Coinfection Scenarios: Insights Through Network Analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 676.
<https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.550505/BIBTEX>
- Gulati, M., & Nobile, C. J. (2016). *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. In *Microbes and Infection* (Vol. 18, Issue 5, pp. 310–321). Elsevier Masson SAS.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.01.002>
- Hall, R. A., Turner, K. J., Chaloupka, J., Cottier, F., de Sordi, L., Sanglard, D., Levin, L. R., Buck, J., & Mühlischlegel, F. A. (2011). The quorum-sensing molecules farnesol/homoserine lactone and dodecanol operate via distinct modes of action in *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 10(8), 1034–1042.
<https://doi.org/10.1128/EC.05060-11>
- Hazan, I., Sepulveda-Becerra, M., & Liu, H. (2002). Hyphal elongation is regulated independently of cell cycle in *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 13(1), 134–145. <https://doi.org/10.1091/mbc.01-03-0116>
- Heeb, S., Fletcher, M. P., Chhabra, S. R., Diggle, S. P., Williams, P., & Cámara, M. (2011). Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiology Reviews*, 35(2), 247–274. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6976.2010.00247.X>
- Hirota, K., Yumoto, H., Sapaar, B., Matsuo, T., Ichikawa, T., & Miyake, Y. (2017). Pathogenic factors in *Candida* biofilm-related infectious diseases. In *Journal of Applied Microbiology* (Vol. 122, Issue 2, pp. 321–330). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jam.13330>
- Hogan, D. A. (2006). Talking to Themselves: Autoregulation and Quorum Sensing in Fungi. *Eukaryotic Cell*, 5(4), 613. <https://doi.org/10.1128/EC.5.4.613-619.2006>
- Hogan, D. A., & Kolter, R. (2002). *Pseudomonas-Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5576), 2229–2232. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1070784>

- Hogan, D. A., Vik, Å., & Kolter, R. (2004). A *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule influences *Candida albicans* morphology. *Molecular Microbiology*, 54(5), 1212–1223. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2958.2004.04349.X>
- Holcombe, L. J., McAlester, G., Munro, C. A., Enjalbert, B., Brown, A. J. P., Gow, N. A. R., Ding, C., Butler, G., O’Gara, F., & Morrissey, J. P. (2010). *Pseudomonas aeruginosa* secreted factors impair biofilm development in *Candida albicans*. *Microbiology (Reading, England)*, 156(Pt 5), 1476–1485. <https://doi.org/10.1099/MIC.0.037549-0>
- Hornby, J. M., Jensen, E. C., Lisec, A. D., Tasto, J. J., Jahnke, B., Shoemaker, R., Dussault, P., & Nickerson, K. W. (2001). Quorum Sensing in the Dimorphic Fungus *Candida albicans* Is Mediated by Farnesol. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(7), 2982–2992. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.2982-2992.2001>
- Jabra-Rizk, M. A., Meiller, T. F., James, C. E., & Shirtliff, M. E. (2006). Effect of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antimicrobial susceptibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(4), 1463–1469. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1463-1469.2006>
- Jarosz, L. M., Deng, D. M., Van Der Mei, H. C., Crielaard, W., & Krom, B. P. (2009). *Streptococcus mutans* competence-stimulating peptide inhibits *candida albicans* hypha formation. *Eukaryotic Cell*, 8(11), 1658–1664. <https://doi.org/10.1128/EC.00070-09>
- Keely Boyle, K., Rachala, S., & Nodzo, S. R. (2018). Centers for Disease Control and Prevention 2017 Guidelines for Prevention of Surgical Site Infections: Review and Relevant Recommendations. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11(3), 357–369. <https://doi.org/10.1007/S12178-018-9498-8>
- Kendall, M. M., & Sperandio, V. (2007). Quorum sensing by enteric pathogens. *Current Opinion in Gastroenterology*, 23(1), 10–15. <https://doi.org/10.1097/MOG.0B013E3280118289>
- Kirchhoff, L., Weisner, A. K., Schrepffer, M., Hain, A., Scharmann, U., Buer, J., Rath, P. M., & Steinmann, J. (2020). Phenotypical Characteristics of the Black Yeast *Exophiala dermatitidis* Are Affected by *Pseudomonas aeruginosa* in an

- Artificial Sputum Medium Mimicking Cystic Fibrosis-Like Conditions. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.00471>
- Konstantinidou, N., & Morrissey, J. P. (2015). Co-occurrence of filamentation defects and impaired biofilms in *Candida albicans* protein kinase mutants. *FEMS Yeast Research*, 15(8). <https://doi.org/10.1093/FEMSYR/FOV092>
- Koo, H., Hayacibara, M. F., Schobel, B. D., Cury, J. A., Rosalen, P. L., Park, Y. K., Vacca-Smith, A. M., & Bowen, W. H. (2003). Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and tt-farnesol. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(5), 782–789. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKG449>
- Kumar, A., Alam, A., Rani, M., Ehtesham, N. Z., & Hasnain, S. E. (2017). Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *International Journal of Medical Microbiology : IJMM*, 307(8), 481–489. <https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2017.09.016>
- Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein & Cell*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1007/S13238-014-0100-X>
- Lee, Y., Puumala, E., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2020). Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chemical Reviews*, 121(6), 3390–3411. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.0C00199>
- Lockhart, S. R., Etienne, K. A., Vallabhaneni, S., Farooqi, J., Chowdhary, A., Govender, N. P., Colombo, A. L., Calvo, B., Cuomo, C. A., Desjardins, C. A., Berkow, E. L., Castanheira, M., Magobo, R. E., Jabeen, K., Asghar, R. J., Meis, J. F., Jackson, B., Chiller, T., & Litvintseva, A. P. (2017). Simultaneous emergence of multidrug-resistant *candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 134–140. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw691>
- Ma, M., Li, J., & McClane, B. A. (2015). Structure-function analysis of peptide signaling in the *Clostridium perfringens* Agr-like quorum sensing system. *Journal of Bacteriology*, 197(10), 1807–1818. <https://doi.org/10.1128/JB.02614-14>

- Mallick, E. M., & Bennett, R. J. (2013). Sensing of the Microbial Neighborhood by *Candida albicans*. *PLoS Pathogens*, 9(10), e1003661–e1003661. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003661>
- Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. In *Virulence* (Vol. 4, Issue 2, pp. 119–128). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
- McAlester, G., O’Gara, F., & Morrissey, J. P. (2008). Signal-mediated interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Journal of Medical Microbiology*, 57(Pt 5), 563–569. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.47705-0>
- Méar, J. B., Kipnis, E., Faure, E., Dessein, R., Schurtz, G., Faure, K., & Guery, B. (2013). *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interactions: More than an opportunistic criminal association? In *Medecine et Maladies Infectieuses* (Vol. 43, Issue 4, pp. 146–151). Med Mal Infect. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.02.005>
- Monnet, V., Juillard, V., & Gardan, R. (2016). Peptide conversations in Gram-positive bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(3), 339–351. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.948804>
- Mosel, D. D., Dumitru, R., Hornby, J. M., Atkin, A. L., & Nickerson, K. W. (2005). Farnesol concentrations required to block germ tube formation in *Candida albicans* in the presence and absence of serum. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(8), 4938–4940. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4938-4940.2005>
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2017). *Microbiología médica* (8th ed.). <https://www.elsevier.com/books/microbiologia-medica/murray/978-84-9113-076-5>
- Nakayama, J., Cao, Y., Horii, T., Sakuda, S., Akkermans, A. D. L., De Vos, W. M., & Nagasawa, H. (2001). Gelatinase biosynthesis-activating pheromone: a peptide lactone that mediates a quorum sensing in *Enterococcus faecalis*. *Molecular Microbiology*, 41(1), 145–154. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2958.2001.02486.X>
- Navarathna, D. H. M. L. P., Hornby, J. M., Hoerrmann, N., Parkhurst, A. M., Duhamel, G. E., & Nickerson, K. W. (2005). Enhanced pathogenicity of

- Candida albicans* pre-treated with subinhibitory concentrations of fluconazole in a mouse model of disseminated candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(6), 1156–1159. <https://doi.org/10.1093/jac/dki383>
- Nobile, C. J., & Johnson, A. D. (2015). *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology*, 69(1), 71. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-091014-104330>
- Noble, S. M., Gianetti, B. A., & Witchley, J. N. (2017). *Candida albicans* cell type switches and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews. Microbiology*, 15(2), 96. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO.2016.157>
- Osset, J., García, E., Bartolomé, R. M., & Andreu, A. (2001). Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Medicina Clínica*, 117(8), 285–288. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)72089-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)72089-1)
- Otero Rey, E., Peñamaría Mallón, M., Rodríguez Piñón, M., Martín Biedma, B., & Blanco Carrión, A. (2015). Oral candidosis in the older patient. *Avances En Odontostomatología*, 31(3), 135–148. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852015000300004>
- Padder, S. A., Prasad, R., & Shah, A. H. (2018). Quorum sensing: A less known mode of communication among fungi. *Microbiological Research*, 210, 51–58. <https://doi.org/10.1016/J.MICRES.2018.03.007>
- Papenfort, K., & Bassler, B. L. (2016). Quorum-Sensing Signal-Response Systems in Gram-Negative Bacteria. *Nature Reviews. Microbiology*, 14(9), 576. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO.2016.89>
- Peleg, A. Y., Hogan, D. A., & Mylonakis, E. (2010). Medically important bacterial-fungal interactions. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 8, Issue 5, pp. 340–349). Nat Rev Microbiol. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2313>
- Peleg, A. Y., Tampakakis, E., Fuchs, B. B., Eliopoulos, G. M., Moellering, R. C., & Mylonakis, E. (2008). Prokaryote-eukaryote interactions identified by using *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(38), 14585–14590. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805048105>
- Perlin, D. S., Rautemaa-Richardson, R., & Alastruey-Izquierdo, A. (2017). The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and

- management. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(12), e383–e392.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
- Perlroth, J., Choi, B., & Spellberg, B. (2007). Nosocomial fungal infections: Epidemiology, diagnosis, and treatment. In *Medical Mycology* (Vol. 45, Issue 4, pp. 321–346). *Med Mycol.* <https://doi.org/10.1080/13693780701218689>
- Plener, L., Lorenz, N., Reiger, M., Ramalho, T., Gerland, U., & Jung, K. (2015). The Phosphorylation Flow of the *Vibrio harveyi* Quorum-Sensing Cascade Determines Levels of Phenotypic Heterogeneity in the Population. *Journal of Bacteriology*, 197(10), 1747. <https://doi.org/10.1128/JB.02544-14>
- Polke, M., Hube, B., & Jacobsen, I. D. (2015). *Candida* survival strategies. *Advances in Applied Microbiology*, 91, 139–235.
<https://doi.org/10.1016/bs.aams.2014.12.002>
- Prasad, R., Sharma, M., & Rawal, M. K. (2011). Functionally Relevant Residues of Cdr1p: A Multidrug ABC Transporter of Human Pathogenic *Candida albicans*. *Journal of Amino Acids*, 2011, 1–12. <https://doi.org/10.4061/2011/531412>
- Ramage, G., VandeWalle, K., L³pez-Ribot, J. L., & Wickes, B. L. (2002). The filamentation pathway controlled by the Efg1 regulator protein is required for normal biofilm formation and development in *Candida albicans*. *FEMS Microbiology Letters*, 214(1), 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11330.x>
- Rasmussen, T. B., Skindersoe, M. E., Bjarnsholt, T., Phipps, R. K., Christensen, K. B., Jensen, P. O., Andersen, J. B., Koch, B., Larsen, T. O., Hentzer, M., Eberl, L., Hoiby, N., & Givskov, M. (n.d.). *Identity and effects of quorum-sensing inhibitors produced by Penicillium species*.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.27715-0>
- Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E., & Daudé, D. (2018). Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 9(MAR), 203.
<https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00203>
- Rodrigues, M. E., Lopes, S. P., Pereira, C. R., Azevedo, N. F., Lourenço, A., Henriques, M., & Pereira, M. O. (2017). Polymicrobial Ventilator-Associated Pneumonia: Fighting In Vitro *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa*

- Biofilms with Antifungal-Antibacterial Combination Therapy. *PLoS ONE*, 12(1).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0170433>
- Romano, J. D., & Kolter, R. (2005). *Pseudomonas-Saccharomyces* interactions: influence of fungal metabolism on bacterial physiology and survival. *Journal of Bacteriology*, 187(3), 940–948. <https://doi.org/10.1128/JB.187.3.940-948.2005>
- Roux, D., Gaudry, S., Khoy-Ear, L., Aloulou, M., Phillips-Houlbracq, M., Bex, J., Skurnik, D., Denamur, E., Monteiro, R. C., Dreyfuss, D., & Ricard, J. D. (2013). Airway fungal colonization compromises the immune system allowing bacterial pneumonia to prevail. *Critical Care Medicine*, 41(9).
<https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31828A25D6>
- Schuster, M., Joseph Sexton, D., Diggie, S. P., & Peter Greenberg, E. (2013). Acyl-homoserine lactone quorum sensing: from evolution to application. *Annual Review of Microbiology*, 67, 43–63. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-092412-155635>
- Semighini, C. P., Hornby, J. M., Dumitru, R., Nickerson, K. W., & Harris, S. D. (2006). Farnesol-induced apoptosis in *Aspergillus nidulans* reveals a possible mechanism for antagonistic interactions between fungi. *Molecular Microbiology*, 59(3), 753–764. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04976.x>
- Shenderovich, J., Feldman, M., Kirmayer, D., Al-Quntar, A., Steinberg, D., Lavy, E., & Friedman, M. (2015). Local sustained-release delivery systems of the antibiofilm agent thiazolidinedione-8 for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *International Journal of Pharmaceutics*, 485(1–2), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.067>
- Shirliff, M. E., Peters, B. M., & Jabra-Rizk, M. A. (2009). Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. In *FEMS Microbiology Letters* (Vol. 299, Issue 1, pp. 1–8). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01668.x>
- Sifri, C. D. (2008). Quorum sensing: Bacteria talk sense. *Clinical Infectious Diseases*, 47(8), 1070–1076. <https://doi.org/10.1086/592072/2/47-8-1070-FIG002.GIF>
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W., & Azeredo, J.

- (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2), 288–305. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6976.2011.00278.X>
- Sudbery, P. E. (2011). Growth of *Candida albicans* hyphae. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 9, Issue 10, pp. 737–748). Nat Rev Microbiol. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2636>
- Tampakakis, E., Peleg, A. Y., & Mylonakis, E. (2009). Interaction of *Candida albicans* with an intestinal pathogen, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Eukaryotic Cell*, 8(5), 732–737. <https://doi.org/10.1128/EC.00016-09>
- Thein, Z. M., Samaranayake, Y. H., & Samaranayake, L. P. (2006). Effect of oral bacteria on growth and survival of *Candida albicans* biofilms. *Archives of Oral Biology*, 51(8), 672–680. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2006.02.005>
- Thompson, D. S., Carlisle, P. L., & Kadosh, D. (2011). Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. In *Eukaryotic Cell* (Vol. 10, Issue 9, pp. 1173–1182). Eukaryot Cell. <https://doi.org/10.1128/EC.05085-11>
- Tiaden, A., & Hilbi, H. (2012). α -Hydroxyketone synthesis and sensing by *Legionella* and *Vibrio*. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(3), 2899–2919. <https://doi.org/10.3390/S120302899>
- Trautner, B. W., Hull, R. A., & Darouiche, R. O. (2003). *Escherichia coli* 83972 INHIBITS CATHETER ADHERENCE BY A BROAD SPECTRUM OF UROPATHOGENS. *Urology*, 61(5), 1059. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02555-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02555-4)
- Trejo-Hernández, A., Andrade-Domínguez, A., Hernández, M., & Encarnación, S. (2014). Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans*–*Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *The ISME Journal 2014* 8:10, 8(10), 1974–1988. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.53>
- Verbeke, F., De Craemer, S., Debunne, N., Janssens, Y., Wynendaele, E., Van de Wiele, C., & De Spiegeleer, B. (2017). Peptides as quorum sensing molecules: Measurement techniques and obtained levels in vitro and in vivo. *Frontiers in*

Neuroscience, 11(APR), 183.

<https://doi.org/10.3389/FNINS.2017.00183/BIBTEX>

- Vijayakumar, A., Sarveswari, H. B., Vasudevan, S., Shanmugam, K., Solomon, A. P., & Neelakantan, P. (2021). Baicalein Inhibits *Streptococcus mutans* Biofilms and Dental Caries-Related Virulence Phenotypes. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10020215>
- Vílchez, R., Lemme, A., Ballhausen, B., Thiel, V., Schulz, S., Jansen, R., Sztajer, H., & Wagner-Döbler, I. (2010). *Streptococcus mutans* inhibits *Candida albicans* hyphal formation by the fatty acid signaling molecule trans-2-decenoic acid (SDSF). *Chembiochem : A European Journal of Chemical Biology*, 11(11), 1552–1562. <https://doi.org/10.1002/CBIC.201000086>
- Wang, L. H., He, Y., Gao, Y., Wu, J. E., Dong, Y. H., He, C., Wang, S. X., Weng, L. X., Xu, J. L., Tay, L., Fang, R. X., & Zhang, L. H. (2004). A bacterial cell-cell communication signal with cross-kingdom structural analogues. *Molecular Microbiology*, 51(3), 903–912. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2958.2003.03883.X>
- Wargo, M. J., & Hogan, D. A. (2007). Examination of *Pseudomonas aeruginosa* lasI regulation and 3-oxo-C12-homoserine lactone production using a heterologous *Escherichia coli* system. *FEMS Microbiology Letters*, 273(1), 38–44. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6968.2007.00773.X>
- Weber, K., Schulz, B., & Ruhnke, M. (2010). The quorum-sensing molecule E, E-farnesol - Its variable secretion and its impact on the growth and metabolism of *Candida* species. *Yeast*, 27(9), 727–739. <https://doi.org/10.1002/yea.1769>
- Wiederhold, N. P. (2017). Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infection and Drug Resistance*, 10, 249–259. <https://doi.org/10.2147/IDR.S124918>
- Wongsuk, T., Pumeesat, P., & Luplertlop, N. (2016). Fungal quorum sensing molecules: Role in fungal morphogenesis and pathogenicity. In *Journal of Basic Microbiology* (Vol. 56, Issue 5, pp. 440–447). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/jobm.201500759>
- Xavier, K. B., & Bassler, B. L. (2003). LuxS quorum sensing: More than just a numbers game. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 6, Issue 2, pp. 191–

- 197). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(03\)00028-6](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(03)00028-6)
- Yang, D., Hu, Y., Yin, Z., Gao, Q., Zhang, Y., Chan, F. Y., Zeng, G., Weng, L., Wang, L., & Wang, Y. (2020). *Candida albicans* Ubiquitin and Heat Shock Factor-Type Transcriptional Factors Are Involved in 2-Dodecenoic Acid-Mediated Inhibition of Hyphal Growth. *Microorganisms*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8010075>
- Yates, E. A., Philipp, B., Buckley, C., Atkinson, S., Chhabra, S. R., Sockett, R. E., Goldner, M., Dessaux, Y., Cámara, M., Smith, H., & Williams, P. (2002). N-Acylhomoserine Lactones Undergo Lactonolysis in a pH-, Temperature-, and Acyl Chain Length-Dependent Manner during Growth of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 70(10), 5635. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.10.5635-5646.2002>
- Zhang, Y. Q., Cai, C., Yang, Y., Weng, L., & Wang, L. (2011). Blocking of *Candida albicans* biofilm formation by cis-2-dodecenoic acid and trans-2-dodecenoic acid. *Journal of Medical Microbiology*, 60(Pt 11), 1643–1650. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.029058-0>
- Zhou, L., Zhang, L. H., Cámara, M., & He, Y. W. (2017). The DSF Family of Quorum Sensing Signals: Diversity, Biosynthesis, and Turnover. *Trends in Microbiology*, 25(4), 293–303. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2016.11.013>

