



## *Candida* Exerts Fluconazole-Resistant Effect via Regulating the Expression of CDR and ERG11 in Patients with Vaginitis

Xiuhong LIU<sup>1</sup>, Yunfang MENG<sup>2</sup>, Xiaojuan NIE<sup>2</sup>, Xiaoying LI<sup>3</sup>, Linyan TAN<sup>1</sup>, & Lamei CHEN<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, People's Hospital of Yuxi City, Yunnan Province, 653100, China.

<sup>2</sup> Department of Dermatology, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong Province, 250000, China.

<sup>3</sup> Department of Laboratory Medical, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong Province, 250000, China.

**SUMMARY.** Vulvovaginitis candidiasis (VVC) is a common fungal infection in women and is usually caused by *Candida albicans*. Fluconazole is widely used to treat VVC in clinics. However, drug resistance of *C. albicans* to antifungal azoles is widely developed, which has gradually caused public concerns. This study aimed to investigate the fluconazole resistance of *C. albicans* and its mechanism. Two hundred and sixty-three yeast isolates were collected from patients with VVC in China and determined their species distribution and susceptibility using the microdilution susceptibility test and Rosco disk diffusion method. Real-time PCR and western blot analyses were used to detect the relevant genes. *C. albicans* was considered the main yeast in patients with VVC, then *C. glabrata*, *C. tropicalis*, etc. Among 175 isolates of *C. albicans*, 13 isolates were found to have fluconazole resistance (7.43%). Besides, CDR1 was over-expressed in all fluconazole-resistant isolates, while the up-regulation of CDR2 was found in 9 isolates. Moreover, ERG11 was up-regulated in 5 isolates, while MDR1 was increased in 6 isolates, and FLU1 was highly expressed in 6 isolates. In addition, the protein expression of Cdr1 and Cdr2 was generally checked in a fluconazole-resistant isolate, while Cdr2 was not expressed in C3. The fluconazole resistance of vaginal isolates was a complicated problem involved in various mechanisms, which need further studies.

**RESUMEN.** La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección fúngica común en las mujeres, generalmente causada por *Candida albicans*. El fluconazol se usa ampliamente para tratar la CVV en las clínicas. Sin embargo, la resistencia a los fármacos de *C. albicans* a los azoles antifúngicos está ampliamente desarrollada, lo que ha causado preocupación en la opinión pública. Este estudio tuvo como objetivo investigar la resistencia al fluconazol de *C. albicans* y su mecanismo. Se recolectaron doscientos sesenta y tres cepas de levadura de pacientes con CVV en China y se determinó la distribución de especies y la susceptibilidad mediante la prueba de susceptibilidad por microdilución y el método de difusión en disco de Rosco. Se utilizaron análisis de PCR en tiempo real y western blot para detectar los genes relevantes. *C. albicans* se consideró la principal levadura en pacientes con CVV, luego *C. glabrata*, *C. tropicalis*, etc. Entre 175 aislamientos de *C. albicans*, se encontró que 13 aislamientos tenían resistencia al fluconazol (7,43%). Además, CDR1 se sobreexpresó en todos los aislamientos resistentes al fluconazol, mientras que la regulación positiva de CDR2 se encontró en 9 aislamientos. Además, ERG11 se reguló positivamente en 5 aislamientos, mientras que MDR1 aumentó en 6 aislamientos y FLU1 se expresó altamente en 6 aislamientos. Además, la expresión proteica de Cdr1 y Cdr2 se comprobó generalmente en un aislado resistente al fluconazol, mientras que Cdr2 no se expresó en C3. La resistencia al fluconazol de los aislamientos vaginales fue un problema complicado involucrado en varios mecanismos, que necesitan más estudios.

**KEY WORDS:** *Candida albicans*. CDR, drug resistance, ERG11, FLU1, fluconazole.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: chenyaoyao\_12@sina.com