

تغییرات اقلیمی و بروز عفونت‌های قارچی نوپدید

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: مخمر *کاندیدا اوریس* (*Candida auris*) گونه‌ای نوظهور، بیماری‌زا و مقاوم به اغلب داروهای ضدقارچی است. گرچه تنها یک دهه از شناسایی آن گذشته است، بروز همزمان و سریع عفونت‌های آن در هر پنج قاره بسیار عجیب است. باوجود تفاوت‌های ژنتیکی اندک در گونه‌های جدا شده، همگی از یک جد ژنتیکی مشترک هستند. در این مطالعه تحمل حرارتی اکتسابی *کاندیدا اوریس* و تغییرات دمایی محیطی و ارتباط آن با قرابت ژنتیکی گونه‌های جدا شده بررسی شده است.

روش بررسی: مطالعه علوم پایه حاضر از خرداد تا آذر ۱۳۹۸ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز و با انتخاب تعدادی از توالی‌های ناحیه ژنی فاصله‌گذار در نسخه‌برداری گونه‌های *کاندیدا اوریس* و گونه‌های محیطی مشابه و بررسی ارتباط فیلوژنتیک آنها با ترسیم درخت فیلوژنتیک انجام گردید. میزان حساسیت به دما و دماهایی که هریک از گونه‌های فوق قادر به تحمل و رشد در آن هستند با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها: دماهایی که قارچ‌های بیان شده در آنها قادر به رشد هستند نشان داد که گونه‌های *کاندیدا اوریس* قادر به تحمل دمای بالاتر از بدن پستانداران هستند. بررسی میزان قرابت ژنتیکی و فاصله جغرافیایی بین گونه‌های بررسی شده نشان‌دهنده و تقویت‌کننده احتمال کسب صفت تحمل دمایی برای هر یک از دودمان‌ها به‌طور مستقل و تحت یک فشار مشترک خارجی نظیر گرمایش زمین بوده است.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل احتمال بروز عفونت‌های *کاندیدا اوریس* بر اثر تغییرات آب و هوایی را به بحث گذاشته است، با این حال نقش سایر عوامل موثر در گسترش این عفونت‌ها نیاز به بررسی بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: *کاندیدا اوریس*، تغییرات اقلیمی، عفونت قارچی، گرمایش زمین.

حسین خدادادی*، محمد تقی زاده،
فیروزه شبانکاره، کیوان پاک‌شیر

گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
شیراز، ایران.

* نویسنده مسئول: شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
دانشکده پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی
پزشکی.

تلفن: ۰۷۱-۳۳۳۰۴۹۸۲

E-mail: hosseinkhodadadi0@gmail.com

مقدمه

گزارش عفونت‌های *کاندیدا اوریس* از اولین مورد در سال ۲۰۰۹ تا سال‌های اخیر رشد فزاینده‌ای داشته است، به‌طوری‌که در بسیاری از کشورها و از هر پنج قاره گزارش شده است. اولین مورد عفونت در ایران نیز در سال ۱۳۹۷ گزارش شد. مقاومت نسبت به اغلب داروهای ضدقارچی از خصوصیات مهم این قارچ است. نکته جالب توجه در خصوص عفونت‌های گزارش شده با این قارچ بروز به‌نسبت همزمان و مستقل این عفونت‌ها در کشورها و قاره‌های

کاندیدا اوریس (*Candida auris*) یک گونه مخمری نوظهور است که برای اولین بار در سال ۲۰۰۹ از عفونت گوش خارجی یک بیمار در ژاپن جداسازی و گزارش گردید. این مخمر نسبت به اغلب داروهای ضدقارچی موجود مقاومت نشان می‌دهد و از این‌رو از عوامل عفونی تهدیدکننده جامعه انسانی محسوب می‌شود.^۱ میزان

به‌طور ناگهانی و در همین اواخر صفات جدیدی که در ارتباط با افزایش قدرت بیماری‌زایی‌اش بوده‌اند را کسب کرده است، فرضیه جدیدی است. اگرچه این فرضیه را به سادگی نمی‌توان نادیده گرفت ولی باید در نظر داشت که ظرفیت‌های بیماری‌زایی یک ارگانیسم شامل مجموعه‌ای از عوامل مختلف است. از این‌رو نامحتمل است که همه این تغییرات به یکباره در تمام نواحی جغرافیایی جهان برای *کاندیدا اوریس* اتفاق افتاده باشد، مگر اینکه یک عامل تاثیرگذار یکسان در تمام این مناطق و به‌طور همزمان اثر خود را شروع کرده باشد.^۸ قارچ‌های بیماری‌زای انسانی تنها اقلیتی بسیار کوچک از تعداد بی‌شمار گونه‌های قارچی موجود در طبیعت هستند و تنها در حدود چند صد گونه از قارچ‌ها در بین چند میلیون گونه قارچی از عفونت‌های انسانی جدا شده‌اند. برخلاف گیاهان و جانوران خون‌سرد، جانوران خونگرم به‌ویژه پستانداران از یک مقاومت ذاتی نسبی به عفونت‌های قارچی مهاجم برخوردارند. این مقاومت به‌خاطر دمای به‌نسبت بالاتر بدن پستانداران و ایمنی ذاتی یا اکتسابی به‌نسبت پیشرفته آنها است.^۹ این مقاومت نسبی به قارچ‌ها ریشه در تاریخ تکامل و دیرین‌شناسی پیدایش پستانداران دارد. از اواخر دوره زمین‌شناسی کرتاسه (Geology Cretaceous period) که همزمان با پیدایش پستانداران بزرگ بوده است تنها تعداد محدودی از قارچ‌ها قادر به تطابق، رشد و تکثیر در دماهای بالای چون 37°C شده‌اند. از این‌رو به‌تدریج اکثر قارچ‌ها تمایزشان را به رشد یا حمله به موجوداتی که دمای پایه بدنشان 37°C بوده است را از دست داده‌اند.^۹ یکی از شواهد زنده این موضوع بروز عفونت‌های قارچی در زمان خواب زمستانی برخی از گونه‌های خفاش است. در این پستانداران پرنده در طی خواب زمستانی که دمای بدن جانور افت قابل توجهی پیدا می‌کند و در نواحی بازی از بدن خفاش مثل بینی که نسبت به سایر اندام‌های جانور سردتر است لکه‌های قارچی سفیدرنگی شروع به رشد و تهاجم می‌کند.^{۱۰} اختلاف موجود بین دمای بدن پستانداران و دمای محیطی را باید از عوامل حفاظت‌کننده برای آنها در نظر گرفت.^{۱۱} پیش‌بینی می‌شود تغییرات اقلیمی و به‌ویژه افزایش دمای جهانی که انسان مسبب آن بوده است، دمای کره‌ی زمین را در قرن ۲۱ ام چندین درجه گرم‌تر کند. این تغییرات موجب برهم زدن تعادلی است که در طی هزاران سال بین موجودات زنده برقرار بوده است. به‌عبارت ساده گرمایش جهانی موجب شده است که اختلاف دمای

مختلف است.^{۳،۲} بررسی‌های فیلوژنتیک گونه‌های جدا شده از شبه قاره هند، آفریقای جنوبی و کشورهای آمریکای جنوبی در طی سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۵ مشخص کرده است که اگرچه این ایزوله‌ها شبیه به یکدیگر و از یک جد ژنتیکی (کلون) مشتق شده‌اند، با این حال گونه‌های متعلق به هر قاره مسیر تکاملی مستقلی را پیموده‌اند. سازوکارهای مسئول ظهور همزمان دودمان‌هایی (Clade) از *کاندیدا اوریس* در مناطق جغرافیایی متفاوت و دور از یکدیگر همچنان ناشناخته باقی مانده است. استفاده بی‌رویه و گسترده از داروها و سموم ضدقارچی را به‌عنوان عوامل موثر بر ظهور *کاندیدا اوریس* مطرح کرده‌اند.^{۳،۴} اگرچه نقش مخرب آزول‌های (Azole drugs) تحمیل شده به محیط زیست در ایجاد مقاومت دارویی در این گونه قارچی تقریباً مشخص شده است، با این‌وجود توضیح قانع‌کننده‌ای برای ظهور ناگهانی و همزمان عفونت‌های *کاندیدا اوریس* در همه قاره‌ها و کشورها وجود ندارد. بروز مقاومت نسبت به آزول‌ها در گونه‌های کانیدیایی دیگر خیلی پیشتر از شناسایی *کاندیدا اوریس* مطرح شده بود، ولی همچنان ارتباط معنادار و اثبات شده‌ای بین مصرف ترکیبات قارچ کش آزولی در کشاورزی و بروز مقاومت نسبت به آزول‌ها در ساپروفیت‌هایی (Saprophytes) مثل گونه‌های آسپرژیلوس (*Aspergillus*) یا *کاندیدا اوریس* در مناطقی که عفونت‌هایشان بروز بیشتری داشته است، مشاهده نشده است. بروز مقاومت دارویی به تنهایی و خودبه‌خود در افزایش قدرت بیماری‌زایی و حدت یک ارگانیسم نقشی ندارد چون موضوع حدت و بیماری‌زایی یک میکروب با مقاومت دارویی در آن دو موضوع متفاوت هستند. موضوع اخیر با مطالعات مختلفی از جمله بررسی موتاسیون‌های منجر به ایجاد مقاومت نسبت به داروهای ضدقارچی در سایر کانیدیاها بررسی شده است.^{۱۵،۱۶} به‌عنوان نمونه بروز آسپرژیلوزهای مهاجم توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس (*Aspergillus fumigatus*) خیلی پیشتر از شناسایی مقاومت‌های اکتسابی در این قارچ و در مواجهه با آزول‌های مصرفی در کشاورزی مطرح بوده است. بر این اساس در مورد *کاندیدا اوریس* نیز منطقی است که فرض کنیم این قارچ به ذات یک پاتوژن انسانی بوده است که به‌تدریج نسبت به داروها نیز مقاوم شده است، تا اینکه فرض کنیم که بر اثر مقاومت دارویی اکتسابی از محیط، قارچ بیان شده به یک پاتوژن انسانی تبدیل شده است.^۷ این موضوع که *کاندیدا اوریس*

گونه‌های غیربیماری‌زای موجود در محیط به انواع پاتوژن، فرضیه امکان بروز و ظهور عفونت‌های قارچی جدید در شرایط حاضر و حاصل از تغییرات اقلیمی در برخی مطالعات بیان شده است.^۹ *کاندیدا اوریس* از گونه‌های مخمری آسکومایستی و از وابستگان به کمپلکس *کاندیدا همولونی (Candida haemulonii)* محسوب می‌شود. گونه‌های متعلق به کمپلکس همولونی شامل گونه‌های بیماری‌زای انسانی و جانوری مختلفی است که میزان‌های متفاوتی از مقاومت‌های دارویی را نشان داده‌اند.^{۱۶} این ارتباط فیلوژنتیک با کمپلکس بیان شده می‌تواند توضیح‌دهنده حساسیت اندک *کاندیدا اوریس* نسبت به داروهای ضدقارچی باشد. در این مطالعه و به منظور بررسی فرضیه فوق ارتباط فیلوژنتیک گونه‌های *کاندیدا اوریس* با سایر گونه‌های وابسته به آنکه نسبت به دمای بدن پستانداران تحمل ندارند، بررسی شده است. بررسی و شناسایی مسیرهایی که گونه‌های قارچی با دمای محیطی و دمای بدن انسان انطباق می‌یابند و همچنین تاثیر انسان در بروز شرایط مساعد کننده این انطباق موجب درک بهتر وضعیت موجود و ارایه راهکارهای مناسب خواهد بود.

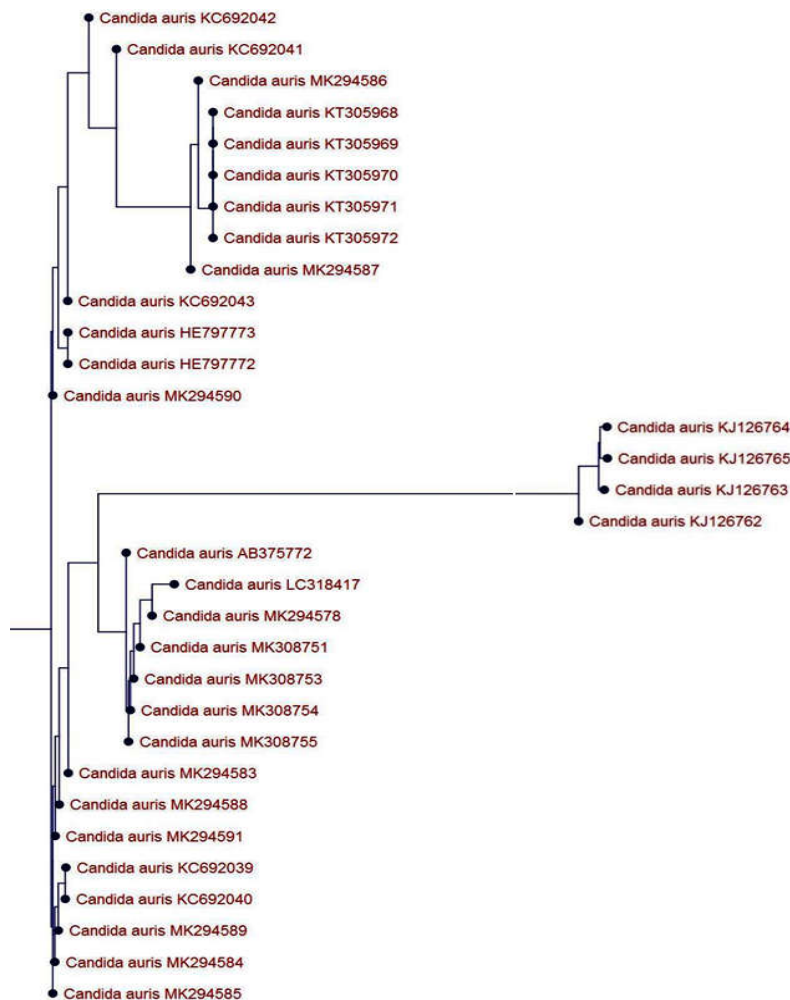
روش بررسی

مطالعه علوم پایه حاضر از خرداد تا آذر ۱۳۹۸ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز و با انتخاب تعدادی از توالی‌های ناحیه ژنی فاصله‌گذار در نسخه‌برداری گونه‌های *کاندیدا اوریس* و گونه‌های محیطی مشابه و بررسی ارتباط فیلوژنتیک آنها با ترسیم درخت فیلوژنتیک (Phylogenetic tree) انجام گردید. محدوده دماهایی که گونه‌های *کاندیدا اوریس* و گونه‌های نزدیک و مرتبط با آن قادر به رشد هستند از سایت مجموعه‌های نگهداری آنها (CBS) استخراج گردید. برای این منظور تعداد ۳۲ گونه *کاندیدا اوریس* متعلق به پنج دودمان شناخته شده این ارگانسیم و تعداد ۱۰۶ گونه متعلق به جنس‌های مختلف مخمری دیگر که ارتباط فیلوژنتیکی با *کاندیدا اوریس* دارند، استخراج و بررسی گردید. در صورتی که میزان تحمل حرارتی گونه‌های نزدیک به *کاندیدا اوریس* یکسان بود یکی از گونه‌ها به عنوان نماینده آن‌گونه انتخاب شد. این اطلاعات در جدول ۱ خلاصه شده است. توالی‌های ناحیه فاصله‌گذار در نسخه‌برداری Internal transcribed spacer (ITS) گونه‌های مخمری فوق از بانک

محافظت‌کننده بدن پستانداران و موجودات پیرامونشان از بین برود.^{۱۳} احتمال اینکه فرایندهای انتخاب طبیعی موجب ظهور گونه‌هایی از قارچ‌ها یا سایر عوامل عفونی که قادر به رشد و نمو در شرایط دمایی گرمتر باشند، نگرانی‌های زیادی را سبب شده است. زیرا در این صورت آنها قادر خواهند بود با سهولت بیشتری از سدهای دفاعی و به‌ویژه سیستم دفاع ذاتی مبتنی بر دمای بالای بدن پستانداران بگریزند. قدرت سازگاری با دماهای بالاتر در قارچ‌های پاتوژن حشرات (Entomopathogenic fungi) با مطالعات و آزمایشات مختلفی تایید شده است.^{۱۳} این موضوع از شروع سازگار شدن قارچ‌های پاتوژن جانوری نسبت به دمای بالاتر بدن پستانداران نیز حکایت می‌کند. پیدایش تحمل حرارتی در قارچ‌هایی که در طی دوره‌های زمانی مختلف گردآوری و در مجموعه‌های آرشیوی نگهداری شده بودند، یک روند افزایش یابنده را نشان داده است. این موضوع را باید به‌عنوان یک زنگ خطر و هشدار تلقی کرد. با بررسی برخی گونه‌های بازیدیومیستی (Basidiomycetes) نگهداری شده در این مجموعه‌ها مشاهده شده است که این شاخه از قارچ‌ها در طی گذر زمان قدرت رشد و تکثیر در دماهای بالاتر از شرایط معمول را کسب کرده‌اند. این پدیده در قارچ‌های آرشیو شده‌ای که در اواخر قرن بیستم گردآوری و آرشیو شده بودند مشهودتر است. بررسی قارچ‌های موجود در اکوسیستم‌های شهری و روستایی نیز حکایت از بروز تحمل حرارتی بیشتری در گونه‌های شهری نسبت به انواع مشابه روستایی دارد.^۹ همچنین احتمال وجود یک همبستگی بین اکتساب تحمل حرارتی با عرض‌های جغرافیایی در بین کل قارچ‌ها شامل آسکومایست‌ها (Ascomycetes) (نظیر *کاندیدا*، اسپریلیوس، هیستوپلازما (*Histoplasma*)) و بازیدیومیست‌ها (کریپتوکوکوس (*Cryptococcus*)) در برخی مطالعات بررسی شده است. عدم مشاهده یک همبستگی معنادار بین دو مولفه بیان شده در آسکومایست‌ها نشان می‌دهد که این شاخه از قارچ‌ها قادر به تحمل و رشد در دماهای محیطی بیشتر و در امتداد تمام عرض‌های جغرافیایی هستند. در خصوص بازیدیومیست‌ها مشاهده یک ضریب همبستگی متوسط نشان‌دهنده تطابق این شاخه از قارچ‌ها با افزایش دما در عرض‌های جغرافیایی بالاتر و ناشی از افزایش گرمای جهانی است.^{۱۵} با توجه به ظرفیت گونه‌های قارچی برای تطابق با شرایط دمایی بالاتر و همینطور قابلیت تبدیل شدن

به‌عنوان نماینده آن دودمان انتخاب گردید. در مورد گونه‌های دیگر نیز پس از بررسی همسانی درون گونه‌ای، یکی از آنها به‌عنوان نماینده آنها انتخاب گردید. همسانی و هم‌ترازی نواحی ITS نماینده‌های هر پنج دودمان *کاندیدا اوریس* و سایر گونه‌ها بررسی شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار (QIAGEN CLC Genomics, Hilden, Germany) ارتباط ژنتیکی گونه‌های بررسی شده در قالب یک درخت و شجره‌نامه رسم گردید (شکل ۱).

ژن (GenBank) استخراج شد. ابتدا همسانی (Homology) و هم‌ترازی (Alignment) توالی‌های *کاندیدا اوریس* هر دودمان با نرم‌افزارهای (BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)، (National Center for Biotechnology Information) U.S.، (National Library of Medicine, USA) و (Geneious biologics، (National Library of Medicine, USA) Biomatters, Inc., San Diego, USA) بررسی شد. در صورت داشتن شباهتی (Identity) بیشتر از ۹۹٪ با سایر اعضای دودمان یکی از آنها



شکل ۱: درخت فیلوژنیک پنج دودمان *کاندیدا اوریس* و تعدادی از گونه‌های هر دودمان. گونه‌های آفریقایی به‌طور چشمگیری فاصله ژنتیکی بیشتری از سایر گونه‌های جدا شده نشان داده‌اند.

یافته‌ها

شده است. همچنین ارتباط فیلوژنتیک هر یک از نمایندگان دودمان‌های پنج‌گانه *کاندیدا اوریس* و گونه‌هایی که قرابت ژنتیکی نزدیکی با آن دارند مشاهده می‌گردد. همانگونه که قابل انتظار بود علیرغم وجود شباهت و نزدیکی بیشتر درون هر دودمان بین دودمانهای مختلف تفاوت‌های بیشتری دیده شد. به طوری که گونه‌های متعلق به دودمان *کاندیدا اوریس*‌های آفریقا فاصله بسیار زیادتری نسبت به سایر دودمان‌ها نشان می‌دهند. اطلاعات جدول ۱ به وضوح نشان می‌دهد که *کاندیدا اوریس* نسبت به بسیاری از گونه‌هایی که قرابت ژنتیکی نزدیکی با آن دارند، قادر به رشد در دماهای بالاتر است، با این حال جدول بیان شده نمی‌تواند ثابت کند این خصیصه یک صفت جدید اکتسابی است.

بررسی اطلاعات ثبت شده در خصوص گونه‌های *کاندیدا اوریس* و گونه‌هایی که قرابت ژنتیکی نزدیکی با آن دارند نشان داد که آنها در محدوده‌های دمایی بین ۲۵ تا ۴۲ °C قادر به رشد بوده‌اند. جدول ۱ این محدوده‌های دمایی را براساس یافته‌های اقتباس شده از مجموعه‌های نگهداری و آرشیوی آنها خلاصه کرده است. ارتباط فیلوژنتیک دودمان‌های پنج‌گانه *کاندیدا اوریس* و تعدادی گونه‌های درون هر دودمان در درخت فیلوگرام شماره ۱ نشان داده شده است. با مشاهده این درخت میزان قرابت گونه‌های متعلق به یک دودمان و همچنین بین دودمان‌های مختلف *کاندیدا اوریس* مقایسه

Species	25°	30°	35°	37°	40°	42°	Species	25°	30°	35°	37°	40°	42°
Clade I (south Asian)							Clade IV (South American)						
<i>Candida auris</i> KC692039	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> KT305968	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> KC692040	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> KT305969	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> KC692041	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> KT305970	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> KC692042	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> KT305971	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> KC692043	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> KT305972	■	■	■	■	■	■
Clade II (East Asian)							Clade V (N/A)						
<i>Candida auris</i> AB375772	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> HE797772	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> LC318417	■	■	■	■	■	■	<i>Candida auris</i> HE797773	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294578	■	■	■	■	■	■	Other yeasts						
<i>Candida auris</i> MK308751	■	■	■	■	■	■	<i>Candida asparagi</i> AY450921	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK308753	■	■	■	■	■	■	<i>Candida catenulata</i> GQ376083	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK308754	■	■	■	■	■	■	<i>Candida duobushaemulonii</i> EF568103	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK308755	■	■	■	■	■	■	<i>Candida famata</i> EU569039	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294583	■	■	■	■	■	■	<i>Candida guilliermondii</i> AF022719	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294584	■	■	■	■	■	■	<i>Candida haemulonii</i> EU568919	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294585	■	■	■	■	■	■	<i>Candida heveicola</i> FUJ284101	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294586	■	■	■	■	■	■	<i>Candida intermedia</i> EF568011	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294587	■	■	■	■	■	■	<i>Clavispora lusitanae</i> AF172262	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294588	■	■	■	■	■	■	<i>Candida parapsilosis</i> EF568030	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294589	■	■	■	■	■	■	<i>Candida pseudohaemulonii</i> EU881970	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294590	■	■	■	■	■	■	<i>Candida ruelliae</i> KP131809	■	■	■	■	■	■
<i>Candida auris</i> MK294591	■	■	■	■	■	■	<i>Candida sake</i> KX444660	■	■	■	■	■	■
Clade III (African)							<i>Candida tropicalis</i> AF268095	■	■	■	■	■	
<i>Candida auris</i> KJ126762	■	■	■	■	■	■	<i>Candida vulturna</i> MH236061	■	■	■	■	■	
<i>Candida auris</i> KJ126763	■	■	■	■	■	■	<i>Rhodotorula glutinis</i> AF387776	■	■	■	■	■	
<i>Candida auris</i> KJ126764	■	■	■	■	■	■	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> AH010212	■	■	■	■	■	
<i>Candida auris</i> KJ126765	■	■	■	■	■	■							

جدول ۱: مقایسه محدوده دماهایی که گونه‌های *کاندیدا اوریس* و گونه‌های نزدیک و مرتبط با آن قادر به رشد هستند. محدوده‌های دمایی مشخص شده با رنگ تیره نشان‌دهنده محدوده‌های دمایی هستند که قارچ در آن قادر به رشد است

بحث

از عفونت‌های آن مربوط به عفونت گوش خارجی است.^{۳-۱} محلی که به‌طور معمول نسبت به دمای بدن انسان دمای بسیار کمتری دارد. احتمالا پیش از اینکه این قارچ تبدیل به یک پاتوژن شود زیستگاه اولیه آن برای دوره کوتاه و گذرای سطوح بدن انسان بوده است. این مخمر سطوح و جایگاه‌های سردتر بدن نظیر پوست را نسبت به سطوح و مناطق گرمتر مثل روده‌ها را جهت کلونیزه شدن ترجیح می‌دهد. موضوع فوق مسیرهای منتهی به اکتساب تحمل حرارتی و تطبیق این قارچ با میزبان را تا حدودی توضیح می‌دهد. فرضیه مشتق شدن *کاندیدا اوریس* بیماری‌زا از گونه‌های غیربیماری‌زا بر اثر گرمایش جهانی حاصل مشاهدات و دانسته‌های بیان شده است. این واقعیت‌ها که *کاندیدا اوریس* قادر به رشد به‌صورت بی‌هوازی نیست و تمایل ذاتی‌اش به کلونیزه شدن در سطوح سردتر پوست به جای روده‌ها بوده است، تاییدکننده فرض فوق است. توانایی غیرقابل انکار *کاندیدا اوریس* در تطابق با شرایط خاص یعنی در ابتدا تطبیق با محیط و بعد تطبیق در یک میزبان واسطه، احتمالا پیش نیازهای لازم برای اعمال اثر تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بوده است. این تطابق در نهایت موجب تبدیل شدن قارچ مذکور به یک پاتوژن انسانی بوده است.^۹

برای اثبات یا رد این فرضیه که *کاندیدا اوریس* سد حرارتی بدن پستانداران را طی سازگار شدن با شرایط اقلیمی شکسته است، انجام آزمون‌های تجربی مختلف دیگری نیز لازم است. اگر تحمل حرارتی *کاندیدا اوریس* یک صفت جدید اکتسابی باشد، شناسایی دقیق محدوده‌های دمایی که در آنها *کاندیدا اوریس* قدرت تکثیر دارد، نشان خواهد داد که این قارچ نسبت به سایر گونه‌های کاندیدایی که ارتباط طولانی‌تری با انسان داشته‌اند از تحمل حرارتی بیشتری برخوردار شده است و موضوع جالب توجه این است که اولین گونه‌های *کاندیدا اوریس* جدا شده نسبت به گونه‌هایی که به‌تازگی از بیماران جدا شده‌اند تحمل حرارتی متفاوتی نشان داده‌اند. بررسی و نتیجه‌گیری در خصوص حساسیت نسبت به تغییرات دمایی نیز مستلزم انجام آزمون‌های بیشتری است که قادر به اندازه‌گیری کوچکترین تغییرات باشند. زیرا روش‌های مرسوم و معمول میکروبی‌شناسی نمی‌توانند همه ابعاد این تغییرات را اندازه‌گیری کرده و نشان دهند. همچنین با جستجو در مخازن محیطی و زیست بوم‌های مختلف ممکن است، گونه‌هایی از *کاندیدا اوریس* که هنوز به

احتمالا *کاندیدا اوریس* تا پیش از اینکه از عفونت‌های انسانی جداسازی شود به‌عنوان ساپروفیتی گیاهی در برخی زیست‌بوم‌ها نظیر تالاب‌ها و مرداب‌ها وجود داشته است. ظهور دودمان‌های مقاوم به حرارت آن نیز احتمالا پس از تغییرات گرمایشی زمین و سایر نوسانات آب و هوایی موثر بر تالاب‌ها بوده است. به‌طوری‌که پس از این تغییرات قارچ مذکور نسبت به حرارت و شوری آب تحمل بیشتری پیدا کرده است.^۹ شاهد این موضوع جداسازی موارد اولیه گونه فوق از مناطق و اقلیم‌هایی است که به‌طور غالب شرایط گرم و مرطوب و دارای تالاب‌های فراوانی هستند. کاندیدا آلبیکنس افزون‌بر حضور در فلور طبیعی بدن برخی پستانداران نظیر انسان از ساکنین تالاب‌ها نیز محسوب می‌شود. اگرچه شواهد ژنتیکی مربوط به خصوصیات بیماری‌زایی *کاندیدا آلبیکنس (Candida albicans)* در ژنوم *کاندیدا اوریس* شناسایی نشده است، با این وجود محتمل است که در یک محیط زیست مشترک خصوصیات بیماری‌زایی کاندیدا آلبیکنس به گونه‌های اولیه و غیربیماری‌زای *کاندیدا اوریس* منتقل شده باشد. این انتقال احتمالا توسط پلاسمیدهای واجد DNA و بر اثر فشار تغییرات اقلیمی صورت پذیرفته است.^{۱۷} از طرف دیگر هم‌راستا با تغییرات اقلیمی و گرمایشی زمین، اشعه فرابنفش ممکن است در ایجاد جهش‌ها و موتاسیون‌هایی که سبب افزایش قدرت تطابق گونه‌های *کاندیدا اوریس* با میزبان هستند، شده باشد. این جهش‌ها ممکن است توسط فرآیندهایی مرتبط با حضور یا عدم حضور ملانین در ارگانسیم شکل گرفته باشد. تبدیل شدن *کاندیدا اوریس* از یک قارچ ساپروفیت محیطی به یک قارچ پاتوژن قابل انتقال به انسان احتمالا از یک میزبان واسط شروع شده است. احتمالا قارچ مذکور ابتدا قدرت رشد در دمای ۴۰ تا ۴۲ °C بدن پرندگان یک منطقه‌ی جغرافیایی خاص را پیدا کرده است. این الگو پیش‌تر در مورد نقش پرندگان آبی و یا دریایی به‌عنوان مخازن انتقالی برای سایر گونه‌های مخمری مقاوم به دارو نظیر *کاندیدا گلابراتا (Candida glabrata)* مشاهده شده است. از این‌رو تکرار این نقش توسط پرندگان برای انتقال *کاندیدا اوریس* به انسان نیز بسیار محتمل است.^{۱۸}

نکته جالب توجه دیگری در مورد *کاندیدا اوریس* وجود دارد، نه تنها اولین مورد عفونت شناخته شده آن، بلکه گزارشات متعدد دیگر

به فشار و استرس مقاوم خواهد کرد.^{۲۰} موضوع اخیر لزوم بررسی ارتباط بین سازوکارهای تطابق محیطی و قدرت بیماری‌زایی را در میکروارگانیسم‌هایی نظیر *کاندیدا/اوریس* مطرح می‌کند.

اگرچه تغییرات آب و هوایی و گرمایش زمین در پیدایش *کاندیدا/اوریس* ممکن است نقش مهمی داشته باشند، با این وجود این متغیرها کل موضوع را توضیح نمی‌دهند. پاسخ به این سوال که چگونه گرمایش جهانی موجب پیدایش خودبه‌خودی چندین دودمان از گونه‌های *کاندیدا/اوریس* در مناطق جغرافیایی کاملاً دور از یکدیگر که فاصله تکاملی چندین هزار ساله‌ای دارند را سبب شده است، بسیار دشوار است. مگر اینکه یک متغیر اپیدمیولوژیک دیگر که نقش تسهیل کننده‌ای در بیماری‌زایی قارچ در انسان را داشته است، شناخته شود.

با فرض اینکه *کاندیدا/اوریس* میزبان‌های دیگری در این زیست کره دارد، ممکن است تغییرات اقلیمی در این میزبان‌ها اثراتی گذاشته باشد که موجب تبدیل شدن قارچ مذکور به یک پاتوژن انسانی شده باشد. تقسیم‌بندی موارد گزارش شده اخیر به صورت خوشه‌بندی‌های اپیدمیولوژیکی در مناطق جغرافیایی خاص مثلاً شمال شرقی ایالات متحده یک تقسیم‌بندی قراردادی و پس از ظهور عفونت است. اگرچه در این نوع تقسیم‌بندی، عواملی مثل اقدامات کنترل عفونت و نظایر آن نیز دخیل بوده‌اند، با این حال شواهدی بر تاثیر تغییرات اقلیمی و بروز گونه‌های مقاوم به حرارت در یک ناحیه خاص جغرافیایی هستند.^۹

در تمام دودمان‌های شناخته شده *کاندیدا/اوریس* جایگاه‌های ژنی متفاوتی (نظیر لوکوس‌های *MTLa* و *MTLα*) برای تیپ‌های آمیزشی دیده شده است. وجود چنین تنوع‌های ژنتیکی در هنگام آمیزش و تکثیر سبب ایجاد گوناگونی و تنوع بیشتری در ارگانیسم خواهد شد. همچنین احتمال آمیزش تیپ‌های مختلف از مناطق جغرافیایی متفاوت بر اثر افزایش جابجایی جمعیت‌های انسانی یا مهاجرت پرندگان میزبان نیز بیشتر شده است. این موضوع نیز می‌تواند سبب ظهور گونه‌هایی با صفات جدید گردد.^{۲۱}

آیا *کاندیدا/اوریس* اولین نمونه از یک قارچ نوپدید بر اثر پدیده‌هایی چون تغییرات اقلیمی است و یا اینکه ورود آن به مجموعه قارچ‌های بیماری‌زای انسانی ماحصل یک مسیر جدید و دستکاری انسان در شرایط آب و هوایی است؟ پاسخ به این سوال می‌تواند

دماهای بالا سازگار نشده‌اند را بتوان شناسایی کرد. در صورت تحقق این فرض می‌توان تصادفی بودن کسب صفت تحمل حرارتی در گروه‌های موجود در دودمان *Clade* های خاص اینگونه را توضیح داد. همچنین افزایش تعداد نمونه‌گیری از منابع محیطی و یا میزبان‌های غیرانسانی می‌تواند به مشخص شدن میزان آلودگی و همچنین میزان تغییرات در الگوی حرارتی در این کانون‌ها مثل تالاب‌ها یا پرندگان کمک کند. با یافتن شواهد بیشتر در خصوص *کاندیدا/اوریس* و گونه‌های وابسته به آن در محیط‌های بیان شده می‌توان در خصوص سازوکارهایی که موجب گرایش ارگانیسم به انتقال از میزبان اولیه پرنده به میزبان انسانی شده است را توضیح داد. سازوکارهای مشابهی در خصوص انتقال ویروس‌های آنفلوانزا از طبیعت به انسان توضیح داده شده است. احتمال اینکه *کاندیدا/اوریس* از ابتدا یک عامل پاتوژن وابسته به سیستم‌های مراقبت بهداشتی و ماحصل مداخلات درمانی بوده باشد، بسیار اندک است. چون با بررسی‌های انجام شده در مجموعه‌های نگهداری قارچ‌ها، هیچ *کاندیدا/اوریس*ی در نمونه‌های پیش از سال ۱۹۹۶ یافت و جداسازی نشده است.^۳ بررسی نقش تراکم جمعیت‌های انسانی، مهاجرت‌ها، افزایش دمای شهرها، فقر بهداشتی، آلودگی محیط زیست و افزایش سفرهای بین‌المللی یا منطقه‌ای در پیدایش عفونت‌های *کاندیدا/اوریس* تنها با اتکا به اطلاعات موجود دشوار به نظر می‌رسد.^{۱۹} با این حال بررسی همبستگی هر یک از متغیرهای فوق با بروز عفونت‌های مخمری نوظهور می‌تواند موضوع تحقیقات جدید و چشمگیری باشند.

پیدایش *کاندیدا/اوریس* و مقاومت آن به دمای بالاتر از دمای بدن پستانداران سوالات جالب توجه دیگری نظیر پایداری و تحمل دمایی فرآیندهای آنزیمی در آن را مطرح می‌کند. به عبارت دیگر مقاوم شدن آنزیم‌های خاص نسبت به تغییرات دمایی را باید از سازوکارهای افزایش حدت و یا تطابق و سازگاری قارچ‌های بیماری‌زا با میزبان انسانی در نظر گرفت. به‌عنوان نمونه نقش مسیرهای تکاملی یک پروتئین کیناز فعال شده با استرس (SAPK) محافظت شده به نام Hogg1 در بیماری‌زای کریپتوکوکوس نئوفورمنس (*Cryptococcus neoformans*) به اثبات رسیده است. حفظ قدرت و عملکرد این آنزیم در شرایط دمایی بالاتر از میزان‌های معمول در *کاندیدا/اوریس* نیز دیده شده است و از این‌رو این قابلیت جدید، ارگانیسم را نسبت

می‌گیرند.^{۲۰} این شرایط به افزایش تولید مایکوتوکسین‌ها (Mycotoxins) نیز کمک می‌کند. افزایش بروز عفونت‌های حاصل از سایر قارچ‌ها نظیر کوکسیدیومیکوز (Coccidiosis)، هیستوپلاسموز (Histoplasmosis)، بلستومایکوز (Blastomycosis)، کریپتوکوکوز (Cryptococcosis) متعاقب این تغییرات اقلیمی گزارش شده است.^{۲۶،۲۷}

مهمترین هشدار بروز شبه اپیدمی‌های *کاندیدا اوریس* به انسان این است که محیط زیست، اکوسیستم‌ها و تعامل انسان با آنها نیاز به برخوردهای محتاطانه بیشتر و همچنین نظارت بیشتری دارند. با این نگاه باید در نظر داشت که گونه‌های قارچی متعدد غیربیماری‌زای دیگری با پتانسیل بیماری‌زا شدن برای انسان در محیط زیست وجود دارند. اثرات مستقیم و غیرمستقیم تغییرات اقلیمی بر روی مسیرهای تکاملی گونه‌های متنوع قارچی و همچنین بر جمعیت در حال افزایش تصاعدی جامعه بشری نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیشتری دارد. گسترش مناطق جغرافیایی آلوده به گونه‌های قارچی بیماری‌زایی که ذاتا قدرت تحمل حرارتی دارند و یا اکتساب صفات جدید بیماری‌زایی توسط گونه‌های قارچی غیربیماری‌زای مقاوم به حرارت، می‌تواند قرن ۲۱ میلادی را به دوره‌ای برای شیوع عفونت‌های قارچی جانوری یا گیاهی نوپدید تبدیل کند.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی پایداری و ماندگاری گونه *کاندیدا اوریس* روی سطوح محیطی مختلف و تحت شرایط فیزیکی متفاوت" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز در سال ۱۳۹۹ به کد ۲۲۳۰۰ می‌باشد و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز اجرا شده است.

موجب اعلام هشدار و بروز نگرانی‌های جدیدی در خصوص مواجهه جامعه انسانی با بیماری‌های قارچی جدید باشد. با توجه به اینکه اغلب موارد گزارش شده عفونت با *کاندیدا اوریس* در بیماران نقص ایمنی و یا دشوار درمان‌پذیر نظیر افراد بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه گزارش شده است، این جمعیت از بیماران را باید به‌عنوان میزبان‌های مستعد برای عفونت‌های قارچی جدید در نظر گرفت و مراقبت‌های بیشتری از آنان به‌عمل آورد.

تاثیر تغییرات اقلیمی محدود به بروز عفونت‌های قارچی جدیدی چون *کاندیدا اوریس* نیست، بلکه در روابط بین بسیاری دیگر از موجودات زنده و اقلیم‌هایشان و مهر از آن در ارتباط بین این موجودات زنده با یکدیگر تاثیرات مشهودی گذاشته است. این تغییرات موجب تغییر و جابجایی کانون‌های جغرافیایی و اندمیک برخی از ناقلین بندپا و بیماری‌های منتقله با آنها نیز شده است و به‌دنبال آن شاخص‌های اپیدمیولوژیک این عفونت‌ها را نیز دچار تغییر شده‌اند.^{۲۴-۲۶} عفونت‌های انگلی، ویروسی و یا باکتریایی نیز همچون عفونت‌های قارچی تحت تاثیر این گرمایش جهانی هستند.^{۲۲} با این‌حال اگر تنها بر موضوع بروز دیگر عفونت‌های قارچی نوپدید یا افزایش بروز عفونت‌های حاصل از قارچ‌هایی که پیشتر نیز بیماری‌زایی آنها به اثبات رسیده‌اند تمرکز کنیم، مشاهده می‌شود که تغییرات اقلیمی روی موارد اخیر هم تاثیراتی داشته است. گرمایش جهانی موجب افزایش گاز کربنیک هوا شده و این عامل خود می‌تواند موجب افزایش اسپورزایی بعضی از قارچ‌ها بشود.^{۲۰} از طرف دیگر افزایش دما و رطوبت نیز شرایط را برای رشد هرچه بیشتر قارچ‌ها در محیط‌های زندگی انسان مهیا می‌کنند و از این‌رو افراد به میزان بیشتری نسبت به گذشته در معرض اسپورهای قارچ‌ها قرار

References

- Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009;53(1):41-4.
- Abastabar M, Haghani I, Ahangarkani F, Rezaei MS, Taghizadeh Armaki M, Roodgari S, et al. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature. *Mycoses* 2019;62(2):101-5.
- Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* 2017;13(5):e1006290.
- Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017;64(2):134-40.
- Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLoS Biol* 2013;11(10):e1001692.
- Muñoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun* 2018;9(1):1-13.
- Chowdhary A, Sharma C, Hagen F, Meis JF. Exploring azole antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus* with special reference to resistance mechanisms. *Future Microbiol* 2014;9(5):697-711.

8. Lamoth F, Kontoyiannis DP. The *Candida auris* alert: facts and perspectives. *J Infect Dis* 2018;217(4):516-20.
9. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the emergence of *Candida auris*: climate change, azoles, swamps, and birds. *MBio* 2019;10(4):e01397-19.
10. Blehert DS, Hicks AC, Behr M, Meteyer CU, Berlowski-Zier BM, Buckles EL, et al. Bat white-nose syndrome: an emerging fungal pathogen? *Science* 2009;323(5911):227.
11. Casadevall A. Fungal diseases in the 21st century: the near and far horizons. *Pathog Immun* 2018;3(2):183.
12. Garcia-Solache MA, Casadevall A. Global warming will bring new fungal diseases for mammals. *MBio* 2010;1(1).
13. De Crecy E, Jaronski S, Lyons B, Lyons TJ, Keyhani NO. Directed evolution of a filamentous fungus for thermotolerance. *BMC Biotechnol* 2009;9(1):74.
14. Bojsen R, Regenber B, Folkesson A. Persistence and drug tolerance in pathogenic yeast. *Curr Genet* 2017;63(1):19-22.
15. Robert V, Cardinali G, Casadevall A. Distribution and impact of yeast thermal tolerance permissive for mammalian infection. *BMC Biol* 2015;13(1):18.
16. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastrucy-Izquierdo A, Theelen B, Groenewald M, Kostorzewa M, et al. Reclassification of the *Candida haemulonii* complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: three multiresistant human pathogenic yeasts. *J Clin Microbiol* 2012;50(11):3641-51.
17. Stone W, Jones B-L, Wilsenach J, Botha A. External ecological niche for *Candida albicans* within reducing, oxygen-limited zones of wetlands. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(7):2443-5.
18. Al-Yasiri MH, Normand A-C, L'Ollivier C, Lachaud L, Bourgeois N, Rebaudet S, et al. Opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata* circulates between humans and yellow-legged gulls. *Sci Rep* 2016;6:36157.
19. Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *Lancet Infect Dis* 2018;18(12):1377-84.
20. Day AM, McNiff MM, da Silva Dantas A, Gow NA, Quinn J. *Hog1* regulates stress tolerance and virulence in the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *MSphere* 2018;3(5).
21. Navarro-Muñoz JC, de Jong AW, van den Ende BG, Haas P-J, Then ER, Tap RM, et al. The high-quality complete genome sequence of the opportunistic fungal pathogen *Candida vulturna* CBS 14366 T. *Mycopathologia* 2019;184(6):731-4.
22. Gould E. Emerging viruses and the significance of climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(6):503.
23. Caminade C, McIntyre KM, Jones AE. Impact of recent and future climate change on vector-borne diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1436(1):157-73.
24. Dhama K, Chakraborty S, Verma AK, Tiwari R, Barathidasan R, Kumar A, et al. Fungal/mycotic diseases of poultry-diagnosis, treatment and control: a review. *Pak J Biol Sci* 2013;16(23):1626-40.
25. Coakley SM, Scherm H, Chakraborty S. Climate change and plant disease management. *Annu Rev Phytopathol* 1999;37(1):399-426.
26. Friedman DZ, Schwartz IS. Emerging fungal infections: New patients, new patterns, and new pathogens. *J Fungi* 2019;5(3):67.
27. Misseri G, Ippolito M, Cortegiani A. Global warming "heating up" the ICU through *Candida auris* infections: The climate changes theory. *Crit Care* 2019;23(1):1-2.

Climate changes and emerging fungal infections

Hossein Khodadadi Ph.D.*
 Mohammad Taghizadeh M.Sc.
 Firozeh Shabankareh M.Sc.
 Keyvan Pakshir Ph.D.

Department of Medical
 Parasitology and Mycology, School
 of Medicine, Shiraz University of
 Medical Sciences, Shiraz, Iran.

* Corresponding author: Department of
 Medical Parasitology and Mycology,
 School of Medicine, Shiraz University of
 Medical Sciences, Shiraz, Iran.
 Tel: +98-71-32304982
 E-mail: hosseinkhodadadi@gmail.com

Abstract

Received: 01 Jul. 2020 Revised: 08 Jul. 2020 Accepted: 14 Dec. 2020 Available online: 21 Dec. 2020

Background: *Candida auris* is a globally emerging yeast pathogen that has shown not only resistance to most anti-fungal drugs but also thermo-tolerance to temperatures higher than the mammalian's body temperature. Although it has been only a decade since the fungus was identified, its spread of infections has been rapid and quasi-epidemics have been reported. Co-occurrences of the fungus infections in all five continents are one of the strangest aspects of this fungus. All isolates, despite slight genetic differences, belong to a common genetic ancestor. However, different clades appear to have independent evolutionary paths. We have discussed the relationship between the acquired thermal tolerance of *C. auris* and the environmental temperature changes with the genetic affinities of the isolates.

Methods: This basic science survey was carried out at the Shiraz University of medical sciences from July to December 2019. Phylogenetic analysis was used to compare the temperature sensitivity of *C. auris* and the species with which it is genetically related. The sequences of Internal transcribed spacer (ITS) region and the growth temperature ranges for *C. auris* and yeasts belonging to the *Candida haemulonii* complex as well as other environmental yeasts isolated from different geographical areas of the world were randomly selected and evaluated. Their phylogenetic relationship was investigated with the mapping of the phylogenetic tree based on ITS sequences.

Results: Study of temperature ranges which the fungi are capable of growing clearly shows that all species of *C. auris* can tolerate temperatures higher than the mammalian body temperature. Genetic distances, as well as geographic distances between species of *C. auris* are visible during phylogenetic studies. These results illustrate the possibility that, despite these distances, the temperature tolerance attribute for each *C. auris* clade was independently and under a common external pressure such as global warming.

Conclusion: The results of this study have discussed the increased incidence of emerging fungal infections due to climate changes; however the role of other contributing factors in the spread of these infections needs further investigation.

Keywords: *Candida auris*, climate changes, fungal infections, global warming.