

Aspectos imunológicos da paracoccidioidomicose

Immunological aspects of paracoccidioidomycosis

*Franciele Ayumi Semêncio Chiyoda-Rodini¹, Bianca Dorana de Oliveira Souza¹,
Janneth Josefina Escobar Arcos², Adriane Lenhard-Vidal³, Mario Augusto Ono¹,
Emerson José Venâncio¹, Eiko Nakagawa Itano¹*

¹Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR, Brasil.

²Departamento de Microbiologia, Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR, Brasil.

³Centro Universitário de Campo Real, Guarapuava, PR, Brasil.

Dados para correspondência:

Franciele Ayumi Semêncio Chiyoda-Rodini ou Eiko Nakagawa Itano

Laboratório de Imunologia Aplicada - Depto. Ciências Patológicas - Centro de Ciências Biológicas -
Universidade Estadual de Londrina - Campus Universitário - 86051-970, Londrina, PR, Brasil;

Fone: 55 43 3371-4469

FAX: 55 43 3371-4207

E-mail: franchiyoda@hotmail.com ou itano@uel.br

Resumo

Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica granulomatosa, provocada pelos fungos termodimórficos do gênero *Paracoccidioides* spp. *P. brasiliensis* é considerado um complexo de quatro linhagens filogenéticas distintas (S1, PS2, PS3 e PS4) e a espécie *P. lutzii*, denominada anteriormente como 'Pb01-like', é considerada monofilética. A infecção possivelmente ocorre pela inalação de propágulos infectantes aéreos que passam por conversão para a fase leveduriforme nos pulmões e linfonodos, induzindo uma resposta no hospedeiro caracterizada pela formação de granulomas, que podem permanecer dormentes ou progredir para a doença, disseminando para outros órgãos e tecidos, como baço, fígado, pele e mucosas. O controle da PCM depende da eficiência da resposta imune celular, o saldo entre os padrões de resposta imune Th1 e Th2 determinará a resposta imune predominante e, conseqüentemente, resistência ou suscetibilidade em desenvolver a doença. O tipo de resposta imune Th2/Th9 é característico da PCM aguda; esta forma clínica é mais severa, pois há depressão acentuada da imunidade mediada por células. Os pacientes com PCM crônica exibem um perfil Th1/Th17, com formação de granulomas. Trata-se de um mecanismo importante para conter os fungos, evitando a sua disseminação. As citocinas IFN- γ , TNF- α e as associadas ao perfil Th17 (IL-6 e IL-23) são críticas para a formação/manutenção de granulomas na PCM. A resposta imune adaptativa desenvolvida na PCM pode ser modulada/moldada pela resposta imune inata, via reconhecimento pelos receptores *Toll-like* de estruturas fúngicas conservadas, receptores similares à lectina de tipo C como a dectina-1, receptores de manose e receptores de complemento, entre outros. O fungo *P. brasiliensis* também pode ser detectado pelo sensor citosólico, inflamassomo NLRP3, que além de amplificar a inflamação local/sistêmica, pode induzir resposta imune mediada por Th1 e Th17, promovendo uma defesa antifúngica mais eficaz na PCM.

Palavras-chave: Granuloma, *Paracoccidioides* spp, Th1, Th2, Th17

Abstract

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic granulomatous mycosis, caused by thermomorphic fungi of the genus *Paracoccidioides* spp. *P. brasiliensis* is considered a complex of four distinct phylogenetic strains (S1, PS2, PS3 and PS4) and the species *P. lutzii*, previously known as 'Pb01-like', is considered monophyletic. The infection possibly occurs by

inhaling airborne infectious propagules that undergo conversion to the yeast phase in the lungs and lymph nodes, inducing a response in the host characterized by the formation of granulomas, which can remain dormant or progress to the disease, spreading to the spleen, liver, skin and mucous membranes. The control of PCM depends on the efficiency of the cellular immune response, the balance between the Th1 and Th2 immune response patterns will determine the predominant immune response and, consequently, resistance or susceptibility to develop the disease. The type of Th2/Th9 immune response is characteristic of acute PCM; this clinical form is more severe, as there is marked depression of cell-mediated immunity. Patients with chronic PCM exhibit a Th1/Th17 profile, with induction of granuloma formation. It is an important mechanism to contain fungi, preventing their spread. The cytokines IFN- γ , TNF- α and those associated with Th17 (IL-6 and IL-23) are critical for the formation/maintenance of granulomas in PCM. The adaptive immune response developed in PCM can be modulated/shaped by the innate immune response, via recognition of conserved fungal structures by Toll-like receptors, C lectin-like receptors type such as dectin-1, receptors of mannose and complement receptors, among others. The fungus *P. brasiliensis* can also be detected by the cytosolic sensor, inflammasome NLRP3, which in addition to amplifying local/systemic inflammation, can induce immune responses mediated by Th1 and Th17, promoting a more effective antifungal defense in PCM.

Key words: Granuloma, *Paracoccidioides* spp, Th1, Th2, Th17

Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica granulomatosa, provocada pelos fungos termodimórficos do gênero *Paracoccidioides* spp., descrita pela primeira vez por Adolpho Lutz, que isolou o fungo e descreveu a clínica da doença em 1908. Lutz denominou a doença como hifoblastomicose pseudococcidiana para diferenciá-la da coccidioidomicose, causada por *Coccidioides* spp., bem como da blastomicose, causada por *Blastomyces dermatitidis* ⁽¹⁾. Splendore classificou o organismo fúngico como uma levedura do gênero *Zymonema* ⁽²⁾. Almeida, em 1930, num estudo comparativo de granuloma coccidioidico, diferenciou um novo gênero, denominado *Paracoccidioides* ⁽³⁾.

O gênero *Paracoccidioides* pertence ao Filo Ascomycota, Classe Euromycetes, Ordem Onygenales e Família Ajellomycetaceae (Onygenaceae) ⁽⁴⁾. Atualmente destacam-se as espécies *P. brasiliensis* ⁽⁵⁾ e *P. lutzii* ^(6,7). *P. brasiliensis* é considerado um complexo de quatro linhagens filogenéticas distintas (S1, PS2, PS3 e PS4) e *P. lutzii*, denominado anteriormente como 'Pb01-like' ⁽⁶⁻¹⁰⁾. Recentemente, Turissini et al. (2017) propuseram uma nova ordem taxonômica para o complexo *Paracoccidioides*: *P. americana* para PS2, *P. restrepiensis* para PS3 e *P. venezuelensis* para PS4. A espécie críptica S1, é representada por isolados como Pb18 e B-339, e é encontrada no Brasil, Paraguai, Argentina, Venezuela e Peru, sendo isolada de pacientes humanos, de tatus (*Dasybus novemcinctus*), pinguins e do solo de regiões endêmicas ⁽¹¹⁾. Este fungo também foi isolado e identificado por biologia molecular, de tatus da espécie *Cabassous centralis* na Colômbia ⁽¹²⁾. A espécie PS2 distribuídas no Brasil e Venezuela, apresenta menor potencial virulento, porém, é capaz de provocar a PCM em humanos e em modelos animais. A espécie PS3 foi isolada de humanos e de tatus, encontrados na Colômbia ⁽⁸⁾. A espécie PS4 foi recentemente identificada em isolados clínicos na Venezuela ⁽⁹⁾. A espécie *P. lutzii* é considerada monofilética, e é encontrada com maior frequência nas regiões centro-oeste, sudeste e norte do Brasil e no Equador ^(6,7,13).

Paracoccidioides spp. pertencem a um gênero de fungos patogênicos termodimórficos que exibem duas formas: hifa e levedura. Em temperatura ambiente, apresentam-se na forma micelial ou filamentosa, com crescimento lento, após 20 a 30 dias de incubação entre 20 a 26°C. Nesta faixa de temperatura, esses fungos produzem

colônias brancas, pequenas e irregulares, cobertas por um curto micélio aéreo, composta por hifas finas e septadas, sendo esta, a provável forma encontrada no ambiente ⁽⁵⁾. Entre 35 a 37 °C ou em cultura, o fungo apresenta-se na forma de levedura ⁽¹⁴⁾. Macroscopicamente, as colônias apresentam aspecto rugoso e cerebriforme, visíveis a partir de 10 a 15 dias de cultivo. Microscopicamente, os blastoconídios são caracterizados por células globosas de tamanho variável, apresentando parede celular dupla e refringente, múltiplos brotamentos-exoesporulações, cercadas por células filhas, assemelhando-se a uma roda de leme. A temperatura é um fator importante no dimorfismo do *Paracoccidioides* spp., quando a proporção de α -1,3-glucana é maior do que a β -glucana, estes fungos encontram-se na forma de levedura ^(15,16). Assim, a α -1,3-glucana, presente na levedura pode atuar como uma proteção contra mecanismos de defesa do hospedeiro ^(17,18).

No hospedeiro, o fungo passa a produzir mais α -glucana do que a β -glucana, porém, os estrógenos em mamíferos inibem essa transição ⁽¹⁹⁾. Assim, a PCM é mais frequente em homens do que em mulheres (proporção homem/mulher de 22:1) ⁽²⁰⁾, constatação que pode ser atribuída à proteção conferida pelo hormônio feminino 17- β -estradiol. No curso da infecção em camundongos machos e fêmeas, após infecção com conídios de *P. brasiliensis*, os machos apresentaram infecção de forma progressiva, enquanto as fêmeas controlaram a infecção. Esses resultados confirmaram que 17- β -estradiol confere proteção durante a primeira infecção em mulheres ⁽²¹⁾.

Estudos filogenéticos sugerem que *P. brasiliensis*, *P. lutzii* e outros fungos dimórficos Ascomycota, como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*, evoluíram adaptando-se a dois nichos ecológicos distintos: o primeiro representado por condições saprofíticas naturais no solo, e o segundo representado pelos tecidos vivos dos hospedeiros animais ⁽²²⁾. O habitat natural de *Paracoccidioides* provavelmente é o solo das diversas áreas úmidas tropicais e subtropicais das regiões endêmicas da América Latina ⁽⁵⁾. *P. brasiliensis* e *P. lutzii* foram detectados por biologia molecular em amostras de solo de tocas e nos ambientes habitados por tatus ⁽²³⁾.

As avaliações de infecção de diferentes espécies de animais por *P. brasiliensis* foram realizadas principalmente utilizando testes sorológicos e a maioria desses estudos foi realizada no sul e sudeste do Brasil. As taxas de positividade observadas foram de 78% em cães de Botucatu (São Paulo, Brasil), 74% em cães de São Paulo (São Paulo, Brasil) ⁽²⁴⁾ e 90%, 49% e 15% em cães das áreas rurais, suburbanas e urbanas de Londrina (Paraná, Brasil), respectivamente ⁽²⁵⁾. No entanto, a infecção de animais por *P. lutzii* foi observada no Estado do Rio Grande do Sul e um total de 481 amostras de soro (200 de cavalo, 196 de cães domésticos e 85 de mamíferos selvagens) foram analisadas por ELISA para detectar anticorpos anti-*P. lutzii*, das quais, 54 foram positivas para *P. brasiliensis*. Um total 10,5% dos cavalos, 28,8% dos cães e 9,5% dos mamíferos selvagens foram positivos apenas para *P. lutzii*. A detecção de anticorpos anti-*P. lutzii* em animais do Estado de Rio Grande do Sul sugere que esta espécie também pode ser encontrada no sul do Brasil, apesar de ser descrito principalmente no centro-oeste e sudeste do país ⁽²⁶⁾.

O complexo de *P. brasiliensis* e *P. lutzii* produzem propágulos infecciosos provavelmente em condições ambientais específicas, como abaixo da superfície do solo, em tocas e habitats protegidos ⁽⁴⁾. Os indivíduos estão expostos ao risco de inalação desses propágulos infectantes dispersos no solo. Existem evidências indiretas de que *P. brasiliensis* cresce preferencialmente entre 2-20 centímetros abaixo da superfície do solo, com maior liberação de esporos após longos períodos de precipitação e aumento da umidade ⁽²⁷⁾. Estudos experimentais sugeriram que a capacidade de produzir

propágulos infecciosos difere entre grupos genéticos de *Paracoccidioides*, que, por sua vez, podem determinar a incidência de infecção. Por exemplo, os genótipos S1 e PS2 ocorrem no sudeste do Brasil a uma taxa de 9:1 (S1:PS2) e a produção de conídios foi maior em isolados S1 do que PS2 em condições laboratoriais de cultivo⁽⁷⁾.

Inquéritos epidemiológicos indicam que cerca de 70% dos moradores das áreas endêmicas já foram expostos ao agente etiológico dessa micose, todavia, apenas uma pequena porção desse número apresentou alguma manifestação clínica⁽²⁸⁾. A infecção possivelmente ocorre pela inalação de propágulos fúngicos aéreos que passam por conversão para fase leveduriforme nos pulmões e linfonodos, induzindo uma resposta no hospedeiro caracterizada pela formação de granulomas, que podem permanecer dormentes ou progredir para a doença, disseminando para baço, fígado, pele e mucosas^(5,29).

A capacidade de formação de biofilme é um importante fator de virulência dos microrganismos, incluindo fungos. O biofilme é uma comunidade estruturada complexa de microrganismos embebidos em uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares aderentes a uma superfície inerte ou viva. Essa matriz extracelular protege o patógeno de mecanismos de defesa do hospedeiro e de antifúngicos^(30,31). Recentemente, foi observada a formação de biofilme em *Paracoccidioides* spp., *in vitro*⁽³²⁾. Além disso, foi relatado que leveduras de *P. brasiliensis* são capazes de formar biofilmes em condições associadas à superexpressão de adesinas e enzimas⁽³³⁾, o que pode favorecer a infecção disseminada do fungo.

Paracoccidioides spp. podem ser reconhecidos por estruturas conservadas, conhecidas como padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) presentes na superfície da célula hospedeira. PRRs incluem várias moléculas, incluindo receptores *Toll-like* (TLR), receptores similares à lectina de tipo C (CRL) como a dectina-1, receptores de manose (MR) e receptores de complemento (CR), entre outros^(34,35). A dectina-1, o receptor que reconhece β -glucana, desempenha um papel importante na imunidade contra *P. brasiliensis*. A infecção dos macrófagos deficientes em dectina-1 por *P. brasiliensis*, resulta na baixa capacidade fungicida, baixa produção de óxido nítrico e síntese elevada de interleucina-10 (IL-10)⁽³⁶⁾. A ligação do fungo *P. brasiliensis* aos receptores TLR2, manose e dectina-1 em células polimorfonucleares humanas induz a produção de interleucina-12 (IL-12), IL-10, prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno B4 (LTB4), sendo que a cepa mais virulenta de *P. brasiliensis* induz um padrão de resposta anti-inflamatória⁽³⁷⁾.

Algumas proteínas de *Paracoccidioides* spp., conhecidas como adesinas, podem mediar o processo de invasão celular. A glicoproteína de 43 kDa (gp43), por exemplo, pode participar da degradação da citoqueratina, levando à perda das características filamentosas e facilitando a invasão do hospedeiro⁽³⁸⁾. *Paracoccidioides* spp. induzem apoptose quando invadem células epiteliais ou fagócitos, favorecendo a sua sobrevivência^(39,40). Além disso, verificou-se que a apoptose induzida está associada à expressão da caspase-2, 3 e 8 e estes fungos podem modular a apoptose das células epiteliais (A549) através da expressão de moléculas, como Bcl-2, Bak e caspase-3, apoiando a hipótese de que a apoptose pode ser induzida pelo fungo para promover sua sobrevivência e disseminação⁽⁴¹⁾.

Como observado em outras doenças causadas por patógenos intracelulares, o controle da PCM depende da eficiência da resposta imune celular⁽⁴²⁾. A internalização de muitos microrganismos patogênicos por células epiteliais pode estar associada à capacidade de induzir o processo de fagocitose em células “não profissionais”, fornecendo um mecanismo pelo qual as células fúngicas podem escapar dos fagócitos

profissionais, facilitando a sua disseminação⁽⁴³⁾. De acordo com Barros et al. (2016)⁽⁴⁴⁾, ao incubar leveduras de *P. brasiliensis* com células epiteliais, ocorre um aumento de integrinas $\alpha 3$ e $\alpha 5$ nestas células, o fungo então interage com esses receptores de membrana promovendo o agrupamento dessas integrinas. Este agrupamento leva à secreção de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) pelas células epiteliais, sugerindo que *P. brasiliensis* pode modular a resposta inflamatória do hospedeiro.

No processo de fagocitose, os neutrófilos liberam estruturas chamadas armadilhas extracelulares (NETs), que são compostos de DNA, histonas e material granular como a elastase. Foi demonstrado que embora *P. brasiliensis* seja capaz de induzir NETs, esse mecanismo é ineficiente contra o fungo⁽⁴⁵⁾. As células NK (*Natural Killer*) são capazes de matar *P. brasiliensis* diretamente ou reconhecer e matar células infectadas através de um mecanismo citotóxico; além de produzir citocinas pró-inflamatórias como interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que por sua vez, influenciam a resposta imune adquirida contra esse fungo⁽⁴⁶⁾.

A formação de granuloma é um mecanismo importante para conter os patógenos, evitando a sua disseminação. A inflamação granulomatosa na PCM é caracterizada pela presença de células gigantes multinucleadas (MGC) e células epitelioides e o granuloma pode ser classificado como solto ou denso, incluindo corpo estranho e células gigantes de Langhans⁽⁴⁷⁾. Tanto na PCM experimental como na PCM humana, em casos de doença menos grave pode-se observar granulomas densos com menor número de leveduras fúngicas enquanto que na doença mais grave, se observam granulomas soltos, associados a um maior número de leveduras⁽⁴⁸⁾. Os fungos podem se reproduzir em macrófagos e em células epiteliais, estimulando a resposta imune mediada por células⁽⁴⁷⁾. Esse estímulo é baseado na liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias como interleucina-1 beta (IL-1 β), IL-6, TNF- α , fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e IL-10⁽⁴⁹⁾. As citocinas IFN- γ e TNF- α estão associadas com a formação de granuloma, controle da disseminação do fungo e resistência ao fungo *P. brasiliensis*⁽⁵⁰⁾. Além disso, de acordo com Tristão et al., 2017⁽⁵¹⁾, as citocinas associadas a Th17 (IL-6 e interleucina-23 (IL-23) são cruciais para a formação de granulomas durante a PCM experimental.

O saldo entre os padrões de resposta imune Th1 e Th2 determinará a resposta imune predominante e, conseqüentemente, resistência ou suscetibilidade em desenvolver a doença⁽⁴²⁾. O tipo de resposta imune Th2/Th9 é característico da PCM aguda, pacientes com essa forma clínica da doença exibem altos níveis de interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-9 (IL-9) e testes cutâneos de paracoccidiodina não reativos. Esses dados refletem a depressão acentuada da imunidade mediada por células que ocorre na PCM aguda. Além disso, esses pacientes produzem grandes quantidades de IgA, IgE e IgG4, isótipos de anticorpos com baixa capacidade de fixação do complemento e baixa afinidade pelos receptores Fc (FcR, que se ligam a anticorpos) presentes nos fagócitos, resultando em macrófagos menos eficientes que subseqüentemente permitiriam a multiplicação e disseminação de fungos⁽⁵²⁾.

A PCM aguda é a forma mais grave desta doença e afeta predominantemente crianças, adolescentes e adultos jovens. A incidência desta forma clínica tende a ser distribuída igualmente entre os sexos, principalmente entre a população adolescente⁽²⁹⁾. Esta forma clínica evolui rapidamente e se difunde para múltiplos órgãos e sistemas, envolvendo o sistema fagocítico-mononuclear, com presença de linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. Os sintomas também podem incluir manifestações digestivas, lesões cutâneas (ou mucosas), envolvimento osteoarticular, febre, perda de peso e

anorexia. Raramente apresenta manifestações pulmonares e, em geral, os pacientes são diagnosticados algumas semanas após o início dos sintomas⁽⁵³⁾.

Os pacientes com a PCM crônica exibem um perfil Th1/Th17 em que os linfócitos Th1 efetores são recrutados para o local da infecção e produzem IFN- γ , promovendo a ativação dos macrófagos⁽⁵⁴⁾. Na resposta Th1 contra *Paracoccidioides* sp., a morte celular pode ser induzida por peróxido de hidrogênio (H₂O₂) produzido por macrófagos^(55,56). Os níveis de anticorpos também podem ser altos, no entanto, esta resposta é caracterizada por anticorpos IgG1 e IgG2, que mostram alta capacidade de fixação de complemento e alta afinidade para FcR (IgG1> IgG2> IgG4)⁽⁵²⁾.

A maioria dos casos de PCM é da forma crônica, que mais frequentemente se manifesta em homens adultos de 30 e 60 anos. A PCM crônica se instala lentamente e os sintomas geralmente persistem por 4 a 6 meses, e por vezes, mais de um ano⁽²⁰⁾. Em 90% dos pacientes com PCM, a doença se manifesta pelo comprometimento pulmonar⁽⁵⁷⁾. Além dos pulmões, os órgãos mais afetados são a mucosa das vias aéreas superiores, sistema digestório e pele⁽²⁰⁾. Os pacientes que apresentam a PCM crônica podem apresentar sequelas, incluindo fibrose pulmonar, enfisema, disfonia e síndrome de Addison^(57,58). Também há um relato de choque séptico fatal por *P. brasiliensis* em paciente jovem imunocompetente⁽⁵⁹⁾.

O fungo também é capaz de penetrar a barreira hematoencefálica por mecanismos ainda não estabelecidos, causando a neuroparacoccidioidomicose (NPCM)⁽⁶⁰⁾. Casos de PCM aguda em pacientes receptores de órgãos transplantados foram relatados⁽⁶¹⁻⁶³⁾, assim como PCM nos olhos e anexos^(64,65). Podem ocorrer também lesões no aparelho genital⁽⁶⁶⁾, na mama⁽⁶⁷⁾ e envolvimento de glândula adrenal, tireoide, rins, medula óssea e coração⁽⁶⁸⁾. Em alguns casos, o microrganismo permanece latente, possibilitando manifestações clínicas após anos da infecção^(5,69).

Mota e colaboradores⁽⁷⁰⁾ mostraram que os pacientes com ambas as formas clínicas da PCM exibiam diminuição do número absoluto de linfócitos T. Bava e colaboradores⁽⁷¹⁾ observaram que pacientes crônicos sem tratamento apresentavam linfopenia, com baixas taxas de células T CD4/CD8 e que pacientes em tratamento apresentavam contagem normal de todas as subpopulações de linfócitos. Venturini e colaboradores⁽⁷²⁾ verificaram que os pacientes com PCM crônica antes e após o tratamento completo apresentaram alta contagem de monócitos inflamatórios CD14⁺ CD16⁺⁺ e alta produção de TNF- α pelos monócitos, além disso, os pacientes com cura aparente permaneceram com alta contagem de monócitos CD14⁺ CD16⁺⁺ e alta produção de TNF- α por vários anos. As sequelas pulmonares em pacientes com PCM crônica pioram após o tratamento antifúngico⁽⁵⁷⁾, portanto, a expansão de linfócitos T, de monócitos CD14⁺ CD16⁺⁺ e alta produção de TNF- α , durante e após o tratamento do paciente com PCM crônica, pode ser consequência ou parte da sequela pulmonar. Em resposta aos baixos níveis de oxigênio no tecido, as células tentam restaurar a homeostase através da ativação de um sistema regulatório central para hipóxia, envolvendo fatores induzíveis à hipóxia (HIF)⁽⁷³⁾.

Não se sabe exatamente quais mecanismos levam a uma resposta imune prejudicada durante a infecção por *P. brasiliensis*, no entanto, diversos mecanismos têm sido propostos. Estudos mostraram que a infecção por este fungo leva a involução tímica⁽⁷⁴⁾, alterações no arranjo das regiões cortical e medular e aumento da expressão de interleucina-7 (IL-7), interleucina-2 (IL-2), IL-17, TNF- α e Regulador Autoimune (AIRE) no timo. Além disso, a infecção também leva ao aumento da expressão de ligante 19 de quimiocina (motivo C-C) (CCL19) e o receptor 7 de quimiocina CC (CCR7) correlacionado com o aumento da migração de timócitos. *P. brasiliensis* também leva a alta frequência de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ que expressam sequências

“proibitivas” de receptor de célula T (TCRV β 5 e V β 12), sugerindo um comprometimento do processo de seleção no timo ⁽⁷⁵⁾.

Em pacientes com PCM crônica, a inflamação progressiva pode levar a sequelas fibróticas mesmo após o tratamento, porém, para tratar a fibrose pulmonar não há terapia eficaz ⁽²⁰⁾. No entanto, existem estudos em animais com uso de drogas imunossupressoras demonstrando resultados promissores na redução da inflamação e fibrose pulmonar. Por exemplo, em um estudo com uso de modelo animal de PCM pulmonar tratada com um anticorpo monoclonal para depleção de neutrófilos, foi observado um melhor controle da infecção e atenuação da fibrose pulmonar ⁽⁷⁶⁾. Em um estudo posterior, foi avaliado o efeito do itraconazol em combinação com a depleção de neutrófilos com anticorpo monoclonal em animais infectados. Esta combinação reduziu a inflamação e a fibrose pulmonar regulando negativamente genes pró-inflamatórios e pró-fibróticos ⁽⁷⁷⁾.

Devido às sequelas que incapacitam pessoas em idade economicamente ativa, a PCM representa um grave problema de saúde pública e, portanto, possíveis abordagens imunoprolifáticas contra o fungo seriam de grande importância. Considerando isto, Holanda e colaboradores ⁽⁷⁸⁾ desenvolveram formulações de vacinas candidatas contra a PCM. A vacina consistia de partículas semelhantes a vírus (VLP) carregando várias cópias do peptídeo imunodominante P10 da gp43 de *P. brasiliensis*. A cepa Pb18 altamente virulenta de *P. brasiliensis* foi utilizada na avaliação da vacina e, como resultado, houve melhora da imunidade celular com células T CD4⁺ de memória robusta específicas para P10, controle da carga fúngica e impedimento da disseminação sistêmica do fungo.

As células T reguladoras (Treg) agem equilibrando as respostas imunes durante infecções persistentes para promover o controle da doença imunomediada, evitando respostas inflamatórias hiper-reativas ⁽⁷⁹⁾. As respostas imunes por Treg estão presentes em ambas as formas clínicas da PCM e foram caracterizadas pela expressão de FoxP3 (*Forkhead box P3*) em lesões teciduais e alta produção de IL-10 e TGF- β 1 por células mononucleares do sangue periférico. Camundongos resistentes desenvolveram maior número de células Treg e mais potentes do que indivíduos suscetíveis ⁽⁸⁰⁾.

Estudos recentes demonstram que as vias de sinalização das respostas imunes inatas na PCM podem modular a resposta adaptativa. Ketelut-Carneiro e colaboradores ⁽⁴⁰⁾, demonstraram que o fungo *P. brasiliensis* é detectado pelo sensor inflamassomo NLRP3, que orquestra uma ativação vigorosa da caspase-1 e resposta pró-inflamatória, mediando a produção de interleucina-18 (IL-18), promovendo uma defesa antifúngica do hospedeiro com uma forte resposta imune mediada por Th1. Além disso, durante a infecção por *P. brasiliensis* há ativação de inflamassomo de caspase-11 que promove a formação de poros e piroptose, um tipo de morte celular programada mediada por inflamassomo. Durante este processo ocorre vazamento de moléculas pró-inflamatórias do citosol destas células, amplificando a inflamação local ou sistêmica ⁽⁸¹⁾. De acordo com estes autores, a caspase-11 juntamente com interferon-beta (IFN- β) promove a morte celular piroptótica e a liberação de IL-1 α por macrófagos que medeiam a produção eficaz de óxido nítrico (NO) e IL-6, aumentando o controle de crescimento fúngico. Além disso, a IL-1 α é importante para a imunidade antifúngica mediada por linfócitos Th17, aumentando os níveis de interleucina-17 (IL-17) para regulação do recrutamento de neutrófilos.

Concluimos, portanto, que os padrões de resposta imune desenvolvidas pelo hospedeiro determinam uma maior ou menor gravidade da PCM, sendo benéfico o perfil Th1/Th17 e, prejudicial o perfil Th2/Th9. Além disso, o perfil de resposta imune desenvolvida depende das vias de ativação de resposta imune inata.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lutz A. Uma micose pseudococcídica localizada na boca e observada no Brasil . Contribuição ao conhecimento das hifoblastomicoses americanas. Adolpho Lutz - Obra Complet, 1:483–94, 1908.
2. Splendore A. Zimonematosi com localizzazione nella cavita dela boca osservata nel Brasile. Bull la Société Pathol Exot, 5:313–319, 1912.
3. Almeida F. Estudos comparativos do granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro. Rev do Hosp das clínicas/Faculdade Med Univ São Paulo, 5:125–141, 1930.
4. Bagagli E, Theodoro RC, Bosco SMG, McEwen JG. *Paracoccidioides brasiliensis*: Phylogenetic and ecological aspects. Mycopathologia, 165(4–5):197–207, 2008.
5. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An update. Clin Microbiol Ver, 6(2):89–117, 1993.
6. Teixeira MDM, Theodoro RC, Oliveira FFM De, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, et al. *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. Med Mycol, 52(June 2013):1–10, 2013.
7. Theodoro RC, Teixeira M de M, Felipe MSS, Paduan K dos S, Ribolla PM, San-Blas G, et al. Genus *Paracoccidioides*: Species Recognition and Biogeographic Aspects. PLoS One, 7(5):e37694, 2012.
8. Matute DR, McEwen JG, Puccia R, Montes BA, San-Blas G, Bagagli E, et al. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. Mol Biol Evol, 23(1):65–73, 2006.
9. Salgado-Salazar C, Jones LR, Restrepo  , McEwen JG. The human fungal pathogen *Paracoccidioides brasiliensis* (Onygenales: Ajellomycetaceae) is a complex of two species: phylogenetic evidence from five mitochondrial markers. Cladistics, 26(6):613–624, 2010.
10. Teixeira MM, Theodoro RC, de Carvalho MJA, Fernandes L, Paes HC, Hahn RC, et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. Mol Phylogenet Evol, 52(2):273–283, 2009.
11. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. Fungal Genet Biol, 106(June):9–25, 2017.
12. Corredor GG, Peralta LA, Casta o JH, Zuluaga JS, Henao B, Arango M, et al. The naked-tailed armadillo *Cabassous centralis* (Miller 1899): a new host to *Paracoccidioides brasiliensis*. Molecular identification of the isolate. Med Mycol, 43(3):275–280, 2005.
13. Carrero LL, Niño-Vega G, Teixeira MM, Carvalho MJA, Soares CMA, Pereira M, et

al. New *Paracoccidioides brasiliensis* isolate reveals unexpected genomic variability in this human pathogen. *Fungal Genet Biol*, 45(5):605–612, 2008.

14.Lacaz CS., Porto E., Martins JEC., Heins-Vaccari, E.M. & Takahashi de Melo N. *Tratado de Micologia médica*. Sarvier, 44(5):297–298, 2002.

15.Kanetsuna F, Carbonell LM, Azuma I, Yamamura Y. Biochemical Studies on the Thermal Dimorphism of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Bacteriol*, (1):208–18, 1972.

16.San-Blas G, Niño-Vega G, Iturriaga T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: Molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol*, 40(3):225–242, 2002.

17.Rappleye CA, Goldman WE. Defining Virulence Genes in the Dimorphic Fungi. *Annu Rev Microbiol*, 60(1):281–303, 2006.

18.San-Blas G, San-Blas F, Ormaechea E, Serrano LE. Cell wall analysis of an adenine-requiring mutant of the yeast-like form of *Paracoccidioides brasiliensis* strain IVIC Pb9. *Med Mycol*, 15(3):297–303, 1977.

19.Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun*, 46(2):346–353, 1984.

20.Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F de, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 50(5):715–740, 2017.

21.Aristizábal BH, Clemons K V., Cock AM, Restrepo A, Stevens DA. Experimental *Paracoccidioides brasiliensis* infection in mice: influence of the hormonal status of the host on tissue responses. *Med Mycol*, 40(2):169–78, 2002.

22.Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol*, 8(9):1177–1191, 2013.

23.Arantes TD, Theodoro RC, Teixeira M de M, Bosco S de MG, Bagagli E. Environmental Mapping of *Paracoccidioides* spp. in Brazil Reveals New Clues into Genetic Diversity, Biogeography and Wild Host Association. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(4):1–18, 2016.

24.Mós EN, Fava Netto C. Contribuição ao estudo da para coccidioidomicose. Possível papel epidemiológico dos caés. Estudo sorológico e anátomo-patológico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 16:154–159, 1974.

25.Ono MA, A. P. F. R. L. Bracarense, Morais HSA, Trapp SM, Belitardo DR, Camargo ZP. Canine paracoccidioidomycosis: a seroepidemiologic study. *Med Mycol*, 39(3):277–282, 2001.

26. Mendes JF, Klafke GB, Albano APN, Cabana ÂL, Teles AJ, de Camargo ZP, et al. Paracoccidioidomycosis infection in domestic and wild mammals by *Paracoccidioides lutzii*. *Mycoses*, 60(6):402–406, 2017.
27. Barrozo LV, Benard G, Silva MES, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First Description of a Cluster of Acute/Subacute Paracoccidioidomycosis Cases and Its Association with a Climatic Anomaly. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(3):e643, 2010.
28. Marques SA, De Camargo RMP, Cortez DB, Marques MEA, Lastória JC. Paracoccidioidomycose: Frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *An Bras Dermatol*, 82(5):411–417, 2007.
29. Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR, Da Fonseca BAL, Martinez R. Endemic paracoccidioidomycosis: Relationship between clinical presentation and patients' demographic features. *Med Mycol*, 51(3):313–318, 2013.
30. Costerton JW. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science* 284(5418):1318–1322, 1999.
31. Hurlow J, Couch K, Laforet K, Bolton L, Metcalf D, Bowler P. Clinical Biofilms: A Challenging Frontier in Wound Care. *Adv Wound Care*, 4(5):295–301, 2015.
32. Cattana ME, Tracogna MF, Marques I, Rojas F, Fernández M, de los Ángeles Sosa M, et al. *In Vivo Paracoccidioides* sp. Biofilm on Vascular Prosthesis. *Mycopathologia*, 182(7–8):747–749, 2017.
33. Sardi J de CO, Pitanguí N de S, Voltan AR, Braz JD, Machado MP, Fusco Almeida AM, et al. *In vitro Paracoccidioides brasiliensis* biofilm and gene expression of adhesins and hydrolytic enzymes. *Virulence*, 6(6):642–651, 2015.
34. LeibundGut-Landmann S, Wüthrich M, Hohl TM. Immunity to fungi. In: *Current Opinion of Immunology*. Dordrecht: Springer Netherlands, 449–58, 2012.
35. Brown GD. Innate Antifungal Immunity: The Key Role of Phagocytes. *Annu Rev Immunol*, 29(1):1–21, 2011.
36. Loures F V., Araújo EF, Feriotti C, Bazan SB, Costa TA, Brown GD, et al. Dectin-1 Induces M1 Macrophages and Prominent Expansion of CD8+IL-17+ Cells in Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis*, 210(5):762–773, 2014.
37. Balderramas HA, Penitenti M, Rodrigues DR, Bachiega TF, Fernandes RK, Ikoma MRV, et al. Human neutrophils produce IL-12, IL-10, PGE2 and LTB4 in response to *Paracoccidioides brasiliensis*. Involvement of TLR2, mannose receptor and dectin-1. *Cytokine*, 67(1):36–43, 2014.
38. de Oliveira HC, da Silva J de F, Scorzoni L, Marcos CM, Rossi SA, de Paula e Silva ACA, et al. Importance of adhesins in virulence of *Paracoccidioides* spp. *Front Microbiol*, 6(MAR):1–14, 2015.
39. Souto PCS, Brito VN, Gameiro J, Maria Alice C-H, Verinaud L. Programmed cell

death in thymus during experimental paracoccidioidomycosis. *Med Microbiol Immunol*, 192(4):225–229, 2003.

40. Ketelut-Carneiro N, Silva GK, Rocha FA, Milanezi CM, Cavalcanti-Neto FF, Zamboni DS, et al. IL-18 Triggered by the Nlrp3 Inflammasome Induces Host Innate Resistance in a Pulmonary Model of Fungal Infection. *J Immunol*, 194(9):4507–4517, 2015.

41. Del Vecchio A, Silva J de F da, Silva JLM da, Andreotti PF, Soares CP, Benard G, et al. Induction of apoptosis in A549 pulmonary cells by two *Paracoccidioides brasiliensis* samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104(5):749–754, 2009.

42. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 165:209–221, 2008.

43. Mendes-Giannini MJS, Taylor ML, Bouchara JB, Burger E, Calich VLG, Escalante ED, et al. Pathogenesis II: Fungal responses to host responses: interaction of host cells with fungi. *Med Mycol*, 38(1):113–123, 2000.

44. Barros BCSC, Maza PK, Alcantara C, Suzuki E. *Paracoccidioides brasiliensis* induces recruitment of $\alpha 3$ and $\alpha 5$ integrins into epithelial cell membrane rafts, leading to cytokine secretion. *Microbes Infect*, 18(1):68–77, 2016.

45. Mejía SP, Cano LE, López JA, Hernandez O, González Á. Human neutrophils produce extracellular traps against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Microbiology*. 161(5):1008–1117, 2015.

46. Longhi LNA, da Silva RM, Fornazim MC, Spago MC, de Oliveira RTD, Nowill AE, et al. Phenotypic and Functional Characterization of NK Cells in Human Immune Response against the Dimorphic Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Immunol*, 189(2):935–945, 2012.

47. Borges-walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends Microbiol*, 10(2):80–87, 2002.

48. Itano EN, Massuda TYC, Ono MA KM. Aspectos imunológicos da paracoccidioidomicose humana. Ed da Univ Estadual Londrina, 18–35, 2008.

49. Kurokawa CS, Araujo JP, Soares AMVC, Sugizaki MF, Peraçoli MTS. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines Produced by Human Monocytes Challenged *In Vitro* with *Paracoccidioides brasiliensis*. *Microbiol Immunol*, 51(4):421–428, 2007.

50. Souto JT, Figueiredo F, Furlanetto A, Pfeffer K, Rossi MA, Silva JS. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Determine Resistance to *Paracoccidioides brasiliensis* Infection in Mice. *Am J Pathol*, 156(5):1811–1120, 2000.

51. Tristão FSM, Rocha FA, Carlos D, Ketelut-Carneiro N, Souza COS, Milanezi CM, et al. Th17-Inducing Cytokines IL-6 and IL-23 Are Crucial for Granuloma Formation during Experimental Paracoccidioidomycosis. *Front Immunol*, 8:8:949, 2017.

52. Juvenale M, Del Negro GM., Duarte AJS. Antibody isotypes to a *Paracoccidioides brasiliensis* somatic antigen in sub-acute and chronic form paracoccidioidomycosis. *J Med Microbiol*, 50(2):127–134, 2001.
53. Fabris LR, Andrade ÚV, Santos AF Dos, Marques AP da C, Oliveira SM do VL de, Mendes RP, et al. Decreasing prevalence of the acute/subacute clinical form of paracoccidioidomycosis in Mato Grosso do Sul state, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 56(2):121–125, 2014.
54. de Castro LF, Ferreira MC, da Silva RM, Blotta MH de SL, Longhi LNA, Mamoni RL. Characterization of the immune response in human paracoccidioidomycosis. *J Infect*, 67(5):470–485, 2013.
55. Calvi SA, Peraçoli MTS, Mendes RP, Marcondes-Machado J, Fecchio D, Marques SA, et al. Effect of cytokines on the *in vitro* fungicidal activity of monocytes from paracoccidioidomycosis patients. *Microbes Infect*, 5(2):107–113, 2003.
56. Carmo JPM, Dias-Melicio LA, Calvi SA, Peraçoli MTS, Soares AMVC. TNF- α activates human monocytes for *Paracoccidioides brasiliensis* killing by an H₂O₂-dependent mechanism. *Med Mycol*, 44(4):363–368, 2006.
57. Costa AN, Benard G, Pereira Albuquerque AL, Fujita CL, Kono Magri AS, Salge JM, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: New insights into old problems. *Clinics*, 68(4):441–448, 2013.
58. Weber SAT, Brasolotto A, Rodrigues L, Marcondes-Machado J, Padovani CR, Carvalho LR, et al. Dysphonia and laryngeal sequelae in paracoccidioidomycosis patients: a morphological and phoniatric study. *Med Mycol*, 44(3):219–225, 2006.
59. Macedo PM de, Almeida-Paes R, Almeida M de A, Coelho RA, Andrade HB, Ferreira ABTBC, et al. Paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides brasiliensis* S1 plus HIV co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113(3):167–172, 2018.
60. Pedroso VSP, Vilela MDC, Pedroso ERP, Teixeira AL. Paracoccidioidomycose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. *Rev Soc Bras Med Trop*, 42(6):691–697, 2009.
61. Zavascki AP, Bienardt JC, Severo LC. Paracoccidioidomycosis in organ transplant recipient: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 46(5):279–281, 2004.
62. Pontes AM, Borborema J, Correia CRB, de Almeida WL, Maciel RF. A Rare Paracoccidioidomycosis Diagnosis in a Kidney Transplant Receptor: Case Report. *Transplant Proc*, 47(4):1048–1050, 2015.
63. Radisic M, Linares L, Afeltra J, Pujato N, Vitale R, Bravo M, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*, 38(1):42–49, 2016.
64. Silva MRB de M, Mendes RP, Lastória JC, Barraviera B, Marques SA, Kamegasawa

- A. Paracoccidioidomycosis: Study of six cases with ocular involvement. *Mycopathologia*, 102(2):87–96, 1988.
65. Arruda WO, Canto MAS, Loddo G, Rebuffi VF, Cardoso M de A. Paracoccidioidomicose ocular: relato de um caso com coriorretinite posterior. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 28(3):190–193, 1986.
66. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Microbiologia Médica*. In: *Microbiologia Médica*. 2000.
67. Fernandes FF, Alves VO, Sánchez TE, Paula WD, Santana AN. Chylothorax in paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 58(1):57–59, 2016.
68. Mendes RP, Cavalcante RDS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *Open Microbiol J*, 11(1):224–282, 2017.
69. Polonelli L, Casadevall A, Han Y, Bernardis F, Kirkland TN, Matthews RC, et al. The efficacy of acquired humoral and cellular immunity in the prevention and therapy of experimental fungal infections. *Med Mycol*, 38(s1):281–292, 2000.
70. Mota N, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Audi RC, Mendes RP, Marcondes J, et al. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 79(6):765–772, 1985.
71. Bava AJ, Mistchenko AS, Palacios MF, Estevez ME, Tiraboschi NI, Sen L, et al. Lymphocyte Subpopulations and Cytokine Production in Paracoccidioidomycosis Patients. *Microbiol Immunol*, 35(3):167–174, 1991.
72. Venturini J, Cavalcante RS, de Assis Golim M, Marchetti CM, de Azevedo PZ, Amorim BC, et al. Phenotypic and functional evaluations of peripheral blood monocytes from chronic-form paracoccidioidomycosis patients before and after treatment. *BMC Infect Dis*, 14(1):552, 2014.
73. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci*, 92(12):5510–5514, 1995.
74. Brito VN, Souto PCS, Cruz-Höfling MA, Ricci LC, Verinaud L. Thymus invasion and atrophy induced by *Paracoccidioides brasiliensis* in BALB/c mice. *Med Mycol*, 41(2):83–87, 2003.
75. Di Gangi R, Alves da Costa T, Thomé R, Peron G, Burger E, Verinaud L. *Paracoccidioides brasiliensis* infection promotes thymic disarrangement and premature egress of mature lymphocytes expressing prohibitive TCRs. *BMC Infect Dis*, 16(1):209, 2016.
76. Puerta-Arias JD, Pino-Tamayo PA, Arango JC, González Á. Depletion of Neutrophils Promotes the Resolution of Pulmonary Inflammation and Fibrosis in Mice Infected with *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLoS One*, 11(9):e0163985, 2016.

77. Puerta-Arias JD, Pino-Tamayo PA, Arango JC, Salazar-Peláez LM, González A. Itraconazole in combination with neutrophil depletion reduces the expression of genes related to pulmonary fibrosis in an experimental model of paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*, 56(5):579–590, 2018.
78. Holanda RA, Muñoz JE, Dias LS, Silva LBR, Santos JRA, Pagliari S, et al. Recombinant vaccines of a CD4+ T-cell epitope promote efficient control of *Paracoccidioides brasiliensis* burden by restraining primary organ infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(9):e0005927, 2017.
79. Rowe JH, Ertelt JM, Way SS. Foxp3+ regulatory T cells, immune stimulation and host defence against infection. *Immunology*, 136(1):1–10, 2012.
80. Felonato M, Pina A, Araujo EF de, Loures F V., Bazan SB, Feriotti C, et al. Anti-CD25 Treatment Depletes Treg Cells and Decreases Disease Severity in Susceptible and Resistant Mice Infected with *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLoS One*, 7(11):e51071, 2012.
81. Ketelut-Carneiro N, Souza COS, Benevides L, Gardinassi LG, Silva MC, Tavares LA, et al. Caspase-11-dependent IL-1 α release boosts Th17 immunity against *Paracoccidioides brasiliensis*. *PLOS Pathog*, 15(8):e1007990, 2019.