

## Artigo de revisão sobre os aspectos fisiopatológicos, celulares e outros do fungo

### *Paracoccidioides brasiliensis*.

Ferreira, A.G.; Romano, L.H.; Rodrigues, A. G.

#### Resumo

Fungos filamentosos e leveduriformes são microrganismo de extrema importância para a saúde humana. O fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, dimórfico, é um tipo de patógeno responsável pela paracoccidioidomicose (PCM) no homem. Essa doença se caracteriza como a micose sistêmica humana mais prevalente na América Latina, desenvolvendo doença granulomatosa crônica, podendo evoluir para doença tegumentar e visceral, sobretudo, para moradores rurais. O presente trabalho de revisão teve como objetivo relatar características da doença e em especial sobre seu patógeno causador.

**Palavras-chave:** Fungos, aspectos fisiopatológicos, identificação.

#### Introdução

Fungos são microrganismos ubíquos de grande e variada importância em diversas áreas de interesse humano. O fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, dimórfico, é um tipo de patógeno responsável pela paracoccidioidomicose (PCM) no homem. Essa doença se caracteriza como a micose sistêmica humana mais prevalente na América Latina, desenvolvendo doença granulomatosa crônica, podendo evoluir para doença tegumentar e visceral, sobretudo, para moradores rurais. Esse microrganismo se hospeda no organismo pela inalação de esporos ou partículas, posteriormente, este transforma em levedura patogênica que atinge o alvéolo pulmonar e epitélio. Os países com maiores evidências dessa espécie são Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela, sendo no Brasil a taxa de mortalidade de até 148 mortes por ano (PARENTE et al., 2011). Marques-da-Silva *et al.* (2012) evidenciaram outro gênero de *Paracoccidioides*, o *Paracoccidioides lutzii*, como causador da PCM, defendendo que a incidência da doença causada por esse gênero seja subestimada no Brasil.

A PCM pode apresentar-se na forma aguda, algumas semanas ou meses após a infecção, afetando principalmente crianças e jovens, caracterizada pela presença de lesões mais disseminadas. A forma crônica da doença é mais comum entre homens adultos que apresentam lesões geralmente envolvendo a mucosa oral, as vias aéreas e os pulmões. Esta forma da doença manifesta meses a anos após a infecção por *P. brasiliensis* e tem sido associada a fatores de risco específicos. Essa micose tem

um grande impacto médico e social nas áreas de maior endemicidade, não só por causa do número considerável de casos, mas também por causa da cronicidade da doença, a longa duração do tratamento e as sequelas frequentes que causam incapacidade de trabalhar e má qualidade de vida (MARTINEZ, 2015).

Este trabalho de revisão se baseia nas características dos fungos causadores e da doença PCM, incluindo a visão clínica e abordando também possíveis peculiaridades moleculares e técnicas para sua identificação.

### Revisão Bibliográfica

A identificação de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biopsia de órgãos supostamente acometidos é considerado o padrão ouro para diagnóstico da PCM (BOCCA *et al*, 2013).

Cataño e Morales (2015) relataram um caso de PCM cutânea em paciente portador do HIV e chamam a atenção para a possibilidade da infecção por HIV ser um fator de imunossupressão que facilitaria a cronificação da PCM.

Quando se encontra no hospedeiro, o *P. brasiliensis* pode desencadear vários tipos de manifestações clínicas, desde assintomáticos a formas graves, muito semelhantes a outras micoses sistêmicas. As respostas imunes do organismo mais desencadeadas são a Th1 e Th2 e seu tratamento pode ser por drogas como Anfotericina B, derivados de sulfa e azoles, no entanto esses medicamentos possuem alta toxicidade causando mal ao próprio hospedeiro (ASSIS-MARQUES *et al.*, 2015).

Quimioterapias antifúngicas e terapias de manutenção estendida são outros métodos empregados no controle da doença. Segundo os experimentos de Assis-Marques *et al.* (2015), o uso de *S. cerevisiae* mortos pelo calor ou a ovalbumina como antígeno e injetados em camundongos pode protegê-los da coccidioidomicose por gerar respostas CD8+ e CD4+ e servir como imunização contra outras infecções fúngicas.

Fora do hospedeiro, o microrganismo pode ter sua forma multicelular, não ser virulento e ser sapróbio no solo. Porém quando infectam o organismo ocorre a mudança em sua morfologia (para unicelular) por fatores de temperatura e nutricionais. Muitos estudos são voltados para a parede celular do microrganismo, uma vez que são responsáveis pela manutenção celular, forma, estabilidade e servir de alvos para drogas antifúngicas.

A parede celular também é crucial para que os sinais extracelulares sejam recebidos e integrados para os processos intracelulares. A ocorrência de mais de uma FKS pode ser importante na regulação gênica do patógeno *P. brasiliensis*, uma possível sequência dessa família FKS pode codificar para o maior constituinte da membrana, o 1,3 glucano sintase e, conseqüentemente, genes (*ags1+* ou *mok1*) essenciais na viabilidade celular e germinação (SAN-BLAS; NIÑO-VEGA; ITURRIAGA, 2002).

O 1,3 glucano, além de estar presente na parede externa da espécie na fase de levedura, também é um polissacarídeo neutro do micélio vegetativo de diversos fungos patogênicos e pode se comportar como um fator de virulência para o organismo. Outras proteínas estudadas nos fungos, sobretudo, no *P. brasiliensis*, são as de choque térmico (HSP) como a Hsp70, pois são produzidas em grande escala quando o microrganismo se encontra em estresse ambiental ou elevadas temperaturas e protege as células do patógeno contra estes efeitos prejudiciais (SAN-BLAS; NIÑO-VEGA; ITURRIAGA, 2002).

Em virtude da presença dessas proteínas de choque térmico, o *P. brasiliensis* é usado como modelo de estudo moleculares e bioquímicos que levam a transição morfológica de fungos. Essa transição ativada, geralmente, pela temperatura, atua no glucano da parede celular, na síntese de quitina e outros processos metabólico como a atividade da ornitina descarboxilase e a própria Hsp.

O microrganismo possui a capacidade de capturar os nutrientes, como o ferro do hospedeiro, que fundamentais para seu crescimento, porém quando há a escassez de substrato, o fungo cria um mecanismo de defesa de forma a superar esse ambiente e isso pode contribuir no seu fator de virulência.

Nessas condições, é observado um aumento na via glicolítica de regulação da proteína e o decréscimo do ciclo do ácido tricarboxílico, glioxilato, metilcitrato e da cadeia transportadoras de elétrons para priorizar as vias independentes de ferro sendo a remodelação do microrganismo visada em seu metabolismo (PARENTE et al., 2011). Muitos estudos observam esses tipos de mecanismos que o fungo pode desencadear para ambientes com ou sem o substrato férrico.

Há determinados genes que codificam proteínas responsáveis para a captação de ferro no grupo heme pelos mecanismos de absorção ferro-assistida e assimilação de ferro redutora. Algumas pesquisas mostram que o *P. brasiliensis* possui enzimas ortólogas ao *A. fumigatus* e *S. cerevisiae* como as responsáveis pela biossíntese de sideróforos: *sidA*, *sidF* e *Sit1p*.

O genoma do *P. brasiliensis* possui, também, ortólogos para *hapx* e *sreA*, porém ainda é incerto a respeito do seu mecanismo genético e proteico de privação de ferro. Acredita-se que quando há um ambiente com baixa nutrição de ferro, o fungo pode promover a remodelação metabólica de processos dependentes do ferro como respiração oxidativa, biossíntese de aminoácidos (nestes podem haver expressão de proteínas de choque térmico) e ácidos graxos (PARENTE et al., 2011).

## Conclusão

Conforme relatado neste trabalho de revisão, evidencia-se que decifrar a biologia de transição dimórfica do *P. brasiliensis* é um papel crucial para descobrir como eliminar esse tipo de patógeno e, até mesmo, outros microrganismos com os mesmos princípios de ação. O uso de análises moleculares (sequenciamento, PCR, etc.) e bioquímicas permite entender melhor a respeito dos genes que estão envolvidos na transição dimórfica, na construção da parede celular, na genética dele, em seu cromossomo polimórfico, nos mecanismos de defesa para sobreviver em ambientes escasso de nutrientes e onde as drogas antifúngicas podem ser altamente seletivas e atuantes.

## Referências Bibliográficas

- ASSIS-MARQUES, M. A. et al. *Saccharomyces cerevisiae* expressing Gp43 protects mice against *Paracoccidioides brasiliensis* infection. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–14, 2015.
- BOCCA, Anamelia Lorenzetti et al. *Paracoccidioidomycosis*: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. **Future Microbiology**, [s.l.], v. 8, n. 9, p.1177-1191, set. 2013.
- CATAÑO, Juan Carlos; MORALES, Milena. Cutaneous *Paracoccidioidomycosis*. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [s.l.], v. 93, n. 3, p.433-434, 2 set. 2015.
- MARQUES-DA-SILVA, Silvia Helena et al. Occurrence of *Paracoccidioides lutzii* in the Amazon Region: Description of Two Cases. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [s.l.], v. 87, n. 4, p.710-714, 3 out. 2012.
- MARTINEZ, Roberto. EPIDEMIOLOGY OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 57, n. 19, p.11-20, set. 2015.
- PARENTE, A. F. A. et al. Proteomic analysis reveals that iron availability alters the metabolic status of the pathogenic fungus *paracoccidioides brasiliensis*. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, 2011.
- SAN-BLAS, G.; NIÑO-VEGA, G.; ITURRIAGA, T. *Paracoccidioides brasiliensis* and *paracoccidioidomycosis*: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. **Medical mycology**, v. 40, n. 3, p. 225–42, 2002.