

## *Candida albicans*의 바이오필름 (Biofilm) 형성 기전과 병태 생리

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

문송미 · 박기호 · 김양수 · 우준희

= Abstract =

### *Candida albicans* Biofilm Formation and Pathophysiology

Song Mi Moon, Kiho Park, Yang Soo Kim and Jun Hee Woo

Departments of Infectious Diseases, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

*Candida* species are frequently found in the normal microorganism of humans, which facilitates their encounter with most implanted biomaterials and host surfaces. Medical devices such as stents, prostheses, implants and various types of catheters have all been shown to support colonization and biofilm formation by *Candida*. *Candida albicans* remains the fungal species most commonly associated with biofilm formation and the increase in *Candida* infections in the last decades has almost paralleled the increase and widespread use of a broad range of medical implant devices, mainly in populations with impaired host defenses. The formation of *C. albicans* biofilms carries important clinical repercussions because of their increased resistance to antifungal therapy and the ability of cells within biofilms to withstand host immune defenses. Also, biofilm formation on medical devices can negatively impact the host by serving as a reservoir or source for future continuing infections. This review article aims to provide insights on various aspects of *C. albicans* biofilms, formation and structure, their role in pathogenesis and antifungal drug resistance. [Kor J Med Mycol 2010; 15(3): 116-123]

**Key Words:** *Candida albicans*, Biofilm, Pathophysiology

### 서 론

칸디다균은 진균 감염증의 가장 흔한 원인균으로 동물, 식물, 토양 및 해양 등 거의 모든 자연계에 산재하며, 현재 약 190여종 이상이 알려져 있다. 칸디다 감염증에 대한 역사적 기술은 히프크라테스 시대에 있었던 아구창 (thrush)이

최초라 할 수 있는데, 병원균으로는 Langenbeck이 1839년에 최초로 장티푸스를 앓고 있는 환자의 아구창에서 *Candida albicans*를 발견하였다. 또한 1841년 Berg가 건강한 유아에게 막성 물질을 접종 (inoculation)하여 아구창을 발생시킴으로써 아구창의 원인이 진균임을 밝혔다. 사람에게서 분리되는 칸디다균 종은 약 20여종이며, 칸디다 감염증의 주요 원인균은 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* 및 *Candida guilliermondii* 등이다. 이 중에서 *C. albicans*가 가장 흔히 분리되는 병원체이다<sup>1,2</sup>.

접 수 일: 2010년 7월 9일, 수정일: 2010년 8월 28일

최종승인일: 2010년 8월 31일

†별책 요청 저자: 우준희, 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

전화: (02) 3010-3300, Fax: (02) 3010-6970

e-mail: thanks1126@paran.com

항생제가 널리 사용되기 시작한 1940년대 이후 칸디다 감염증은 이전에 기술되지 않았던 다양한 임상 양상들이 발생하기 시작하였고, 실제 모든 형태의 칸디다 감염증이 급격히 증가하였다. 칸디다균은 단순한 점막피부 감염증부터 모든 장기를 침범하는 침습적인 경우까지 다양한 감염증을 일으킨다. 고령 환자와 만성 소모성 질환자의 증가, 악성종양 치료와 장기이식 후 면역억제제 투여 환자, 후천성 면역 결핍 환자 등 면역저하자의 증가, 인공기구 삽입시술의 증가 등이 칸디다 감염증의 발생 증가와 관련이 있으며, 광범위 항생제 혹은 항생제의 복합투여요법의 증가 역시 칸디다 감염증 발생의 위험요인으로 작용하고 있다<sup>34</sup>. 이러한 숙주 방어체계의 변화와 함께 *C. albicans*의 생물학적 특성도 칸디다 감염증 발생에 영향을 주는 요인으로 작용한다. *C. albicans*의 병원성 결정인자로는 숙주상피세포 부착 능력과 부착소들<sup>5-7</sup>, 조직의 단백질이나 인지질을 가수분해하는 세포외 분비 효소들<sup>8,9</sup>, 균사 형성과 형태 변환 능력<sup>10-13</sup> 등이 알려져 있다.

대부분의 *C. albicans*는 자연 환경에서 자유롭게 떠있는 상태보다는 세포외 물질의 표면에 고착하여 바이오필름 (biofilm) 형태로 존재한다. 생체에 생기는 바이오필름은 세균은 물론 칸디다 감염증 성립과 그 발전 과정에서 결정적인 역할을 하며 생체뿐만 아니라, 카테터, 삽입 보철물 등의 의학적 처치기구에 형성되는 바이오필름 역시 칸디다 감염증의 감염원으로써 중요한 의미를 가진다<sup>14-17</sup>.

저자들은 칸디다 감염증 발생과 관련한 주요 병인 중 하나인 *C. albicans*의 바이오필름에 대한 생물학적 특징 및 칸디다 감염증 발생과 연관된 병태 생리, 항진균제 내성의 발현 등에 대해 기술하고자 한다.

### *C. albicans*의 바이오필름 형성 과정 및 특징

자연 환경에서 대부분의 세균과 곰팡이는 필수

영양소의 가용 여부와 같은 환경 조건에 반응하여 플랑크톤 상태와 고착 (바이오필름) 상태를 오가면서 살아간다<sup>18</sup>. 바이오필름 형성에는 다수의 물리적, 생물학적 및 화학적 과정이 포함되며, 각각의 상대적 기여도는 바이오필름 발생기간 내내 변화하며, 지배적인 환경 및 유체역학적 조건에 의존하게 된다.

*C. albicans*의 바이오필름 생성 과정의 첫 단계는 기질 기저층에 *C. albicans*가 부착하는 것이다. *C. albicans*가 어떤 표면에 부착하려면 균이 지닌 세포 표면의 소수성, 정전기적 힘 등의 비특이적 요인들과 함께 fibronectin, vitronectin, fibrinogen, 알부민 및 면역글로불린 같은 단백질이나 당단백질 등과 같은 부착소와 수용체의 특이적 요인이 필요하다<sup>19,20</sup>. 이러한 *C. albicans*의 바이오필름의 구조는 1994년 Hawser and Douglas 등이 전자 현미경 촬영으로 카테터 (catheter)에 형성된 바이오필름의 형태를 처음으로 확인하였다<sup>21</sup>. 바이오필름 형성 과정의 첫 단계로 *C. albicans*가 접촉면에 부착하면, 이후 3~6시간 후부터 발아관을 형성하기 시작하고, 24~48시간의 배양 시간이 지나면 완전히 성숙하게 된다. 지속적으로 *C. albicans*가 증식하고, 미세집락을 형성하며 다양한 외부 물질들도 함께 침착된다. 이렇게 일단의 지지물이 형성된 후 효모형 세포는 균사체로 전환되어 삼차원적 구조를 만들며 수많은 미세집락과 수분이 통할 수 있는 공간이 서로 얽혀 보통 수백  $\mu\text{m}$  크기의 바이오필름을 형성하게 된다<sup>21</sup>. 따라서 잘 발달된 바이오필름은 *C. albicans* 효모형과 여러 가지 모양의 균사체가 함께 공존하며 비세포성 물질인 단백질이나 다당체가 침착된 혼합 구조물로<sup>22-24</sup>, 이렇게 형성된 *C. albicans*의 바이오필름은 세균과도 부착이 가능한 것으로 알려져 있다<sup>20</sup>. 하나의 성숙된 바이오필름 구조를 이루는 *C. albicans*의 생리학적 특징은 모두 동일하지 않으며, 오히려 그 구조물 내에서 각기 다른 역할을 수행하고 있는 상태라고 추정된다. 따라서 *C. albicans*의 바이오필름은 그 자체 하나 하나가 고유한 생태학적 지위 (ecological niche)를

갖추고 있다는 개념으로까지 인식되고 있다.

이러한 *C. albicans*의 바이오필름 형성에 영향을 줄 수 있는 요인을 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 접촉면의 화학적 성상에 따른 차이이다. 폴리염화비닐과 비교하여 라텍스 성분의 표면에서 바이오필름의 형성이 촉진되었고, 접촉면의 친수성과 반복적인 약한 진동 역시 바이오필름의 형성을 촉진하였다<sup>25</sup>. 이와 비교하여 폴리에탄올과 100% 실리콘의 경우는 상대적으로 바이오필름 형성이 감소하였는데, 이를 바탕으로 접촉면의 화학적 성상이 바이오필름 형성에 영향을 주는 주요 요인 중 하나인 것을 확인하였다<sup>25</sup>. 둘째, 바이오필름 형성 단계의 고혈당 환경이 바이오필름 형성의 촉진인자 중 하나이다. 시험관 내 고혈당 배지에서 *C. albicans*의 바이오필름 형성이 촉진되는 것을 확인하였으며, 인체 내에서도 총비경구영양 (total parenteral nutrition)을 받고 있는 환자에서 처치기구와 관련된 바이오필름의 형성 및 칸디다 감염증의 발생 위험이 상대적으로 증가하는 것을 확인하였다<sup>25</sup>. 셋째, *C. albicans*의 이형태성 (dimorphism)은 바이오필름 형성에 주요한 요인이다. 야생형 (wild-type) *C. albicans*와 돌연변이 (mutant type) *C. albicans*에서 바이오필름 형성의 명확한 차이를 확인하였는데, 야생형의 경우 2층 구조의 바이오필름을 형성한 반면, 균사가 제거된 (hyphae negative) 돌연변이의 경우 기저층만을 갖고 있는 바이오필름을 형성하였다. 또한, 효모형이 제거된 (yeast negative) 돌연변이체의 경우는 기존의 바이오필름 구조 중 외층만을 갖고 있었다. 이렇게 단층으로 구성된 바이오필름의 경우 카테터 등의 부착면에서 쉽게 떨어지는 구조적 결함을 갖게 되는데<sup>25</sup>, 이러한 결과를 바탕으로 *C. albicans*의 이형태성은 바이오필름 형성과 성숙에 영향을 주는 주요 요인이며, 칸디다 감염증 발생의 병태 생리와도 밀접한 연관을 갖고 있을 것으로 여겨지고 있다.

## 칸디다 감염증 발생에서의 바이오필름의 역할

*C. albicans*의 바이오필름은 접촉면의 표면에 강하게 부착되어 있어 제거가 어렵고, 생체 내에서는 지속적 접촉에 의한 만성 염증의 원인이 된다. 또한 표면으로부터 지속적으로 *C. albicans*를 방출하기 때문에, *C. albicans*의 저장소 역할을 한다는 점에서 감염 조절에 큰 문제를 야기한다. 바이오필름 속의 *C. albicans*는 플랑크톤 상태의 부유생활을 할 때와 비교하여 가혹한 환경, 항진균제, 면역 세포의 공격 등에 대해 훨씬 강한 저항력을 가지게 되는데, 이러한 이유로 멸균 및 소독, 감염증 치료에 어려움을 겪는다. 이러한 *C. albicans* 바이오필름의 치료 저항성은 다음과 같은 원리에 의해 발현되는데, 바이오필름 내에 생존하는 높은 밀도의 칸디다 개체의 존재, 바이오필름 기질의 효과, 바이오필름 내에서의 성장 속도 조절 및 이에 따른 영양분 소비의 감소, 약제 저항 유전자의 발현, 지속 생존 세포 (persister cell)의 존재 등이다<sup>20</sup>.

이 중 칸디다 개체의 밀도 및 성장 속도 조절과 관련하여 바이오필름 형성을 제어하는 신호전달 체계에 대해 많은 연구가 진행되었는데, 가장 관심이 집중되었던 연구 결과는 세균의 세포밀도 인지 및 세포간 신호전달 기전인 퀴럼 센싱 (quorum sensing)이 생물막 형성을 조절한다는 발견이었다.

퀴럼 센싱은 한 종류의 세균 또는 진균들이 다수의 군집을 형성하여 집단적으로 동일한 신호에 의한 유전자 발현 조절 작용을 나타내는 현상을 말한다. 이것은 다양한 균들의 생리 작용에 중요한 역할을 담당하는데, 퀴럼 센싱은 균들이 개체군의 밀도를 최소한도로 유지하거나 활발한 증식을 유발하게 하여 적당한 수를 이루게 하고 그 유전자 발현을 조절하는 현상이다. 이 때 신호 (signaling)를 매개하는 물질을 오토인듀서 (autoinducer)라고 하는데, 균들은 개체군 밀도

의 증가에 수반하여 오토인듀서 또는 페로몬 (pheromone)이라 지칭하는 저분자 물질들을 세포 외에 생산 및 축적하고, 이 물질의 농도가 일정 수준 이상이 되면 유전자 발현을 유도한다. 이 과정에서 확산이 가능한 저분자량 신호전달 물질 (오토인듀서 또는 페로몬 등)과 반응 조절 단백질 및 센서 카이네이즈 (sensor kinase)의 활성화가 수반되고, 각 개별적인 균들은 같은 종의 균을 인식하고, 그들과 반응하여 특별한 유전자를 발현한다. 따라서 퀴럼 센싱에서 신호전달 물질의 인식은 균의 정족수를 인식하는 것이라 할 수 있다. 처음에 이 현상은 *Vibrio fischeri*에서 세균 발광 효소의 생산 과정 중 발견되었지만, 그 후 퀴럼 센싱이 바이오필름 형성에 결정적인 역할을 담당하고 있다는 사실이 많은 연구에서 밝혀졌다<sup>26-31</sup>. 아울러 퀴럼 센싱 신호 물질을 인위적으로 조절하거나, 퀴럼 센싱 신호 물질의 길항제 (quorum quencher)를 사용함으로써 바이오필름 형성을 막아보려는 시도도 수행되었다. 그러나 일부 세균에서 퀴럼 센싱과 바이오필름 형성간의 관계가 실험 조건에 매우 의존적이어서 경우에 따라서는 서로 연관성이 없는 경우도 관찰된다는 점과, 특정 세균에서는 퀴럼 센싱보다 다른 요인에 의해 바이오필름 형성이 조절된다는 보고 등이 있었기 때문에, 아직 무엇이 결정적으로 바이오필름 형성을 촉발시키는 신호인자인지는 분명하지 않다<sup>32</sup>.

### 바이오필름 연관 감염

바이오필름은 미생물이 스스로 분비한 다량체 기질 속에 형성된 미생물들의 3차원적 구조물로써, 고체 표면 위에 막 형태로 형성된다. 미생물에 의한 바이오필름은 거의 모든 종류의 고체 표면과 살아있는 생물의 조직에서 형성될 수 있다. 특히 감염 과정에서 병원균은 숙주의 상피 세포, 뼈, 치아, 혈관내벽 등을 비롯해 카테터, 각종 삽입보형물, 인공장기 같은 의료기구에 바이오필름을 형성한다. *C. albicans*는 삽입 의료

기구의 바이오필름 집락 형성과 가장 빈번하게 연관되며, 그 결과로 일어나는 칸디다 감염증은 높은 사망률과 관계가 있다. 또한 *C. albicans*와 *S. epidermidis*에 의해 형성된 복수 균주 바이오필름에 관한 연구에 의하면, 곰팡이 종에 의해 생산된 세포외 다량체 기질이 세균을 항생제로부터 보호할 수 있는 한편, 세균성 기질은 곰팡이를 항진균제로부터 보호한다는 결과를 확인하였다<sup>30,33,34</sup>. 또 다른 연구는 항생제 내성형질의 중간 전달 강화, 공생적 상호 작용 및 연속 집락화 패턴이 복수 균주 바이오필름에서 나타남을 보여주었다<sup>30,33,34</sup>. 삽입 의료기구의 불활성 표면의 집락 형성이 가장 빈번한 바이오필름 연관 감염이지만, 이물질과 무관하게 일어나는 일부 감염에서는 생체 표면 바이오필름 집락 형성이 감염의 주요 요소로 알려지고 있으며, 만성적인 상처에서도 수많은 균들의 집락에 의해 감염이 지속되고, 치유 과정이 지연되는 것으로 알려져 있다<sup>35-38</sup>. 이렇게 칸디다 바이오필름의 형성은 진균 감염 뿐 아니라, 세균 감염에 대한 취약성도 함께 발현할 수 있기에 바이오필름에 의한 침습적 감염증은 더욱 증가하고, 그 치료에도 많은 어려움을 겪고 있다.

### 항진균제에 대한 바이오필름의 내성 기전

진균 감염에 있어서 항진균제의 내성 획득 문제는 에이즈 환자와 같은 면역저하자의 증가, 악성종양 환자, 스테로이드 치료의 증가와 관련하여 진균 감염의 치료 실패 및 사망률의 증가와 관련한 매우 중요한 문제로 대두되고 있다. 1995년 바이오필름을 형성한 *C. albicans*가 기존에 투여되고 있던 항진균제인 amphotericin B, fluconazole, flucytosine, itraconazole, ketoconazole 등에 대해 플랑크톤 상태의 *C. albicans*와 비교하여 항진균제 감수성이 저하된 것이 처음으로 보고되었고<sup>39</sup>, 이후 바이오필름을 형성한 *C. tropicalis*와 *C. parapsilosis* 등도 *C. albicans* 처럼 플랑크톤 상

태의 진균과 비교하여 항진균제에 대한 저항성을 갖고 있음을 확인하였다<sup>40</sup>. 하지만 일부 새롭게 개발된 echinocandin 계열의 항진균제, liposomal formulation 항진균제들은 비교적 좋은 항진균력이 유지되고 있는 것으로 보고되고 있지만<sup>41~43</sup>, 이러한 결과는 시험관 내에서 바이오필름의 구조가 파괴된 플랑크톤 상태의 칸디다를 대상으로 감수성 검사를 시행하였기에, 이 결과를 바이오필름 구조를 형성하고 있는 생체 내의 칸디다 감염증에 직접 적용하는 데는 한계가 있을 것이다. Echinocandin 계열의 항진균제, liposomal formulation 항진균제 등 시험관 내 검사 결과에서 감수성이 있는 항진균제를 투여함에도 불구하고, 칸디다 감염증이 쉽게 조절되지 않는 이유가 바로 여기에 있을 것이다. 칸디다 감염증의 치료가 힘들고, 적절한 항진균제가 투여되지 않는 경우 높은 사망률을 보이는 이러한 상황에서 바이오필름을 형성한 칸디다 감염증에 대한 항진균제 감수성 검사 결과의 해석 및 내성 획득의 기전 이해는 매우 중요하다.

외부에서 투여되는 항진균 물질에 대한 대응에 있어서 *C. albicans*의 바이오필름 형성은 매우 효과적인 선택이다. 실제로 바이오필름 상태로 존재할 때 항진균제에 대한 진균의 저항성은 같은 종류의 진균이 부유 상태로 존재할 때보다 약 1000배 정도 증가하는 것으로 알려져 있다. 아울러 독성 관련 유전자의 발현 및 병독성 인자의 활성도는 자신의 개체군 밀도가 상대적으로 높은 상태인 바이오필름 형성 시에 증진된다. 따라서 칸디다의 장기 생존 및 병원성 발휘에 있어서 바이오필름 형성은 필수적인 단계이다<sup>44,45</sup>.

바이오필름 감염부위에 항진균제가 적절히 적용되었다 하여도, 바이오필름 세포의 고분자 기질 내에 항진균제가 갇히는 현상이 바이오필름 항진균제 내성의 보편적인 기전이다. 하지만 세포의 고분자 기질이 바이오필름 내 진균으로의 항진균제 침투를 제한하는 단순 장벽이라는 명확한 증거는 아직 없는 상태로, 바이오필름 연관 감염의 치료와 관련하여 앞으로 더욱 연구가 필요한 부

분이다.

바이오필름 구조 중 세포의 고분자 기질의 존재와 함께 칸디다가 항진균제에 대한 감수성 저하를 나타낼 수 있는 또 다른 기전은 유출 펌프의 발현 증가이다. *C. albicans*는 두 가지 다른 타입의 유출 펌프가 발현되는데, CDR과 MDR 유전자에 의해 발현되는 adenosine triphosphate-binding cassette transporters와 주축진제 (major facilitators)에 의해 항진균제 저항성을 나타내게 된다. 이러한 CDR, MDR gene의 발현이 *C. albicans*의 바이오필름 구조 형성과 발달 시기에 급격히 증가하는 것이 확인되기도 하였다<sup>43~45</sup>.

이와 함께 항진균제의 표적 물질인 에르고스테롤 (ergosterol) 합성의 변화 역시 바이오필름 형성과 항진균제의 저항 발생 기전을 이해하는데 중요하다. Amphotericin B 등을 포함한 폴리엔 (polyene) 계열의 항진균제는 진균막 스테롤에 부착하여 세공 (aqueous pore)을 만들어 세포막의 투과성을 증가시키는데, 낮은 농도에서는 칼륨채널의 활성도를 증가시켜서 가역적인 정균 작용을 나타내고 높은 농도에서는 세공을 통하여 세포내 물질이 외부로 새어나가게 하면서 살균 작용을 나타낸다. 이와 함께 아졸 (azole) 계열의 항진균제는 cytochrome P450-dependent 14- $\alpha$ -demethylase에 작용하여 lanosterol의 14- $\alpha$ -demethylation을 억제하는데 14- $\alpha$ -demethylsterol의 축적과 에르고스테롤의 생합성을 방해하여 진균 세포막의 합성을 억제하면서 항진균 작용을 나타낸다. 이렇게 에르고스테롤이 폴리엔 계열과 아졸 계열의 주요 표적 물질임을 인지한 상태에서 *C. albicans*가 바이오필름을 형성하는 경우 에르고스테롤 합성률에 변화를 가져오고, 그에 따라 항진균제의 효과가 감소되게 되는 것이다. 바이오필름의 형성이 안정화되고, 성숙화 되는 시기에는 바이오필름 형성 초기와 비교하여 에르고스테롤 농도가 급격히 감소되는 것을 확인하였고<sup>20</sup>, 이에 바이오필름의 구조가 성숙되고 안정화되면서, 항진균제의 주요 표적인 에르고스테롤의 합성 역시 저하되고, 이는 항진균제의 효과 감소로 이어지게 되는 것

이다. 이렇게 바이오필름을 형성한 *C. albicans*의 경우 항진균제 내성 발현과 관련하여 복잡하고, 다양한 기전이 함께 작용하고 있기에, 칸디다 감염증에 대한 적절한 치료를 위해서는 *C. albicans*의 바이오필름과 관련된 항진균제의 치료 효과 및 내성 기전에 대한 연구가 더 필요하다.

## 요 약

*C. albicans*는 건강한 사람의 구강이나 질 내, 위장관에서 정상적으로 집락을 이루고 있으나 면역력이 떨어진 사람에게는 기회 감염을 일으키며, 혈행성 전신 과중증으로 발전될 수도 있다. 현재 *C. albicans*는 병원에서 획득되는 감염의 매우 주요한 원인균으로 자리하고 있다. 면역억제제나 세포 독성 약제의 사용, 정상 세균을 억제하는 강력한 항생제 처치, 그리고 여러 가지 인체 삽입기구 또는 보조물 이식 등 많은 의학적 처치들이 칸디다증 발생을 유발하는 위험 요인으로 작용하고 있다. 대부분의 *C. albicans*는 자연 환경에서 자유롭게 떠있는 상태보다는 세포의 물질들의 표면에 고착하여 바이오필름 형태로 존재하는데, 생체에 생기는 바이오필름은 칸디다 감염증 성립과 그 발전 과정에서 결정적인 역할을 한다. 또한 생체뿐만 아니라, 카테터, 삽입 보철물 등의 의학적 처치기구에 형성되는 바이오필름은 지속적 칸디다 감염증의 감염원으로써 매우 중요한 의미를 가진다. 또한 삽입 의료기구의 사용이 증가함에 따라 바이오필름 관련 감염 발생은 현재는 물론 앞으로 점점 더 커지게 될 의학적 위급 상황이 되고 있다. 따라서 이를 해결하기 위한 *C. albicans* 바이오필름의 제어 방법 개발 및 항진균제 개발을 위하여, 바이오필름에 대한 군집 및 개체군 수준, 그리고 세포 및 분자 수준에서의 총체적인 연구가 반드시 시행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Odds FC, Disseminated candidosis (*Candida* septicemia). In: Odds FC, ed. *Candida and candidosis*. 2<sup>nd</sup> ed. London: WB Saunders, 1988:206-230
2. Hurley R, de Louvois J, Mulhall A. Yeasts as human and animal pathogens. In: Rose AH, Harrison JS, eds. *The yeasts*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Academic Press INC, 1987:212-239
3. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55:809-818
4. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-1075
5. Calderone R, Gow NAR. Host recognition by *Candida* species. In: Calderone RA editor, *Candida and candidiasis*. Washington D.C.: ASM Press; 2002: 67-86
6. Hostetter MK. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp. with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:29-42
7. Park SJ, Choi SJ, Shin WS, Lee HM, Lee KS, Lee KH. Relationship between biofilm formation ability and virulence of *Candida albicans*. *J Bacteriol Virol*. 2009;39:119-124
8. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 2001;147:1997-2005
9. Hube B, Naglik JR. Extracellular hydrolases. In: Calderone RA editor, *Candida and candidiasis*. Washington D.C.: ASM Press, 2002:107-122
10. Brown AJ, Gow NA. Regulatory networks controlling *Candida albicans* morphogenesis. *Trends Microbiol* 1999;7:333-338
11. Gow NA, Brown AJ, Odds FC. Fungal morphogenesis and host invasion. *Curr Opin Microbiol*

- 2002;5:366-371
12. Soll DR. Gene regulation during high-frequency switching in *Candida albicans*. *Microbiology* 1997; 143:279-288
  13. Soll DR. Phenotypic switching. In: Calderone RA editor, *Candida and candidiasis*. Washington D.C.: ASM Press, 2002:123-142
  14. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:255-267
  15. Cateau E, Beriejeaud JM, Rodier MH, Imbert C. Fungal biofilm inhibition by a component naturally produced by *Candida albicans* yeasts growing as a biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:166-170
  16. Blankenship JR, Mitchell AP. How to build a biofilm: a fungal perspective. *Curr Opin Microbiol* 2006;9: 588-594
  17. Mukherjee PK, Zhou G, Munyon R, Ghannoum MA. *Candida* biofilm: a well-designed protected environment. *Med Mycol* 2005;43:191-208
  18. Chang MS, Kim SC, Choi SH, Woo JH. The Molecular Structures and Function of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae* Cell Wall. *Korean J Med Mycol* 2007;12:129-138
  19. Chaffin WL, López-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martínez JP. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:130-180
  20. Douglas LJ. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. *Rev Iberoam Micol* 2002;19: 139-143
  21. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infect Immun* 1994;62:915-921
  22. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:163-170
  23. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:397-403
  24. Andes D, Nett J, Oschel P, Albrecht R, Marchillo K, Pitula A. Development and characterization of an in vivo central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infect Immun* 2004;72:6023-6031
  25. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:255-267
  26. Garsin DA. Peptide Signals Sense and Destroy Target Cells. *Science* 2004;24:2202-2203
  27. Greenberg EP. Bacterial communication: Tiny teamwork. *Nature* 2003;424:134
  28. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The Involvement of Cell-to-Cell Signals in the Development of a Bacterial Biofilm. *Science* 1998;280:295-298
  29. Fuqua C, Greenberg EP. Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:685-695
  30. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections *Science* 1999;284:1318-1322
  31. Whitehead NA, Barnard AM, Slater H, Simpson NJ, Salmond GP. *FEMS Microbiol Rev* 2001;25:365-404
  32. Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends Microbiol* 2005;13:27-33
  33. Hansen SK, Rainey PB, Haagensen JA, Molin S. Evolution of species interactions in a biofilm community. *Nature* 2007;445:533-536
  34. Jeon MH, Woo JH, Chang MS. Mutual Interaction of Fungi and Bacteria. *Korean J Med Mycol* 2006;11: 167-171
  35. Carron MA, Tran VR, Sugawa C, Coticchia JM. Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg* 2006;10: 712-717
  36. Lam J, Chan R, Lam K, Costerton JW. Production of mucoid microcolonies by *Pseudomonas aeruginosa* within infected lungs in cystic fibrosis. *Infect Immun* 1980;28:546-556
  37. Gjødsbøl K, Christensen JJ, Karlsmark T, Jørgensen

- B, Klein BM, Krogfelt KA. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. *Int Wound J* 2006;3:225-231
38. Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996;104:895-859
39. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;39:2128-2131
40. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: An update. *Eukaryot Cell* 2005;4: 633-638
41. Hawser SP. Comparisons of the susceptibilities of planktonic and adherent *Candida albicans* to antifungal agents: a modified XTT tetrazolium assay using synchronised *C. albicans* cells. *J Med Vet Mycol* 1996;34:149-152
42. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;39:2128-2131
43. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-1780
44. Ramage G, Walle KV, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2475-2479
45. Gilbert P, Das J, Foley I. Biofilms susceptibility to antimicrobials. *Adv Dent Res* 1997;11:160-167
-