



Inmunidad innata y adaptativa contra Candida spp.: Una revisión exhaustiva

Innate and adaptive immunity against Candida spp.: An exhaustive review

Inmunidad innata y adaptativa contra Candida spp.: Uma revisão exaustiva

Jeniffer Recalde-Arciniega ^I

jeniffer.recalde.59@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0009-2157-6141>

Sofia Siguenza-Barros ^{II}

sofia.siguenza.70@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-3821-4069>

Brayan Ramirez-Hurtado ^{III}

brayan.ramirez.30@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0009-8650-9484>

Amanda Isabel Pesantez-Coronel ^{IV}

amandapesantez@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-6812-317X>

Correspondencia: jeniffer.recalde.59@est.ucacue.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 30 de diciembre de 2023 * **Aceptado:** 10 de enero de 2024 * **Publicado:** 11 de febrero de 2024

- I. Estudiante de la Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Ecuador.
- II. Estudiante de la Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Ecuador.
- III. Estudiante de la Carrera de Odontología, Universidad Católica de Cuenca. Ecuador.
- IV. Docente de la Carrera de Odontología, Od. Esp., Universidad Católica de Cuenca. Ecuador.

Resumen

La infección por *Candida albicans*, es la levadura más común en la cavidad oral. Se destaca la relación entre las condiciones del huésped y la virulencia de la *C. albicans*, que puede causar desde infecciones superficiales hasta candidiasis sistémica potencialmente mortal. Se expone las transiciones morfológicas de la *Candida albicans*, su capacidad para formar biopelículas y su fenómeno de conmutación, describiendo las características inmunológicas del huésped, de defensa innata y adaptativa que presenta contra la *Candida* spp. La incidencia de infecciones fúngicas está en aumento, especialmente en individuos inmunocomprometidos y médicamente comprometidos. Los métodos utilizados en la revisión se describen como cualitativos y documentales, utilizando una búsqueda sistemática de artículos científicos en varias bases de datos. Se seleccionaron 25 artículos que cumplían con los criterios de inclusión. La investigación concluye con la necesidad de comprender a fondo los mecanismos de defensa innata y adaptativa del huésped frente a *Candida* spp., resaltando la importancia de identificar y abordar los factores predisponentes para prevenir y tratar eficazmente la candidiasis.

Palabras clave: Candidiasis; Inmunidad Innata; Inmunidad Adaptativa; Candidiasis Bucal; *Candida albicans*.

Abstract

Candida albicans infection is the most common yeast infection in the oral cavity. The relationship between the human condition and the virulence of *C. albicans* stands out, which can cause everything from superficial infections to potentially deadly systemic candidiasis. It exposes the morphological transitions of *Candida albicans*, its ability to form biofilms and its switching phenomenon, describing the immunological characteristics of the human, innate and adaptive defense that it presents against *Candida* spp. The incidence of fungal infections is increasing, especially in immunocompromised and medically compromised individuals. The methods used in the review are described as qualitative and documentary, using a systematic search for scientific articles in several databases. 25 articles that met the inclusion criteria were selected. The investigation concludes with the need to understand the innate and adaptive defense mechanisms of humans against *Candida* spp., highlighting the importance of identifying and addressing predisposing factors to effectively prevent and treat candidiasis.

Keywords: Candidiasis; Innate immunity; Adaptive Immunity; Oral Candidiasis; *Candida albicans*.

Resumo

A infecção por *Candida albicans* é a levadura mais comum na cavidade oral. Destaca-se a relação entre as condições do huésped e a virulência da *C. albicans*, que pode causar desde infecções superficiais até candidíase sistêmica potencialmente mortal. Se expõe as transições morfológicas da *Candida albicans*, sua capacidade de formar biopelículas e seu fenômeno de conmutação, descrevendo as características imunológicas do huésped, de defesa innata e adaptativa que apresenta contra a *Candida* spp. A incidência de infecções fúngicas está aumentando, especialmente em indivíduos imunocomprometidos e medicamente comprometidos. Os métodos utilizados na revisão são descritos como qualitativos e documentais, utilizando uma pesquisa sistemática de artigos científicos em diversas bases de dados. Seleccione 25 artigos que cumpram os critérios de inclusão. A investigação concluiu com a necessidade de compreender os mecanismos de defesa inata e adaptativos do corpo diante de *Candida* spp., ressaltando a importância de identificar e abordar os fatores predisponentes para prevenir e tratar eficazmente a candidíase.

Palavras chave: Candidíase; Inmunidad Innata; Comunidade Adaptativa; Candidíase Bucal; *Candida albicans*.

Introducción

La salud bucal refleja la salud general de los seres humanos, y permite una buena nutrición y estética. Por lo general, en la cavidad oral existen varias especies de microorganismos, la infección por *Cándida* es la más común. (Shilpa et al. 2016) *Candida albicans* es una levadura polimórfica firmemente gram positiva siendo un patógeno oportunista que reside en la flora oral y en la flora conjuntival, así como en los tractos gastrointestinal y genitourinario de personas sanas como un organismo comensal normal, siendo la levadura más aislada en la cavidad oral. (Salerno et al. 2011) (Pereira et al. 2021) El polimorfismo implica la transformación de *C. albicans* desde una condición comensal hacia una patológica, siendo esta transición determinada por modificaciones en el entorno en el que se encuentra. (Talapko et al. 2021) Existe una relación compleja y dinámica entre *C. albicans* y el huésped humano, cuyo equilibrio depende en gran medida del sistema

inmunológico. En individuos sanos, se mantiene un estado de coexistencia relativa entre el huésped y el hongo, lo que restringe el crecimiento a la forma comensal inofensiva. Sin embargo, en ausencia de una respuesta inmunológica efectiva, permite que la carga de hongos aumente y el crecimiento continúe sin control. (Richardson et al. 2015)

Cándida albicans es el principal agente etiológico de la candidiasis; en pacientes inmunocomprometidos y/o médicamente comprometidos causan una variedad de infecciones oportunistas, desde infecciones superficiales dérmicas y mucosas hasta candidiasis sistémica, así como septicemia potencialmente mortal. (Wall et al. 2016) (Pereira et al.2021)

La importancia de la mucosa epitelial en la defensa inmunitaria y la vigilancia inmunitaria del huésped, destaca la interacción entre los microorganismos y el huésped, pudiéndose llevar a la coexistencia o a la lesión celular durante una infección. (Palomari et al. 2015) La respuesta inmunitaria innata, se encarga de prevenir la propagación de los microorganismos, mediada por células como: fagocitos (como los neutrófilos y los macrófagos), células dendríticas y células asesinas naturales, así como las barreras físicas, y químicas que ayudan a defender al huésped contra los microorganismos, cuenta con barreras físicas, como los epitelios, y barreras químicas, como sustancias antimicrobianas y proteínas del sistema de complemento que regulan la actividad de las células de la inmunidad innata. Sin embargo, estas barreras a veces no son suficientes para proteger contra los hongos patógenos. (Palomari et al. 2015)

Las células de la piel pueden desencadenar una respuesta inmunológica similar a las células del linaje mieloide, lo que desempeña un papel importante en el reconocimiento de microorganismos activos. Por lo tanto, el epitelio oral puede secretar moléculas efectoras que defienden contra agentes infecciosos y activan las células mieloides en las capas submucosas para combatir los patógenos invasores, a través de una respuesta inmune inflamatoria. (Palomari et al. 2015)

Se ha manifestado que por vía oral hay una incidencia de este organismo en individuos sanos del 1,9% al 62,3%, incrementando las tasas de morbilidad y mortalidad (Khozeimeh et al. 2014) *C. albicans* es la especie más común de género *Candida*, colonizando la cavidad oral 100% y los intestinos 82% de individuos sanos (Kozlova et al. 2016) Además, representa una tasa de mortalidad de hasta el 50% entre todas las causas comunes de infecciones sistémicas adquiridas en hospitales en los EEUU. (Huang et al. 2019) Las enfermedades sistémicas causadas por *Candida* son la cuarta causa principal de infecciones nosocomiales, infecciones del torrente sanguíneo. (Pereira et al. 2021)

La interacción entre el huésped y el hongo presenta una dinámica importante, ya que los hongos presentan cambios entre diferentes estados morfológicos, como levaduras, pseudohifas e hifas clamidosporas, estos determinan el resultado de una infección, asociada a su adaptabilidad y patogenicidad. (Palomari et al. 2015) (Arkowitz et al. 2019)

Candida albicans tiene la capacidad de formar biopelículas en las superficies protegiéndose del estrés ambiental, lo que puede alterar la inmunidad y el tratamiento antifúngico, sea local o sistémica y contribuir al desarrollo de la enfermedad. (Wall et al. 2016) Además del dimorfismo “fenómeno de conmutación” (Kozlova et al. 2016), el hongo de la *Candida* representa uno de los principales factores de virulencia siguiendo un proceso de adhesión, proliferación (cambio fenotípico), maduración (timotropismo) y dispersión (secreción de enzimas hidrolíticas). (Wall et al. 2016) (Palomari et al. 2015) Estas transiciones morfológicas son reversibles y se cree que esta plasticidad física facilita la capacidad patógena del hongo. (Richardson et al. 2015)

La levadura unicelular se asocia a una colonización inofensiva (comensalismo), mientras que la proliferación se caracteriza por el crecimiento de pseudohifas e hifas se consideran formas altamente invasivas de la *C. albicans* que le permite atravesar las barreras del huésped rompiendo las superficies mucosas y penetrar los tejidos profundos, provocando infecciones. (Desai et al. 2018) La invasión fúngica se ve facilitada por proteinasas activas, fosfolipasa, hialuronidasa y factor hemolítico, que permiten a los hongos penetrar en la capa glicoproteica protectora de la mucosa gastrointestinal. (Kozlova et al. 2016) La respuesta inmune innata y adaptativa pueden ser influenciadas por citoquinas, pequeñas proteínas o glicoproteínas. (Pohl et al. 2022)

La candidiasis gastrointestinal se caracteriza por afectar al epitelio escamoso multicapa de la boca y el esófago y, con menor frecuencia, al epitelio cilíndrico unicapa del intestino. La diseminación se produce en el "tracto gastrointestinal superior" y la colonización en el "tracto gastrointestinal inferior". Incluso en la fase adhesiva, el intestino puede mostrar manifestaciones clínicas de candidiasis no invasiva. (Kozlova et al. 2016) Los procesos fisiológicos del tracto gastrointestinal, como la regeneración de las células epiteliales, una barrera ácido-enzimática produciendo moco y una buena actividad peristáltica, son factores protectores contra la invasión fúngica por *Candida*. (Palomari et al. 2015) La supresión ácida prolongada en el estómago reduce la resistencia inespecífica; bajo estas circunstancias, las formas vegetativas de *Candida* activan su patogenicidad y crean micelio o pseudomicelio que daña la mucosa. (Kozlova et al. 2016) La coordinación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa es necesaria para la resistencia a las infecciones

fúngicas, estas al activarse secretan una variedad de citocinas proinflamatorias.(Palomari et al. 2015)

A pesar de que se sabe poco sobre el funcionamiento de la mucosa oral en la regulación de infecciones fúngicas, estudios indican que la *C. albicans* interactúa con las células epiteliales a través de la adhesión, invasión e inducción de daño celular. (Palomari et al. 2015) Las células epiteliales de las superficies mucosas son considerados el primer punto de contacto con *C. albicans* y constituyen la primera línea de defensa, lo que resulta en el reconocimiento de los hongos y la formación de hifas. Se considera que la formación de hifas es fundamental para la activación inmune (Naglik et al. 2017) La *C. albicans* ha evolucionado con el huésped humano dando una relación compleja y equilibrada. (Pellón et al. 2022) En la cavidad bucal, las células epiteliales consideradas como miembros cruciales del sistema inmunológico innato desempeñan un papel indispensable contra la infección de *C. albicans*. Las células epiteliales actúan como la primera línea de defensa en la inmunidad innata, produciendo citocinas, péptidos antimicrobianos, inmunoglobulinas (Ig) y otras moléculas efectoras de defensa. (Huang et al. 2019) Las células epiteliales, tras el reconocimiento de *Candida*, inducen la secreción de varios péptidos antimicrobianos con un efecto letal directo sobre la célula fúngica y de esta forma ayuda a controlar la colonización local. Además, las células epiteliales secretan mediadores proinflamatorios, como citocinas y quimiocinas, que señala el reclutamiento de defensa como las células fagocíticas, incluidos neutrófilos, macrófagos y células dendríticas al sitio de la infección. (Vila et al. 2020)

Las respuestas inmunitarias primarias del huésped a las infecciones fúngicas, se dividen en respuestas proinflamatorias, antiinflamatorias, Th1, Th2, Th17, Th22 y Treg, así como respuestas mediadas por anticuerpos.(Palomari et al. 2015) Cuando los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de células inmunes y epiteliales del huésped, que son reconocidas por el huésped (Lopes et al. 2022), que se unen a los receptores en la pared celular del hongo, patrones moleculares asociados a patógenos fúngicos (PAMP), se activan vías de señalización que regulan la transcripción de genes inmunomoduladores. Esto determina el tipo de respuesta inmunitaria que se desencadena contra el hongo. (Taghavia et al. 2016) PRR de células es el primer paso para activar una respuesta inmunológica rápida protectora antifúngica y garantizar la supervivencia después de la infección (Gil et al. 2009), se encuentran en la superficie celular y en las membranas intracelulares, por lo tanto, son capaces de reconocer microorganismos en diferentes ubicaciones intracelulares. (Palomari et al. 2015)

Los productores secretores de IgA e IgM, bloquean la capacidad de adhesión de los hongos. (Gil et al. 2009) Ofrecen un elemento esencial del sistema inmunológico adaptativo que resulta fundamental para preservar el equilibrio interno al suprimir la movilidad de microorganismos y potenciar la capacidad del moco para capturar y eliminarlos. (Basmaciyan et al. 2019) El interferón es producido por los linfocitos T, que potencian la fagocitosis y activa los linfocitos T (citotóxicos) obstaculizando su propagación. (Gao et al. 2018) Las células dendríticas participan en las reacciones de inmunidad local. Los neutrófilos, debido a su propia sustancia asesina, desencadenan la activación del complemento, que potencia la fagocitosis. (Kozlova et al. 2016)

La defensa del huésped contra la candidiasis sistémica depende principalmente de la ingestión y destrucción de las células fúngicas por parte de los fagocitos. (Gil et al. 2009)

En los últimos tiempos, ha habido modificaciones en la forma en que se desarrolla la candidiasis oral, influidas por el empleo de fármacos como antimicrobianos de amplio espectro y agentes inmunosupresores, así como por un incremento en las cepas no albicans incrementando su incidencia. (Hato et al. 2022) Las infecciones fúngicas presentan desafíos en comparación con las infecciones bacterianas, ya que hay menos opciones de tratamiento antifúngico y el diagnóstico se dificulta debido a los métodos de cultivo. (Palomari et al. 2015)

Tras la realización de esta revisión bibliográfica los lectores tendrán más conocimientos sobre la interacción que presenta el sistema inmunológico frente a infecciones micóticas como la *Candida Albicans* y las respuestas de defensa que se pueden presentar en la cavidad oral, contribuyendo como texto didáctico de referencia, destacando la información relevante.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es sistematizar la literatura reportada sobre características inmunológicas que protegen contra la *Candida* spp.

Métodos

La presente investigación es de tipo cualitativa, exploratoria y documental, para la cual se realizó una revisión sistemática, de publicaciones pasadas y recientes, considerando artículos publicados en un rango de 13 años, sobre las características inmunológicas del huésped frente a la contaminación por *Candida* spp, evidenciando así un artículo confiable y actualizado. Se llevó a cabo la búsqueda y la selección de artículos científicos en formato digital, mediante la lectura y análisis del material bibliográfico seleccionado a través de la base de datos Pubmed, Scopus, elsevier, Proquest, tomando en cuenta su origen, revista y tema, se incluyeron las palabras clave:

Candidiasis; Immunity, Innate; Adaptive Immunity; Candidiasis, Oral; *Candida albicans*. Los criterios de inclusión para la elección de los artículos son: revisiones y apartado en español e inglés disponibles en los portales de datos seleccionados que mostraron adherencia a la temática, publicados entre 2009 y 2022, que presentaron de manera clara la metodología o referencial teórico seleccionado.

Se localizaron 28 artículos pre-seleccionados, se confirmó la pertinencia con el estudio y su adherencia a la temática abordada, de los cuales se incluyeron 25 artículos, debido a que cuentan con análisis que demuestra su investigación, forman parte de bases de datos con reconocimiento médico, excluyendo así los 3 artículos restantes debido a que no eran relevantes para el objetivo de la revisión.

Discusión

Analizando los artículos consultados se describe que, la reacción inmunitaria frente a una infección fúngica se ve mediada por receptores, anticuerpos, y mecanismos de defensa innatos y adaptativos, que se presentan frente a la patogenicidad de la *Candida* spp..

La *C. albicans* al presentar persistencias podría desencadenar una respuesta inmunosupresora en el huésped que indicaría ser responsable de la activación inmunitaria restringida y, a su vez, permitir una colonización prolongada en el huésped. (Kirchner et al. 2019)

Richardson y cols, excluyen que la morfología durante la salud o la enfermedad está suprimida y minimizada ya que esta puede no reflejar con precisión la verdadera situación durante la patogénesis clínica, donde se encuentran múltiples morfologías simultáneamente. Además, mencionan que las células dendríticas (DC) son células presentadoras de antígenos de defensa inmunitaria contra los patógenos, dada su importancia, sirviendo como un conducto fundamental entre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. (Richardson et al. 2015)

Otros autores demostraron que la selección inmune por IgA intestinal en oposición a los filamentos de *C. albicans* suprime los efectos fúngicos dañinos, al mismo tiempo que eleva la capacidad competitiva de la levadura *C. albicans* como comensal. En el intestino, *C. albicans* aporta a dar forma a la composición de la microbiota saludable al inhibir múltiples géneros dominantes de bacterias intestinales e inflamación local. (Lopes et al. 2022)

Pohl y cols. mencionan que la producción localizada de glucanos son responsables de la adherencia del *S. mutans* y *C. Albicans*, a las células hifas de la cavidad bucal. (Pohl et al. 2022) Cuando se dan cambios en el epitelio de la mucosa oral como la atrofia, hiperplasia o displasia, pueden llegar a afectar la eficacia de la barrera mucosa. Es posible que la mucosa superficial pueda proteger al huésped contra *Candida* porque la constante descamación de la mucosa tiene lugar a un ritmo mayor que el crecimiento de *Candida*.(Van Wyk et al. 2011) Otros autores mencionan acerca de otro mecanismo importante que es el flujo salival. La saliva al ser rica en péptidos antimicrobianos, desempeñan un papel vital en la inmunidad innata y la defensa contra la colonización microbiana, por lo tanto, actúan como un importante mecanismo de eliminación mecánica al evitar la adherencia de *Candida* a las células epiteliales. La secreción de saliva es importante para el mantenimiento del estado comensal de *C. albicans* en la boca. (Vila et al. 2020)

López JP y cols. mencionan la evasión inmune que enmascara la *C. albicans*, esta puede hacer que su porcentaje de exposición a PAMP sea el menor posible, manifestando señales metabólicas, para eludir que se active la respuesta inmunitaria (López Obrador et al. 2022)

Hebecker y cols. destacan que la candidiasis al asociarse a factores predisponentes, como, la alteración de la comunidad bacteriana oral por el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro y cualquier trastorno que directa o indirectamente desencadene una respuesta inmunitaria alterada provoca la resistencia a las infecciones fúngicas inducidas por *C. albicans*, siendo de nivel alto. (Hebecker et al. 2014)

La exacerbación de la infección fúngica, depende de múltiples factores. Existen inconsistencias en cuanto al papel de la inflamación del huésped. Dada la falta de receptores específicos asociados a una mayor susceptibilidad a la infección fúngica en el tracto gastrointestinal. Y, por último, las respuestas inflamatorias exageradas, relacionadas a una mayor susceptibilidad en ciertos casos. La respuesta del huésped a las infecciones fúngicas busca equilibrar el control de la carga fúngica y la protección del tejido del huésped. (Palomari et al. 2015)

Conclusión

La interacción entre el huésped y la *Candida albicans* es compleja y dinámica. La *C. albicans* es un comensal normal de la cavidad oral, pero puede causar infecciones oportunistas en individuos inmunocomprometidos.

La respuesta inmunitaria del huésped contra la *C. albicans* se basa en la inmunidad innata y adaptativa. La inmunidad innata juega un papel importante en la prevención de la colonización y la invasión de la *C. albicans*, mientras que la inmunidad adaptativa es responsable de la eliminación de la infección.

Debemos tener en cuenta que la *Candida* spp. puede evadir las defensas del huésped, por lo que se requieren más estudios para comprender mejor los mecanismos de defensa del huésped contra la *Candida* spp.

A través de esta revisión destacamos la importancia de identificar y tratar los factores predisponentes de la candidiasis para evitar y/o disminuir su desarrollo o severidad, y de tal manera desarrollar nuevas estrategias para prevenir y tratar la candidiasis.

Referencias

1. Shilpa, J., Kamal, S., Umesh, P., Vaibhay, A., Arpit, J., & Khochai, C. (2016). Association between Oral Candidiasis and ABO blood types. *Journal Of Applied Dental and Medical Sciences*, 2(1).
2. Salerno, C., Pascale, M., Contaldo, M., Esposito, V., & Busciolano, M. (2011). Estomatitis protésica asociada a *Candida*. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 6(3), 136–140.
3. Pereira, R., Dos Santos Fontenelle, R. O., de Brito, E. H. S., & de Moraes, S. M. (2021). Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol*, 131(1), 11-22. doi: 10.1111/jam.14949.
4. Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans* - The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *J Fungi (Basel)*, 7(2), 79. doi: 10.3390/jof7020079.
5. Richardson, J. P., & Moyes, D. L. (2015). Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection. *Virulence*, 6(4), 327–337. <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2015.1004977>.
6. Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Vidal Bonifacio, B., Lopez-Ribot, J. L., & Uppuluri, que P. (2019). *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*, 52, 1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2019.04.001>.

7. Palomari Spolidorio, D. M., Francisconi, R. S., Spolidorio, L. C., & Rosa, E. A. R. (2015). Immunological Features Protect Against *Candida* spp. In: Ribeiro Rosa EA (Ed.), *Oral candidosis: Physiopathology, decision making, and therapeutics* (pp. 21–28). Berlin, Germany: Springer.
8. Khozeimeh, F., Mohammadpour, M., Taghian, M., & Naemy, V. (2014). A comparative study of *Candida albicans* mean colony counts and blood group antigens in the saliva of healthy subjects. *Dent Res J (Isfahan)*, 11(2), 240-243. PMID: 24932196; PMCID: PMC4052651.
9. Kozlova, I. V., Lekareva, L. I., Bykova, A. P., Myalina, J. N., & Ostrovskàja, L. J. (2016). Candidiasis gastrointestinal tract. *Eksp Klin Gastroenterol*, (3), 40–46.
10. Huang, F., Song, Y., Chen, W., Liu, Q., Wang, Q., Liu, W.,... & Wang, X. (2019). Effects of *Candida albicans* infection on defense effector secretion by human oral mucosal epithelial cells. *Arch Oral Biol*. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.013>.
11. Arkowitz, R. A., & Bassilana, M. (2019). Recent advances in understanding *Candida albicans* hyphal growth. *F1000Research*, 8. doi: 10.12688/f1000research.
12. Desai, J. (2018). Hifas de *Candida albicans*: del inicio del crecimiento a la invasión. *Revista de hongos*, 4(1), 10. doi:10.3390/jof4010010.
13. Pohl, C. H. (2022). Recent Advances and Opportunities in the Study of *Candida albicans* Polymicrobial Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. doi: 10.3389/fcimb.2022.836379.
14. Naglik, J. R., König, A., Hube, B., & Gaffen, S. L. (2017). *Candida albicans*–epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. *Curr Opin Microbiol*, 40, 104–112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.030>.
15. Pellón, A., Sadeghi Nasab, S. D., & Moyes, D. (2020). New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins, Epithelium, Metabolism, and Beyond. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00081/full>.
16. Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi (Basel)*, 6(1), 15. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6010015>.

17. Lopes, J. P., & Lionakis, M. S. (2022). Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*, 13(1), 89–121. doi: 10.1080/21505594.2021.2019950.
18. Taghavia, M., Khosravia, A., Mortazb, E., Nikaeina, D., & Atharie, S. (2016). Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) in immune responses to fungal infections. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.013>.
19. Gil, M., & Gozalbo, D. (2009). Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. *Frontiers in Bioscience*. <https://doi.org/10.2741/3263>.
20. Basmaciyan, L., Bon, F., Paradis, T., Lapaquette, P., & Dalle, F. (2019). *Candida Albicans Interactions With The Host: Crossing The Intestinal Epithelial Barrier*. *Tissue Barriers*, 7(2), 1612661. doi: 10.1080/21688370.2019.1612661.
21. A, Y., Liang, G., Wang, Q., Shi, D., Shen, Y., & Su, X. (2018). Different Host Immunological Response to *C. albicans* by Human Oral and Vaginal Epithelial Cells. *Mycopathologia*. <https://doi.org/10.1007/s11046-018-0301-6>.
22. Hato, H., Sakata, K-I., Sato, J., Hasebe, A., Yamazaki, Y., & Kitagawa, Y. (2022). Factor associated with oral candidiasis caused by co-infection of *Candida albicans* and *Candida glabrata*: A retrospective study. *J Dent Sci*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2021.10.020>.
23. Kirchner, F. R., Littringer, K., Altmeier, S., Tran, V. D. T., Schönherr, F., Lemberg, C.,... & LeibundGut-Landmann, S. (2019). Persistence of *Candida albicans* in the Oral Mucosa Induces a Curbed Inflammatory Host Response That Is Independent of Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*, 10, 330. doi: 10.3389/fimmu.2019.00330.
24. Van Wyk, C., & Steenkamp, V. (2011). Host factors affecting oral candidiasis. *South African Journal of Epidemiology and Infection*, 26(1), 18–21. <http://dx.doi.org/10.1080/10158782.2011.11441414>.
25. Hebecker, B., Naglik, J., Hube, B., & Jacobsen, I. (2014). Pathogenicity mechanisms and host response during oral *Candida albicans* infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.916210>.