



PARACOCCIDIOIDOMICOSE

ESTRATÉGIA PARA ESTUDOS IMUNOLÓGICOS

Adriana Januário
adriaj@hotmail.com

Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues
Pietro

Departamento de Parasitologia Microbiologia e
Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto-USP

Evandro Luiz Linhari Rodrigues

Departamento de Engenharia Elétrica da Escola de
Engenharia de São Carlos-USP

Célio Lopes Silva

Departamento de Parasitologia Microbiologia e
Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto - USP

DIMORFISMO

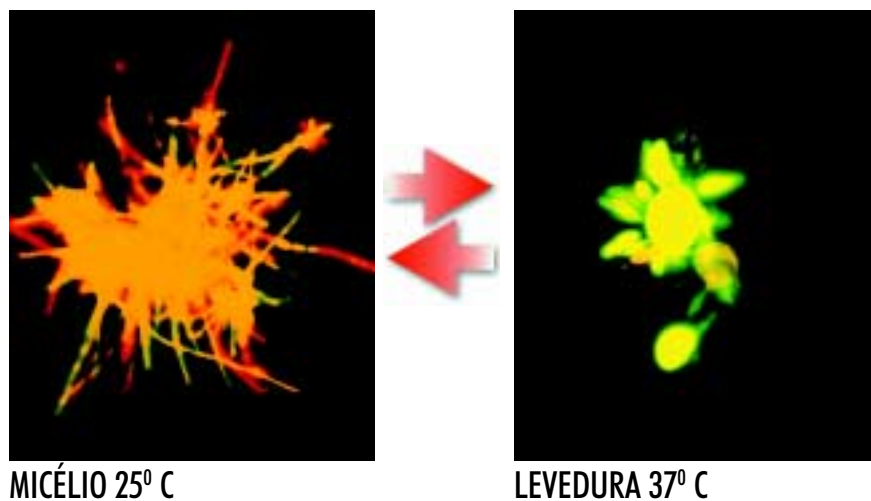


Figura 1 - Dimorfismo do *Paracoccidioides brasiliensis*

Nas últimas duas décadas, tem-se constatado um crescimento expressivo do número de casos de infecções causadas por fungos, que está associado ao aumento de pacientes imunossuprimidos, em consequência direta da expansão do uso de drogas imunossupressoras em pacientes transplantados, com doenças autoimunes, com câncer, e de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além desses fatores, o uso de antibióticos por longos períodos e o surgimento de linhagens fúngicas multidrogas resistentes também contribuem para intensificar essa situação, que representa um problema de saúde pública emergente.

Latina. Estima-se que nessa área endêmica exista, aproximadamente, dez milhões de pessoas infectadas e que cerca de 2% dessa população pode apresentar predisposição para desenvolver a doença. A distribuição da paracoccidioidomicose na América Latina é heterogênea e os países que se destacam por apresentar o maior número de casos relatados são o Brasil, a Colômbia e a Venezuela (Figura 2). No Brasil, os estados do Sul, Sudeste e da região Centro-Oeste apresentam maior incidência.

O habitat natural do *P. brasiliensis* ainda permanece um enigma; no entanto, acredita-se que esse fungo sobreviva satisfatoriamente em solos úmidos, locais ricos em matéria orgânica e com mínimas alterações de temperatura, onde o fungo poderia crescer sob forma micelial produzindo conídios. Essa hipótese tem sido baseada em alguns relatos sobre o isolamento desse fungo em solos.

As evidências indicam que a infecção é adquirida predominantemente por meio da inalação de conídios, que atingem o pulmão e se transformam em leveduras, que é a forma patogênica do fungo. As leveduras induzem uma reação inflamatória inicial, que, dependendo do estado de imunocompetência do hospedeiro, poderá progredir, levando à manifestação dos sinais clínicos da paracoccidioidomicose, ou regredir com a destruição dos fungos.

Essa doença é mais freqüente em indivíduos do sexo masculino e a maioria dos pacientes exercem atividades agrícolas. Os baixos índices dessa doença na população feminina são atribuídos ao efeito inibitório do hormônio 17- β -estradiol na transformação micélio-levedura, que é um fator chave no processo de invasão do hospedeiro.

As manifestações clínicas da paracoccidioidomicose são classificadas em duas formas polares principais (Figura 3). A forma polar positiva é caracterizada pela presença de lesões generalizadas, pelo elevado título de anticorpos específicos aos antígenos de *P. brasiliensis*, imunidade celular enfraquecida e presença de reação inflamatória granulomatosa não organizada, contendo muitos fungos viáveis. Na forma polar negativa, as lesões são locali-

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica profunda causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que apresenta forma micelial à temperatura de 25°C e forma de levedura a 37°C (Figura 1). Esse processo de transformação é reversível e dependente da regulação enzimática da síntese de glucanas que causam modificações na parede celular do fungo.

A ocorrência da paracoccidioidomicose é geograficamente restrita à América



Figura 2 - Distribuição geográfica da paracoccidioidomicose

zadas, o título de anticorpos específicos ao *P. brasiliensis* é baixo ou ausente, a imunidade celular é preservada e as lesões granu-

Forma Polar Positiva	Forma Polar Negativa
✓ Progressão lenta	✓ Progressão rápida
✓ Imunidade humoral +/-	✓ Imunidade humoral + + + +
✓ Imunidade celular + +	✓ Imunidade celular - - - -
✓ Granulomas compactos	✓ Granulomas não organizados
✓ Baixo número de fungos	✓ Elevado número de fungos

Figura 3 - Formas polares da paracoccidioidomicose

lomatosas são compactas e com baixo número de fungos.

No intuito de estudar os mecanismos que desencadeiam os desequilíbrios imunológicos na paracoccidioidomicose, introduzimos, pela primeira vez para o estudo dessa doença, uma metodologia para investigar a expressão de citocinas, que são mediadores biológicos responsáveis pela intercomunicação e regulação das células do sistema imune, através da expressão de RNAm.

O RNA total de amostras teciduais de baço, fígado, linfonodos inguinais e pulmão de camundongos BALB/c infectados com *P. brasiliensis* foi purificado em diferentes períodos de infecção, transferido

para membrana de náilon e, posteriormente, hibridizado com sonda genética de cDNA de interleucina-2 (IL-2), como está demonstrado na figura 4 (A e B). A quantificação da expressão do RNAm para IL-2 foi realizada por meio de densitometria. (Figura 4 C).

Assim, foi constatado um aumento na expressão de RNAm para IL-2 nos órgãos estudados de camundongos infectados com *P. brasiliensis*, na primeira semana de infecção, em relação aos camundongos controles (não infectados). Em contrapartida, na décima semana de infecção, os camundongos infectados apresentaram uma redução acentuada nos níveis de RNAm para IL-2 em comparação com os camundongos controles.

Possivelmente a redução de RNAm para IL-2 observada na décima semana de infecção pode estar associada aos mecanismos que contribuem para o enfraquecimento da imunidade celular na paracoccidioidomicose, uma vez que a IL-2 constitui o principal fator de crescimento de linfócitos T, além de exercer funções que amplificam as atividades imunes efetoras dos linfócitos B, monócitos, macrófagos e células NK (natural killer).

O interessante é que na primeira semana de infecção, não foi observada a presença de fungos viáveis nos linfonodos inguinais e no pulmão. Poucas leveduras foram encontradas no baço e no fígado. Contudo, na décima semana de infecção, observou-se um aumento no número de leveduras viáveis em todos os órgãos estudados, o que reforça a hipótese de que a diminuição de RNAm para IL-2 na décima semana de infecção poderia estar envolvida nos mecanismos que promovem a deficiência na imunidade celular e permite, assim, a multiplicação e a disseminação do fungo.

A aplicação dessa metodologia na investigação da expressão de citocinas contribuirá para o avanço nos estudos imunoregulatorios na paracoccidioidomicose.

REFERÊNCIAS:

SAN-BLAS, G. - Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. J. Med. Vet. Mycol., 31: 99-113, 1993.

FRANCO, M.; LACAZ, C.L.S.; RESTREPO A. M. and DEL NEGRO, G. - In Paracoccidioidomycosis (Eds). Boca Raton, CRC Press, 1994.

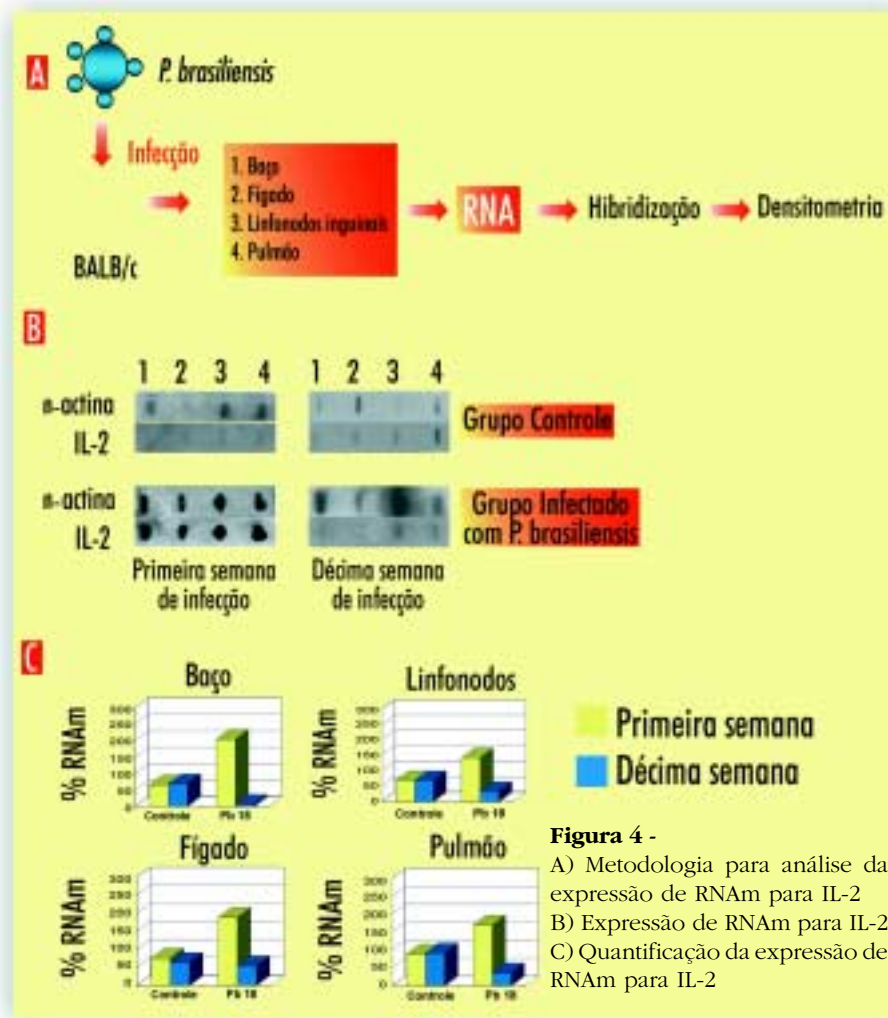


Figura 4 -

A) Metodologia para análise da expressão de RNAm para IL-2
 B) Expressão de RNAm para IL-2
 C) Quantificação da expressão de RNAm para IL-2