

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Recibido para publicación: octubre 15 de 2013.
Aceptado en forma revisada: diciembre 9 de 2013

Quorum sensing: mecanismo de comunicación celular en “*Candida albicans*”

Quorum sensing: cell communication mechanism "candida albicans"

[Aparicio Marengo Dilia](#)¹, Ariza Daza José², Calvo Trujillo Maiween², Daza Cuello Jhon²,
Echávez Plata Eyleen²

RESUMEN

El presente artículo es una revisión sobre quórum-sensing como sistema de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de unas moléculas señal, denominadas autoinductores, sintetizadas durante el crecimiento microbiano, difundidas al exterior, para alcanzar un umbral y generar de este modo una respuesta adaptativa. Microorganismos como *Candida* habitante de la cavidad oral, tracto gastrointestinal y vagina, constituyen los agentes etiológicos de micosis oportunistas por excelencia, ocasionando más del 50% de las infecciones fúngicas a causa del uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, la implantación de material protésico y de órganos, la corticoterapia e inmunosupresión terapéutica o adquirida, registrándose de este modo un aumento significativo de cuadros clínicos producidos por levaduras en los últimos años, con diversas manifestaciones dependientes de la localización de la infección y tipo de paciente. Recientemente, se ha demostrado que *Candida albicans* regula su transformación morfogénica a través de cambios en la densidad celular implicados en su poder patogénico utilizando moléculas señal como farnesol, tyrosol y ácido farnesóico. Es así, como en años recientes han sido publicadas diversas investigaciones orientadas a dilucidar los mecanismos de esta comunicación microbiana mediante autoinductores. Por tal, esta revisión de literatura científica, tiene por objeto describir aspectos relacionados con los antecedentes históricos y el esclarecimiento acerca de la manera como *Candida albicans* utiliza éste mecanismo para la inducción de cambios morfogénicos por la síntesis de sustancias como farnesol, mediante la búsqueda, recopilación y revisión de artículos de publicación reciente en diversas bases de datos de carácter científico y médico.

Palabras claves: Quorum sensing, *Candida albicans*, moléculas, autoinductor, farnesol, tyrosol, ácido farnesóico.

¹ Microbióloga, MSc. Docente Coordinador de investigación Programa de Medicina Corporación Universitaria Rafael Núñez.

² Estudiantes X semestre. Programa de Medicina Corporación Universitaria Rafael Núñez.

Correspondencia: dilia.aparicio@curvirtual.edu.co

ABSTRACT

This article is a review of quorum-sensing as regulation system dependent accumulation in the environment of signal molecules, called autoinductores, synthesized during microbial growth, spread abroad, to reach a threshold and thus generate an adaptive response. Micro-organisms such as *Candida* inhabitant of the oral cavity, gastrointestinal tract, and vagina, are the agents of opportunistic mycoses par excellence, causing more than 50% of infections fungus because of the indiscriminate use of antibiotics broad-spectrum, implantation of prosthetic material and organs, corticotherapy and therapeutic or acquired immunosuppression, thus registering a significant increase of clinical pictures produced by yeast in the past years, with various manifestations dependent of the localization of the infection and type of patient. Recently, it has been shown that *Candida albicans* regulates its morphogenic transformation through changes in cell density involved in its power patogenico using molecules signal such as farnesol, tyrosol and acid farnesoico. So, as in recent years, various research oriented mechanisms of this microbial communication through autoinductores have been published. As such, this review of scientific literature, aims to describe aspects of the historical background and the enlightenment about how as *C. albicans* uses this mechanism for the induction of morphogenic changes by the synthesis of substances such as farnesol, through the search, collection and revision of articles recently published in various scientific and medical databases.

Keywords: Quorum sensing, *C. albicans*, molecule, autoinducer, farnesol, tyrosol, farnesoid acid.

INTRODUCCIÓN

El quorum sensing (QS) o la expresión de genes dependiente, es un mecanismo de señalización relacionado con la densidad de la población celular el cual, es muy conocido en las bacterias y también muy importante en la formación de biopelículas. Recientemente, los correspondientes sistemas de QS se han descrito para especies de hongos. El hongo patógeno *Candida albicans* fue el primer microorganismo eucariota en el que se dio a conocer la detección de QS. Este organismo es un importante agente etiológico de infecciones asociadas al cuidado de la salud, muchas de las cuales implican la formación de una población adherente o biofilm en los dispositivos implantados, como los catéteres y válvulas cardiacas protésicas. *Candida albicans* tiene la capacidad de cambiar su morfología, de levadura a hifa, y esta característica constituye un factor determinante de virulencia [1].

En un umbral de densidad de población, que se describe como un quorum, las moléculas señalizadoras acumuladas interactúan con receptores celulares que controlan la expresión de un conjunto específico de genes. El sistema de QS es un mecanismo de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de una molécula señal, denominada “autoinductor”, que permite a un organismo sentir la densidad de población existente. Esto quiere decir, que está basado en la liberación de una molécula señal extracelular de bajo peso molecular, cuya concentración se relaciona con la densidad poblacional del organismo que la produce. La molécula señal puede ser detectada por las células vecinas, así permitirá que se concentre la señal y la población será capaz de modificar su comportamiento como una unidad. Este tipo de regulación requiere tres

componentes fundamentales: Un factor transcripcional, una molécula señal difusible denominada autoinductor, y un sitio de reconocimiento en cis localizado en la región promotora del gen a regular [2,3]. El fenómeno de QS fue descrito por primera vez en 1970 por Nealson y Hastings, en la Universidad de Harvard, cuando observaron que *Photobacterium fischeri* actualmente conocido como *Vibrio fischeri*, no presentaba bioluminiscencia hasta que se alcanzaba una determinada densidad celular. Basados en esta observación, se propuso como hipótesis que la bioluminiscencia en estos microorganismos, estaba regulada por moléculas mensajeras que viajaban entre las células. A estos mensajeros se les otorgó el nombre de “autoinductores”. La autoinducción es definida entonces, como un sistema ambiental, que permite a las bacterias controlar su propia densidad de población. El autoinductor producido por las bacterias, se acumula en el medio circundante durante la fase de crecimiento y cuando la población alcanza altos niveles de densidad, esta sustancia se acumula hasta alcanzar una concentración crítica, activando de forma específica los genes [4].

En los últimos años se han realizado avances importantes en el mecanismo de QS y, se ha descubierto que células vegetales y hongos también se comunican entre sí mediante este sistema, a través de pequeñas moléculas para la síntesis, liberación, detección y respuesta de microorganismos asemejándose a las hormonas en el ser humano. Las bacterias requieren un quorum para enviar y recibir efectivamente las señales químicas. Esto podría explicar por qué varios organismos tienen diferentes sistemas de señalización [5].

ANTECEDENTES HISTORICOS DE QUORUM SENSING

Hasta hace solo tres décadas, en 1970, K. H. Nealson y J. W. Hastings, en la Universidad de Harvard, Massachussets, al tratar de aislar una enzima llamada luciferasa, que permite la producción de luz en varios organismos luminiscentes, a partir de cultivos de bacterias *Vibrio fischeri*, notaron que dichos cultivos producían luz sólo en un punto dado a lo largo de su crecimiento. Esto es, la luz se producía sólo cuando había una alta densidad de células en el cultivo y no al principio de éste. La producción de luz disminuía en cultivos envejecidos. Nelson y Hastings postularon que la producción de la enzima debía estar controlada por algún mecanismo molecular cuya señal era producida por las mismas bacterias. Llamaron autoinducción a este fenómeno, y autoinductor a la molécula que servía de señal. Aunque al principio esta teoría fue recibida con escepticismo, con el tiempo se han descrito los componentes y el mecanismo molecular que hacen posible este tipo de regulación [6]. En este sentido, diversos autores han descrito la producción de autoinductores durante la curva de crecimiento en un cultivo bacteriano típico. El autoinductor se sintetiza de manera constante y alcanza alta concentración cuando hay alta densidad de células en el cultivo [7].

“QUORUM SENSING” COMO MECANISMO DE SAÑALIZACIÓN MOLECULAR

El mecanismo general para el caso de los procariontes consiste en lo siguiente: Mientras las bacterias están creciendo sintetizan de manera independiente una molécula censora (autoinductor) que se difunde al medio exterior. Cuando el autoinductor alcanza determinada concentración induce una respuesta celular de adaptación, a través de mecanismos en los cuales se induce la expresión de genes específicos que modifican el fenotipo bacteriano. Este mecanismo sugiere que para lograr el fenotipo adaptativo se necesita una densidad poblacional crítica o umbral (quorum) que permita alcanzar la concentración de autoinductor suficiente con la que se ponga en marcha la respuesta adaptativa. Este mecanismo garantiza que la respuesta de la población se produzca en el momento adecuado y no antes, ya que la eficiencia de la respuesta depende de la población como tal y no de células aisladas o de pequeños grupos. Por ejemplo, la eficacia de la respuesta adaptativa de ciertas bacterias puede depender de la secreción de ciertas enzimas a cierto nivel alto; tal nivel se garantiza una vez que la población bacteriana llega a una elevada concentración, y para ello las bacterias necesitan “saber” que han alcanzado dicha concentración, precisamente debido a que detectan un nivel alto de la propia molécula censora que han estado produciendo y secretando [8].

MECANISMO DE QUORUM – SENSING Y SU EFECTO EN LA PATOGÉNESIS DE *Candida albicans*

El género *Candida* pertenece a la familia *Sacharomises* (anteriormente pertenecía a la familia *Cryptococcaceae*). Muchas de estas especies forman parte de la flora normal de piel, tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio; aproximadamente un 10% de éstas se relaciona con enfermedades infecciosas [9]. Debido a su amplia distribución, puede originar infecciones de distinta localización afectando normalmente las zonas húmedas y cálidas de la piel y las mucosas, como las axilas, la boca, uñas, el glande y la vagina [10]. Representa un 25% de las micosis cutáneas, generalmente asociadas a factores predisponentes del huésped, por lo que se le considera como un microorganismo patógeno oportunista [11]. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la candidiasis superficial, estomatitis crónica, candidiasis mucocutánea, vulvovaginitis y, en ocasiones, cuadros más graves con manifestaciones invasoras en el paciente crítico o inmunodeprimido, incluyendo entidades como la candidiasis diseminada, candidemia, endoftalmitis y peritonitis.

El diagnóstico etiológico de estas infecciones, desde el punto de vista clínico, es muy difícil, debido fundamentalmente a la ausencia de síntomas característicos. Por ello hay que recurrir al diagnóstico microbiológico [12]. La vaginitis es el desorden ginecológico más frecuente, responsable de 10 millones visitas a la consulta de los médicos cada año. *Candida albicans* es la causa más frecuente de infecciones vaginales después de la vaginitis bacteriana [13]. *Candida albicans* puede aislarse de las vías genitales de aproximadamente 20% (rango, 10 a 55%) de mujeres asintomáticas sanas, en su edad reproductiva, la dependencia hormonal de esta condición en los estrógenos es también evidente por la rareza de *Candida* en mujeres pre-menárquicas (las niñas) y la menor

prevalencia de vaginitis en las mujeres posmenopáusicas [14]. Esta condición afecta a un número considerable de mujeres en edad fértil, y puede causar malestar significativo y preocupante; por tanto, es fundamental que pacientes con vaginitis crónica sean evaluados a fondo para determinar si existe una etiología específica y si su condición es recurrente, persistente, o una nueva infección [15]. Las especies más frecuente de este género son: *Candida albicans* (85 a 90%), seguida de *Cándida glabrata* (5 a 10%) y *Candida tropicalis* (1 a 3%). Otras especies menos comunes son *Candida stellatoidea*, *Candida krusei*. Más de 200 cepas de *Candida albicans* se han identificado y parece ser que todas son capaces de la colonizar y causar vaginitis [16].

A pesar de los avances recientes en microbiología, todavía se tiene una comprensión limitada de la patogenia de la infección por hongos. Se sabe que al desarrollar una infección en la vagina se presentan modificaciones que puedan alterar el epitelio y la flora microbiana que consiste en varias especies de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, anaerobios y una modificación del medio ambiente desarrolla los estados patológicos. Estudios recientes han sugerido que, la candidiasis es causada por un T-CD4 defectuoso o disfuncional ayudante tipo 1 de células inmunes mediado por reactividad. Candidiasis sintomática es una respuesta agresiva por los neutrófilos polimorfonucleares, considerando que la protección parece ser innata y no una modificación del medio ambiente o condiciones exigidas por la vagina [17, 18].

Es así como en este tipo de proceso infeccioso, intervienen factores de virulencia relacionados con: Adhesión a células epiteliales vaginales, receptividad de células dentro de la vagina a los ligando de *Candida*, germinación de blastoconidias, secreción de enzimas proteolíticas, toxinas y fosfolipasa, así mismo los cambios en el ambiente vaginal y / o la respuesta para el organismo, suelen ser necesarias antes de que el microorganismo produzca sus efectos patológicos o síntomas asociados [19].

Además de lo anterior, influyen estados que generan riesgo de sufrir candidiasis como son: Diabetes mellitus, VIH, terapia con estrógeno, obesidad, embarazo (de mayor insidencia en el primer trimestre), uso de anticonceptivos orales con alta carga estrogénica (75 – 100 mg), uso de antibióticos de amplio espectro desencadenando desequilibrio de la flora normal (tetraciclinas – ampicilina – cefalosporinas), uso de ropa de nylon ajustada y poco ventilada, duchas vaginales, alta frecuencia de coito y alteraciones del sistema inmunitario entre otros [20].

Los síntomas más característicos de la candidiasis vaginal son prurito vulvar intenso, la secreción vaginal no siempre se encuentra alterada y a menudo es mínima, de color blanquecino, grumosa y sin olor característico [21]. El autodiagnóstico solo es fiable con el desarrollo agudo de prurito, secreción y dolor [22]. Para la identificación de *Candida albicans* se emplean diferentes métodos como Sistemas enzimáticos [23], inmunológicos, identificación por requerimientos nutricionales mediante auxonograma [24]. Recientemente se ha utilizado la detección de antígenos o anticuerpos por ELISA [25,26], e identificación preliminar de este tipo de levaduras por utilización de medios cromogénicos [27], además de técnicas como la Inmunofluorescencia indirecta [28].

Con respecto a los hongos, se han realizado varios estudios sobre el fenómeno de QS en *Candida albicans*. Recientemente se ha demostrado que *Candida albicans* regula su transformación morfogénica a través de cambios en la densidad celular para la germinación y posterior formación de hifas favorecidas por condiciones como pH y temperatura óptimas (pH 7.5, 37°C). La base de este control celular dependiente de la densidad de la morfogénesis, es similar a la que se observa con las células bacterianas que regulan sus actividades a través de la detección de quorum. Se han identificado un número de moléculas que afectan la capacidad de *Candida albicans* de sufrir el cambio de levadura a hifas, y tres compuestos: Tyrosol, farnesol, y ácido farnesóico, demostraron ser moléculas autoinductoras del sistema de QS [29, 30, 31, 32]. Por otra parte se ha demostrado la producción de farnesol en un número de *Cándida* aislada en laboratorios clínicos. Esta diferencia en la respuesta a los compuestos esencialmente similar podría sugerir un cambio genético y/o bioquímico en la cepa utilizada para identificar el ácido farnesóico como molécula inductora de QS [33].

Candida albicans excreta las moléculas de detección de quórum: Farnesol y ácido farnesóico, los cuales bloquean la transición morfológica de la levadura a la forma de filamentos de alta densidad celular, especialmente cuando los niveles extracelulares superan de 1 a 5 μm . Mientras que la molécula de tyrosol, se ha descrito como una molécula de autorregulación que tiene implicaciones importantes en la dinámica de crecimiento y morfogénesis del hongo, acelerando la formación de los tubos germinales, es decir favorece el desarrollo filamentososo de esta levadura [34,35]. Niveles exógenos de farnesol hasta 300 mM no alteran la tasa de crecimiento, sino que las células crecen como levaduras en lugar de filamentos. El farnesol induce la formación de biopelículas, este mismo autoinductor, es considerado un factor de virulencia durante la infección sistémica y un factor de protección durante la infección de las mucosas [36]. La producción de farnesol está regulada, ya que disminuye en las células anaerobias, pero se eleva en algunos mutantes [37].

El efecto del tamaño del inóculo en el hongo dimórfico *Cándida albicans*, es el resultado de la producción de una molécula extracelular de detección de quorum. Esta molécula impide el desarrollo del micelio, tanto en un análisis de la morfología de crecimiento y diferenciación de un ensayo con tres factores, químicamente distintos, desencadenantes de la formación del tubo germinativo: L-prolina, N-acetil glucosamina, y el suero [38]. La presencia de quorum sensing previene la conversión de levadura a micelio, resultando en forma activa levaduras sin influir en las tasas de crecimiento celular. Se han realizado estudios generales de reactividad cruzada dentro de diferentes cepas de *Candida albicans*. Esta molécula de QS (farnesol) es extracelular, y se produce de forma continua durante el crecimiento y en un rango de temperatura de 23-43 ° C. La producción no depende del tipo de fuente de carbono, ni fuente de nitrógeno o de la naturaleza química del medio de cultivo [39,40]. Las propiedades físicas de farnesol son apropiados para desempeñar su papel en el QS, es lipofílico, con una solubilidad en agua de sólo 1,2 mm, además de ser extracelular, difusible, puede ser removido de las células mediante lavado; se produce continuamente durante el crecimiento en cantidades más o menos proporcional a la masa de células, se produce por las diferentes cepas de *Candida albicans*; su producción depende del crecimiento de las células y no del carbono en

particular o fuente de nitrógeno; se altera la morfología celular, pero no altera la tasa de crecimiento, por lo tanto su modo de acción es probablemente más específico que una inhibición general del metabolismo celular y además, se produce en todas las temperaturas y el crecimiento es en sí mismo, muy estable al calor [41].

Además del farnesol y ácido farnesoico, se ha demostrado que el período de tiempo de la transformación de levadura a hifa también es mediada por la expresión de tyrosol. Éste acorta el período de tiempo para que las células empiecen a germinar. Fue la tercera molécula inductora de QS identificada, que influye en la morfogénesis de *Candida albicans*. Con el aumento de los niveles de tyrosol frente a un constante nivel de farnesol, la presencia de tyrosol no puede superar el efecto del farnesol sobre el bloqueo de la germinación. Por tanto la regulación por tyrosol es secundaria a farnesol en la morfogénesis y se puede considerar como una molécula de QS menor, cuya influencia sólo puede ser vista cuando la producción de farnesol es limitada o ausente en el medio ambiente [42].

La identificación de una molécula tyrosol como la detección de la densidad de la misma tiene implicaciones importantes para la dinámica de crecimiento y morfogénesis de *Candida*. Es de suponer que la concentración interna debe alcanzar un cierto nivel umbral que permite a las células iniciar el crecimiento exponencial, requisitos para que el crecimiento pueda llevarse a cabo mediante la adición de tyrosol exógeno [43].

Actualmente, se ha demostrado la participación de una nueva molécula, denominada 3 (R)-HTDE, un metabolito de β -oxidación de ácido linoléico, que acelera la morfogénesis de *Candida albicans*, con alteración de la expresión de los genes necesarios para la formación de hifas en la densidad de población, mediante la adecuada utilización de la vía aeróbica del metabolismo de los lípidos endógenos, interviniendo en la formación de biopelículas. Gracias a esto, se han diseñado estrategias para contrarestar las infecciones por *Candida albicans* [44].

CONCLUSIÓN

Quórum sensing permite a los microorganismos controlar su propia densidad, así como su patogenicidad por medio de señales intracelulares, y la sincronización mediante un sistema particular de genes especializados. El sistema de comunicación de quorum sensing se ha estudiado ampliamente en microorganismos como *Candida albicans*, productores de moléculas autoinducidas, tales como el farnesol, ácido farnesoico y 3 (R)-HTDE molécula reciente identificada, las cuales son liberadas al medio, para participar en la expresión de una serie de factores de virulencia, incluida la producción de las enzimas de degradación, la capacidad de sufrir cambios fenotípicos, y la rápida transformación morfogénica de levadura a un estado de hifa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alem MA, Oteef MD, Flowers TH, Douglas LJ. Production of Tyrosol by *Candida albicans* Biofilms and Its Role in Quorum Sensing and Biofilm Development, [Eukaryot cell](#). 2006;5(10):1770-1779.
2. Waters CM, Bassler BL. Cell-to-Cell Communication in Bacteria. [Annu Rev Cell Dev Biol](#). 2005;21:319-346.
3. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. [Annu Rev Microbiol](#). 2001;55:165-99.
4. Sáenz C, Nevárez G. La bioluminiscencia de microorganismos marinos y su potencial biotecnológico. [Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila](#). 2010;(2).
5. Bassler B. How bacteria talk to each other: Regulation of gene expression by quorum sensing. [Curr Opin Microbiol](#). 1999;2(6):582-7.
6. Nealson KH, Hastings JW. Bacterial Bioluminescence: Its Control and Ecological Significance. [Microbiol Rev](#). 1979;43(4):496-518.
7. Martínez A, Soberon G. El complejo lenguaje de las bacterias. [CIENCIAS](#). 2002:60-67.
8. De la Iglesia, R., (2009): Mecanismos eucariontes de quorum sensing, Pontificia Universidad Católica de Chile.
9. Sanabria R, Samudio M, Fariña N, Laspina F, Ortellado de Canese J, Arbizu G, et al. Identificación De Especies De *Cándida* De Pacientes Inmune Comprometidos En Paraguay. [Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud](#). 2006;4(2):45-49.
10. Castro. Carmen, Martín E. Infección Fúngica Por Levaduras Del Género *Candida*. 2010.
11. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology Of Invasive Candidiasis: A Persistent Public Health Problem. [Clin Microbiol Rev](#). 2007; 20(1):133-63.
12. Noble SM, Johnson AD. Genetics Of *Candida Albicans*, A Diploid Human Fungal Pathogen. [Annu Rev Genet](#). 2007; 41:193-211.
13. Haefner HK. Current Evaluation and management of vulvovaginitis. [Clin Obstet Gynecol](#). 1999; 42(2):184-95.
14. MacNeill C, Carey JC. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. [Curr Womens Health Rep](#). 2001;1(1):31-35.
15. Ben-Haroush A, Yogev Y, Kaplan B. The Importance Of Diagnostic Work-Up In The Management Of Candidal Vulvovaginitis: A Prospective Study. [Clin Exp Obstet Gynecol](#). 2004;31(2):113-116.
16. Horowitz BJ. Mycotic Vulvovaginitis: A Broad Overview. [Am J Obstet Gynecol](#). 1991;165(4 Pt 2):1188-1192.
17. Fidel PL Jr. Immunity In Vaginal Candidiasis. [Curr Opin Infect Dis](#). 2005;18(2):107-11. Faro S. Vaginitis: Diagnosis And Management. [Int J Fertil Menopausal Stud](#). 1996;41(2):115-23.
18. Miles MR, Olsen L, Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. [JAMA](#). 1977;238(17):1836-1837.
19. Wiesenfeld HC, Macio I. The infrequent use of the office-based diagnostic test for vaginitis. [Am J Obstet Gynecol](#). 1999;181(1):39-41.
20. Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* ; Infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. [Intensive Care Med](#) 2002;28:1708-17.
21. Sobel JD. Treatment Of Vaginal *Candida* Infections. [Expert Opin Pharmacother](#). 2002;3(8):1059-1065.
22. Larone Dh. Medically Important Fungi. A Guide To Identification. 4th Ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology Press; 2002. 409 p
23. LinaresMJ, SolisF. Identificación de levaduras. En: PemánJ, Martín-Mazuelos E, Rubio MC, editors. Guía práctica de identificación y diagnóstico en Micología Clínica. 2aed. Bilbao: Revista Iberoamericana de Micología; 2007.p.11.1-11.1.

24. Contreras I, San-Millán R, Agustín-Barrasa A, Pontón J, Quindós G. Utility Of Albicans Id Plate For Rapid Identification Of Candida Albicans. [Mycopathologia](#). 1996;136(1):17-20.
25. Versalovic J. Manual of Clinical Microbiology. 10th Ed. ASM Press; 2011. 2,630 p
26. Fricker-Hidalgo H, Orenca S, Lebeau B, Pelloux H, Brenier-Pinchart MP, Ambroise-Thomas P, et al. Evaluation of Candida ID, a new chromogenic medium for fungal isolation and preliminary identification of some yeast species. [J Clin Microbiol](#). 2001;39(4):1647-9.
27. Pemán J, Aparisi N, García-Esteban C, Gobernado M. Rapid Identification Of Cándida Glabrata Using A New Comercial Kit. [Rev Iberoam Micol](#). 2004;21(2):82-4.
28. Morales DK, Hogan DA. Candida albicans Interactions with Bacteria in the Context of Human Health and Disease, [PLoS Pathog](#). 2010;6(4).
29. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial–fungal interactions. [Nat Rev Microbiol](#). 2010; 8(5):340-349.
30. Raina, S.; De Vizio, D.; Keshavarz, T. Quorum sensing in filamentous fungi, *J Biotechnol*. 2010;150(76)
31. Martins M, Henriques M, Azeredo J, Rocha SM, Coimbra MA, Oliveira R. Morphogenesis Control in Candida albicans and Candida dubliniensis through Signaling Molecules Produced by Planktonic and Biofilm Cells. [Eukaryot Cell](#). 2007;6(12):2429-36.
32. Gregus P, Vlcková H, Buchta V, Kestranek J, Krivčíková L, Nováková L. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis of quorum-sensing molecules of Candida albicans, [J Pharm Biomed Anal](#). 2010;53(3):674-81.
33. Cugini C, Morales DK, Hogan DA. Candida albicans-produced farnesol stimulates Pseudomonas quinolone signal production in LasR-defective Pseudomonas aeruginosa strains. [Microbiology](#). 2010;156: 3096-3107.
34. Chen H, Fujita M, Feng Q, Clardy J, Fink GR. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in Candida albicans, [Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2004;101(14):5048-52.
35. Deveau A, Piispanen AE, Jackson AA, Hogan DA. Farnesol Induces Hydrogen Peroxide Resistance in Candida albicans Yeast by Inhibiting the Ras-Cyclic AMP Signaling Pathway. [Eukaryot Cell](#). 2010;9(4):569-77.
36. Langford ML, Hasim S, Nickerson KW, Atkin AL. Activity and Toxicity of Farnesol towards Candida albicans Are Dependent on Growth Conditions. [Antimicrob Agents Chemother](#). 2010;54(2):940-2
37. Lindsay AK, Deveau A, Piispanen AE, Hogan DA. Farnesol and cyclic AMP signaling effects on the hypha-to-yeast transition in Candida albicans. [Eukaryot Cell](#). 2012; 11(10):1219-25.
38. Uppuluri P, Mekala S, Chaffin WL. Farnesol-mediated inhibition of Candida albicans yeast growth and rescue by a diacylglycerol analogue. [Yeast](#). 2007;24(8):681-93.
39. Weber K, Sohr R, Schulz B, Fleischhacker M, Ruhnke M. Secretion of E, E-Farnesol and Biofilm Formation in Eight Different Candida Species. [Antimicrob Agents Chemother](#). 2008;52(5):1859-61.
40. Han TL, Tumanov S, Cannon RD, Villas-Boas SG. Metabolic Response of Candida albicans to Phenylethyl Alcohol under Hyphae-Inducing Conditions. [PLoS One](#). 2013;8(8):e71364.
41. Alem MA, Oteef MD, Flowers TH, Douglas LJ. Production of tyrosol by Candida albicans biofilms and its role in quorum sensing and biofilm development. [Eukaryot Cell](#). 2006;5(10):1770-9.
42. Hornby JM, Jensen EC, Lisec AD, Tasto JJ, Jahnke B, Shoemaker R, et al. Quorum Sensing in the Dimorphic Fungus Candida albicans is mediated by Farnesol. [Appl Environ Microbiol](#). 2001;67(7):2982-92
43. Nigam S, Ciccoli R, Ivanov I, Sczepanski M, Deva R. On Mechanism of Quorum Sensing in Candida albicans by 3(R)-Hydroxy-Tetradecaenoic Acid. [Curr Microbiol](#). 2011;62(1):55-63.