



FATORES DE VIRULÊNCIA DE FUNGOS PATOGÊNICOS HUMANO

MARTA KLIVIA PEREIRA RODRIGUES

RESUMO

Fatores de virulência de fungos, são cruciais para sua sobrevivência nos hospedeiros, com o aumento de doenças causadas por fungos, cada vez mais as infecções provocadas por eles vêm sendo reconhecidas como ameaças a saúde pública. Para se adaptar às mudanças ao ambiente circundante, fungos produzem uma série de fatores de virulência para sobreviver às respostas imunes do hospedeiro durante a infecção. Com isso, o objetivo deste trabalho foi contribuir com o conhecimento sobre fatores de virulência de fungos patogênicos, através de uma revisão de literatura, em trabalhos publicados nos últimos 03 anos, relatando suas características para o sucesso de infecção no hospedeiro enfatizando a importância da vigilância de infecções fúngicas para saúde pública. A elaboração desta revisão bibliográfica foi baseada na literatura disponível no Google Acadêmico e States National Library of Medicine (Pubmed) utilizando como descritores infecções fúngicas; Infecções fungos em humanos em português e inglês respectivamente. Os fatores de virulência microbianos como termotolerância, plasticidade metabólica, variação fenotípica, componentes da parede celular e cápsula, produção de enzimas entre outras contribuem para os processos de adaptações microbianas, alterando significativamente a estrutura, seus componentes e informações genéticas essenciais para sua sobrevivência. Essas características pertinentes aos microrganismos contribuem para o desenvolvimento de cepas fúngicas resistentes e com alto grau de patogenia. Portanto, dado a importância e incidência cada vez mais de infecções fúngicas em humanos, a compreensão dos leques de estratégias utilizados por estes microrganismos para permanecer e expressar seu fenótipo patogênico, auxiliam para serem potencialmente alvos no controle de doenças fúngicas.

Palavras-chave: Patógenos; infecções; micologia; fungo.

1 INTRODUÇÃO

Fatores de virulência de fungos, são cruciais para sua sobrevivência nos hospedeiros, com o aumento de doenças causadas por fungos, cada vez mais as infecções provocadas por eles vêm sendo reconhecidas como ameaças a saúde pública. Alguns fatores de virulência são bem determinados, como componentes específicos da parede celular, responsáveis pela adesão aos tecidos dos hospedeiros, produção de fosfolipases, proteases e elastases, capazes de causar dano tecidual e romper as defesas do hospedeiro. Além disso, a capacidade de fazer transição em várias vias metabólicas são fundamentais para a sua sobrevivência intracelular. Dentre os fungos patogênicos e oportunistas humanos, destaca-se os gêneros *Aspergillus*, responsável pela aspergilose, a infecção ocorre principalmente por via aérea e geralmente afeta os pulmões, porém pode ter dispersão pela água (Poester, et al. 2015). *Pneumocystis* é responsável por causar pneumonia em indivíduos imunossuprimidos e especialmente com imunodeficiência humana (HIV) (Sethi, S. 2013). *Cryptococcus* lideram os casos de mortalidade em doenças

fúngicos, se agravam em indivíduos imunocomprometidos como o HIV, por exemplo. Os esporos fúngicos alcançam os alvéolos pulmonares e passam a barreira hematoencefálica (Silva, 2023). Em *Candida*, a *Candida albicans* é o principal representante destes que pode causar infecções disseminadas em pacientes em condição de imunossupressão (Rivera, 2014, Shoham e Marr, 2012). Milhões de pessoas no mundo sofrem com doenças causadas por diferentes tipos de fungos, e mais de dois milhões morrem por ano, especialmente nos países mais pobres (Rocha et al. 2021). Segundo Brown et al. (2012), devido a isso, doenças causadas por fungos vem sendo cada vez mais reconhecidas como ameaças pertinentes a saúde pública e sua incidência tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas (Rivera, 2014). Para se adaptar às mudanças ao ambiente circundante, fungos produzem uma série de fatores de virulência para sobreviver às respostas imunes do hospedeiro durante a infecção (Da Silva et al. 2021; Cui, Guoyan, 2022). Com isso, o objetivo deste trabalho foi contribuir com o conhecimento sobre fatores de virulência de fungos patogênicos, através de uma revisão de literatura, relatando suas características para o sucesso de infecção no hospedeiro enfatizando a importância da vigilância de infecções fúngicas para saúde pública.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Com o intuito de contribuir com o conhecimento sobre fatores de virulência de fungos patogênicos, este trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura, em trabalhos publicados nos últimos 03 anos relatando características para o sucesso de infecção no hospedeiro, enfatizando a importância da vigilância de infecções fúngicas para saúde pública. A elaboração desta revisão bibliográfica foi baseada na literatura disponível no Google Acadêmico e States National Library of Medicine (Pubmed) utilizando como descritores infecções fúngicas; Infecções fungos em humanos em português e inglês respectivamente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fatores de virulência microbianos como termotolerância, plasticidade metabólica, variação fenotípica, componentes da parede celular e cápsula, produção de enzimas entre outras contribuem para os processos de adaptações microbianas, alterando significativamente a estrutura, componentes e informações genéticas essenciais para sua sobrevivência (Silva et al. 2021). Essas características pertinentes aos microrganismos contribuem para o desenvolvimento de cepas fúngicas resistentes e com alto grau de patogenicidade (Silva et al. 2021).

Termotolerância: a capacidade de sobreviver e replicar-se a 37 °C parece ser uma propriedade comum dos fungos patogênicos. A resistência às mudanças de temperatura também está relacionada à síntese de proteínas de choque térmico e desempenha na transição da fase micélio para levedura em fungos dimórfico (Kaufmann, She, 1990). O dimorfismo é considerado uma característica fúngica e é um fator importante para os fungos dimórficos, que depende da alteração de temperatura e/ou nutrientes favorecendo a instalação do fungo e auxiliando o fungo a resistir às agressões do hospedeiro (Villar et al. 1889).

Plasticidade metabólica: neste processo, os patógenos buscam assimilar diferentes fontes nutricionais que não seja as fontes preferenciais de energia, ou para outras estratégias metabólicas (Miramón; Lorenz, 2017). A aquisição de Nutrientes PCK1: Codifica uma fosfoenolpiruvato carboxiquinase, relacionada com a primeira etapa da gliconeogênese, essencial para o crescimento intracelular e virulência (Underhill, 2005).

Variação fenotípica: em patógenos microbianos, a alternância fenotípica pode promover evasão do sistema imune para determinados tecidos (Almeida 2019). O *Histoplasma capsulatum* como um fungo dimórfico, a mudança de micélio para levedura resulta em uma mudança da morfologia na parede celular, na presença de estruturas

antigênicas e expressão de fatores de virulência (Klein, Tebbets, 2007; Shen; Rappleye, 2017). A mudança de temperatura já é suficiente para a transição morfológica, ademais, já foi relatado na literatura que a presença da enzima híbrida histidina quinase 1 (DRK-Dimorphism regulating kinase) age como um regulador global de dimorfismo exercendo um papel importante na integridade da parede celular e na expressão de genes relacionados a virulência em *Histoplasma capsulatum* e outros fungos dimórficos (Nemecek; Wuthrich; Klein. 2006). **Componentes da parede celular e cápsula:** Tanto a parede celular quanto as cápsulas sintetizadas pelos fungos são estruturas que protegem os microrganismos dos ataques do hospedeiro e são considerados os principais alvos de estudos de virulência (Cherniack, R e Sundstrom, J. B 1994; Hogan, Lh; Klein, BS e Levitz, S. M 1996).

Produção de Enzimas: as enzimas extracelulares possuem papel importante dentre os fatores de virulência dos fungos. Os fungos secretam várias enzimas hidrolíticas como proteínases, lipases e fosfolipases em meios de cultura. Essas enzimas, que desempenham um papel fundamental no metabolismo fúngico, podem estar envolvidas na patogênese da infecção, causando danos às células do hospedeiro e fornecendo nutrientes em um ambiente restrito (Ogawa, H. et al. 1992; Rhodes, J.C, 1988). Proteínases extracelulares podem desempenhar um papel na adesão e sobrevivência do patógeno em superfícies mucosas Borg, M. e Ruchel, R, (1988), invasão de tecidos hospedeiros (Odds, F.C. 1985). Assim, a produção de proteínases por certos fungos patogênicos tem sido reconhecida como um fator de virulência potencialmente importante (Kwon-Chung, K.J et al. 1985; Sartafi, J et al. 1995). Desta forma, a compreensão destes mecanismos é fundamental para definir como os patógenos microbianos interagem com o hospedeiro (Frazer, Hernday, Bennett, 2019).

4 CONCLUSÃO

Portanto, dado a importância e incidência cada vez mais de infecções fúngicas em humanos, a compreensão dos leques de estratégias utilizados por estes microrganismos para permanecer e expressar seu fenótipo patogênico, auxiliam para serem potencialmente alvos no controle de doenças.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA F de, LACAZ CS. Cogumelo do gênero *Histoplasma* isolado de lesões de cromomomicose. Associação de fungos nas lesões. *Folia Clinica et Biologica*. 1939; 9: p. 65-69.

Borg, M. & Ruchel, r. Expressão de proteínase ácida extracelular por *Candida sp* proteolítica durante infecção experimental de mucosa oral. **Infectar. Immun**, 1988. **53** : 626-631.

BROWN, Gordon D., et al. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 2012, 4.165: 165rv13-165rv13.

CUI, Guoyan, et al. PmiR senses 2-methylisocitrate levels to regulate bacterial virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science Advances*, 2022, 8.49: eadd4220.

CHERNIAK, R., & SUNDSTROM, J. B. Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Infection and immunity*, 1994. 62(5), 1507-1512.

Da Silva, F. H., da Silva, S. M., de Assunção, M. A. S., & dos Anjos, F. B. R. Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes. São José dos Pinhais: Latin American. 2021. 262 p. ISBN: 978-65-992783-3-4 DOI: 10.47174/lap2020.ed.0000058.

Frazer, C., Hernday, A. D., & Bennett, R. J. Monitoring phenotypic switching in *Candida albicans* and the use of next-gen fluorescence reporters. *Current protocols in microbiology*, 2019. 53(1), e76.

Hogan, L. H., Klein, B. S., & Levitz, S. M. Virulence factors of medically important fungi. *Clinical microbiology reviews*, 1996. 9(4), 469-488.

Kaufmann, She. Proteínas de choque térmico e a resposta imune. **imunol.** 1990). **11**: 129-136.
Klein, B. S;Tebets, B. Dimorphism and virulence in fungi. **Curr Opin Microbiol**, 2007. v. 10, n. 4, p. 314-9.

Kwon-Chung, K. J., Lehman, D. O. N. N. A., Good, C. A. R. O. L., & Magee, P. T. Genetic evidence for role of extracellular proteinase in virulence of *Candida albicans*. *Infection and Immunity*, 1985. 49(3), 571-575.

Miramón, P; Lorenz, M. C. A feast for *Candida*: Metabolic plasticity confers an edge for virulence. **PLoS Pathogens**, fev. 2017. v. 13, n. 2, p. e1006144.

NEMECEK JC , WÜTHRICH M , KLEIN BS . Controle global de dimorfismo e virulência em fungos . *Ciência*. 2006 ;312: 583 – 588.

Odds, F. C. *Candida albicans* proteinase as a virulence factor in the pathogenesis of *Candida* infections. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*, 1985. 260(4), 539-542.

Ogawa, H.; Nozawa, y.; Roja Navanich, v. et al. Enzimas fúngicas na patogênese da infecção fúngica. **J. med. veterinario. Mycol.**, 1992. **30**: 189-196.

POESTER, Vanice Rodrigues, et al. Isolamento e identificação de fungos do gênero *Aspergillus* spp. de água utilizada na reabilitação de pinguins-demagalhões. *Ciência Animal Brasileira*, 2015, 16:567-573.

RIVERA, A. Protective immune responses to fungal infections. *Parasite Immunology*, 2014, 36.9: 453-462.

RHODES, JC. Fatores de virulência em patógenos fúngicos. **Microbiol. Sei.**, 1988, **5**: 252-254

SARFATI, Jacqueline, et al. Recombinant antigens as diagnostic markers for aspergillosis. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2006, 55.4: 279-291.

SILVA, Aline Gonçalves da. Mecanismos de evasão do sistema imune em infecções por *Cryptococcus neoformans*: um breve levantamento da literatura. 2023. 38 f. Monografia (Especialização em Análises Clínicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2023.

SHEN, Q.; RAPPLEYE, C. A. Differentiation of the fungus *Histoplasma capsulatum* into a pathogen of phagocytes. **Curr Opin Microbiol**, 2017, 40: 1-7.

SHOHAM, Shmuel; MARR, Kieren A. Invasive fungal infections in solid organ transplant

Revista Multidisciplinar em Saúde ISSN: 2675-8008 V. 4, Nº 1, 2023 DOI: 10.51161/iii-conamic/16161 recipients. Future microbiology, 2012, 7.5: 639-655.

Underhill DM, Rosnagle E, Lowell CA, et al. A dectina-1 ativa a tirosina quinase Syk em um subconjunto dinâmico de macrófagos para a produção reativa de oxigênio. Sangue. 2005 ;106: 2543 – 2550.

Villar, L.A.; Salazar, M.E.; Restrepo, A. *Morphological study of a variant of <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> that exists in the yeast form at room temperature. Medical Mycology, 1988; 26(5), 269–276. doi:10.1080/02681218880000381*