

REVISÃO

Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos*

Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal resistance

Nalu Teixeira de Aguiar Peres¹
Antonio Rossi³

Fernanda Cristina Albuquerque Maranhão²
Nilce Maria Martinez-Rossi⁴

Resumo: As micoses cutâneas estão entre as infecções mais comuns em humanos e se tornaram um importante problema de saúde pública, principalmente por causarem infecções invasivas em pacientes imunodeprimidos. Durante a infecção, a interação dermatófito-hospedeiro desencadeia adaptações metabólicas específicas que permitem aos patógenos aderirem e penetrarem no tecido, remodelando seu metabolismo para captar nutrientes e superar os mecanismos de defesa do hospedeiro. Esse remodelamento metabólico e a inter-relação entre metabolismo, morfogênese e resposta ao estresse são importantes fatores que estão sendo intensamente avaliados em diversos patógenos. As células do hospedeiro também respondem aos estímulos do patógeno, ativando vias de sinalização intracelular que culminam no desencadeamento de uma resposta imune contra o agente infeccioso. O entendimento molecular dessas respostas metabólicas pode ajudar no estabelecimento de novas estratégias terapêuticas. Nesta revisão, são abordados diferentes aspectos da biologia dos dermatófitos, com ênfase na interação dermatófito-hospedeiro e nos mecanismos de resistência a antifúngicos.

Palavras-chave: Antimicóticos; Dermatomicoses; Farmacorresistência fúngica; Interações hospedeiro-patógeno

Abstract: Cutaneous mycoses are among the most common infections in humans and have become an important public health issue because they cause invasive infections in immunocompromised patients. During the infectious process, dermatophyte-host interactions trigger specific metabolic adaptations that allow the pathogen to adhere to and penetrate the host tissue, scavenge nutrients, and overcome the host defense mechanisms. This metabolic shift and the interplay between metabolism, morphogenesis and stress response are important factors that have been extensively studied in several pathogens. Host cells also respond to the pathogen stimuli by activating intracellular signaling pathways that trigger the immune response against the infectious agent. The comprehension of the molecular aspects of these responses may help to establish new therapeutical strategies. In this review, different aspects of the biology of dermatophytes are addressed, with emphasis on the dermatophyte-host interaction and the mechanisms of antifungal resistance.

Keywords: Antifungal agents; Dermatomycoses; Drug resistance, fungal; Host-pathogen interactions

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 17.06.2010.

* Trabalho realizado no Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*
Suporte financeiro / *Financial funding: FAPESP, CNPq e CAPES*

¹ Doutora em imunologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Bolsista de pós-doutoramento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Doutora em genética pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Bolsista de pós-doutoramento na Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil.

³ Professor titular do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Professora titular do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

As micoses cutâneas estão entre as infecções fúngicas mais comuns, sendo principalmente causadas por fungos filamentosos queratinofílicos, que utilizam a queratina como nutriente durante a infecção de pele, cabelos e unhas. Esses fungos são denominados dermatófitos e estão classificados em três gêneros: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, de acordo com a formação e morfologia de seus conídios (estruturas de reprodução assexuada). Além disso, as espécies de dermatófitos são divididas em zoofílicas, geofílicas e antropofílicas, dependendo de seu *habitat* primário (animais, solo ou humanos, respectivamente). As espécies zoofílicas são responsáveis por cerca de 30% das dermatofitoses humanas e geralmente provocam uma inflamação aguda, enquanto que as espécies antropofílicas representam cerca de 70% das infecções nesses hospedeiros, causando uma infecção crônica e de progressão lenta, sugerindo que o fungo tenha-se adaptado ao hospedeiro humano. Até o momento, cerca de 30 espécies de dermatófitos já foram identificadas dentre os patógenos humanos.¹

A transmissão das dermatofitoses ou tinhas ocorre pelo contato direto com animais e humanos infectados, ou indireto por fômites contaminados, e as formas clínicas variam de acordo com o agente etiológico (espécie) e o sítio anatômico acometido. Os sintomas podem ser brandos ou severos dependendo do estado imunológico do hospedeiro, e geralmente não ocorre invasão de tecidos subcutâneos ou órgãos internos. As lesões características nas infecções de pele são circulares, eritematosas e pruriginosas, sendo consequentes da ação direta do fungo ou de reações de hipersensibilidade ao microorganismo e/ou a seus produtos metabólicos. Nas infecções de unha (onicomicoses) pode ocorrer descolamento das bordas, espessamento, aparecimento de manchas brancas e até distrofia total das unhas.² Embora as infecções causadas por dermatófitos sejam geralmente restritas às regiões superficiais da epiderme, esses fungos podem comportar-se de maneira invasiva, ocasionando infecção profunda e disseminada em pacientes imunocomprometidos, até mesmo com surgimento de granulomas dermatofíticos.³

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Segundo a Organização Mundial da Saúde, os dermatófitos afetam cerca de 25% da população mundial. Estima-se que 30 a 70% dos adultos sejam portadores assintomáticos desses patógenos e que a incidência dessa doença aumente com a idade. De modo geral, os dermatófitos apresentam um caráter cosmopolita, sendo encontrados em diferentes regiões do mundo, ocorrendo variações regionais em relação à frequência de determinadas espécies, uma vez que condições geoclimáticas e sociais interferem na distri-

buição das espécies dermatofíticas.⁴ Fatores climáticos, assim como práticas sociais, migração populacional e características individuais podem afetar a epidemiologia das dermatofitoses. Além disso, alguns fatores de risco vêm sendo associados às onicomicoses, como idade, anomalias morfológicas nas unhas, fatores genéticos, condições de higiene inadequadas e algumas doenças como *diabetes mellitus* e quadros de imunodeficiência.⁴ Existem alguns relatos sugerindo que as taxas hormonais afetam a frequência dessas infecções em homens e mulheres e que o crescimento desses patógenos pode ser influenciado por alguns hormônios esteroides. Algumas espécies de *Trichophyton* e *Microsporum* apresentam proteínas citosólicas que se ligam especificamente e com alta afinidade à progesterona, e esta, em concentrações farmacológicas e fisiológicas, inibe o crescimento de dermatófitos de uma maneira dose-dependente, sendo que as espécies antropofílicas respondem mais à ação dos esteroides do que as espécies geofílicas.⁵

Uma avaliação epidemiológica envolvendo 16 países da Europa demonstrou que entre 35 e 40% dos indivíduos analisados apresentaram infecção nos pés (*tinea pedis*) causada por dermatófitos.⁶ Além disso, um estudo realizado com crianças em creches nos Estados Unidos revelou que entre 22 e 50% delas exibiam sintomas de infecção dermatofítica do couro cabeludo.⁷ No Brasil, as regiões Sul e Sudeste têm apresentado alta incidência de infecções causadas pelo dermatófito *Trichophyton rubrum*, seguido por *Microsporum canis* e *Trichophyton mentagrophytes*, enquanto na região Nordeste há maior prevalência de *Trichophyton tonsurans*, *T. rubrum* e *M. canis*.^{8,9} No estado de São Paulo, 4.500 crianças de 0-15 anos foram avaliadas para determinar a incidência de *tinea capitis* no período entre 1996 e 2000. Das 132 crianças com suspeita de infecção, 112 (85%) tiveram a confirmação pela microscopia direta e cultura, sendo que os isolados mais frequentes foram *M. canis* (70,5%) e *T. tonsurans* (23,2%), seguidos de *T. mentagrophytes* (3,6%), *Microsporum gypseum* (1,8%) e *T. rubrum* (0,9%).¹⁰

Dentre os fungos isolados de infecções cutâneas, o dermatófito antropofílico *T. rubrum* é o mais frequente em casos clínicos de *tinea pedis* (pés), *tinea unguium* (unhas), *tinea corporis* (corpo) e *tinea cruris* (virilhas).⁴ Estudos epidemiológicos realizados com estudantes universitários de São Paulo demonstraram a ocorrência de dermatófitos em 18,2% da população analisada, sendo *T. rubrum* isolado em 80% dos casos e *T. mentagrophytes* em 20%.¹¹ Entre as onicomicoses, *T. rubrum* também é o dermatófito mais prevalente e afeta crianças e adultos em cerca de 33,2% dos casos identificados em São Paulo, seguido

por *T. mentagrophytes* (6,3%).¹² Em Fortaleza, um estudo realizado em um período de três anos relatou o isolamento de dermatófitos em 12,99% dos casos de onicomicose, sendo *T. rubrum* isolado em 9,04% dos pacientes, e *T. tonsurans* e *T. mentagrophytes* em 2,54% e 1,41% deles, respectivamente.¹³

A INTERAÇÃO DERMATÓFITO-HOSPEDEIRO E A PATOGÊNESE DAS DERMATOFIToses

Durante o processo infeccioso, os dermatófitos devem superar os mecanismos de defesa inatos do hospedeiro, primeira linha de proteção do organismo contra infecções, para que ocorra a colonização tecidual. A estrutura física e química da pele, a constante exposição à luz ultravioleta, a temperatura, a falta de umidade e a presença da microbiota normal tornam o ambiente inóspito para o crescimento de micro-organismos patogênicos. Um mecanismo importante na defesa do organismo contra agentes infecciosos que acometem sítios superficiais é a queratinização, processo de renovação do estrato córneo realizado pelos queratinócitos que leva à descamação epitelial e consequentemente à possível remoção do fungo.¹⁴ Dessa maneira, para se instalar na epiderme, o patógeno deve aderir à superfície do tecido, o arthroconídio deve germinar e a hifa deve então penetrar rapidamente no estrato córneo, evitando que o fungo seja eliminado com a descamação do epitélio. Na patogênese das dermatofitoses, a interação inicial entre os arthroconídios e o estrato córneo ocorre após 3 a 4 horas de contato. Doze horas após infecção *ex vivo* de pele humana, os microconídios de *T. mentagrophytes* aparecem implantados na camada superficial e a germinação ocorre dentro de 24 horas.¹⁵ Nesse estudo, os autores relatam ainda o aparecimento de um material polimérico entre o microconídio e a célula do estrato córneo três dias após a infecção, provavelmente desempenhando um importante papel na adesão dos esporos à superfície da pele.

Recentemente foi demonstrado que durante a adesão de arthroconídios de *T. mentagrophytes* à superfície do estrato córneo ocorre a formação de estruturas fibrilares longas que parecem ancorar e conectar o arthroconídio à superfície tecidual, o que deve também prevenir sua remoção do tecido hospedeiro. Entretanto, durante a infecção de camadas mais profundas da epiderme, as estruturas fibrilares se tornam mais finas e curtas, recobrando toda a superfície do arthroconídio, que apresenta então uma morfologia achatada, o que aumentaria a superfície de contato com o tecido, possibilitando uma maior adesão e aquisição de nutrientes. Além da adesão ao estrato córneo, os autores relatam que essas estruturas fibrilares fazem a conexão entre arthroconídios adjacentes, sugerindo a formação de um complexo de arthroconídios mais estável, o que poderia representar

a formação de um biofilme e até mesmo um mecanismo de comunicação intercelular.^{15,16} Estudos de interação *in vitro* com células epiteliais de ovário de hamster chinês (CHO – sigla em inglês) revelaram que os dermatófitos *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* expressam adesinas glicoproteicas que reconhecem e se ligam a resíduos de manose e galactose na superfície celular. Após a adesão, os conídios foram endocitados, sugerindo que os dermatófitos apresentam a capacidade de invadir células, uma vez que as células CHO não são fagócitos profissionais. O mesmo fenômeno foi observado na interação com macrófagos, fagócitos profissionais que medeiam as respostas imunes, mesmo quando eles foram pré-tratados com citocalasina D para impedir a fagocitose.^{17,18}

Após a adesão, os dermatófitos devem obter nutrientes para seu desenvolvimento e sobrevivência, utilizando as macromoléculas presentes no tecido hospedeiro como fonte de carbono, nitrogênio, fósforo e enxofre. Entretanto, a seletividade da membrana citoplasmática impede que proteínas, amido, celulose e lipídeos sejam transportados para o interior da célula. Para que essas moléculas sejam utilizadas, é necessário degradá-las em compostos menores, para os quais as membranas são permeáveis. A quebra dessas moléculas é promovida por enzimas hidrolíticas secretadas que apresentam especificidade por diferentes substratos. Por essa razão, a secreção de uma ampla variedade de enzimas pelos dermatófitos, como proteases, lipases, elastases, collagenases, fosfatases e esterases, é um fator dos mais importantes durante o processo infeccioso.^{15,19,20} Essa maquinaria enzimática é um dos fatores de virulência mais bem caracterizados dos dermatófitos, permitindo a hidrólise de componentes estruturais do tecido epidérmico e possibilitando que esses patógenos se tornem invasivos. Dentre essa ampla variedade de enzimas secretadas pelos dermatófitos, as enzimas proteolíticas são as mais estudadas, e a importância das proteases queratinolíticas para a patogenicidade está bem estabelecida. Foi demonstrado que amostras de *M. canis* isoladas de cães e gatos apresentavam uma maior atividade queratinolítica em relação às amostras isoladas de animais assintomáticos e induziam infecção crônica em cobaias (*Guinea pigs*), sugerindo uma relação direta entre a atividade queratinolítica e a patogenicidade desse dermatófito.¹⁵ A queratina é uma molécula proteica fibrosa de alto peso molecular, rica em cisteína, cujas pontes dissulfeto e ligações acetamídicas garantem sua estabilidade. Essa proteína é produzida por humanos e outros animais, sendo o principal constituinte de acessórios como pele, unhas e cascos, desempenhando uma função de revestimento e proteção.²¹

As queratinases secretadas pelos dermatófitos catalisam a degradação de queratina presente no tecido hospedeiro em oligopeptídeos ou aminoácidos,

que podem então ser assimilados pelo fungo. Entretanto, essas enzimas não podem agir antes da redução das pontes dissulfeto dentro da compacta rede de queratina que constitui os tecidos queratinizados. Recentemente foi sugerido que em *T. rubrum* essa redução depende de uma bomba de efluxo de sulfito, codificada pelo gene *TruSsu1*, pertencente à família de transportadores TDT (*tellurite-resistance/dicarboxylate*). A secreção de sulfito por esse transportador permite a clivagem da cistina da queratina em cisteína e S-sulfocisteína, deixando-a acessível para a ação de endo e exoproteases, funcionando ao mesmo tempo como uma possível via de detoxificação.²²

Acredita-se ainda que as enzimas proteolíticas degradem os componentes proteicos da pele, auxiliando no processo de penetração no estrato córneo. Dessa maneira, os dermatófitos devem produzir e secretar proteases em resposta à presença dos componentes da matriz extracelular da epiderme durante a invasão tecidual. A indução dessas proteases pode contribuir para o potencial desses fungos em degradar componentes das camadas mais profundas, tais como a elastina da derme, em indivíduos imunocomprometidos. Alguns autores sugerem que as proteases secretadas por dermatófitos facilitem e até mesmo sejam necessárias para uma eficiente adesão desses patógenos ao tecido hospedeiro.^{23,24} O padrão de proteases secretadas pelos dermatófitos possivelmente determina a sobrevivência do fungo no tecido hospedeiro e a evolução da infecção, não apenas provendo nutrientes em detrimento da barreira de queratina, mas também desencadeando e modulando a resposta imune. Sabe-se que quanto maior a severidade das lesões (infecção aguda), mais rápida é a resolução da infecção e, portanto, as queratinases e o dano tecidual que elas provocam podem estar também relacionados com o desencadeamento da resposta inflamatória e consequentemente com a ativação da resposta imune.¹⁵

Em *T. rubrum*, foi relatado que a atividade proteolítica é reprimida, entre outros fatores, pela disponibilidade de aminoácidos livres, e que proteases com atividade ótima em pH ácido são importantes fatores de virulência dos dermatófitos.²⁵ Em 2004 foi proposto por nosso grupo um modelo de regulação das enzimas proteolíticas pelo pH ambiente durante o processo infeccioso das dermatofitoses (Figura 1).²⁶ Nos estágios iniciais da infecção, em resposta ao pH ácido da pele humana, o patógeno desreprime a síntese de queratinases e proteases não específicas que atuam com atividade ótima em pH ácido. Estas agem em substratos, queratinosos ou não, gerando peptídeos que são hidrolisados a aminoácidos, os quais são utilizados pelo fungo como fontes de carbono, nitrogênio e enxofre. A metabolização de alguns aminoácidos promove a alcalinização do microambiente hospedeiro, adequando-o para a ação das queratinases com ótima atividade em pH alcalino, o que possibilita a manutenção da infecção. Foi demonstrado que *T. rubrum* responde rapidamente a mudanças no pH ambiente modulando seu perfil de expressão gênica.^{27,28} Essa maquinaria metabólica permite que os dermatófitos utilizem proteínas como fonte de nutrientes em um amplo espectro de pH, possibilitando a completa instalação, desenvolvimento e permanência do dermatófito no tecido hospedeiro.

Foi demonstrado ainda que *T. rubrum* codifica uma proteína homóloga ao regulador transcricional *pacC* (*Aspergillus nidulans*)/Rim101p (*Candida albicans*), que faz parte da via de sinalização do pH ambiente, cuja transcrição é autoinduzida. A linhagem *pacC-1* de *T. rubrum*, que possui esse gene inativado, teve a sua capacidade infectante reduzida quando cultivada em fragmentos de unha humana, correlacionando com uma diminuição acentuada da atividade queratinolítica.²⁹ Esses trabalhos sugerem que o desenvolvimento em queratina e a

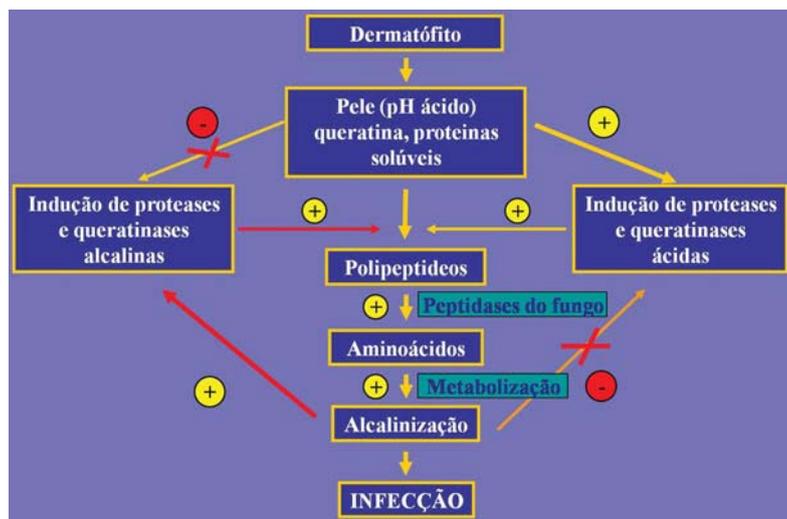


FIGURA 1: Modelo proposto para a regulação pelo pH ambiente das enzimas proteolíticas secretadas pelos dermatófitos. O monitoramento do pH ácido da pele nos estágios iniciais da infecção acarreta a ativação (+) de proteases e queratinases com atividade ótima em pH ácido e a repressão (-) de queratinases com atividade ótima em pH alcalino, liberando polipeptídeos. A clivagem desses polipeptídeos em aminoácidos, provavelmente por peptidases, suprirá o dermatófito com fontes de carbono, nitrogênio e enxofre. A utilização de alguns aminoácidos induz a alcalinização do meio e consequente repressão (-) das proteases e queratinases com atividade ótima em pH ácido, além de ativação (+) das queratinases com atividade ótima em pH alcalino. A ativação das enzimas proteolíticas com atividade ótima em pH alcalino permitirá a manutenção do dermatófito. FONTE ADAPTADA: Martinez-Rossi, et al.²⁶

consequente degradação dessa proteína estão de alguma forma sob regulação do gene *pacC*, interferindo na secreção de proteases com atividade ótima em pH alcalino. Além disso, as vias de sinalização e o monitoramento do pH poderiam ser considerados fatores de virulência de dermatófitos, permitindo a instalação e manutenção da infecção.

Outros componentes importantes encontrados no tecido hospedeiro são os lipídeos, que também são alvos de enzimas extracelulares fúngicas durante a patogênese das dermatofitoses. Estudos demonstraram que os dermatófitos *Epidermophyton floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* e *T. rubrum* apresentam atividade lipolítica quando cultivados em diferentes fontes de lipídeos em meio ágar, demonstrando a secreção de lipases e fosfolipases.³⁰

Uma vez no tecido hospedeiro, os dermatófitos ou seus metabólitos induzem uma resposta imune inata pelos queratinócitos, consequentemente ativando mecanismos ou mediadores da resposta imune. Entretanto, a resposta imune nas dermatofitoses é pouco conhecida, envolvendo mecanismos não específicos, assim como o desenvolvimento de uma resposta humoral e celular. Estudos relatam que indivíduos infectados com *Trichophyton* podem apresentar reação de hipersensibilidade imediata ou tardia em teste de sensibilidade, mostrando que existe uma dicotomia de resposta imune no caso das dermatofitoses. Atualmente é aceito que a resposta imune mediada por células seja responsável pelo controle da infecção, uma vez que alguns indivíduos desenvolvem uma infecção crônica e recorrente quando essa resposta celular é suprimida.

Os queratinócitos são as células mais numerosas da epiderme, formando uma barreira física contra micro-organismos e mediando a resposta imune. Essas células secretam vários fatores solúveis capazes de regular a resposta imune, como fatores de crescimento (bFGF – *basic fibroblast growth factor*, TGF- α – *transforming growth factor*; TGF- β ; TNF- α – *tumor necrosis factor*), interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8) e fatores estimuladores de colônia – CSFs.¹⁴ Queratinócitos estimulados *in vitro* por 24 horas com tricofitina, um antígeno de *Trichophyton*, secretam níveis elevados de IL-8, um fator quimiotático para neutrófilos, possivelmente favorecendo o acúmulo de tais células no estrato córneo.³¹ Assim, fatores quimiotáticos como a IL-8 e o leucotrieno B₄ podem ser produzidos por queratinócitos em resposta a estímulos apropriados, podendo levar a uma resposta inflamatória nas lesões dermatofíticas. A adição de um filtrado proveniente da cultura de *T. mentagrophytes* ou de *T. rubrum* na cultura de queratinócitos também induz um aumento na secreção de bFGF e IL-1a pelas células epidérmicas.³² Além disso, os níveis de IL-1a indu-

zidos por *T. mentagrophytes* foram mais elevados do que os induzidos por *T. rubrum*. Tal fato corrobora as observações clínicas dos casos de dermatofitoses, nos quais as infecções agudas, como as provocadas por *T. mentagrophytes*, são caracterizadas pelo acúmulo de neutrófilos na epiderme, enquanto que as infecções causadas por *T. rubrum* são crônicas e marcadas por um infiltrado mononuclear.

Estudos recentes demonstraram que os queratinócitos apresentam um perfil de expressão de citocinas diferente quando estimulados por distintas espécies de dermatófitos. Foi demonstrado que *Arthroderma benhamiae*, um dermatófito zoofílico e teleomorfo de *T. mentagrophytes*, induz a expressão de várias citocinas pelos queratinócitos que devem estar envolvidas no desencadeamento de uma resposta inflamatória típica dessas infecções.³³ Em contrapartida, os autores relatam que essas mesmas células, quando em contato com *T. tonsurans*, um dermatófito antropofílico, apresentavam uma expressão limitada de citocinas, o que provavelmente explica a baixa resposta inflamatória provocada nas lesões causadas por essa espécie. Outros autores relataram também uma diferença no perfil de expressão de citocinas por queratinócitos infectados *in vitro* por *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* e *T. tonsurans*, o que também explicaria a diferença na intensidade das respostas inflamatórias induzidas durante a infecção por essas espécies.³¹ Assim, esses estudos reforçam a hipótese de que os queratinócitos participam no desencadeamento da resposta imune do hospedeiro contra patógenos que acometem a pele, reconhecendo fatores de virulência distintos e regulando tais respostas de acordo com o estímulo que recebem.

Por outro lado, os dermatófitos produzem substâncias que diminuem a resposta inflamatória e a proliferação celular, em resposta às defesas do hospedeiro. A manana, um componente glicoproteico da parede celular do fungo, parece estar envolvida na supressão da resposta inflamatória. A incubação de manana de *T. rubrum* previamente purificada com células mononucleares leva à supressão da formação de linfoblastos e à inibição da resposta inflamatória a mitógenos e a uma variedade de outros estímulos.³⁴ Esse componente inibe também a proliferação de queratinócitos, permitindo que uma infecção crônica persistente se estabeleça. Ademais, mananas provenientes de diferentes espécies de dermatófitos exercem efeitos distintos na inibição da resposta imune mediada por células. Em *T. rubrum*, a manana é produzida em maiores quantidades e a inibição da linfoproliferação é mais intensa, quando comparada à da manana produzida por *M. canis*. Esse fato sugere que a maior produção e a maior potência em inibir a proliferação celular da manana de *T. rubrum* seriam mais um fator que contribuiria para o desencadeamento da inflama-

ção crônica e menos exacerbada nas infecções causadas por essa espécie, em contraste com a reação inflamatória intensa ocasionada por *M. canis*.

Estudos de interação dermatófito-hospedeiro demonstram que vários fatores contribuem para a intensidade e severidade das infecções e que a indução da resposta imune pelos queratinócitos influencia também na resposta imune específica para controlar a infecção. Entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos na adaptação dos dermatófitos ao hospedeiro bem como a natureza das respostas imunes que controlam as infecções dermatofíticas ainda não estão totalmente esclarecidos. Os modelos de infecção para a realização dos estudos moleculares sobre as interações dermatófito-hospedeiro são limitados, sendo que a avaliação da infecção *in vivo* se restringe às espécies zoofílicas, uma vez que ocorre cura espontânea ou mesmo ausência de colonização pelas espécies antropofílicas.¹ Uma alternativa tem sido o uso de meios de cultura contendo moléculas presentes no microambiente hospedeiro, como queratina e outras proteínas, traçando o perfil de expressão gênica e proteica do dermatófito *T. rubrum* durante a utilização dessas moléculas como fonte de nutrientes.³⁵ Essas pesquisas vêm contribuindo para uma maior compreensão das estratégias moleculares utilizadas pelos dermatófitos durante a utilização de

moléculas do hospedeiro para sua sobrevivência, e ainda revelando genes interessantes que deverão ser avaliados como novos alvos para o desenvolvimento de drogas antifúngicas.³⁶ O quadro 1 mostra alguns determinantes de virulência identificados em dermatófitos.

A importância clínica, e mesmo veterinária, dos dermatófitos e o avanço nas pesquisas genômicas levaram o *Broad Institute/NIH* a desenvolver um projeto de sequenciamento do genoma de cinco espécies de dermatófitos (*T. tonsurans*, *T. rubrum*, *Trichophyton equinum*, *M. canis* e *M. gypseum*), que se encontra em fase de montagem e anotação (*Dermatophytes Comparative Genome* – www.broad.mit.edu/annotation/genome/dermatophyte_comparative.2). Um dos objetivos desse projeto é utilizar a genômica comparativa para buscar características inerentes a cada espécie que permitam a infecção de hospedeiros diferentes e a indução de respostas de defesa distintas, e revelar genes espécie e/ou gênero-específicos e aqueles comuns aos organismos analisados. Esses dados, acoplados ao desenvolvimento de modelos de infecção *in vivo* e *in vitro*, poderão desvendar as estratégias desenvolvidas pelas diferentes espécies que permitem sua instalação, sobrevivência e permanência no tecido hospedeiro, possibilitando ainda um maior conhecimento da resposta imune desencadeada no controle dessas infecções.

QUADRO 1: Proteínas identificadas em dermatófitos provavelmente envolvidas na virulência

Gene/proteína	Função em fungos
Isocitrato liase	Enzima do ciclo do glioxalato
Malato sintase	Enzima do ciclo do glioxalato
Citrato sintase	Enzima do ciclo do glioxalato
Fosfolipase B	Inativação gênica causa atenuação na virulência de <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>C. albicans</i>
Protease subtilisina (Sub3)	Sub3 é a principal protease secretada por <i>T. rubrum</i> durante a infecção no hospedeiro
Protease subtilisina (Sub 5)	Protease secretada é um importante fator de virulência
Metaloprotease (Mep3)	MEP3 é produzida por <i>M. canis</i> durante infecção em porcos da Guiné
Metaloprotease (Mep4)	Mep4 é a principal metaloprotease secretada por <i>T. rubrum</i> durante a infecção no hospedeiro
Carboxipeptidase	Importante para a assimilação de substratos durante a infecção
Dipeptidil-peptidase V	Fatores de virulência em potencial de <i>M. canis</i> , auxiliando na degradação de substratos
ATPase P-type associada a resistência ao cobre	Inativação gênica leva à atenuação de virulência de <i>Listeria monocytogenes</i> e <i>C. neoformans</i>
Transportador ABC TruMDR2	Inativação gênica atenua a virulência de <i>T. rubrum in vitro</i>
Manosiltransferase	Inativação gênica atenua a virulência de <i>C. albicans</i> e <i>A. fumigatus</i>
Urease	Inativação gênica reduz a quantidade de amônia secretada <i>in vitro</i> e atenua a virulência de <i>Coccidioides posadasii</i>
Glucosamina-6-fosfato deaminase	Inativação gênica atenua a virulência de <i>C. albicans</i> em modelo murino
Gliceraldeído-3-fosfato deidrogenase (GAPDH)	GAPDH contribui para a adesão de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> no tecido hospedeiro e para a disseminação da infecção
Fator de transcrição PacC	Inativação gênica atenua a virulência de <i>T. rubrum in vitro</i>
Tiorredoxina TrxA	Provável fator de virulência de <i>T. mentagrophytes</i>

Fonte adaptada: Peres, et al.³⁵

O TRATAMENTO DAS DERMATOFIToses E A PROBLEMATICA DA RESISTÊNCIA A ANTIFÚNGICOS

De maneira geral, o controle das infecções fúngicas depende inicialmente da resposta imune do hospedeiro. A doença se instala quando ocorre uma falha nas defesas ou o patógeno se evade das respostas, o que leva à necessidade de se utilizarem drogas fungicidas ou fungistáticas que atuem o mais especificamente possível contra o agente agressor, de modo a evitar danos ao hospedeiro. Entretanto, essa especificidade é limitada devido ao pouco conhecimento em várias áreas da biologia dos patógenos, como os fatores responsáveis pela virulência e patogenicidade dos fungos e os mecanismos de resistência às drogas disponíveis no mercado. Além disso, os antifúngicos de uso comum apresentam um número limitado de alvos celulares, como o ergosterol e as enzimas envolvidas na sua síntese, a síntese de ácidos nucleicos e da parede celular e a formação de microtúbulos.³⁷ O tratamento das dermatofitoses é geralmente longo e oneroso, envolvendo o uso de formulações de drogas pertencentes às classes das alilaminas e dos azóis, principalmente itraconazol e terbinafina. Tratamentos combinados de drogas de uso tópico e oral com anti-inflamatórios têm sido empregados na tentativa de aumentar a taxa de cura. Recentemente tem sido adotado também o uso tópico de amorolfina e ciclopirox em casos de onicomicose.³⁸

As dermatofitoses são geralmente associadas a recidivas **que se seguem** à interrupção da terapia antifúngica. Entretanto, em 2003 foi relatado um caso de resistência clínica à terbinafina, uma das drogas mais utilizadas em dermatofitoses causadas por *T. rubrum*. Essa linhagem resistente foi isolada de um paciente com onicomicose cujo tratamento oral com terbinafina não foi efetivo, apresentando ainda resistência cruzada a vários outros inibidores da esqualeno epoxidase, incluindo naftidina, butenafina, tolnaftato e tolclolato, sugerindo um mecanismo de resistência alvo-específica.³⁹ Os principais mecanismos bioquímicos e moleculares que contribuem para o fenótipo de resistência a drogas em eucariotos são: redução da captação da droga; modificação ou degradação metabólica da droga pela célula; alterações na interação da droga com o sítio alvo ou com outras enzimas envolvidas na mesma via enzimática, através de mutações pontuais, superexpressão da molécula alvo, amplificação e conversão gênica (recombinação); aumento do efluxo celular, por exemplo, por uma maior expressão das bombas de efluxo, como os transportadores do tipo ABC (*ATP binding cassette*). A resistência de dermatófitos a agentes inibidores envolve a participação de modificadores de enzimas alvo, superexpressão de transportadores ABC e proteínas relacionadas ao estresse.³⁷ Em *T. rubrum*, dois

transportadores do tipo ABC, *TruMDR1* e *TruMDR2*, foram identificados mostrando-se importantes não só no processo de resistência a diversos antifúngicos, mas também na secreção de enzimas e provavelmente na patogenicidade desse dermatófito.⁴⁰⁻⁴² Foi descrito também que uma mutação no gene que codifica a enzima esqualeno epoxidase (ErgA), alvo do antifúngico terbinafina, conferiu alta resistência a essa droga nos fungos *A. nidulans*, *Aspergillus fumigatus* e *T. rubrum*.^{37,43}

Os fungos respondem a estímulos do meio ambiente pela ativação de diversas vias de transdução de sinais responsáveis por monitorar as alterações ambientais, assegurando o funcionamento dos mecanismos fisiológicos que possibilitam sua adaptação a condições de estresse, desenvolvendo respostas de defesa ou tolerância celular. As drogas antifúngicas induzem respostas de estresse celular necessárias para superar seus efeitos tóxicos, permitindo a sobrevivência do fungo. O conhecimento das respostas adaptativas dos fungos a condições adversas permite uma melhor compreensão da biologia desses micro-organismos, podendo revelar vias metabólicas essenciais que permitem sua sobrevivência, e conseqüentemente novos alvos celulares para o desenvolvimento de drogas eficazes para o controle dessas infecções.³⁷ Análises de transcriptoma durante a exposição de *T. rubrum* a compostos com atividade antifúngica têm levado à identificação de genes envolvidos na adaptação e resposta ao estresse e à elucidação do mecanismo de ação de drogas como terbinafina, acriflavina, anfotericina B, fluconazol, entre outras.^{44,45} Estudos de expressão gênica também têm contribuído para a avaliação do efeito de novos agentes antifúngicos em *T. rubrum*, como o PHS11A e o PH11B recentemente desenvolvidos, que atuam inibindo a enzima ácido graxo sintase.⁴⁶ No quadro 2 estão compilados os mecanismos de resposta e resistência dos dermatófitos aos diferentes agentes antifúngicos, tanto aqueles utilizados na prática médica, quanto os compostos que ainda estão em fase de experimentação, como a acriflavina e drogas que inibem a enzima ácido graxo sintase.

CONCLUSÕES

As dermatofitoses são as infecções fúngicas mais frequentes em todo o mundo, afetando indivíduos de diversas faixas etárias e acarretando uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de prejuízo econômico pelos gastos com tratamento. As pesquisas envolvendo diferentes aspectos dos dermatófitos, como fisiologia, genética e bioquímica, bem como a patogênese das dermatofitoses e a resposta imune desencadeada nessas infecções são essenciais para se desenvolverem novas medidas

QUADRO 2: Mecanismo de ação, prováveis mecanismos de resistência a drogas e padrão de expressão gênica em *Trichophyton rubrum*

Drogas	Mecanismo de ação	Prováveis mecanismos de resistência	Genes associados à resistência
Terbinafina	Inibição da esqualeno epoxidase	Modificação da enzima alvo através de mutação Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b) Superexpressão de salicilato monooxigenase (degradação da droga?)	TruMDR2, transportador tipo ABC
Fluconazol	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR1, TruMDR2, Transportador tipo ABC
Imazalil	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da droga	TruMDR1, TruMDR2
Itraconazol	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da droga	TruMDR1, TruMDR2
Cetoconazol	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da droga Superexpressão da enzima lanosterol 14- α demetilase	TruMDR1, TruMDR2
Tioconazol	Inibição da citocromo P450 14- α lanosterol demetilase	Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR2
Anfotericina B	Ligante de ergosterol e destabilizante das funções da membrana celular	Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b)	Transportador multidroga RND / sistema de transporte multidroga tipo ABC, bomba de efluxo multidroga dirigida pelo Na ⁺
Griseofulvina	Inibição da mitose	Aumento das bombas de efluxo Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR1, TruMDR2, transportador tipo ABC
Acriflavina	Inibição de topoisomerasas / intercalante de DNA e RNA	Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR2
Ácido undecanoico	Interações celulares inespecíficas	Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR2
Benomil	Inibição da mitose / ligante de tubulina	Aumento do efluxo da droga	TruMDR2
Brometo de etídeo	Intercalante de DNA e RNA	Aumento do efluxo da droga	TruMDR1, TruMDR2
4NQO	Modificação do DNA, ação mutagênica	Aumento do efluxo da droga	TruMDR2
PHS11A	Inibidor da ácido graxo sintase fúngica	Aumento do efluxo da droga Adaptação ao estresse ^(b)	TruMDR1, TruMDR2, transportador tipo ABC, transportador MFS / sistema de transporte multidroga tipo ABC

(a) Expressão do gene foi induzida ou reprimida em resposta à droga.

(b) Adaptação ao estresse: resposta não específica à exposição a drogas.

Fonte adaptada: Martinez-Rossi, et al.³⁷

profiláticas e terapêuticas. O desenvolvimento de ferramentas moleculares, como métodos de transformação gênica eficazes, e modelos de infecção *in vivo* e *ex vivo* tem possibilitado a identificação e a caracterização de diversos genes expressos durante a infecção, podendo ainda auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico, terapia e prevenção das dermatofitoses.

Uma combinação de diferentes metodologias poderá proporcionar uma plataforma ótima para a descoberta de novos antifúngicos para o tratamento de dermatofitoses e outras micoses. O rastreamento de bibliotecas químicas poderá identificar inibidores candidatos, cuja estrutura molecular poderá ser modificada em função de resultados obtidos *in silico*. Entretanto, ensaios *in vitro* e testes de eficácia devem ser realizados para que um novo inibidor possa ser usado clinicamente. A disponibilidade de bancos de

dados genômicos e de metodologias computacionais auxilia na predição das propriedades das drogas e seus alvos celulares, e análises de genômica funcional sobre a função e regulação gênica permitirão uma maior compreensão da biologia dos dermatófitos e sua patogenicidade. Além disso, uma vez que pode ocorrer a resistência de isolados clínicos – um processo que envolve mais de um mecanismo –, o entendimento dos eventos que conferem resistência é essencial para o desenvolvimento de modificações estruturais nos antifúngicos atualmente utilizados na prática médica. É importante salientar também que a baixa diversidade em relação às classes de antimicóticos pode ser um indício da existência de diferenças ainda não exploradas entre o patógeno e o hospedeiro, que podem ser utilizadas no desenvolvimento de novas drogas para interferir em funções essenciais dos fungos. □

REFERÊNCIAS

1. White TC, Oliver BG, Graser Y, Henn MR. Generating and testing molecular hypotheses in the dermatophytes. *Eukaryot Cell*. 2008;7:1238-45.
2. Degreef H. Clinical forms of dermatophytosis (ringworm infection). *Mycopathologia*. 2008;166:257-65.
3. Rodwell GE, Bayles CL, Towersey L, Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Int J Dermatol*. 2008;47:339-43.
4. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia*. 2008;166:335-52.
5. Clemons KV, Stover EP, Schar G, Stathis PA, Chan K, Tokes L, et al. Steroid metabolism as a mechanism of escape from progesterone-mediated growth inhibition in *Trichophyton mentagrophytes*. *J Biol Chem*. 1989;264:11186-92.
6. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses*. 2003;46:496-505.
7. Abdel-Rahman SM, Simon S, Wright KJ, Ndjountche L, Gaedigk A. Tracking *Trichophyton tonsurans* through a large urban child care center: defining infection

- prevalence and transmission patterns by molecular strain typing. *Pediatrics*. 2006;118:2365-73.
8. Purim KS, de Freitas CF, Leite N. Feet dermatophytosis in soccer players. *An Bras Dermatol*. 2009;84:550-2.
 9. Aquino VR, Constante CC, Bakos L. Frequency of dermatophytosis in mycological examinations at a general hospital in Porto Alegre, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2007;82:239-44.
 10. Moraes MS, Godoy-Martinez P, Alchorne MM, Boatto HF, Fischman O. Incidence of *Tinea capitis* in Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. 2006;162:91-5.
 11. Siqueira ER, Ferreira JC, Maffei CM, Candido RC. [Occurrence of dermatophyte, in nails, feet and hands of university students]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:269-71.
 12. Godoy-Martinez P, Nunes FG, Tomimori-Yamashita J, Urrutia M, Zaror L, Silva V, et al. Onychomycosis in Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. 2009;168:111-6.
 13. Brillhante RS, Cordeiro RA, Medrano DJ, Rocha MF, Monteiro AJ, Cavalcante CS, et al. Onychomycosis in Ceara (Northeast Brazil): epidemiological and laboratory aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100:131-5.
 14. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:317-35.
 15. Vermout S, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Mignon B. Pathogenesis of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166:267-75.
 16. Kaufman G, Horwitz BA, Duek L, Ullman Y, Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med Mycol*. 2007;45:149-55.
 17. Esquenazi D, Alviano CS, de Souza W, Rozental S. The influence of surface carbohydrates during in vitro infection of mammalian cells by the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Res Microbiol*. 2004;155:144-53.
 18. Esquenazi D, de Souza W, Alviano CS, Rozental S. The role of surface carbohydrates on the interaction of microconidia of *Trichophyton mentagrophytes* with epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35:113-23.
 19. Leng W, Liu T, Wang J, Li R, Jin Q. Expression dynamics of secreted protease genes in *Trichophyton rubrum* induced by key host's proteinaceous components. *Med Mycol*. 2008;1-7.
 20. Brouta F, Descamps F, Monod M, Vermout S, Losson B, Mignon B. Secreted metalloprotease gene family of *Microsporum canis*. *Infect Immun*. 2002;70:5676-83.
 21. Fraser RD, Parry DA. The three-dimensional structure of trichocyte (hard alpha-) keratin intermediate filaments: features of the molecular packing deduced from the sites of induced crosslinks. *J Struct Biol*. 2005;151:171-81.
 22. Lechenne B, Reichard U, Zaugg C, Fratti M, Kunert J, Boulat O, et al. Sulphite efflux pumps in *Aspergillus fumigatus* and dermatophytes. *Microbiology*. 2007;153:905-13.
 23. Baldo A, Tabart J, Vermout S, Mathy A, Collard A, Losson B, et al. Secreted subtilisins of *Microsporum canis* are involved in adherence of arthroconidia to feline corneocytes. *J Med Microbiol*. 2008;57:1152-6.
 24. Vermout S, Baldo A, Tabart J, Losson B, Mignon B. Secreted dipeptidyl peptidases as potential virulence factors for *Microsporum canis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;54:299-308.
 25. Tsuboi R, Ko IJ, Takamori K, Ogawa H. Isolation of a keratinolytic proteinase from *Trichophyton mentagrophytes* with enzymatic activity at acidic pH. *Infect Immun*. 1989;57:3479-83.
 26. Martinez-Rossi NM, Ferreira-Nozawa MS, Graminha MAS, Nozawa SR, Fachin AL, Cervelatti EP, et al. Molecular aspects of dermatophyte-host interactions. In: Kushwaha RKS, ed. *Fungi in human and animal health*. Jodhpur, India: Scientific Publishers Jodhpur; 2004. p. 143-65.
 27. Maranhão FCA, Paião FG, Martinez-Rossi NM. Isolation of transcripts over-expressed in human pathogen *Trichophyton rubrum* during growth in keratin. *Microb Pathog*. 2007;43:166-72.
 28. Silveira HCS, Gras DE, Cazzaniga RA, Sanches PR, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Transcriptional profiling reveals genes in the human pathogen *Trichophyton rubrum* that are expressed in response to pH signaling. *Microb Pathog*. 2010;48:91-6.
 29. Ferreira-Nozawa MS, Silveira HCS, Ono CJ, Fachin AL, Rossi A, Martinez-Rossi NM. The pH signaling transcription factor PacC mediates the growth of *Trichophyton rubrum* on human nail in vitro. *Med Mycol*. 2006;44:641-5.
 30. Muhsin TM, Aubaid AH, al-Duboon AH. Extracellular enzyme activities of dermatophytes and yeast isolates on solid media. *Mycoses*. 1997;40:465-9.
 31. Tani K, Adachi M, Nakamura Y, Kano R, Makimura K, Hasegawa A, et al. The effect of dermatophytes on cytokine production by human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2007;299:381-7.
 32. Ogawa H, Summerbell RC, Clemons KV, Koga T, Ran YP, Rashid A, et al. Dermatophytes and host defense in cutaneous mycoses. *Med Mycol*. 1998;36:166-73.
 33. Shiraki Y, Ishibashi Y, Hiruma M, Nishikawa A, Ikeda S. Cytokine secretion profiles of human keratinocytes during *Trichophyton tonsurans* and *Arthroderma benhamiae* infections. *J Med Microbiol*. 2006;55:1175-85.
 34. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol*. 1991;96:657-61.
 35. Peres NTA, Sanches PR, Falcão JP, Silveira HCS, Paião FG, Maranhão FCA, et al. Transcriptional profiling reveals the expression of novel genes in response to various stimuli in the human dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *BMC Microbiol*. 2010;10:39.
 36. Zaugg C, Monod M, Weber J, Harshman K, Pradervand S, Thomas J, et al. Gene expression profiling in the human pathogenic dermatophyte *Trichophyton rubrum* during growth on proteins. *Eukaryot Cell*. 2009;8:241-50.
 37. Martinez-Rossi NM, Peres NTA, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes.

- Mycopathologia. 2008;166:369-83.
38. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia. 2008;166:353-67.
 39. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:82-6.
 40. Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Maccheroni W Jr, Martinez-Rossi NM. Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. J Med Microbiol. 2006;55:1093-9.
 41. Cervelatti EP, Fachin AL, Ferreira-Nozawa MS, Martinez-Rossi NM. Molecular cloning and characterization of a novel ABC transporter gene in the human pathogen *Trichophyton rubrum*. Med Mycol. 2006;44:141-7.
 42. Maranhão FCA, Paiao FG, Fachin AL, Martinez-Rossi NM. Membrane transporter proteins are involved in *Trichophyton rubrum* pathogenesis. J Med Microbiol. 2009;58:163-8.
 43. Rocha EMF, Gardiner RE, Park S, Martinez-Rossi NM, Perlin DS. A Phe389Leu substitution in ErgA confers terbinafine resistance in *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2533-6.
 44. Paião FG, Segato F, Cursino-Santos JR, Peres NT, Martinez-Rossi NM. Analysis of *Trichophyton rubrum* gene expression in response to cytotoxic drugs. FEMS Microbiol Lett. 2007;271:180-6.
 45. Segato F, Nozawa SR, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Over-expression of genes coding for proline oxidase, riboflavin kinase, cytochrome c oxidase and an MFS transporter induced by acriflavin in *Trichophyton rubrum*. Med Mycol. 2008;46:135-9.
 46. Yu L, Zhang W, Liu T, Wang X, Peng J, Li S, et al. Global gene expression of *Trichophyton rubrum* in response to PH11B, a novel fatty acid synthase inhibitor. J Appl Microbiol. 2007;103:2346-52.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Nalu Teixeira de Aguiar Peres
Av. Bandeirantes, 3.900 Monte Alegre
14049 900 Ribeirão Preto – SP.

Como citar este artigo/*How to cite this article*: Peres NTA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. An Bras Dermatol. 2010;85(5):657-67.