

Receptor antigênico quimérico específico para manana como mediador da ativação de células T frente a *Candida* spp.

Infecções fúngicas invasivas (IFI) são responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade, causando cerca de 1,5 milhões de mortes anualmente. *Candida albicans* está entre os principais agentes causadores de IFIs nas últimas décadas, enquanto espécies de *Candida* não *albicans* têm emergido como uma preocupação crescente de saúde pública global. Além disso, a COVID-19 tem sido associada ao aumento da incidência de IFIs, como a mucormicose que tem o *Rhizopus oryzae* como o agente causador mais prevalente. Uma resposta imunitária efetora do hospedeiro contra IFIs depende da atividade de células T que são susceptíveis aos efeitos reguladores desencadeados por fatores de virulência do fungo, e essa condição propicia o estabelecimento e a progressão da infecção. A parede celular fúngica é um importante fator de virulência ao atuar como uma importante barreira frente aos agentes citotóxicos presente no ambiente, e também apresenta uma capacidade de regular a expressão e distribuição de diversas moléculas na superfície celular, o que propicia uma subversão da resposta imune do hospedeiro. Essa dinâmica da parede celular fúngica auxilia no estabelecimento da infecção e frequentemente mascara diversos componentes imunogênicos que são passíveis de reconhecimento por células da imunidade do hospedeiro. Uma maneira de redirecionar células T para reconhecerem o fungo através de alvos presentes na parede celular e possibilitar a atuação direta de células T citotóxica contra o patógeno é mediada pela aplicação da tecnologia do receptor antigênico quimérico (CAR). Esse receptor induz a ativação celular de forma imediata após a interação com o alvo. Nesse contexto, a presente dissertação gerou um CAR específico para manana, denominado M-CAR, que é um componente da parede celular de diversos fungos, e foi avaliado a capacidade do M-CAR de induzir a ativação de células T frente as formas morfológicas de *Candida* spp.. Células Jurkat expressando M-CAR após a transdução com multiplicidade de infecção (MOI) de 1, 3, 5 ou 10, foram capazes de reconhecerem diferentes espécies de *Candida* spp.. Além disso, células modificadas com M-CAR produziram elevados níveis de IL-2 e tiveram uma alta expressão de CD69 frente ao co-cultivo com hifa de *C. albicans*. M-CAR também induziu altos níveis de IL-2 na presença de hifa de *C. tropicalis*, pseudohifa de *C. parapsilosis*, levedura de *C. glabrata* e esporos de *R. oryzae*. A capacidade de M-CAR em mediar a ativação de células T frente às espécies de *Candida* spp. promoveu um aumento da expressão de marcadores de exaustão celular e indução de apoptose no período de co-cultivo com *C. albicans*. Em adição a isso, as células modificadas com M-CAR foram

responsivas após a incubação com as formas solúveis de manana, obtida de *S. cerevisiae*, e peptídeo β -glucano (BGP); e a interação de M-CAR e manana conjugada com fluoróforo demonstrou uma distribuição do M-CAR na superfície celular na forma de clusters através de microscopia de fluorescência. A expressão de células M-CAR em células NK-92 foi viável e possibilitou o estabelecimento de uma população estável para a expressão de M-CAR. Além disso, a modificação de PBMC com M-CAR permitiu a expansão de uma população de células T M-CAR capaz de reconhecer *C. albicans* e induzir a produção de IFN- γ . O conjunto desses achados evidenciaram a capacidade do M-CAR em mediar a ativação de células T frente a *Candida* spp., abrindo novas perspectivas para avaliar a atividade fungicida de células T e NK humanas após a modificação com M-CAR.

Palavras-chave: Receptor antigênico quimérico, M-CAR, manana, Infecções fúngicas invasivas, *Candida* spp., Células T.

