

OLIVEIRA-BRITO, P. K. M. **Imunomodulação via ligantes de carboidratos em estratégia vacinal auxilia no controle da infecção por *Cryptococcus gattii***. 2022. 155p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

As infecções fúngicas acometem milhões de vidas a cada ano e, nesse caso, a criptococose apresenta importante relevância ao atingir indivíduos imunocomprometidos e indivíduos saudáveis, representando uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundial entre os indivíduos HIV+. A baixa eficácia e os efeitos colaterais associados aos agentes antifúngicos têm destacado a importância do desenvolvimento de novas abordagens imunoterapêuticas para o tratamento da infecção por *Cryptococcus gattii*. Nos estudos que constituem a presente tese, uma estratégia de imunização frente a infecção por *C. gattii* foi desenvolvida e, para isso, foi utilizado agonistas seletivos do receptor de Dectin-1 ou agonista de TLR2/CD14 que atuaram como adjuvante no protocolo vacinal. Inicialmente, camundongos BALB/c receberam a administração do adjuvante ArtinM e, em seguida, houve a etapa de imunização, e esse protocolo não alterou significativamente os níveis de citocinas e concentração de células CD3+ e CD11b+ no tecido pulmonar dos camundongos tratados com ArtinM, comparado com o grupo imunizado. Esse protocolo de imunização associado ao adjuvante ArtinM não contribuiu na redução da carga fúngica pulmonar e na curva de sobrevivência de camundongos infectados com *C. gattii*. Isso levou a alteração do protocolo de imunização que modificou para uma alta concentração de levedura inativada de *C. gattii*, com intervalos maiores entre as imunizações. Em seguida, camundongos C57BL/6 que receberam o adjuvante ArtinM, previamente a imunização, apresentaram níveis elevado de IL-10 e uma expressão relativa de IL-23 aumentada nos pulmões, e foi detectada uma redução na carga de *C. gattii* no tecido pulmonar. Em paralelo, o protocolo de imunização citado acima foi avaliado na administração de agonista do receptor de dectina-1 como adjuvantes. Para isso, camundongos BALB/c ou C57BL/6 receberam curdlan ou peptídeo β -glucano (BGP), previamente a imunização com *C. gattii*, e após 14 dias da última imunização foram infectados com *C. gattii*. Após 14 dias de infecção, os animais foram eutanasiados para avaliação. O adjuvante curdlan restaurou os níveis de TNF- α que foram reduzidos no grupo de animais submetidos somente a etapa de imunização com *C. gattii*. A área média e a frequência relativa das células titãs de *C. gattii* nos pulmões de camundongos BALB/c tratados com curdlan foram reduzidas. No entanto, isso não reduziu a carga fúngica

pulmonar e não diminuiu o infiltrado inflamatório no parênquima pulmonar dos camundongos BALB/c. Por outro lado, o adjuvante curdlan induziu altos níveis IFN- γ e IL-10 e diminuiu a carga de *C. gattii* nos pulmões de camundongos C57BL/6, o que não foi replicado em camundongos tratados com peptídeos β -glucano. Por fim, a avaliação de macrófagos alveolares de linhagem AMJ2-C11, oriundos de camundongos C57BL/6, que demonstrou uma baixa expressão do receptor de dectina, foram utilizados na incubação com curdlan que resultou na polarização dos macrófagos AMJ2-C11 para o perfil M1, no aumento da expressão de TLR2, e maior atividade fagocítica sobre *C. gattii*. No entanto, curdlan não induziu uma maior atividade fungicida de AMJ2-C11 sobre *C. gattii*. A utilização de inibidores de Syk, e de tirosina quinases da família Src demonstrou a especificidade da atuação de curdlan em células AMJ2-C11 via receptor de dectina-1. Assim, o adjuvante ArtinM e o adjuvante curdlan favoreceram o controle da infecção por *C. gattii*, com destaque, para o modelo de infecção com *C. gattii* em camundongos C57BL/6. O presente estudo terá importantes implicações no desenvolvimento de novas abordagens imunoterapêuticas para tratar a infecção por *C. gattii*.

Palavras-chave: Dectina-1, ArtinM, TLR2, *Cryptococcus gattii*, vacina.