

Micoses superficiais e os elementos da resposta imune*

Superficial mycosis and the immune response elements

Paulo Ricardo Criado¹
Kátia Cristina Dantas³
Luciana Vasconcellos Benini⁵

Cristiane Beatriz de Oliveira²
Filomena Amaro Takiguti⁴
Cidia Vasconcellos⁶

Resumo: As micoses superficiais são prevalentes em todo o mundo, geralmente ocasionadas por dermatófitos e restritas à camada córnea. A resposta imunológica do hospedeiro às infecções dos fungos dermatófitos depende basicamente das defesas do hospedeiro a metabólitos do fungo, da virulência da cepa ou da espécie infectante e da localização anatômica da infecção. Serão revistos alguns dos fatores da defesa imunológica do hospedeiro que influenciam na eficácia da resposta imune. Em especial, a participação dos receptores de padrão de reconhecimento (PRRs), tais como os receptores *toll-like* ou os da família lectina (DC-SIGN e dectin-2), que participam da resposta imune inata, conferindo-lhe especificidade e definindo o padrão da resposta imune como um todo. O predomínio celular ou humoral da resposta imune definirá o quadro clínico e o prognóstico da infecção, levando à cura ou cronicidade. **Palavras-chave:** Alergia e imunologia; Fungos; Mediadores da inflamação; Tegumento comum

Abstract: Superficial mycoses are prevalent worldwide. They are often caused by dermatophytes and restricted to the stratum corneum. The host's immune response against infections caused by dermatophytes basically depends on the host's defense against metabolites of the fungi, virulence of the infecting strain or species and anatomical site of the infection. We will review some of the factors of the host's immune defense that influence the efficacy of the immune response. We will particularly review the role of pattern recognition receptors (PRRs), such as toll-like receptors or lectin receptors (DCSIGN and Dectin 2), which participate in the innate immune response, bringing specificity to the immune response and setting its pattern. The predominance of a cellular or humoral immune response determines the clinical manifestations and the prognosis of the infection, leading to healing or chronicity. **Keywords:** Allergy and immunology; Fungi; Inflammation mediators; Integumentary system

Recebido em 14.07.2010

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 08.10.2010.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no Laboratório de Micologia Médica do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da USP, no IAMSPE, na UNICID e na Faculdades Oswaldo Cruz ? São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro / Financial funding: O presente trabalho foi desenvolvido com bolsas de iniciação científica vinculadas ao Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde do IAMSPE, das alunas Filomena Amaro Takiguti (CNPQ n. 122819/2008) e Luciana Vasconcellos Benini (CNPQ n. 129074/2009), sob a orientação da Profa. Dra. Cidia Vasconcellos.

¹ Professor doutor; médico do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e professor da pós-graduação do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ? São Paulo (SP), Brasil.

² Mestranda no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; médica dermatologista - São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestre em fisiologia médica; farmacêutica do Laboratório de Micologia Médica do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Graduanda do curso de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Graduanda do curso de farmácia e bioquímica das Faculdades Oswaldo Cruz de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professora doutora; professora do Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde do IAMSPE; professora da Universidade Cidade de São Paulo; professora do programa de pós-graduação do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

©2011 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

As micoses superficiais são comuns em países tropicais como o Brasil, em geral ocasionadas por dermatófitos e restritas à camada córnea da pele.¹ A resposta imunológica do hospedeiro frente às infecções pelos dermatófitos depende de fatores como as defesas do hospedeiro a metabólitos do fungo, a virulência da cepa ou da espécie infectante, a localização anatômica da infecção e as características ambientais locais.¹

Os dermatófitos mais prevalentes são principalmente dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*,² classificados, quanto ao *habitat* primário, em antropofílicos, zoofílicos e geofílicos.^{3,4} A infecção mais frequente no continente americano e em parte da Europa é a causada pelos antropofílicos.⁵

O *Trichophyton rubrum*, antropofílico, é capaz de provocar infecções crônicas não inflamatórias da pele, o que poderia facilitar sua transmissão.⁴ A transferência de organismos infectantes do solo para outros animais ou seres humanos se dá por meio de artrósporos, escamas de pele ou pelos, não sendo absolutamente necessário o contato direto.¹ A invasão da pele se segue à aderência das células do fungo aos queratinócitos.⁶

2. Fatores predisponentes às infecções cutâneas por dermatófitos

2.1 Fatores relacionados ao hospedeiro

A susceptibilidade às dermatofitoses é variável.⁷ Os fatores de susceptibilidade individual ainda não foram esclarecidos, podendo estar relacionados a variações na composição dos ácidos graxos no sebo, à tensão de dióxido de carbono na superfície da pele, à presença de umidade ou à existência no suor e no soro de substâncias inibidoras para o crescimento de dermatófitos, como a transferrina.⁸

Experimentalmente, observou-se que o principal braço eferente da resistência imunológica à infecção fúngica é o linfócito T, que não sofre influência pela administração de anticorpos específicos. Aparentemente, a cinética da resposta imune em seres humanos seria similar: durante a infecção observa-se o desenvolvimento tanto de reação cutânea de hipersensibilidade tardia à tricoftina, quanto de resposta blastogênica de linfócitos T com evolução para a cura,⁹ relacionando-se a cronicidade a respostas imunes celulares incompletas.¹⁰

A participação de cada elemento da resposta imune vem sendo explorada e aos poucos elucidada ao longo do tempo: as células de Langerhans (CLs) atuam como células apresentadoras de antígenos; os fagócitos mononucleares, principalmente polimorfonucleares neutrófilos, lisam dermatófitos tanto intra como extracelularmente, pela via oxidativa;⁷ e antígenos de dermatófitos se mostram quimiotáticos para leucócitos humanos, ativando a via alternativa do complemento.¹¹

No entanto, com exceção dos casos clínicos de tinha inflamatória, os neutrófilos não costumam participar do infiltrado inflamatório observado nos cortes histológicos ao microscópio, indício de que outros mecanismos de eliminação dos fungos devem estar envolvidos nesse processo.¹¹

Os mecanismos pelos quais os linfócitos afetam a recuperação da doença são menos conhecidos. Acredita-se que o sistema imune amplifique alguma resposta endógena da epiderme à infecção, pois se observa elevada taxa de substituição epitelial, com pico no máximo da resposta imunológica. É possível que a eliminação dos dermatófitos acompanhe essa descamação do estrato córneo.¹²

2.2 Fatores relacionados ao dermatófito

Fatores relacionados ao fungo também contribuem para o desenvolvimento da infecção. As espécies de dermatófitos variam em sua capacidade de estimular a resposta imune: organismos como o *T. rubrum* causam infecções crônicas ou recidivantes; já outros fungos induzem resistência à reinfecção.^{3,6} Alguns dermatófitos produzem glicopeptídeos capazes de reversivelmente inibir a blastogênese de linfócitos T *in vitro*, modulando a imunidade do hospedeiro.³

É importante ressaltar que os dermatófitos causam infecção independentemente do estado imune do paciente.¹³ Em raras ocasiões, indivíduos imunocomprometidos ou não, desenvolvem infecções por dermatófitos com invasão do tecido celular subcutâneo. No entanto, o aspecto clínico varia, sendo menos inflamatório em pessoas com comprometimento da função dos linfócitos T.¹⁴

As infecções por dermatófitos induzem resposta imune específica humoral e celular,¹⁵⁻¹⁷ sendo a resposta protetora contra os dermatófitos mediada principalmente por reação de hipersensibilidade do tipo tardia, caracterizada pela ação dos macrófagos como células efetoras, com atividade elevada de citocinas-chave do polo de resposta Th1 (linfócitos T auxiliares tipo 1), como interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (INF γ).¹⁵

Dessa forma, a interação fungo/hospedeiro – que inclui a espécie do fungo, a espécie do hospedeiro, sua capacidade de resposta imune e a modulação dessa resposta pelo parasita – exercerá influência no grau da reação inflamatória, que definirá a apresentação clínica e a duração da lesão.¹⁵

Infecções crônicas ou recorrentes pelo *T. rubrum* em pessoas imunocompetentes relacionam-se com o predomínio de hipersensibilidade imediata mediada por imunoglobulina E (IgE) ao fungo, assim como elevados níveis séricos de IgE e IgG4 (imunoglobulina G4).¹⁵

3. A imunidade humoral, inata e celular na dermatofitose

Há cada vez mais evidências de que anticorpos antifúngicos tanto protetores quanto não protetores (inibidores/bloqueadores) coexistam¹⁸ e de que a proteção do hospedeiro possa ser conferida pela indução de resposta humoral apropriada,¹⁹ uma vez que a produção de anticorpos pelo hospedeiro é induzida pelos antígenos secretados pelos dermatófitos durante a precoce fase de invasão da camada córnea, tais como as proteases queratinolíticas.^{6,20-22}

O papel da imunidade inata nas dermatofitoses permanece incerto. Sabe-se que os queratinócitos são os primeiros elementos celulares com os quais os dermatófitos entram em contato durante a infecção¹⁵ e que eles modulam a resposta imune do hospedeiro.²³ Sob exposição aos dermatófitos ou a seus antígenos, os queratinócitos produzem amplo espectro de citocinas, incluindo a IL-8 (potente quimiotático de neutrófilos) e a citocina pró-inflamatória TNF α (fator de necrose tumoral alfa),²⁴ as quais, em conjunto, podem destruir os dermatófitos. As várias espécies de dermatófitos diferem na capacidade de indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias nos queratinócitos,¹⁵ sendo as espécies zoofílicas mais eficazes em causar maior grau de inflamação na pele do hospedeiro.²⁵

Os queratinócitos humanos também secretam peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas e as defensinas, com potencial atividade antifúngica.¹⁵ Vários autores demonstraram que a defensina humana e a catelicidina LL-37 são fungistáticas e fungicidas *in vitro* contra o *T. rubrum* e que sua expressão está aumentada *in vivo* na tinha do corpo causada por esse fungo.^{26,27}

Quanto às células dendríticas (CDs) epidérmicas, especialmente as CLs, elas mostram-se primordiais para a iniciação e a modulação das respostas adaptativas do sistema imune contra os dermatófitos.¹⁵ São, em geral, equipadas com receptores para padrões moleculares associados a patógenos, denominados de receptores de padrões de reconhecimento (PRRs), os quais incluem os receptores *toll-like* (TLRs), que têm função central na ativação das CDs, e os receptores de lectina e lectina-símile, especializados no reconhecimento de estruturas de patógenos associadas a carboidratos. Um importante exemplo é o DC-SIGN (CD209) [*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 (ICAM-3)-grabbing non-integrin*], proteína transmembrânica tipo II, pertencente à família lectina tipo C dos PRRs.^{28,29}

O estudo da função dos PRRs na resposta imune aos fungos poderia explicar a cronicidade de algumas infecções. Diversas moléculas já foram descritas, entre elas a dectin-2, um receptor lectina-símile tipo C expresso na maioria das CDs diferenciadas, tais como a CL, que é capaz de reconhecer e ligar-se às hifas do

M. canis e do *T. rubrum*, determinando a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α .²⁸ Em oposição a esse efeito imunestimulador, a fagocitose dos conídeos do *T. rubrum* pelos macrófagos induz a secreção de IL-10, uma citocina com propriedades anti-inflamatórias, enquanto outros fatores relacionados com a imunidade protetora – tais como o antígeno de histocompatibilidade humana de classe II (MHC-II), os linfócitos CD54 e CD80 (moléculas coestimuladoras), o óxido nítrico e a IL-12 – são suprimidos.³⁰

Além dos queratinócitos e das CDs, os neutrófilos são elementos celulares importantes na imunidade inata aos dermatófitos, acumulando-se precocemente, logo após a aderência dos conídeos aos corneócitos, durante a fase germinativa. Admite-se que os neutrófilos são, em conjunto com os macrófagos, as células efetoras finais da eliminação da dermatofitose, via resposta inflamatória Th1-dependente (Figura 1).¹⁵

Vários estudos apontam para as propriedades imunossupressoras das mananas como responsáveis pela cronicidade da dermatofitose pelo *T. rubrum* na espécie humana,¹⁵ um deles ressaltando que a fagocitose de conídeos do *T. rubrum* pelos macrófagos é inibida pelas mananas da parede fúngica e pelo seu exoantígeno.²⁵

As mananas derivadas dos dermatófitos podem inibir a adesão celular DC-SIGN-dependente do ICAM-3 das células T selvagens, o que levanta a hipótese de que as mananas dos dermatófitos também poderiam evitar as interações iniciais entre as CDs e as células T selvagens, bloqueando assim a apresentação antigênica e a ativação das células T, favorecendo o desenvolvimento de infecções disseminadas ou invasivas causadas pelos dermatófitos.³¹

A expressão do DC-SIGN é IL-4-dependente, sendo detectada tanto em CDs, como em subtipos de macrófagos *in vivo*.³² O DC-SIGN reconhece carboidratos com manose e oligossacarídeos Ca²⁺-dependentes na superfície de vários patógenos, como *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e *Chryso sporium tropicum*.³² Embora a função desse receptor na resposta imune aos fungos ainda não tenha sido amplamente estudada, admite-se que o DC-SIGN mediará a captação dos fungos, internalizando antígenos por endocitose,³² além de mediar a adesão intercelular, reconhecendo moléculas endógenas, como ICAM-2 na superfície das células endoteliais e ICAM-3 na das células T selvagens.³²

De fato, aparentemente algumas características da imunomodulação que os dermatófitos praticam dependem não apenas dos fatores produzidos por eles no curso da infecção, mas também da maneira como são detectados pelo hospedeiro.¹⁵ É o caso do *zymosan*, derivado da parede celular das leveduras e considerado um indutor de citocinas pró-inflamatórias.

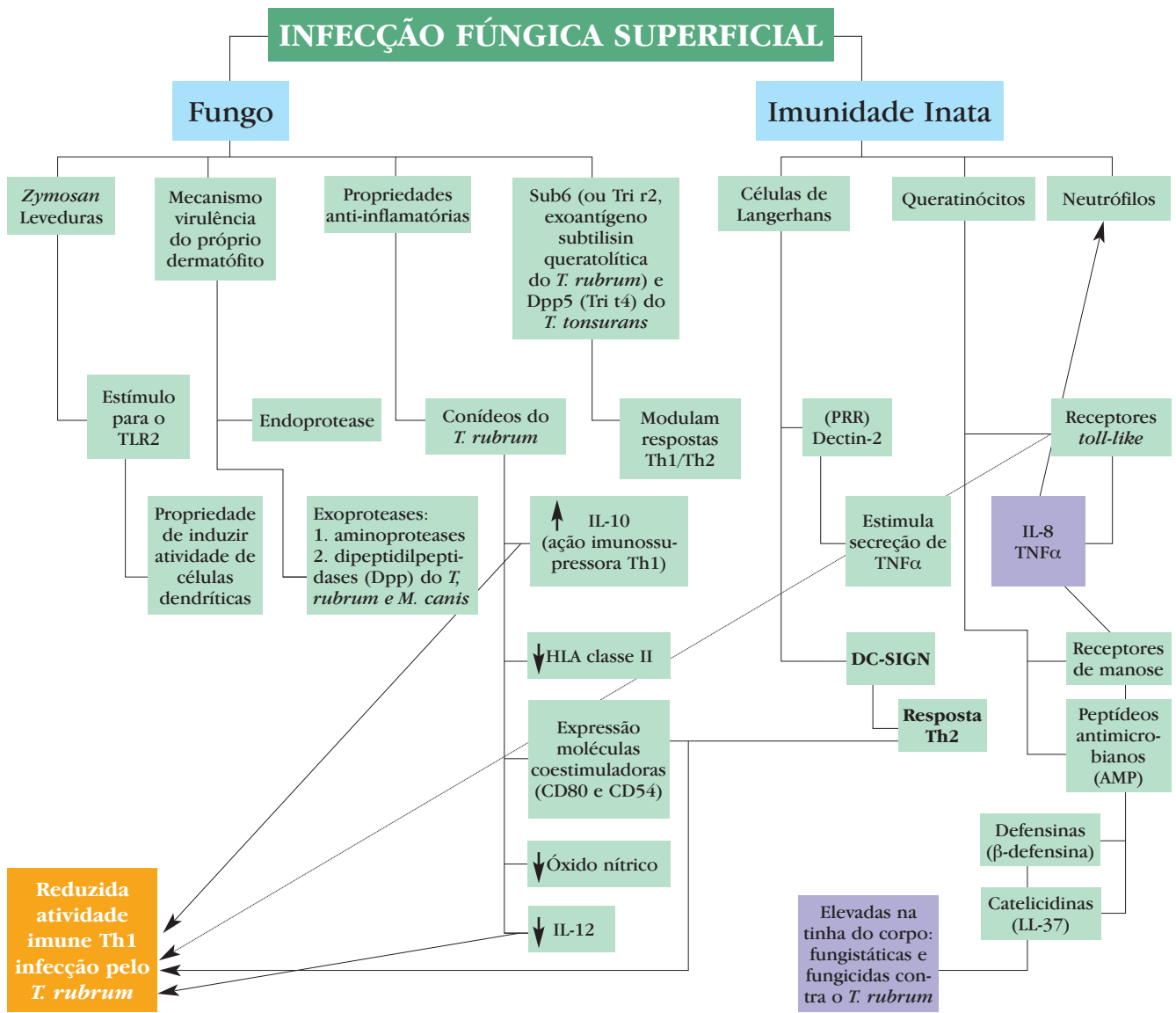


FIGURA 1: Imunidade inata e possíveis ações nas infecções fúngicas superficiais. O aumento da secreção da IL-10 (ação imunossupressora sobre a atividade Th1) determinado pelos conídeos do *T. rubrum* e a diminuída secreção da IL-12 (necessária ao estímulo Th1) – ambos inerentes à ação do patógeno sobre o hospedeiro – criam um ambiente propício à expressão do DC-SIGN pelos macrófagos, o que contribui para a cronicidade da infecção. Especulamos que nesse contexto a expressão de receptores *toll-like* esteja também reduzida

rias, que foi recentemente identificado como indutor de CDs reguladoras da tolerância imunológica, via TLR-2 e dectin-1, mediando a liberação da IL-10.³³

Fatores de virulência dos dermatófitos contribuem para a modulação da resposta imune do hospedeiro e podem ser expressos ao longo de todo o processo infeccioso.^{34,35} Entre eles estão as glicoproteínas da parede celular, endoproteases e exoproteases (estas últimas isoladas do *T. rubrum* e do *M. canis*).¹⁵

4. Receptores *toll-like*

Os TLRs têm sido observados em várias células da pele, incluindo os queratinócitos e as CLs residentes na epiderme, em outras células do sistema imune (residentes ou trafegando na derme), tais como os

macrófagos, células T e B e mastócitos, em células endoteliais na microvasculatura e em células do estroma (fibroblastos e adipócitos).³⁶ Como as dermatofitoses têm como local de infecção primordial a epiderme, direcionamos a explicação ao estudo da expressão dos TLRs pelos queratinócitos e CLs.

Os TLRs compreendem uma família de receptores de superfície celular e se constituem em elementos-chave da resposta imunológica inata ou natural, propiciando o controle da infecção até que o organismo orquestre uma resposta imune antigênica específica (imunidade adquirida).³⁷ Embora os TLRs pertençam ao sistema imune inato, apresentam especificidade de resposta e participam no controle da ativação da resposta imune adquirida.³⁷

Atualmente conhecem-se pelo menos 13 diferentes TLRs,³⁸ os quais reconhecem uma ampla variedade de antígenos exógenos e endógenos. A natureza do antígeno ofensor e o TLR ao qual ele se liga determinarão um repertório específico de citocinas que será produzido pelas células apresentadoras de antígeno e irá polarizar as respostas imunes adquiridas em padrões Th1 ou Th2 (linfócitos T auxiliares tipo 2).³⁷

Os queratinócitos humanos expressam receptores TLR de 1 a 10.³⁹ Vários estudos comprovaram que esses receptores são funcionais e participam de respostas imunes.^{38,39} Estudos *in vitro* observaram que o sobrenadante de queratinócitos estimulados via TLR3 pode estimular CDs imaturas derivadas de monócitos em direção à diferenciação celular e, conseqüentemente, à produção de TNF α e INF γ tipo I, desenvolvendo respostas Th1 a partir de células T selvagens.⁴⁰ Indica-se, assim, que os queratinócitos podem direcionar respostas imunes adaptativas tipo Th1.

A ativação de diferentes TLRs resulta em vários padrões de resposta imune.⁴¹ A ativação dos TLRs 3, 4, 5 e 9 nos queratinócitos resulta em produção de TNF α , IL-8, quimiocina de monócitos e basófilos CCL2 e proteína inflamatória macrofágica-3 (CCL20). No entanto, a ativação dos TLRs 3 e 5 resulta em aumento na produção da CCL27, promovendo o recrutamento de células T de memória especificamente para a pele. A ativação seletiva dos TLRs 3 e 9 determina a produção de CXCL9 e CXCL10, as quais são importantes para a ativação de células T de memória e a indução da produção de IFN tipo I (IFN α/β). Esses dados evidenciam, nos queratinócitos humanos, que TLRs funcionais podem ser relevantes na indução de distintas respostas de defesa contra vários patógenos invasores na pele.³⁸

Há vários estudos sobre a expressão e função dos TLRs nas CLs humanas.^{38,39} Estudos comparativos observaram que as CDs do tipo CL expressam o RNA mensageiro (RNAm) dos TLRs de 1 a 10 de forma similar às CDs derivadas de monócitos.⁴² No entanto as CDs do tipo CL respondem mais aos ligantes do TLR2 (peptidoglicano) e do TLR7/8 (R-848, resiquimod), determinando a produção das citocinas IL-8, IL-12 e TNF α e das quimiocinas CCL3 e CCL4.⁴² Também se observou que o estímulo das CLs via TLR3 aumentou a produção de INF γ , sugerindo que as CLs poderiam iniciar uma atividade direta antiviral via estímulo do TLR3. Dessa forma, admite-se que as CLs humanas expressem TLRs funcionais, os quais são mais ativos à estimulação com ligantes dos TLRs 2, 3, 7 e 8.³⁸

Estudos *in vitro* com outros fungos ou leveduras, como *C. albicans*, demonstraram que o TLR2 reconhece o glicopeptídeo fosfolipomanana da superfície da parede celular do microrganismo e o TLR4 reconhece o polissacarídeo manana, também da parede celular do fungo.^{43,44} Ou seja, a expressão do TLR2

e do TLR4 nos queratinócitos é importante na defesa do hospedeiro contra a *C. albicans*.⁴⁵

Estudos realizados em *Paracoccidioides brasiliensis*, *A. fumigatus* e *Cryptococcus neoformans* sugerem o envolvimento dos TLRs no reconhecimento desses patógenos.^{44,46-49} Na paracoccidioidomicose observou-se possível regulação de CDs em camundongos susceptíveis, promovendo a produção de IL-10 e contribuindo para o aumento da susceptibilidade mediada pela expressão de TLR2.⁵⁰

Um possível mecanismo de susceptibilidade foi considerado após a comparação experimental entre a expressão das CDs de camundongos susceptíveis e resistentes ao *P. brasiliensis*. Em camundongos resistentes à infecção fúngica ocorre menor produção de IL-10, IL-12 e TNF α , enquanto nos susceptíveis haveria maior produção de TNF α , IL-12, CD80 e CD54, além de maior fagocitose. A ativação do TLR2 seria responsável pela produção de IL-10, e sua maior produção contribuiria para aumentar a susceptibilidade à infecção.⁵⁰

Não existem ainda estudos publicados referentes à expressão dos TLRs nas infecções por fungos dermatófitos *in vivo*.

Sugere-se que o *T. rubrum* apresente a capacidade de suprimir a expressão de receptores TLRs nos queratinócitos e CLs necessária à estimulação da resposta celular do tipo Th1. Conseqüentemente haveria expressão acentuada do DC-SIGN nos macrófagos da epiderme e derme, o que ocorre em respostas do tipo Th2, as quais são inadequadas ao combate da infecção fúngica, de forma que se instalaria uma infecção crônica e extensa por esse agente dermatófito.

5. Considerações finais

Embora já exista na literatura um número razoável de trabalhos *in vitro* ou experimentais, pouco se sabe até o momento sobre a resposta imune *in vivo* ou sobre a expressão e o papel dos TLRs, do DC-SIGN, da dectin-2 e de outras moléculas ao longo da infecção cutânea causada por dermatófitos.

Até o momento, o que mais se aceita é que a micose superficial, com maior ou menor expressão clínica da inflamação, assim como o seu prognóstico, na direção da cura ou cronicidade, dependem do predomínio celular ou humoral na resposta imune, inata ou adquirida.

Em que pese o papel imunológico da pele ser cada vez mais conhecido e reconhecido, não se avaliaram ainda com precisão os padrões histopatológicos e ultraestruturais da resposta inflamatória na imunidade inata ou adquirida da pele que permitam definir o papel e a participação das células imunocompetentes residentes na epiderme humana ao se depararem com a necessidade de debelar a micose superficial. □

REFERÊNCIAS

1. Weitzman I, Summerbell RC. The Dermatophytosis. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:240-59.
2. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses.* 2008;51:2-15.
3. MacGregor JM, Hamilton A, Hay RJ. Possible mechanisms of immune modulation in chronic dermatophytosis - an in vitro study. *Br J Dermatol.* 1992;127:233-8.
4. Rippon JW. Epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. In: *Current topics in medical mycology.* New York: I Springer-Verlag; 1985. p.288-34.
5. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia.* 2008;166:335-52.
6. Vermout S, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Mignon B. Pathogenesis of dermatophytosis. *Mycopathologia.* 2008;166: 267-75.
7. Calderon RA. Immunoregulation in dermatophytosis. *Crit Rev Microbiol.* 1989;16:339-68.
8. King RD, Khan HA, Foye JC, Greenberg JH, Jones HE. Transferrin, iron, and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. *J Lab Clin Med.* 1975;86:204-12.
9. Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytosis. *Arch Dermatol.* 1974;109: 840-8.
10. Hay RJ, Reid S, Talwet E, Macnamara K. Immune responses of patients with tinea imbricata. *Brit J Dermatol.* 1983;108:581-9.
11. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microb Rev.* 1995;8:317-35.
12. Cairas JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cell. Stimulation of IL production and intracellular adhesion molecule-1 expression. *J Immunol.* 1996;156:275-83.
13. Hay RJ. Dermatophytosis and other superficial mycosis. In: *Principles and practice of infectious diseases.* 4th ed. New York: Churchill-Livingstone; 1995. p. 2375-86.
14. Allen DE, Snyderman R, Meadows L, Pinnell SR. Generalized *Microsporium audouinii* infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. *Am J Med.* 1977;63:991-1000.
15. Mignon B, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Vermout S. Immunization and dermatophytes. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:134-40.
16. Woodfolk JA, Platts-Mills TA. The immune response to dermatophytes. *Res Immunol.* 1998;149:436-45.
17. Woodfolk JA. Allergy and dermatophytes. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:30-43.
18. Martinez LR, Casadevall A. Specific antibody can prevent fungal biofilm formation and this effect correlates with protective efficacy. *Infect Immun.* 2005;73:6350-62.
19. Cassone A. Fungal vaccines and vaccination: problems and perspectives. In: Brown GD, Netea MG, editors. *Immunology of fungal infections.* Heidelberg: Springer; 2007. p.465-85.
20. Léchenne B, Reichard U, Zaugg C, Fratti M, Kunert J, Boulat O, et al. Sulphite efflux pumps in *Aspergillus fumigatus* and dermatophytes. *Microbiology.* 2007;153(Pt.3):905-13.
21. Brouta F, Descamps F, Vermout S, Monod M, Losson B, Mignon B. Humoral and cellular immune response to a *Microsporium canis* recombinant keratinolytic metalloprotease (r-MEP3) in experimentally infected guinea pigs. *Med Mycol.* 2003;41:495-501.
22. Mignon BR, Coignoul F, Leclipteux T, Focant C, Losson BJ. Histopathological pattern and humoral immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporium canis* in symptomatic and asymptomatic infected cats. *Med Mycol.* 1999;37:1-9.
23. Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:176-83.
24. Nakamura Y, Kano R, Hasegawa A, Watanabe S. Interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in human epidermal keratinocytes induced by *Trichophyton mentagrophytes*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:935-7.
25. 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.
26. Jensen JM, Pfeiffer S, Akaki T, Schröder JM, Kleine M, Neumann C, et al. Barrier function, epidermal differentiation, and human beta-defensin 2 expression in tinea corporis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1720-7.
27. López-García B, Lee PH, Gallo RL. Expression and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:877-82.
28. Sato K, Yang XL, Yudate T, Chung JS, Wu J, Luby-Phelps K, et al. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem.* 2006;281:38854-66.
29. Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A, et al. Dectin-2 recognition of α -mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity.* 2010;32:681-91.
30. Campos MR, Russo M, Gomes E, Almeida SR. Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with *Trichophyton rubrum*. *Microbes Infect.* 2006;8:372-9.
31. Willment JA, Brown GD. C-type lectin receptors in antifungal immunity. *Trends Microbiol.* 2008;16:27-32.
32. Serrano-Gómez D, Leal JA, Corbi AL. DC-SIGN mediates the binding of *Aspergillus fumigatus* and keratinophilic fungi by human dendritic cells. *Immunobiology.* 2005;210:175-83.
33. Dillon S, Agrawal S, Banerjee K, Letterio J, Denning TL, Oswald-Richter K, et al. Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance. *J Clin Invest.* 2006;116:916-28.
34. Hay RJ, Calderon RA, Mackenzie CD. Experimental dermatophytosis in mice: correlation between light and electron microscopic changes in primary, secondary and chronic infections. *Br J Exp Pathol.* 1988;69:703-16.
35. Acorci-Valério MJ, Bordon-Graciani AP, Dias-Melicio LA, Golim MA, Nakaira-Takahagi E, Soares AMVC. Role of TLR2 and TLR4 in human neutrophil functions against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2010;71:99-108.
36. Miller LS, Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol.* 2007;29:15-26.
37. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:951-83.
38. Wei T, Gong J, Rössle SC, Jamitzky F, Heckl WM, Stark RW. A leucine-rich repeat assembly approach for homology modeling of the human TLR5-10 and mouse TLR 11-13 ectodomains. *J Mol Model.* 2010.
39. Liu SJ, Zhang CP, Zhou WQ, Chen M, Lin L. Expression of toll-like receptors in human epidermal keratinocytes. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2008;30:296-300.
40. Lebre MC, Antons JC, Kalinski P, Schuitemaker JH, van Capel TM, Kapsenberg ML Et AL. Double-stranded RNA-exposed human keratinocytes promote Th1 responses by inducing a Type-1 polarized phenotype in dendritic cells: role of keratinocyte-derived tumor necrosis factor alpha, type I interferons, and interleukin-18. *J Invest Dermatol.* 2003;120:990-7.
41. Lebre MC, van der Aar AM, van Baarsen L, van Capel TM, Schuitemaker JH, Kapsenberg ML et al. Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *J Invest Dermatol.* 2007;127:331-41.
42. Renn CN, Sanchez DJ, Ochoa MT, Legaspi AJ, Oh CK, Liu PT, et al. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J Immunol.* 2006;177:298-305.
43. Tada H, Nemoto E, Shimauchi H, Watanabe T, Mikami T, Matsumoto T et al. *Saccharomyces cerevisiae*- and *Candida albicans*-derived mannan induced production of tumor necrosis factor alpha by human monocytes in a CD14- and Toll-like receptor 4-dependent manner. *Microbiol Immunol.* 2002;46:503-12.
44. Jouault T, Ibatá-Ombetta S, Takeuchi O, Trinel PA, Sacchetti P, Lefebvre P et al. *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis.* 2003;188:165-72.
45. Pivarsci A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M Et AL. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol.* 2003;15:721-30.
46. Diniz SN, Normizo R, Cispalino OS, Teixeira MM, Brown GD, Mantovani A, et al. PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages. *J Leukoc Biol.* 2004;75:649-56.
47. Biondo C, Midiri A, Messina L, Tomasello F, Garuffi G, Catania MR, et al. MyD88 and TLR2, but not TLR4, are required for host defense against *Cryptococcus neoformans*. *Eur J Immunol.* 2005;35:870-8.
48. Wu C, Li C, Wei L, Zheng. Innate immune modulation of keratinocyte by antikeratin 16 antibodies. *Exp Dermatol.* 2008;17:645-52.
49. Zhao J, Wu X. *Aspergillus fumigatus* Antigens Activate Immortalized Human Corneal Epithelial Cell via Toll-like Receptors 2 and 4. *Curr Eye Res.* 2008;33:447-54.
50. Ferreira KS, Bastos KR, Russo M, Almeida SR. Interaction between *Paracoccidioides brasiliensis* and Pulmonary Dendritic Cells Induces Interleukin-10 Production and Toll-Like Receptor-2 Expression: Possible Mechanisms of Susceptibility. *J Infect Dis.* 2007;196:1108-15.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Cidia Vasconcellos

Rua Campevas, 639, Perdizes SP

05016 010

E-mail: cidia@usp.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Criado PR, Oliveira CB, Dantas KC, Takiguti FA, Benini LV, Vasconcellos C. Micoses superficiais e os elementos da resposta imune. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):726-31.