



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA DA  
RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**

**ADRIANE NUNES FARIAS**

---

**Quitinases humanas e infecções fúngicas**

---

**Goiânia  
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

ADRIANE NUNES FARIAS

#### 3. Título do trabalho

Quitinases humanas e infecções fúngicas

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou

dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **André Corrêa Amaral, Professor do Magistério Superior**, em 26/05/2023, às 14:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriane Nunes Farias, Discente**, em 26/05/2023, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3564979 e o código CRC 75E5F0A6.

**ADRIANE NUNES FARIAS**

---

---

**Quitinases humanas e infecções fúngicas**

---

---

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Biologia da Relação  
Parasito-Hospedeiro da Universidade  
Federal de Goiás para obtenção do  
Título de Mestre

Área de concentração: Biologia da  
Relação Parasito-Hospedeiro

Orientador: Prof. Dr. André Corrêa  
Amaral

**Goiânia  
2023**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Farias, Adriane Nunes  
Quitinases humanas e infecções fúngicas [manuscrito] / Adriane Nunes Farias. - 2023.  
xv, 41 f.

Orientador: Prof. Dr. André Corrêa Amaral.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, Goiânia, 2023.  
Bibliografia.

Inclui siglas, mapas, fotografias, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Fungos. 2. Micoses endêmicas. 3. Quitotriosidase. 4. CHIT1. I. Amaral, André Corrêa , orient. II. Título.

CDU 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

**ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE ADRIANE NUNES FARIAS** - Aos vinte e sete dias do mês de fevereiro do ano de 2023 (27/02/2023), às 14h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. **ANDRÉ CORRÊA AMARAL** (UFG), **DANIELA DE MELO E SILVA** (UFG) e **RENATA DE BASTOS ASCENÇO SOARES** (PUC/GO) para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada por WEBCONFERÊNCIA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: “**Polimorfismo gênico em humanos e infecções fúngicas**”, em nível de MESTRADO, área de concentração em **BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, de autoria de **ADRIANE NUNES FARIAS**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM **BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. **ANDRÉ CORRÊA AMARAL**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida à autora da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1492/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata Aprovada ou Reprovada:

<b>Banca Examinadora</b>	<b>Aprovado / Reprovado</b>
Prof. Dr. <b>André Corrêa Amaral</b>	APROVADA
Profª. Dra. <b>Daniela de Melo e Silva</b>	APROVADA
Profª. Dra. <b>Renata de Bastos Ascenço Soares</b>	APROVADA

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **HABILITADA**, (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRA EM BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, na área de concentração em **BIOLOGIA DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 16h 04 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de dissertação e para constar eu, **HELOÍSA DE SOUSA VIEIRA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro, lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora.

## TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Quitinases humanas e infecções fúngicas.



Documento assinado eletronicamente por **André Corrêa Amaral, Professor do Magistério Superior**, em 27/02/2023, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela De Melo E Silva, Professora do Magistério Superior**, em 27/02/2023, às 20:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **RENATA DE BASTOS ASCENÇO SOARES, Usuário Externo**, em 01/03/2023, às 19:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3525020 e o código CRC ABA14BDC.

**Referência:** Processo nº 23070.007941/2023-41

SEI nº 3525020

*Àquele que me concede infinitas segundas  
chances a cada segundo de existência.*

## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço a Deus, por me conceder infinitas segundas chances para tentar novamente, me dando a graça de perceber seu grandioso amor em cada detalhe, nesse sutil e doce fragmento de tempo que chamamos de vida, proporcionando momentos memoráveis ao longo de mais um ciclo que agora se encerra.

Agradeço aos meus pais, por todo o apoio, sempre concedido, e por estarem sempre disponíveis em ajudar nas minhas mais diversas e inesperadas decisões.

Ao meu irmão, Adriano Nunes Farias, pelo incentivo, fraternidade e por sempre interceder por mim em suas orações.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Corrêa Amaral, por tamanha paciência, bondade, gentileza e dedicação, para que esse momento se tornasse real. Essa conquista é tão sua quanto minha. Desejo que sua vida seja recheada de momentos bons, felizes e incríveis.

A todos do Laboratório de Nano & Biotecnologia, pelas trocas de conhecimento durante os momentos de dúvidas, reuniões e apresentações.

A todos que colaboraram de alguma forma, direta ou indiretamente, para que a realização deste trabalho acontecesse. Todos foram indispensáveis e têm sua parcela de contribuição nesse acontecimento memorável.

Gratidão!

# SUMÁRIO

---

<b>TABELAS, FIGURAS E ANEXOS</b> .....	ix
<b>SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS</b> .....	xi
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Doenças Fúngicas .....	2
1.1.1 Blastomicose .....	4
1.1.2 Coccidioidomicose .....	5
1.1.3 Cromoblastomicose .....	5
1.1.4 Emergomicose .....	6
1.1.5 Esporotricose .....	6
1.1.6 Histoplasmose .....	7
1.1.7 Lobomicose ou Lacaziose .....	8
1.1.8 Micetoma .....	9
1.1.9 Paracoccidioidomicose .....	9
1.1.10 Talaromicose .....	10
1.2 Diagnóstico de infecções fúngicas .....	10
1.3 Estratégias de tratamento para as infecções fúngicas .....	11
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	14
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	15
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	16
4.1 Tipo de estudo .....	16
4.2 Amostras .....	17
4.3 Seleção das palavras-chave .....	17
4.4 Critérios de exclusão .....	17
4.5 Análise, interpretação dos dados e texto final .....	17
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	18
5.1 Quitinases .....	19
5.1.1 Quitotriosidase .....	22
5.1.2 Quitinase Ácida de Mamíferos .....	24
5.1.3 YKL-40 .....	25

5.1.4 YKL-39 .....	25
5.1.5 Oviductina .....	26
5.1.6 SI-CLP .....	26
5.1.7 Di-N-acetil-quitobiase .....	26
5.2 Quitinases em infecções fúngicas .....	27
5.3 Polimorfismos associados as quitinases .....	28
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	30

## TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

---

Figura 1 – Gravidade das infecções fúngicas com estimativas de mortes.....	1
Figura 2 – Distribuição geográfica das principais micoses endêmicas em humanos.....	2
Figura 3 – Blastomicose em sua forma cutânea presente no membro inferior de um paciente.....	4
Figura 4 – Dorso e braços com pápulas de um paciente com coccidioidomicose pulmonar.....	5
Figura 5 – Região da coxa de um paciente com cromoblastomicose.....	6
Figura 6 – Região do braço de um paciente com esporotricose cutânea-linfática (linfocutânea).....	7
Figura 7 – Região do nariz com úlcera de um paciente com histoplasmose.....	8
Figura 8 – Mão com nódulos queloidianos de um paciente com lacaziose.....	8
Figura 9 – Região do pé de um paciente com micetoma.....	9
Figura 10 – Mucosa oral de um paciente com paracoccidioidomicose.....	10
Figura 11 – Fluxograma do processo de revisão utilizado .....	16
Figura 12 – Estrutura química da quitina.....	20
Figura 13 – Regiões de clivagem do polímero quitina por endoquitinase e exoquitinase.....	21

## **TABELAS, FIGURAS E ANEXOS**

---

Tabela 1 – Palavras-chave usadas nas buscas nas bases de dados eletrônicas <i>Scopus</i> ( <i>Elsevier</i> ), <i>Scientific Electronic Library Online</i> (SciELO), <i>U.S. National Library Of Medicine</i> (PubMed) e Google acadêmico.....	18
Tabela 2 – Número de artigos utilizados para a breve descrição de cada enzima mencionada neste manuscrito.....	18
Tabela 3 – Quantidade de artigos selecionados, não selecionados e excluídos após leitura e aplicações dos critérios de exclusão.....	19

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AMCase – Quitinase ácida de mamíferos (do Inglês *Acidic Mammalian Chitinase*)

CHTBDS – Domínios de ligação à quitina (do Inglês *Chitin Biding Domains*)

EC – *Enzyme Commission*

GH – Glicosil hidrolases

GM – Gabinete do Ministro

GM-CSF – Fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos

HC-GP39 – Glicoproteína-39 da cartilagem humana

LAMP - Amplificação isotérmica mediada por loop (do Inglês *Loop Mediated Isothermal Amphification*)

MS – Ministério da Saúde

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (do Inglês *Polymerase Chain Reaction*)

QT – Quitotriosidase

SI-CLP - Proteína semelhante à quitinase de interação com estabilina-1

## RESUMO

---

Este trabalho trata de uma revisão sistemática sobre os mecanismos intrínsecos usados pelos seres humanos para combater as infecções fúngicas, com foco nas quitinases, discutindo as principais enzimas e polimorfismos gênicos envolvidos com elas. As infecções fúngicas estão cada vez mais frequentes no mundo, sendo consideradas uma das principais causas de óbito em indivíduos imunocomprometidos e imunossuprimidos. Diagnósticos e tratamentos para essas infecções ainda são limitados e não há previsão, a médio prazo, de profilaxia por meio de vacinas. Os fungos, em geral, apresentam em sua parede celular quitina, o segundo polímero de maior abundância na natureza, não sendo produzido pelos seres humanos. Apesar disto, ele sintetiza enzimas capazes de degradar este polímero. As quitinases humanas são encontradas na família 18 das glicosil hidrolases, das quais, apenas a quitotriosidase (QT), a quitinase ácida de mamíferos (AMCase) e a di-N-acetilquitobiase apresentam atividade quitinolítica. A QT e a AMCase são as quitinases mais relatadas em humanos e diferem entre si, principalmente, pela região de clivagem da quitina e pela resposta imunológica que leva à sua expressão. A atividade enzimática das quitinases tem sido observada em diversas doenças, incluindo infecções fúngicas como candidíase, micetoma e aspergilose. Acredita-se que essas enzimas atuam no sistema imune inato contra fungos patogênicos e que a sua ausência ou inatividade leva a uma suscetibilidade a esses organismos. Polimorfismos associados aos genes que codificam as quitinases, especialmente a QT, foram descritos recentemente. A duplicação de 24 pb no Exon 10 do gene que expressa a QT tem como produto uma proteína com deficiência enzimática. Essa revisão busca reunir dados existentes sobre infecções fúngicas, sua relação com as quitinases discutindo a influência de polimorfismos gênicos na atividade quitinolítica dessas enzimas contra fungos patogênicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** fungos, micoses endêmicas, quitotriosidase, CHIT1

## ABSTRACT

---

This work deals with a systematic review of the intrinsic mechanisms used by humans to fight fungal infections, focusing on chitinases, discussing the main enzymes and gene polymorphism with them involved. Fungal infections are increasingly common in the world, being considered one of the main causes of death in immunocompromised and immunosuppressive patients. Diagnoses and treatments for these infections are still limited and prophylaxis through vaccines is still far from being achieved. Fungi, in general, have chitin in their cell wall, the second most abundant polymer in nature, not found in humans. However, enzymes capable of degrading it, called chitinases, are synthesized by them. Human chitinases are found in the family 18 of glycosyl hydrolases, of which only chitotriosidase (QT), mammalian acid chitinase (AMCase) and di-N-acetyl-chitobiase have chitinolytic activity. QT and AMCase are the most reported chitinases in humans and differ mainly in terms of the chitin cleavage region and the immune response that leads to their expression. The enzymatic activity of chitinases has been observed in several diseases, including fungal infections such as candidiasis, mycetoma and aspergillosis. It is believed that these enzymes act on the innate immune system against pathogenic fungi and their absence or inactivity leads to susceptibility to these organisms. Polymorphisms associated with genes encoding chitinases, especially QT, have been recently described. The duplication of 24 bp in exon 10 of the gene that expresses QT results in a protein with enzyme deficiency. Therefore, this review seeks to gather existing data on fungal infections, their relationship with chitinases, discussing the influence of gene polymorphisms on the chitinolytic activity of these enzymes against pathogenic fungi.

**KEYWORDS:** fungi, endemic mycoses, chitotriosidase, CHIT1

## 1 INTRODUÇÃO/ REVISÃO DA LITERATURA

---

As infecções fúngicas afetam milhões de indivíduos anualmente com muitos deles apresentando alto risco de morte (Figura 1) (GAFFI, 2016). Apesar de um grande número de infectados demonstrar um quadro relativamente leve, muitos evoluem para óbito (Brown et al. 2012). Estudos demonstram que os registros dessas infecções estão cada vez mais frequentes pelo mundo (Richardson & Lass-Flörl 2008).

<b>Infecção fúngica</b>	<b>Taxa anual</b>	<b>Taxa de letalidade</b>	<b>Mortes estimadas</b>
Meningite criptocócica	370.000	15-20% EUA >50% mundo em desenvolvimento	>125.000
Pneumocystis pneumonia	>500.000	~15% em AIDS ~50% em não AIDS	>250.000
Aspergilose invasiva	>250.000	~30% de mortalidade se tratado	>125.000
Candidíase invasiva	>700.000	~45% de mortalidade tratada	>350.000
Aspergilose pulmonar crônica	~3 milhões	~15% de mortalidade no mundo desenvolvido	>450.000
Histoplasmose disseminada	>100.000	~30% em AIDS, se diagnosticado	>80.000
Asma grave com sensibilização fúngica (SAFS)	~10 milhões	>1% mas sem números	~350.000 mortes/asma 50% relacionado a SAFS
Total	14,9 milhões		1,7 milhões

Figura 1 – Gravidade das infecções fúngicas com estimativas de mortes. Fonte: Imagem adaptada de *Global Action For Fungal Infection* (GAFFI 2016).

Dentre as inúmeras circunstâncias que levam indivíduos sob terapias imunossupressoras e imunocomprometidos à óbito, estão as infecções fúngicas invasivas provocadas por fungos dimórficos e leveduras (Brown et al. 2012). Pesquisas sugerem que o aumento dessas infecções, especialmente em locais de tratamento intensivo, pode estar relacionado com a utilização prolongada de dispositivos médicos invasivos e

medicamentos como antibióticos, o que interfere com a microbiota, promovendo condições nutricionais que favorecem a proliferação dos fungos (Morace & Borghi 2010).

Durante a trajetória da humanidade, essas infecções foram, majoritariamente, de caráter atípico (Casadevall 2009). Entre as aproximadamente cinco milhões de espécies existentes no planeta, apenas 1/ 10.000 é capaz de infectar o homem e provocar alguma enfermidade (O'Brien et al. 2005). Os fungos que são capazes de infectar o homem ultrapassam os 600 (Brown et al. 2012) e o número dessas espécies patogênicas tem crescido com o passar dos anos.

### **Doenças Fúngicas**

A Organização Mundial de Saúde (OMS), publicou pela primeira vez em 2022, uma lista de patógenos fúngicos prioritários. Entre eles estão as espécies fúngicas *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida auris*, *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata* (*C. glabrata*), agentes causadores de Eumicetoma, *Fusarium spp.*, *C. parapsilosis*, *Histoplasma spp.*, *Mucorales*, *C. tropicalis*, *Scedosporium spp.*, *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides spp.*, *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*), *C. gattii*, *Talaromyces marneffei*, *Pneumocystis jirovecii* e *Paracoccidioides spp.*

As espécies fúngicas mencionadas acima podem causar inúmeras infecções fúngicas e essas, podem ser classificadas de diversas formas, entre elas pode-se citar as micoses endêmicas, um grupo de infecções fúngicas causadas por espécies dos gêneros *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Talaromyces*, *Sporothrix*, *Lacazia* e *Emergomyces* (Thompson et al. 2021).

A histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, talaromicose, esporotricose, lobomicose e emergomicose, são nomeadas “endêmicas” por apresentarem ocorrência frequente em determinadas regiões geográficas, compreendendo os cinco continentes (Figura 2), estando inseridas entre as causas de morbidade e mortalidade da população humana (Ashraf et al. 2020).

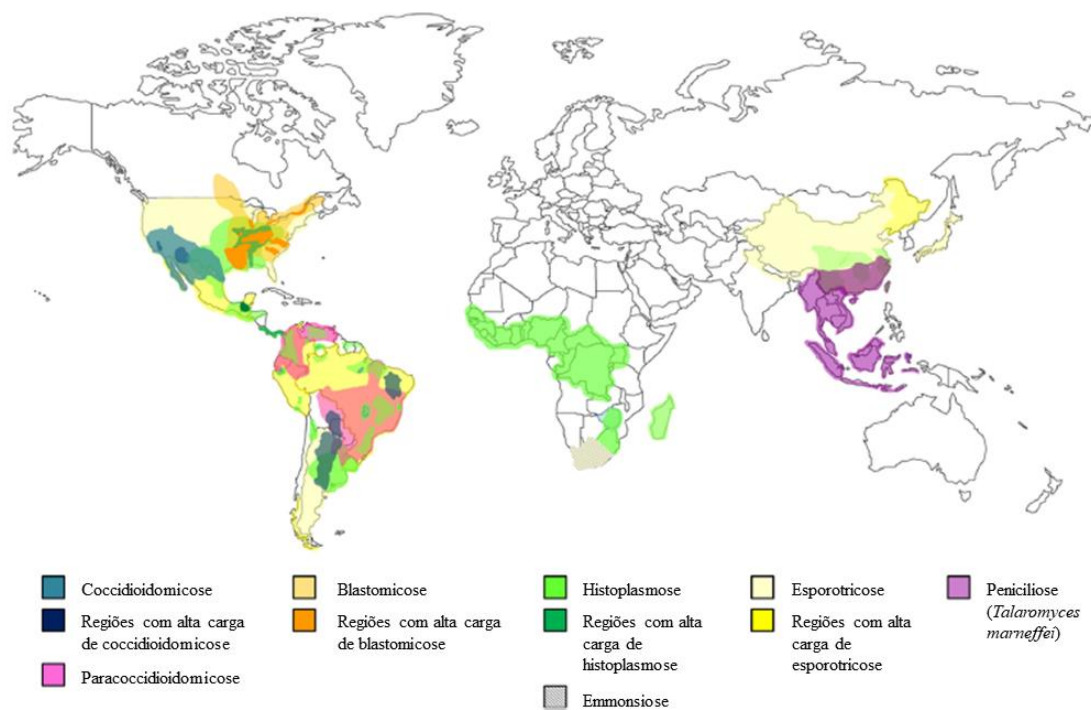


Figura 2 – Distribuição geográfica das principais micoses endêmicas em humanos. Fonte: Imagem adaptada de Lee & Lau (2017).

Os organismos causadores destas doenças são fungos dimórficos, encontrados principalmente no solo, adquiridos pelo homem por meio da inalação de esporos fúngicos ou através da pele, sendo capazes de provocar micoses a nível sistêmico (Queiroz-Telles et al. 2017). Também denominados “endêmicos”, esses fungos pertencem a ordem Onygenales e possuem, principalmente, quatro características importantes em comum: dimorfismo, distribuição geográfica mundial limitada a algumas áreas, potencial de provocar doença no homem e taxas elevadas de mortalidade (Gnat et al. 2021).

Algumas espécies desses gêneros são específicas de determinadas áreas do mundo, em virtude das condições físicas que o ambiente apresenta em associação com as suas necessidades apropriadas para a sua sobrevivência dentre elas, pH, temperatura, nutrientes e umidade (Gorris et al. 2018). Estas condições são geralmente encontradas em regiões tropicais, que podem coincidir com regiões turísticas e áreas endêmicas para esses fungos (Panackal et al. 2002). Um estudo que descreveu micoses endêmicas sistêmicas entre viajantes internacionais demonstrou que a histoplasmose foi a micose mais frequente (74%), seguida de coccidioidomicose (20%), blastomicose (4%), talaromicose (2%), havendo nenhum registro para paracoccidioidomicose (Salzer et al. 2019). Segundo Tirado-Sánchez et al. (2022), essas micoses estão cada vez mais comuns entre viajantes e migrantes, já que o acesso a viagens internacionais tem melhorado.

A epidemiologia exata das micoses endêmicas é uma incógnita, visto que em muitos casos elas se apresentam de forma assintomática ou leve, não sendo necessário intervenção médica ou a identificação do patógeno, o que pode ocorrer não somente pela negligência do paciente, em não procurar atendimento médico logo no início dos sintomas, mas também pelo difícil acesso às formas de diagnósticos disponíveis. Em áreas de pouca ou quase nenhuma notificação, isso se torna alarmante, já que são doenças com taxas de mortalidade significativas se não tratadas a tempo (Salzer et al. 2018). Em alguns locais, como Arizona, Lousiana e Minnessota, nos Estados Unidos (EUA), as micoses endêmicas como histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose, são de notificação compulsória (Ashraf et al. 2020), enquanto no Brasil, até o momento, nenhuma micose está presente nessa lista, conforme a última atualização, presente na Portaria GM/MS Nº 420, de 2 de março de 2022. A seguir, serão apresentados os aspectos gerais de algumas importantes micoses humanas.

#### *Blastomicose*

A blastomicose é causada por espécies fúngicas do complexo *Blastomyces dermatitidis* (Ireland et al. 2020). Essa micose apresenta-se na forma cutânea (Figura 3) na maioria dos casos e o quadro clínico varia de acordo com a carga fúngica recebida e o sistema imunológico do paciente (Bradsher 2014).



Figura 3 – Blastomicose em sua forma cutânea presente no membro inferior de um paciente. Fonte: Imagem adaptada de Tschetter (2018).

### *Coccidioidomicose*

A coccidioidomicose (Figura 4) é causada por *Coccidioides* spp, o único gênero fúngico presente na lista internacional de bioterrorismo (Warnock 2007), transmitidos ao homem por meio da inalação de esporos (Stockamp & Thompson 2015). Essa micose sistêmica pode ser encontrada em áreas de clima quente e seco, como no sudoeste dos EUA, e em áreas endêmicas da América Central e América do Sul (Diaz et al. 2018), como no Brasil, onde causou um aumento no número de internações hospitalares em 2011, um crescimento de 7,1 por 100.000 habitantes (Giacomazzi et al. 2016).



Figura 4 – Dorso e braços com pápulas de um paciente com coccidioidomicose pulmonar.  
Fonte: Imagem adaptada de (DiCaudo et al. 2006).

### *Cromoblastomicose*

A cromoblastomicose é uma micose subcutânea (Figura 5) provocada por fungos demáceos ou melanizados dos gêneros *Cladophialophora*, *Fonsecaea* e *Phialophora* (Yeoh et al. 2019). Essa doença é encontrada, principalmente, em regiões de climas tropicais como Brasil, também tendo maior incidência em países como China, Madagascar, México, República Dominicana e Venezuela (Rasamoelina et al. 2020).



Figura 5 – Região da coxa de um paciente com cromoblastomicose. Fonte: Imagem adaptada de (Carvalho et al. 2021).

### *Emergomicose*

A emergomicose é segunda micose endêmica mais prevalente na África do Sul, depois da esporotricose (Mapengo et al. 2022). As espécies do gênero *Emergomyces* também foram encontradas na América do Norte, Ásia e Europa, porém sua ocorrência ainda é pouco conhecida. Com o advento de técnicas moleculares, que sobrepõem a histopatologia, foi demonstrado que casos diagnosticados anteriormente como histoplasmose, agora revisadas como emergomicose, supõem que a incidência seja mais alta do que se acreditava (Schwartz et al. 2015).

### *Esporotricose*

A esporotricose é uma micose subcutânea endêmica causada, especialmente, pelos fungos dimórficos *Sporothrix schenckii*, que está amplamente distribuído pelo mundo; *S. brasiliensis*, específico do Brasil; e *S. globosa*, encontrado em países asiáticos como China, Coreia e Japão (Chakrabarti et al. 2015). É a micose endêmica de maior incidência na América do Sul, com cerca de 40.000 casos registrado por ano, sendo a mais prevalente na região sul da Brasil, além de pertencer a lista de doenças de notificação compulsório do estado de São Paulo (Bongomin et al. 2017). Os casos de esporotricose, geralmente, estão relacionados a pele e ao tecido subcutâneo (Hsu et al. 2012), podendo apresentar-se em diferentes quadros clínicos, sendo cutâneo-linfático (Figura 6), o mais comum, e cutâneo fixo, o de menor frequência (Chakrabarti et al. 2015).



Figura 6 – Região do braço de um paciente com esporotricose cutânea-linfática (linfocutânea). Fonte: Imagem adaptada de (Fichman et al. 2018).

### *Histoplasmose*

A histoplasmose (Figura 7) foi descrita pela primeira vez por Samuel Darling em 1906 em um homem que estava a trabalho no Canal do Panamá (Darling 1906). É a micose endêmica com maior taxa de distribuição, presente na África, América Central, América do Norte, América do Sul, Ásia e Oceania, sendo considerada a mais comum (Ashbee et al. 2008). Com estimativa de 0,1-100 casos/ 100.000 habitantes, possui altos índices de ocorrência em regiões de climas tropicais úmidos e menores taxas em regiões de climas temperados (Rodrigues et al. 2020). Segundo Ashraf et al. (2020), apesar de apresentar alta endemicidade em diversas áreas, a histoplasmose tem distribuição mundial, tendo relatos de casos em inúmeros locais.

Em humanos, a principal forma de transmissão da histoplasmose ocorre pela inalação de esporos de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* ou *H. capsulatum* var. *duboisii* (Kauffman 2007). Esse patógeno é encontrado especialmente em regiões como cavernas, túneis e galinheiros, onde o solo está contaminado com guano de pássaros ou morcegos (Wheat et al. 2016).

Entre os inúmeros fatores de risco que podem levar a um quadro clínico grave de histoplasmose estão a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e a utilização de medicamentos imunossupressores que, conseqüentemente afetam o sistema imunológico do indivíduo (Russ et al. 2018). Dessa forma, doença pode ser classificada como oportunista, visto que na ausência de uma imunidade eficiente se torna mais difícil a inibição da disseminação fúngica e do desenvolvimento da infecção (LV et al. 2020).



Figura 7 – Região do nariz com úlcera de um paciente com hisoplasmose. Fonte: Imagem adaptada de Marques et al. (2013).

#### *Lobomicose ou Lacaziose*

A lobomicose ou lacaziose (Figura 8) é causada, principalmente, pela espécie fúngica *Lacazia loboi*. De acordo com os dados registrados dessa micose, esse fungo é encontrado, especialmente, em áreas de clima amazônico, mas não limitado a essas regiões (Lupi et al. 2005). Ainda que o número de casos dessa micose tenha se elevado, sua incidência permanece pouco conhecida (Gonçalves et al. 2022). O alerta dos viajantes em relação a lobomicose deve ser constante, visto que há uma latência prolongada em casos dessa doença (Tirado-Sánchez et al. 2022).



Figura 8 – Mão com nódulos queloidianos de um paciente com Lacaziose. Fonte: Imagem adaptada de Brito & Quaresma (2007).

### *Micetoma*

Micetoma ou Eumicetoma também é uma micose que afeta os tecidos subcutâneos (Figura 9), sendo produzida, principalmente, pelos fungos *Madurella mycetomatis*, *Thrematosphaeria grisea*, *Acremonium* spp., *Scedosporium apiospermum* e *S. boydii*, adquiridos através da inoculação traumática (Karrakchou et al 2020).



Figura 9 – Região do pé de um paciente com micetoma. Fonte: Imagem adaptada de Pereira et al. (2018).

### *Paracoccidioidomicose*

A paracoccidioidomicose é uma micose endêmica (Figura 10) causada por espécies fúngicas dimórficas do complexo *Paracoccidioides* spp. (Griffiths et al. 2019). Encontrada, especialmente, em áreas de climas tropicais e subtropicais, como a América Central e a América do Sul, a paracoccidioidomicose está presente no Brasil, localizando-se em áreas rurais da Amazônia, em particular, como também em outras regiões do país (Shikanai et al. 2017).

Apesar de ser considerada um problema de saúde pública e ter feito parte da lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória, conforme a Portaria GM/MS Nº 264, de 17 de fevereiro de 2020, atualmente, essa micose não compõe mais a lista, segundo a Portaria GM/MS Nº 420, de 2 de março de 2022. Por isto, estimativas mostram que a paracoccidioidomicose afeta de 3 a 4, podendo alcançar 40 pacientes/ 100.000 habitantes/ ano, sendo a principal micose sistêmica que leva a hospitalização e morte no Brasil (Shikanai et al. 2017).

Esta micose tem relevância na clínica e na saúde pública uma vez que ela acomete indivíduos imunodeprimidos, tais como submetidos a tratamentos quimioterápicos, transplantes e aqueles que apresentam a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Prado et al. 2009). Além disto, a paracoccidioidomicose causa sérios problemas socioeconômicos uma vez que ela, muitas vezes, incapacita trabalhadores em idade produtiva para o trabalho, principalmente em áreas rurais (Kioshima et al. 2021).



Figura 10 – Mucosa oral de um paciente com paracoccidioidomicose. Fonte: Imagem adaptada de Flórez & Cardona-Castro (2015).

### *Talaromicose*

A talaromicose é provocada pelo fungo *Talaromyces marneffi* (*Penicillium marneffi*), endêmica no Sudeste Asiático (Le et al. 2017), apresenta baixos registros ou casos pouco conhecidos e está entre as micoses mais negligenciadas. Associada a pobreza e a pacientes imunocomprometidos (Narayanasamy et al. 2021), a talaromicose apresenta alto risco de vida para aqueles que estão com o sistema imunológico debilitado, como indivíduos com AIDS, apresentando um elevado nível de letalidade, que varia de 11 a 21% (Le et al. 2017).

### **Diagnóstico de infecções fúngicas**

Os diagnósticos laboratoriais para as micoses sistêmicas ainda são limitados e em alguns casos, não acessíveis a todos os centros de saúde (Caceres et al. 2022). Por exemplo, algumas técnicas exigem análises especializadas, como histopatologia e análises moleculares, e longo tempo até a obtenção do resultado, como cultura do patógeno a partir

da amostra biológica do paciente (Wheat 2009). Estes fatores podem ser determinantes para o sucesso da terapia, uma vez que quanto mais rápido for diagnosticado o agente patogênico, maiores serão as chances de êxito no tratamento.

De modo geral, podem ser citadas inúmeras formas de diagnóstico utilizado para a identificação dos fungos causadores das micoses sistêmicas, como os ensaios comerciais independentes de cultura (detecção de antígenos ou anticorpos), as técnicas moleculares (PCR convencional, PCR quantitativo, LAMP, entre outros), PCRs de amplo alcance (também conhecido como panfúngicos) e o sequenciamento de próxima geração (Valero et al. 2022). Outra técnica molecular que vem sendo citada, por ser econômica e rápida, é o *nested*-PCR, um teste capaz de detectar diretamente do sangue o DNA fúngico (Siqueira & Almeida, 2018). Entretanto, como discutido anteriormente, nem sempre estas técnicas sofisticadas estão disponíveis na maioria dos centros de saúde, principalmente se considerarmos que estas micoses ocorrem em países subdesenvolvidos, com áreas cujo o sistema de saúde é precário ou inexistente.

### **Estratégias de tratamento para as infecções fúngicas**

Ainda que o ser humano possua defesas imunológicas inatas e adaptativas muito eficazes contra as infecções fúngicas invasivas, os fungos ainda podem evadir destas defesas e infectá-lo. Algumas características destes patógenos podem contribuir para o sucesso da infecção: ser capazes de tolerar altas temperaturas (a partir de 37 °C); penetrar as barreiras físicas do hospedeiro ou evadi-las; degradar elementos do tecido humano por meio de enzimas, sendo capazes de absorvê-los; e possuir componentes em sua parede celular capazes de despistar as células do sistema imunológico do hospedeiro (Kohler et al. 2017).

Segundo Tirado-Sánchez et al. (2022), as formas mais eficazes de terapias antifúngicas, principalmente para micoses endêmicas, ainda são pouco conhecidas, já que até o momento ainda se procura pelos ensaios terapêuticos ideais. Classicamente, a terapia antifúngica baseia-se em duas classes: poliênicos e os azóis (Colombo et al. 2013). Os antifúngicos azólicos, como o itraconazol, fluconazol e miconazol, interferem na biossíntese do ergosterol que é um importante componente da membrana celular dos fungos. Considerando que eles atuam interferindo na produção desta molécula, eles têm atividade fungistática, ou seja, impedem o crescimento do fungo. Por outro lado, os poliênicos, sendo as formulações de anfotericina B um dos fármacos mais usados desta

classe, atuam na parede celular do fungo, formando poros e levando a célula à morte (Souza & Amaral 2017).

Embora a medicina tenha evoluído no tratamento para diversas doenças graves, a vulnerabilidade a infecções fúngicas de caráter invasivo surgiu como consequência desse avanço, pois muitas vezes, as micoses oportunistas que acometem estes pacientes necessitam do uso prolongado para a terapia, podendo levar ao desenvolvimento de resistência. Diante disto, o diagnóstico e tratamento para essas infecções ainda carecem de aperfeiçoamento (Kohler et al. 2017).

Inúmeros estudos estão sendo realizados para a criação de uma vacina profilática e/ ou terapêutica contra infecções fúngicas, como o imunizante para a paracoccidiodomicose. Uma das pesquisas relacionadas a ele refere-se ao peptídeo P10, procedente de uma glicoproteína de 43kDa do *Paracoccidioides brasiliensis* (Taborda et al. 1998). Estudos demonstraram que o P10 em combinação com outros fármacos conseguiu inibir o crescimento fúngico nos pulmões de camundongos, demonstrando-se um agente promissor para a formulação de um imunizante (Travassos & Taborda, 2012). Também foi relatada uma proteção antifúngica gerada a partir do teste de um imunizante que apresenta em sua composição a proteína recombinante de choque térmico 60 (rHsp60) de *Histoplasma capsulatum* (Rossi et al. 2019).

Entretanto, ainda que muitas pesquisas estejam sendo realizadas, não há previsão, a médio prazo, de profilaxia por meio de vacinas e, embora haja diversos tratamentos antifúngicos que parecem ser eficazes contra infecções fúngicas, as estimativas de mortalidade permanecem muito elevadas (Lionakis et al. 2010).

Apesar dos antifúngicos disponíveis, há ainda uma limitação do tratamento quando se pensa em tratar indivíduos com casos graves para estas doenças, como pacientes imunocomprometidos e aqueles em tratamento contra câncer (Armstrong-James et al. 2017). Estratégias mais modernas visam o uso da imunomodulação como possibilidade terapêutica (Sam et al. 2018). Esta abordagem procura melhorar a resposta do sistema imunológico do indivíduo para otimizar o tratamento. Para isto, são usadas terapias baseadas em citocinas, como o interferon gama, vacinas e imunoterapia celular. Nesta modalidade terapêutica, os fagócitos são alvos terapêuticos importantes devido à possibilidade de modulação da sua atividade por meio de imunomoduladores (Armstrong-James et al. 2017).

Outra abordagem envolve pesquisas relacionadas às quitinases, que são enzimas produzidas pelos seres humanos capazes de hidrolisar a quitina, um componente da parede

celular fúngica, como forma de diagnóstico e tratamento para infecções fúngicas. Essas enzimas são produzidas assim que o polímero é localizado, seja de uma parede fúngica ou do exoesqueleto de artrópodes (Patel & Goyal 2017). Com base nisso, sugere-se que a resposta imunológica inata é induzida a partir da liberação de partículas resultantes da degradação de quitina (Kuusk et al. 2017).

Estudos demonstraram que a quitinase “quitotriosidase”, em sua forma recombinante, apresentou potencial antifúngico em testes *in vitro* e *in vivo*, podendo ser considerada como uma possível estratégia terapêutica por meio da terapia gênica (Gordon-Thomson et al. 2009).

Contudo, apesar de as quitinases serem potencialmente um mecanismo de defesa importante contra as infecções fúngicas, com o avanço dessas pesquisas, polimorfismos que afetam a sua atividade enzimática também vêm sendo descritos. Entre eles, o mais citado é a duplicação de 24 pb no gene *CHIT1* que codifica para uma quitotriosidase. O produto resultante dessa expressão é uma enzima incapaz de exercer sua função de forma eficiente, tornando o ser humano mais vulnerável a infecções fúngicas (Boot et al. 1998). Partindo-se do princípio de que uma alteração na função dessas enzimas degradadoras de quitina pode ter influência com as infecções fúngicas, nesta revisão será demonstrada a relação das quitinases com essas infecções e discutida a influência de polimorfismos gênicos na atividade quitinolítica contra fungos patogênicos humanos.

Este trabalho trata de uma revisão sistemática sobre os mecanismos intrínsecos usados pelos seres humanos para combater as infecções fúngicas, com foco nas quitinases, discutindo as principais enzimas e polimorfismo gênicos com elas envolvidos.

## 2 JUSTIFICATIVA

---

As infecções fúngicas estão cada vez mais frequentes e afetam milhões de indivíduos anualmente, podendo levar a morte ou a um quadro clínico extremamente grave (Brown et al. 2012). A descoberta de quitinases como enzimas capazes de degradar a quitina, em seres humanos, foi um importante passo para melhor entender de que forma prosseguir e, talvez, melhorar e/ ou aumentar as possibilidades de terapias antifúngicas e diagnósticos existentes. Porém, polimorfismos que alteram a atividade enzimática das quitinases, tornando-as inativas, têm sido comumente descritos. Entre eles pode-se citar a duplicação de 24 pb no exon 10 do gene, que expressa a quitotriosidase, responsável pela formação de uma proteína com deficiência enzimática. Logo, é possível que a inatividade resultante dessa alteração genética torne os indivíduos mais vulneráveis às infecções fúngicas. Com isso, muitos pesquisadores têm buscado entender de que forma essas enzimas realmente atuam no organismo humano. Apesar disso, os dados sobre quitinases e sua relação com infecções fúngicas não são tão relatados como sua associação a outras doenças. Desta forma, esta revisão busca reunir dados existentes sobre infecções fúngicas e sua relação com as quitinases discutindo a influência de polimorfismos gênicos na atividade quitinolítica dessas enzimas contra fungos patogênicos. Especula-se que o entendimento da influência do polimorfismo sobre a produção das quitinases possa ser uma informação importante para a conduta de uma terapia antifúngica mais eficiente.

### **3 OBJETIVOS**

---

#### **Objetivo Geral**

Relacionar, por meio de uma revisão bibliográfica sistemática, as quitinases humanas e sua associação com as infecções fúngicas.

#### **Objetivos Específicos**

- a) Realizar a busca de documentos indexados em bases de dados científicas;
- b) Selecionar os documentos identificados;
- c) Elaborar a revisão sistemática;
- d) Verificar quais as quitinases ativas estão presentes em seres humanos;
- e) Investigar a atuação das quitinases humanas em infecções fúngicas;
- f) Identificar os polimorfismos gênicos associados às quitinases humanas;
- g) Analisar a influência de polimorfismos gênicos na atividade das quitinases em infecções fúngicas.

## 4 MÉTODOS

---

### Tipo de estudo

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática. Para a execução deste trabalho, foram utilizados documentos científicos indexados em bases de dados usando uma estratégia de busca definida. Foram usados artigos científicos originais e de revisão indexados nas seguintes bases de dados: *Scopus (Elsevier)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *U.S National Library Of Medicine (PubMed)* e *Google acadêmico*. De modo geral, o processo está demonstrado no fluxograma da Figura 11.

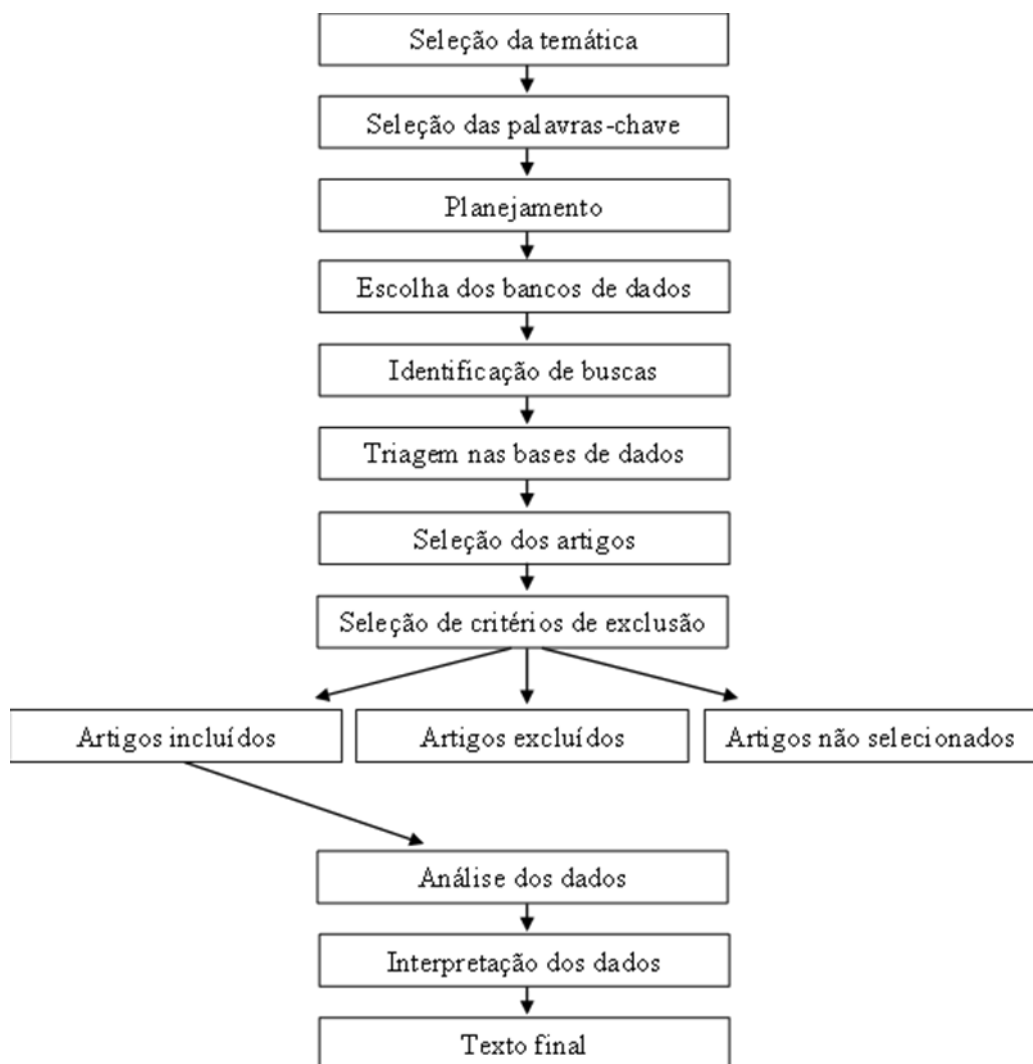


Figura 11 – Fluxograma do processo de revisão utilizado.

## **Amostras**

Artigos científicos com abordagem e relação com as infecções fúngicas, tratamentos, quitinases e polimorfismos em genes relacionados a essas enzimas.

## **Seleção das palavras-chave**

As palavras-chave foram selecionadas a partir de um conhecimento prévio da temática, de forma que apresentassem relações entre si, delimitando ao máximo as amostras.

Para as buscas dos documentos nas bases de dados, foi delimitado um período de dez anos, extrapolando se necessário, no caso de escassez de dados, e usados termos em Inglês de acordo com as estratégias abaixo:

Estratégia 1: *fungus infection + incidence* (infecções fúngicas + incidência)

Estratégia 2: *fungus infection + treatment* (infecções fúngicas + tratamento)

Estratégia 3: *human chitinases* (quitinases humanas)

Estratégia 4: *human chitinases + fungus infection* (quitinases humanas + infecções fúngicas)

Estratégia 5: *chitotriosidase* (quitotriosidase)

Estratégia 6: *chit1* (gene quitinase 1)

Estratégia 1: *mycosis + incidence* (infecções fúngicas + incidência)

Estratégia 2: *mycosis + treatment* (infecções fúngicas + tratamento)

Estratégia 1: *polymorphism + chitinase* (polimorfismo + quitinase)

Estratégia 2: *polymorphism + fungus infection* (polimorfismo + infecções fúngicas)

## **Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram os artigos que não estavam acessíveis para baixar tanto pelos periódicos da CAPES como diretamente no site das revistas científicas, além de limitação máxima dos artigos para que fossem relacionados a seres humanos e que os termos de buscas tivessem relação entre si nos artigos.

## **Análise, interpretação dos dados e texto final**

Após a triagem nos bancos de dados, os artigos selecionados foram lidos e analisados para a iniciar a redação da revisão sistemática.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme apresentando na Tabela 1, milhares de artigos foram encontrados, ao analisar o número de registros de cada palavra-chave utilizada. Entretanto, sabe-se que ao limitá-los a critérios de exclusão, selecionando os mais recentes possíveis e relacionando as palavras-chave entre si, esse número reduz significativamente (Tabela 3). Por exemplo, ao comparar o termo “mycosis”, com 148.261 artigos encontrados no Pub Med, adicionado ao termo “endemic”, percebe-se que a quantidade de registros diminuiu mais de 80%, chegando a 26.198 artigos. Para esta revisão, foram utilizados cerca de 131 artigos originais e de revisão, selecionados após a triagem nos bancos de dados eletrônicos.

Tabela 1 – Palavras-chave usadas nas buscas nas bases de dados eletrônicas *Scopus* (Elsevier), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library Of Medicine* (PubMed) e Google acadêmico.

Nº	Termos utilizados	Nº de artigos encontrados por termo			
		<i>Pub Med</i>	<i>SciELO</i>	<i>Google Scholar</i>	<i>Scopus</i>
1	Fungal infection	162.036	697	~ 3.330.000	3.234
2	Mycosis	148.261	557	~310.000	29
3	Endemic mycosis	26.198	88	~27.700	125
4	Treatment fungal infection	88.284	212	~3.130.000	11.517
5	Diagnosis fungal infection	80.714	182	~1.700.000	6.355
6	Chitinases	8.536	50	~104.000	136
7	Human chitinases	2.468	3	~77.800	8.731
8	Chitotriosidase	6.514	7	~7.360	0
9	Chitinase fungal infection	411	2	~55.500	3.339
10	<i>Chit1</i>	221	1	~3.790	0
11	Polymorphism chitinase	212	0	~25.400	571
12	Polymorphism fungal infection	2.380	2	~171.000	3.589

Tabela 2 – Número de artigos utilizados para a descrição de cada enzima mencionada nesta dissertação manuscrito.

Nº	Enzimas						
	<i>QT</i>	<i>AMCase</i>	<i>YKL-39</i>	<i>YKL-40</i>	<i>Ovidctina</i>	<i>SI-CLP</i>	<i>Di-N-Acetil-Quitobiase</i>
	20	9	2	10	4	3	1

Tabela 3 – Quantidade de artigos selecionados, não selecionados e excluídos após leitura e aplicações dos critérios de exclusão.

	Nº por banco de dados				Total
	<i>Pub Med</i>	<i>SciELO</i>	<i>Google Scholar</i>	<i>Scopus</i>	
Selecionados	71	13	44	3	131
Não selecionados*	31	19	46	2	98
Excluídos*	94	22	117	9	242

\*Os artigos não selecionados foram aqueles que não estavam relacionados a seres humanos

\*Os artigos excluídos foram aqueles que não estavam relacionados a infecções fúngicas

Por meio dessa pesquisa, notou-se que o número de pacientes acometidos por doenças que afetam o sistema imunológico tem aumentado nos últimos anos (Queiroz-Telles et al. 2017). Este aumento vem acompanhado também, pelo aumento no número de infecções fúngicas oportunistas. Diante desta problemática, tem-se a necessidade de se buscar terapias mais eficientes contra estas doenças. Dentre as abordagens usadas, as quitinases poderiam ser foco de investigação para serem usadas para este propósito (Gonçalves et al. 2022).

### Quitinases

As quitinases são enzimas responsáveis pela clivagem da quitina presente na parede celular dos fungos, incluindo os patogênicos humanos (Bussink et al. 2007). A quitina é um biopolímero caracterizado por ser formado de várias unidades de N-acetilglucosamina (GlcNAc) unidas por meio de ligações do tipo  $\beta$ -1,4 (Figura 12) (Hall et al. 2008). É um polímero que apresenta elevado grau de insolubilidade e é considerado o segundo polissacarídeo de maior abundância na natureza, sendo o primeiro a celulose (Gooday 1990). Ele está presente na parede celular de fungos, além de ser encontrado em insetos e nematóides e é um dos principais constituintes do sistema estrutural desses organismos (Guan et al. 2009).

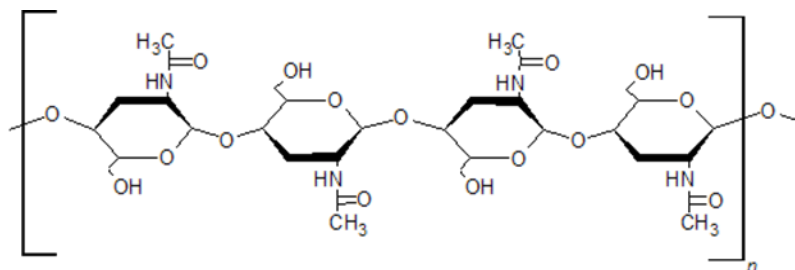


Figura 12 – Estrutura química da quitina. Adaptado de Hall et al. (2008).

Dados sugerem que a quitina não é encontrada em mamíferos, visto que esses organismos são desprovidos de mecanismos capazes de sintetizá-la (Hall et al. 2008). Ainda que haja essa incapacidade, a produção de enzimas aptas a degradar o polissacarídeo foi identificada no homem (Manno et al. 2014). O conhecimento de genes que expressam quitinases não havia sido previsto, já que na ausência desse polímero não se esperava encontrar enzimas que o degradassem pelos seres humanos (Hall et al. 2008).

Por meio da semelhança da sequência de aminoácidos, as quitinases podem ser classificadas nas famílias 18 e 19 das glicosil hidrolases (GH), agrupadas pela capacidade de degradar tanto quitina quanto quitodextrina (Guan et al. 2009). Estudos mostraram a ação quitinolítica também nas famílias 20 (Kubota et al. 2004) e 48 das glicosil hidrolases (Fujita et al. 2008).

Na família 19 GH são encontradas as quitinases presentes, especialmente, em plantas (Hall et al. 2008). Somente na família 18 GH é que estão localizadas as quitinases humanas, das quais, se pode citar a: quitotriosidase (QT ou quitinase 1), quitinase mamífera ácida (AMCase ou TSA 1902), proteína 1 semelhante à quitinase-3 (YKL-39), proteína 2 semelhante à quitinase-3 (YKL-40), oviductina, Di-N-acetil-quitobiase e SI-CLP (Guan et al. 2009).

Apesar de serem sete as quitinases humanas, apenas três enzimaticamente ativas são relatadas em seres humanos (Guan et al. 2009): QT, AMCase (Aam et al. 2010) e di-N-acetil-quitobiase (Fisher & Aronson 1992). Duas características importantes e que diferem ambas as enzimas, QT e AMCase, são: a região de ligação à quitina, que define a QT como exoquitinase e a AMCase, endoquitinase (Felse & Panda 2000); e a resposta imunológica, na qual a QT é produzida a partir de uma resposta Th1 e a AMCase Th2 (Pan 2012).

Os outros membros da família 18 GH são chamados de quitolectinas (lectinas semelhantes à quitinase) ou proteínas semelhantes à quitinase, visto que são desprovidas do resíduo catalítico de ácido glutâmico e ligam-se à lectina (Guan et al. 2009).

Outra forma de classificação das quitinases é feita por meio da região onde ocorre a clivagem da quitina, classificando-as em endoquitinase e exoquitinase (Figura 13). A quitinase capaz de hidrolisar quitina em sítios internos é chamada de endoquitinase, que cliva de modo aleatório ligações em regiões internas da quitina gerando múltiplos de GlcNAc, como quitotetraose, quitotriose e quitobiose. Enquanto, a quitinase que exerce função catalítica no processo de clivagem da quitina, seja a partir da extremidade não redutora, produzindo quitobiose ou da extremidade redutora, produzindo quitotriose, é denominada exoquitinase (Cohen-Kupiec & Chet 1998).

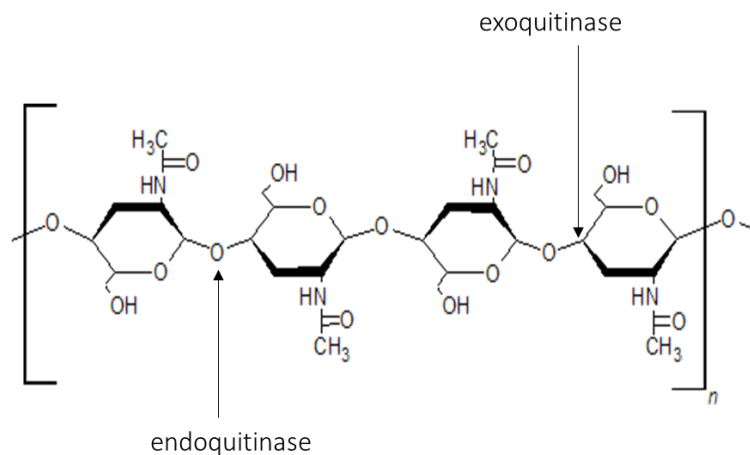


Figura 13 – Regiões de clivagem do polímero quitina por endoquitinase e exoquitinase. Adaptado de Stoykov et al. (2014).

Em mamíferos, supõe-se que as quitinases sintetizadas sejam responsáveis por defendê-los de quitinas oriundas do meio externo, como aquelas presentes em fungos, nematóides e artrópodes (Patel & Goyal 2017). Essa defesa ocorre por meio da clivagem das quitinas, especialmente as patogênicas, com objetivo de expulsá-las do organismo hospedeiro (Tjoelker et al. 2000).

Apesar disso, em outros organismos, as quitinases podem exercer outras funções. Algumas bactérias, por exemplo, *Vibrio cholerae*, que compõe a microbiota intestinal de peixes, são capazes de produzir quitinases, assim como outras moléculas, com o objetivo de ajudar o seu hospedeiro na alimentação ao degradar a quitina presente no alimento (Senderovich et al. 2010).

Diferentemente em humanos, as quitinases podem ser vistas como integrantes da imunidade inata, visto que ainda não há relatos da presença de quitina em animais vertebrados e assim, o sistema imunológico inato pode identificá-la como uma partícula desconhecida (Kuusk et al. 2017). Essa identificação pode ocorrer por meio de macrófagos, que ativarão as defesas do organismo, promovendo a síntese de citocinas que estimulará o recrutamento de neutrófilos (Patel & Goyal 2017). Quando ocorre a ativação do sistema imunológico inato, o pH do meio extracelular reduz e a acidez gerada aciona essas enzimas degradadoras de quitina que neutralizarão os organismos portadores desse polissacarídeo que estão invadindo o hospedeiro (Tjoelker et al. 2000).

Apesar disso, uma hipótese supõe que haja outro polissacarídeo em mamíferos, semelhante a quitina estruturalmente, onde as quitinases exercem sua atividade quitinolítica. Esses pesquisadores se baseiam em dados que demonstram que domínios de ligação à quitina (ChtBDs) também estão presentes em outros integrantes da família das glicosil hidrolases, além de peptidases e glicoproteínas (Patel e Goyal 2017). Além disso, estudos propõem que as quitinases e as proteínas semelhantes a quitinases, ao longo do tempo, desenvolveram-se de forma a proteger o ser humano de doenças inflamatórias e fibróticas, visto que quitinases são expressas em regiões onde organismos que possuem quitina não são encontrados (Mazur et al. 2021). A seguir, serão apresentadas algumas quitinases descritas nos seres humanos e sua relação com as infecções fúngicas. Delas, a quitotriosidase é a que tem mais estudos publicados.

### Quitotriosidase

A quitotriosidase (QT ou CHIT1) é uma das quitinases com atividade quitinolítica integrante da família 18 GH (Bussink et al. 2007), classificada pela *Enzyme Commission* (EC) sob o número 3.2.1.14 (Henrissat 1991). O gene que a codifica situa-se no cromossomo 1q31-32, contendo 12 éxons, sendo denominado *CHIT1* (Boot et al. 1998).

A QT é sintetizada e liberada na circulação sanguínea na forma proteica de 50kDa (Renkema et al. 1995). Tanto a síntese como a liberação da QT na forma de 50kDa são realizadas, principalmente, por macrófagos e, quando armazenadas em seus lisossomos, são convertidas para a isoforma de 39kDa (Renkema et al. 1997). Essa expressão é estimulada pelo fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF) (van Eijk et al. 2005) e seu armazenamento não é instantâneo, visto que se estimulados, os macrófagos são capazes de produzir altos níveis da enzima, possivelmente indicando que a presença da quitina seja necessária para a sua expressão (Boot et al. 1995). Apesar de

apresentar duas formas, 39kDa e 50kDa, apenas a primeira possui uma capacidade maior de aderir às moléculas de quitina. Isso pode ser explicado pela presença de uma extensão, domínio de ligação à quitina C-terminal, na forma de 50kDa, ausente na isoforma de 39kDa (Renkema et al. 1997).

Os primeiros registros da QT ocorreram em macrófagos provenientes de indivíduos com doença de Gaucher (Hollak et al. 1994). Após ser purificada (Renkema et al. 1995) e clonada (Boot et al. 1995), a enzima foi chamada de quitotriosidase, referenciando o gene que a codifica, além de refletir sua atividade quitinolítica ao degradar quitotriose (Hall et al. 2008).

A QT é utilizada como marcador bioquímico de muitas doenças, como a doença de Gaucher, onde os macrófagos apresentam altos níveis de quitinase (Bussink et al. 2006). Apesar de estar associada à essas células, devido a doença mencionada, novos dados revelam que a QT esteja presente em células como neutrófilos (Boussac & Garin 2000), células de Kupffer (Malaguarnera et al. 2006) e osteoclastos (Di Rosa et al. 2014).

Um estudo demonstrou que, além de ser identificada como quitinase primária, sendo encarregada pela ação quitinolítica no pulmão, sua expressão é geneticamente dependente podendo também ser influenciada pelo hábito de fumar, visto que a atividade enzimática e a expressão do gene que a codifica demonstrou-se elevada em fumantes (Seibould et al. 2008).

Também foi relatado que ocorre a expressão de QT em glândulas lacrimais de humanos e nos olhos de camundongo e que a presença de sal nas lágrimas de humanos não afeta sua atividade enzimática. Foi a primeira vez que houve um relato de expressão de QT nos olhos. Outras quitinases e proteínas semelhantes a quitinases não foram relatadas. Porém, não há dados que possam confirmar uma a atividade enzimática nas lágrimas (Hall et al. 2008).

A QT, como já mencionado, é uma enzima capaz de degradar quitina e, portanto, vem sendo relacionada às respostas imunes contra patógenos providos desse polissacarídeo (Greenwell-Wild et al. 2012). Sendo conhecida por degradar quitotriose (Hall et al. 2008), geralmente, o produto resultante da atividade enzimática da QT é a quitobiose, o NAG2 (Eide et al. 2013).

Devido à sua capacidade de hidrolisar quitina, é possível que seres humanos que não a possuem ou apresentem alteração em sua atividade enzimática sejam mais suscetíveis a terem formas mais graves de infecções fúngicas (Masoud et al. 2002). Foi demonstrado

que uma redução na atividade enzimática da QT pode elevar o risco de algumas infecções fúngicas como o micetoma causado pela *M. mycetomatis* (Verwer 2015).

Estudos que observaram a atividade da forma recombinante da QT humana demonstraram que houve uma inibição no crescimento de espécies fúngicas, como *Cryptococcus neoformans* e *Mucor rouxii*. Além disso, foi observado que a transição de *Candida albicans* de levedura para a forma micelial foi totalmente inibida pela presença da enzima (van Eijk et al. 2005).

Contudo, é demonstrado que a função quitinolítica da QT não está associada somente aos casos de infecções fúngicas, visto que níveis elevados de sua atividade enzimática foram observados em infecções provocadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas, apesar de seu papel ainda ser pouco elucidado (Labadaridis et al. 1998). A QT também foi observada na linfa, linfonodos, medula óssea e pulmão de humanos, e no trato gastrointestinal de camundongos (Boot et al. 2005).

#### Quitinase Ácida de Mamíferos

A quitinase ácida de mamíferos (AMCase), assim como a QT, pertence à família 18 das glicosil hidrolases (Bussink et al. 2007) sob o número 3.2.1.14, conforme a *Enzyme Commission* (EC) (Henrissat 1991). A AMCase foi a segunda quitinase clonada de mamíferos, recebendo o nome de quitinase ácida de mamíferos por apresentar atividade em meios de pH ácido. O gene que codifica a AMCase em humanos é chamado de gene da quitinase ácida, conhecido como CHIA, sendo encontrado no cromossomo 1p13 (Boot et al. 2001).

O gene da AMCase encontra-se expresso na glândula parótida e no estômago de camundongos (Goto et al 2003), no suco gástrico humano (Paloetti et al. 2007), nos pulmões e na mucosa gástrica humana (Cozzarini et al. 2009). Propõe-se que a expressão da AMCase no trato gastrointestinal de um organismo saudável, tenha como função a defesa contra organismos quitinosos e o auxílio na digestão de alimentos que possuem quitina em sua composição (Mazur et al. 2021).

A AMCase, em humanos, é enzimaticamente ativa, sem sofrer alterações, em meios com pH 4-5, sendo considerada, principalmente, uma exo-quitobiase. A enzima tem a forma  $\beta$  de quito-oligossacarídeos (4-6 meros) como substrato preferencial, assim como os produtos finais da hidrólise são anômeros  $\beta$  (Chou et al. 2006). Estudos demonstraram que também ocorre expressão de AMCase inativas no pulmão, porém sem perda do domínio de ligação à quitina (Seibould et al. 2008).

### YKL-39

A quitinase-3-like-2 (YKL-39 ou Proteína de Condrócitos 39) é uma proteína de 39kDa que não apresenta atividade quitinolítica. O gene que expressa a YKL-39 está localizado no cromossomo 1q13.3 (Guan et al. 2009).

Essa proteína foi isolada pela primeira vez de um meio de cultivo de condrócitos da cartilagem humana, onde, após uma análise de sua sequência de aminoácidos, demonstrou ser homóloga a YKL-40. Também foi encontrada em sinoviócitos, células do pulmão e do coração. Embora, haja uma similaridade entre as proteínas, ambas diferem pela capacidade de ligação a heparina, que está ausente em YKL-39 (Hu et al. 1996). As informações relacionadas à essa proteína ainda são muito escassas.

### YKL-40

A quitinase-3-like-1 (CHI3L1/YKL-40) é de papel pouco conhecido. O termo YKL-40 foi determinado a partir dos três aminoácidos N-terminais da proteína: *tirosina (Y)*, *lisina (K)* e *leucina (L)*; e do seu tamanho de 40kDa (Mazur et al. 2021).

Apesar de ser capaz de se aderir a quitina, a YKL-40 não apresenta atividade enzimática, e seu caráter inativo é resultado de uma mutação do ácido glutâmico catalítico (Greenwell-Wild et al. 2012). Essa mutação alterou Asp117 e Glu119 para Ala117 e Leu119, gerando uma proteína enzimaticamente inativa (Fusseti et al. 2003).

A YKL-40 também é conhecida como glicoproteína-39 da cartilagem humana (HC-gp39) (Hakala et al. 1993) e estudos sugerem que a proteína possa ter alguma função durante a inflamação e remodelamento em tecidos (Guan et al. 2009).

Além de não hidrolisar quitina, mas ser capaz de aderir-se ao polissacarídeo, a YKL-40 também se liga a outras moléculas como heparina, hialuronano, colágeno tipo I e lectina (Guan et al. 2009). Essa proteína, assim como as outras, também é produzida durante o processo de diferenciação dos monócitos em macrófagos (Greenwell-Wild et al. 2012), porém pode ser expressa em outras células como células semelhantes a fibroblastos (Johansen et al. 2000), células tumorais (Pelloski et al. 2005), sinoviócitos e condrócitos (Johansen 2006).

A restauração da atividade da quitinase a partir da alteração dos sítios mutados, ou seja, de Ala117 e Leu119 para Asp117 e Glu119, na Proteína da Glândula Mamária-40, ortólogo de YKL-40, de búfalo foi analisada. Contudo, nenhuma atividade foi observada (Singh et al. 2019).

Em um estudo sobre a presença de quitinases em glândulas salivares (Greenwell-Wild et al. 2012), a YKL-40 foi uma das enzimas observadas, apresentando expressão elevada, cerca de oito vezes maior, durante o estágio grave da Síndrome de Sjogren (SS), uma doença autoimune. Isso propõe que, além dos macrófagos, células que as expressam, colaboram com uma relevante participação nas defesas imunológicas na SS, essas enzimas também possuem um papel imunológico, ainda que pouco descrito.

A glicoproteína também apresentou níveis elevados em pessoas com transtorno bipolar (Sabin et al. 2019), um distúrbio mental grave que leva a alterações no humor (Price & Marzani-Nissen 2012), podendo até ser utilizado como marcador bioquímico da doença.

### *Oviductina*

A oviductina (glicoproteína específica do oviduto) é uma proteína 120kDa, considerada a maior dentre as integrantes da família 18 das glicosil hidrolases (Rapisarda et al. 1993). É expressa pelo gene MUC9, assim chamado devido a oviductina possuir algumas semelhanças às mucinas epiteliais, sendo a única quitinase a apresentar essas características (Lapensee et al. 1997). O gene que a codifica está localizado no cromossomo 1q13.2 (Guan et al. 2009).

A oviductina é produzida por células presentes no epitélio do oviduto e secretada no lúmen oviductal (Rapisarda et al. 1993). Apesar disso, sua função ainda é pouco conhecida (Mazur et al. 2021).

### *SI-CLP*

A SI-CLP (proteína semelhante à quitinase de interação com estabilina-1) é uma quitolectina pertencente à família 18 das glicosil hidrolases. Essa quitolectina também é chamada de proteína 1 contendo domínio de quitinase e apresenta um tamanho de 44.9kDa, sendo produzida por macrófagos (Kzhyshkowska et al. 2006).

O gene responsável por sua expressão está localizado no cromossomo 11p15.5 (Guan et al. 2009) e a proteína também é expressa em células Raji, Jukart, tumorais e T CD3+ (Mazur et al. 2021). Assim como a maioria das quitinases, a SI-CLP é de função pouco conhecida.

### *Di-N-acetil-quitobiase*

Ao contrário da AMCase, a di-N-acetil-quitobiase (também descrita como N-acetil-glicosaminidase) tem o  $\alpha$ -anômero de quito-oligossacarídeos (3-6 meros) como

substrato preferencial (Aronson & Halloran 2006). Até o momento, poucos dados foram encontrados sobre essa proteína, apesar de ser considerada enzimaticamente ativa.

### **Quitinases em infecções fúngicas**

Embora não esteja completamente elucidado, acredita-se que as quitinases tenham uma contribuição importante para proteger o organismo humano contra as infecções fúngicas. Em micetoma por *M. mycetomatis*, o patógeno adentra o tecido subcutâneo do hospedeiro através da inoculação traumática e ao se desenvolver, tem como resultado estruturas denominadas grãos. Possivelmente, essas estruturas são elementos que atuam contra as defesas imunológicas do organismo. Foi demonstrada a presença de quitina nos grãos formados e que, além do polissacarídeo, as quitinases AMCcase e QT também foram detectadas em torno dessas estruturas como resposta a presença do patógeno. Essas enzimas foram encontradas em regiões próximas às hifas fúngicas, as quais são constituídas de quitina, sugerindo uma quimioatração (Verwer 2015).

Em ceratite fúngica provocada por *C. albicans* em camundongos, foi observado que a YKL-40 apresentou uma função protetora notável contra o patógeno, provocando até a sua morte, podendo ser utilizada como meio terapêutico futuro. Esse estudo é considerado o primeiro a demonstrar que a YKL-40 exerce uma função imunomoduladora, influenciando no sistema imune inato, contra microrganismos fúngicos que afetam a córnea (Gao & Yu 2015). Esta enzima também apresentou papel importante em estudos envolvendo camundongos *knockout* para esta enzima, os quais apresentaram um grave comprometimento quando infectados por *Streptococcus pneumoniae* (Erdman et al. 2014).

Também foi demonstrado que a YKL-40 foi capaz de exercer uma função pulmonar protetora, visto que foi observado um aumento no nível dessa quitinase em humanos sensíveis a fungos, como *A. fumigatus*, causadores de asma. A asma é uma inflamação comum nos pulmões, caracterizada por uma combinação de inflamação e remodelamento estrutural (Holgate et al. 2015), e que pode estar associada à sensibilização causada por alguns fungos (Denning et al. 2006).

Apesar disso, a YKL-40, promoveu uma resposta inflamatória do tipo Th2 no hospedeiro (Mackel et al. 2021). Em se tratando da asma causada por *A. fumigatus*, a AMCcase regula negativamente a resposta imune durante a fase aguda da exposição fúngica (Garth et al. 2018). Neste estudo, camundongos deficientes para a AMCcase apresentaram uma carga fúngica menor do que nos animais selvagens, indicando uma resposta imunológica atenuada.

## **Polimorfismos associados as quitinases**

Sabe-se que as quitinases podem combater fungos patogênicos devido a sua capacidade de degradar a quitina, logo, é possível que uma atividade alterada dessas enzimas possa tornar os seres humanos mais suscetíveis a infecções fúngicas (Masoud et al. 2002). Uma alteração comumente descrita é a duplicação de 24pb, no exon 10, do gene que expressa a QT. Esse polimorfismo gera a perda do domínio catalítico pela deleção de 87 nucleotídeos e, conseqüentemente, uma QT enzimaticamente inativa (Boot et al. 1998).

Acredita-se que a duplicação tenha sido gerada durante a evolução humana, visto que não há relatos de sua presença em primatas (Gianfrancesco & Musumeci, 2004). Um dado vantajoso sobre a frequência de QT deficientes foi a descoberta da AMCcase, visto que a busca por outras quitinases com atividade quitinolítica aumentaram (Boot et al. 2001). Outras mutações além da duplicação de 24pb, também foram investigadas, e observou-se diversos outros polimorfismos na QT, como G102S, A442G, G354R e A442V. Porém, apenas G354R e A442V estavam associados a inatividade enzimática (Lee et al. 2007).

Em micetoma por *M. mycetomatis*, a atividade enzimática da QT demonstrou-se alterada devido a duplicação de 24pb. O polimorfismo foi relacionado à evolução da infecção pelo patógeno, visto que nenhuma alteração foi observada para a AMCcase, demonstrando que a QT possui maior influência no micetoma (Verwer, 2015).

Não somente em QT, mas dados também revelam polimorfismos encontrados na AMCcase. Cerca de oito polimorfismos de nucleotídeo único não sinônimos foram observados no gene da AMCcase, sendo que três deles eram novas variantes (A290G, G296A, G339T) e encontravam-se próximas a região de codificação do sítio ativo da enzima. Ao contrário da QT, após uma recombinação, a isoforma da AMCcase resultante apresentou atividade enzimática em escalas diferentes de pH (Seibould et al. 2009).

A partir da genotipagem nos genes CHIT1, CHIA e CHI3L1, que codificam as enzimas QT, AMCcase e YKL-40, respectivamente, e uma duplicação de *CHIT1*, em 395 indivíduos e seus pais, cerca de quarenta e oito polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram observados. Nesse estudo, também foi avaliado o índice de exposição a fungos, a partir da análise de poeira doméstica. Notou-se então, que os níveis de mofo podem modular o efeito dos SNPs de *CHIT1*, levando os indivíduos a apresentarem quadros graves de asma (Wu et al. 2010).

## **6 CONCLUSÕES**

---

Esta revisão sistemática apresentou a relação entre a presença de quitinases produzidas pelos seres humanos como uma estratégia que pode ser aplicada para o desenvolvimento de uma terapia mais eficiente para o tratamento das infecções fúngicas. Considerando que os fungos possuem quitina em sua parede celular, tanto o uso destas quitinases como a identificação de alterações no genótipo de indivíduos, como os polimorfismos, que possam levar a uma deficiência em sua produção, poderiam ser levadas em consideração durante o tratamento destas micoses. Especificamente a quitotriosidase e a quitinase ácida de mamíferos apresentam uma função protetora, ainda que pouco descrita, contra fungos patogênicos, dentro do sistema imune inato. Além disso, é evidenciado que os polimorfismos relatados em genes que expressam as quitinases, provocam uma alteração na atividade enzimática dessas enzimas, afetando a sua capacidade de degradar quitina e, conseqüentemente, a sua habilidade de combater organismos quitinosos invasores em humanos.

## REFERÊNCIAS

---

1. Aam BB, Heggset EB, Norberg AL, Sorlie M, Varum KM, Eijsink VG. Production of chitooligosaccharides and their potential applications in medicine. *Marine drugs* 8:1482-517, 2010.
2. Armstrong-James D, Brown GD, Netea MG, Zelante T, Gresnigt MS, van de Veerdonk FL, Levitz SM. Immunotherapeutic approaches to treatment of fungal diseases. *Lancet Infect Dis* 17: 393-402, 2017.
3. Aronson NN, Halloran BA. Optimum substrate size and specific anomer requirements for the reducing-end glycoside hydrolase di-N-acetylchitobiase. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70: 1537-1541, 2006.
4. Ashbee HR, Evans EG, Viviani MA, Dupont B, Chryssanthou E, Surmont I, Tomsikova A, Vachkov P, Enero B, Zala J, Tintelnot K. Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Med Mycol* 46: 57-65, 2008.
5. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia* 85: 843-865, 2020.
6. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J. Fungi* 3: 1-29, 2017.
7. Boot RG, Blommaert EF, Swart E, Ghauharali-van der Vlugt K, Bijl N, Moe C, Place A, Aerts JM. Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem* 276: 6770-6778, 2001.
8. Boot RG, Bussink AP, Verhoek M, Boer PAJ, Moorman AFM, Aerts JMFG. Marked differences in tissue-specific expression of chitinases in mouse and man. *J Histochem Cytochem* 53: 1283-1292, 2005.
9. Boot RG, Renkema GH, Strijland A, van Zonneveld AJ, Aerts JM. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 270: 26252-26256, 1995.
10. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, Meulemeester TM, Mannes MM, Aerts JM. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 273: 25680-25685, 1998.

11. Boussac M, Garin J. Calcium-dependent secretion in human neutrophils: a proteomic approach. *Electrophoresis* 21: 665-672, 2000.
12. Bradsher RW. The endemic mimic: blastomycosis an illness often misdiagnosed. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 125: 188–203, 2014.
13. Brito AC de, Quaresma JAS. Lacaziose (doença de Jorge Lobo): revisão e atualização. *An Bras Dermatol* 82: 461-474, 2007.
14. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: Human fungal infections. *Sci Transl Med* 4: 165, 2012b.
15. Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science* 336: 647, 2012a.
16. Bussink AP, Speijer D, Aerts JM, Boot RG. Evolution of mammalian chitinase (-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. *Genetics* 177: 959-970, 2007.
17. Bussink AP, van Eijk M, Renkema GH, Aerts JM, Boot RG. The biology of the Gaucher cell: the cradle of human chitinases. *Int Rev Cytol.* 252: 71-128, 2006.
18. Caceres DH, Echeverri Tirado LC, Bonifaz A, Adenis A, Gomez BL, Flores CLB, Canteros CE, Santos DW, Arathoon E, Soto ER, Queiroz-Telles F, Schwartz IS, Zurita J, Damasceno LS, Garcia N, Fernandez NB, Chinchá O, Araujo P, Rabagliati R, Chiller T, Giusiano G. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: Proceedings of the first international meeting on endemic mycoses of the Americas (IMEMA). *Mycoses* 65: 1179-1187, 2022.
19. Carvalho GSM, Calbucci KBCV, Lellis RF, Veasey JV. Presence of hyphae in chromoblastomycosis examinations: an enigma to be solved. *An Bras Dermatol* 96: 490-493, 2021.
20. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Epidemiologia global da esporotricose. *Med Mycol* 53: 3-14, 2015.
21. Chou YT, Yao S, Czerwinski R, Fleming M, Krykbaev R, Xuan D, Zhou H, Brooks J, Fitz L, Strand J, Presman E, Lin L, Aulabaugh A, Huang X. Kinetic Characterization of Recombinant Human Acidic Mammalian Chitinase. *Biochemistry* 45: 4444-4454, 2006.
22. Cohen-Kupiec R, Chet I. The molecular biology of chitin digestion. *Curr Opin Biotechnol* 9 :270-277, 1998.
23. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJ, Cunha CA, Yasuda MA, Moretti ML, Nucci M. *Braz J Infect Dis* 17: 283-312, 2013.

24. Cozzarini E, Bellin M, Norberto L, Polese L, Musumeci S, Lanfranchi G, Paoletti MG. CHIT1 and AMCase expression in human gastric mucosa: correlation with inflammation and *Helicobacter pylori* infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 21: 1119-1126, 2009.
25. Darling ST. A Protozoon general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymphnodes. *JAMA* 46: 1283–1285, 1906.
26. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2: 615-626, 2006.
27. Di Rosa M, Tibullo D, Vecchio M, Nunnar G, Saccone SD, Di Raimondo F, Malaguarnera L. Determination of chitinases family during osteoclastogenesis. *Bone* 61: 55-63, 2014.
28. Diaz JH. Travel-related risk factors for coccidioidomycosis. *J Travel Med* 25: 1-8, 2018.
29. DiCaudo DJ, Yiannias JA, Laman SD, Warschaw KE. The exanthem of acute pulmonary coccidioidomycosis: Clinical and histopathologic features of 3 cases and review of the literature. *Archives of dermatology* 142: 744-746, 2006.
30. Eide KB, Lindbom AR, Eijsink VG, Norberg AL, Sørli M. Analysis of productive binding modes in the human chitotriosidase. *FEBS Lett* 587: 3508-35013, 2013.
31. Erdman LK, Petes C, Lu Z, Dhabangi A, Musoke C, Cserti-Gazdewich CM, Lee CG, Liles WC, Elias JA, Kain KC. Chitinase 3-like 1 is induced by *Plasmodium falciparum* malaria and predicts outcome of cerebral malaria and severe malarial anaemia in a case-control study of African children. *Malar J* 13: 1-11, 2014.
32. Felse PA, Panda T. Production of microbial chitinases – A revisit. *Bioprocess Engineering* 23: 127-134, 2000.
33. Fichman V, Valle ACFd, de Macedo PM, Freitas DFS, Oliveira MMEd, Almeida-Paes A, Gutierrez-Galhardo MC. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis in four pregnant women. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12: 1-6, 2018.
34. Fisher KJ, Aronson NN. Cloning and expression of the cDNA sequence encoding the lysosomal glycosidase di-N-acetylchitobiase. *J Biol Chem* 267: 19607-19616, 1992.
35. Flórez C, Cardona-Castro N. Paracoccidioidomycosis. *Medicina UPB* 34: 126-137, 2015.

36. Fujita K, Shimomura K, Yamamoto K, Yamashita T, Suzuki K. A chitinase structurally related to the glycoside hydrolase Family 48 is indispensable for the hormonally induced diapause termination in a beetle. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 502-507, 2006.
37. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E, Kijkstra BW. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J. Biol. Chem* 278: 37753-37760, 2003.
38. Gaffi (Global Action Fund For Fungal Infection). Hidden crisis: How 150 people die every hour from fungal infection while the world turns a blind eye. 2016. Disponivel em: <https://gaffi.org/wp-content/uploads/GAFFI-Leaflet-June-2016-DWD-hidden-crisis.pdf>. Acesso em 11/02/2023.
39. Gao N, Yu FS. Chitinase 3-Like 1 Promotes *Candida albicans* Killing and Preserves Corneal Structure and Function by Controlling Host Antifungal Responses. *Infect Immun* 83: 4154-4164, 2015.
40. Garth JM, Mackel JJ, Reeder KM, Blackburn JP, Dunaway CW, Yu Z, Matalon S, Fitz L, Steele C. Acidic Mammalian Chitinase Negatively Affects Immune Responses during Acute and Chronic *Aspergillus fumigatus* Exposure. *Infection and immunity* 86: 1-14, 2018.
41. Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, Pasqualotto AC. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses* 59: 145-150, 2016.
42. Gianfrancesco F, Musumeci S. The evolutionary conservation of the human chitotriosidase gene in rodents and primates. *Cytogene Genome Res* 105: 54-56, 2004.
43. Gnat S, Lagowski D, Nowakiewicz A, Dylag, M. A global view on fungal infections in humans and animals: Infections caused by dimorphic fungi and dermatophytoses. *J. Appl. Microbiol* 131: 2688–2704, 2021.
44. Gonçalves FG, Rosa PS, Belone AFF, Carneiro LB, de Barros VLQ, Bispo RF, Sbardelott YADS, Neves SAVM, Vittor AY, Woods WJ, Laporta GZ. Lobomycosis Epidemiology and Management: The Quest for a Cure for the Most Neglected of Neglected Tropical Diseases. *J. Fungi* 8: 1-10, 2022.
45. Gooday GW. The Ecology of Chitin Degradation. *Advances in Microbial Ecology*, 11: 387-430, 1990.

46. Gordon-Thomson C, Kumari A, Tomkins L, Holford P, Djordjevic JT, Wright LC, Sorrell TC, Moore GP. Chitotriosidase and gene therapy for fungal infections. *Cell Mol Life Sci* 66: 1116-1125, 2009.
47. Gorris ME, Cat LA, Zender CS, Treseder KK, Randerson JT. Coccidioidomycosis Dynamics in Relation to Climate in the Southwestern United States. *Geohealth* 2: 6-24, 2018.
48. Goto M, Fujimoto W, Nio J, Iwanaga T, Kawasaki T. Immunohistochemical demonstration of acidic mammalian chitinase in the mouse salivary gland and gastric mucosa. *Arch Oral Biol* 48: 701-707, 2003
49. Greenwell-Wild T, Moutsopoulos NM, Gliozzi M, Kapsogeorgou E, Rangel Z, Munson PJ, Moutsopoulos HM, Wahl SM. Chitinases in the salivary glands and circulation of patients with Sjögren's syndrome: macrophage harbingers of disease severity. *Arthritis Rheum* 63:3103-3115, 2012.
50. Griffiths J, Colombo AL, Denning DW. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS Negl Trop Dis* 13: 2019.
51. Guan SP, Mok YK, Koo KN, Chu KL, Wong WS. Chitinases: biomarkers for human diseases. *Protein Pept Lett* 16: 490-498, 2009.
52. Hakala EB, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J. Biol. Chem* 268: 25803-25810, 1993.
53. Hall AJ, Morroll S, Tighe P, Götz F, Falcone FH. Human chitotriosidase is expressed in the eye and lacrimal gland and has an antimicrobial spectrum different from lysozyme. *Microbes and infection* 10: 69-78, 2008.
54. Hamid R, Khan MA, Ahmad M, Ahmad MM, Abdin MZ, Musarrat J, Javed S. Chitinases: An update. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 5: 21-29, 2013.
55. Henrissat B. A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochem J* 289: 309-316, 1991.
56. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 10: 1-22, 2015.
57. Hollak CEM, van Weely S, van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 93, 1288-1292, 1994.
58. Hsu LY, Wijaya L, Shu-Ting Ng E, Gotuzzo E. Tropical fungal infections. *Infect Dis Clin North Am* 26: 497-512, 2012.

59. Hu B, Trinh K, Figueira F, Price PA. Isolation and sequence of a novel human chondrocyte protein related to mammalian members of the chitinase protein family. *J Biol Chem* 271: 19415-19420, 1996.
60. Ireland M, Klumb C, Smith K, Scheftel J. Blastomycosis in Minnesota, USA, 1999–2018. *Emerg Infect Dis* 26: 866–875, 2020.
61. Johansen JS, Christoffersen P, Møller S, Price AP, Henriksen JH, Garbarsch C, Bendtsen F. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J. Hepatol* 32: 911-920, 2000.
62. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan. Med. Bull* 53:172–209, 2006.
63. Karrakchou B, Boubnane I, Senouci K, Hassam B. Madurella mycetomatis infection of the foot: a case report of a neglected tropical disease in a non-endemic region. *BMC Dermatol* 20: 1-7, 2020.
64. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 20: 115–32, 2007.
65. Kioshima EK, Mendonça PSB, Teixeira MM, Capoci IRG, Amaral A, Rodrigues-Vendramini FAV, Simões BL, Abadio AKR, Matos LF, Felipe MSS. One Century of Study: What We Learned about *Paracoccidioides* and How This Pathogen Contributed to Advances in Antifungal Therapy. *J Fungi* 7 (2): 1-26, 2021
66. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that infect humans. *Microbiol Spectrum* 5: FUNK-0014-2016, 2017.
67. Kubota T, Miyamoto K, Yasuda M, Inamori Y, Tsujibo H. Molecular characterization of an intracellular beta-N-acetylglucosaminidase involved in the chitin degradation system of *Streptomyces thermoviolaceus* OPC-520. *Biosci Biotechnol Biochem* 68: 1306-1314, 2004.
68. Kuusk S, Sørli M, Väljamäe P. Human Chitotriosidase Is an Endo-Processive Enzyme. *PLoS One* 12: e0171042, 2017
69. Kzhyshkowska J, Mamidi S, Gratchev A, Kremmer E, Schmuttermayer C, Krusell L, Haus G, Utikal J, Schledzewski K, Scholtze J, Goerdts S. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood* 107: 3221-3228, 2006.
70. Labadaridis J, Dimitriou E, Costalos C, Aerts J, Van Weely S, Donker-Koopman WE, Michelakakis H. Serial chitotriosidase activity estimations in neonatal systemic candidiasis. *Acta Paediatr* 87: 605, 1998.

71. Lapensee L, Paquette Y, Bleau G. Allelic polymorphism and chromosomal localization of the human oviductin gene. *Fertil. Steril* 68: 702-708, 1997.
72. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, Cuong DD, Phuc PTH, Vinh VH, Hanh DTH, Tam VV, Thanh NT, Thuy TP, Hang NT, Long HB, Nhan HT, Wertheim HFL, Merson L, Shikuma C, Day JN, Chau NVV, Farrar J, Thwaites G, Wolbers M. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med* 376: 2329-2340, 2017.
73. Lee P, Waalen J, Crain K, Smargon A, Beutler E. Human chitotriosidase polymorphisms G354R and A442V associated with reduced enzyme activity. *Blood cells, molecules & diseases* 39: 353–360, 2007.
74. Lionakis MS, Netea MG, Holland SM. Mendelian genetics of human susceptibility to fungal infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4: 19638, 2014.
75. Lockhart SR, Guarner J. Emerging and reemerging fungal infections. *Seminars in Diagn Pathol* 36: 177–181, 2019.
76. Lupi O, Tyring SK, McGinnis MR. Tropical dermatology: fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 53: 931-954, 2005.
77. Lv X, Jiang M, He R, Li M, Meng J. Clinical features and endemic trend of histoplasmosis in China: A retrospective analysis and literature review. *Clin Respir J* 14: 307-313, 2020.
78. Mackel JJ, Garth JM, Jones M, Ellis DA, Blackburn JP, Yu Z, Matalon S, Curtiss M, Lund FE, Hastie AT, Meyers DA, Steele C. Chitinase 3-like-1 protects airway function despite promoting type 2 inflammation during fungal-associated allergic airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 320: 615-626, 2021.
79. Manno N, Sherratt S, Boaretto F, Coico FM, Camus CE, Campos CJ, Musumeci S, Battisti A, Quinnell RJ, León JM, Vazza G, Mostacciuolo ML, Paoletti MG, Falcone FH. High prevalence of chitotriosidase deficiency in Peruvian Amerindians exposed to chitin-bearing food and enteroparasites. *Carbohydr Polym* 113: 607-614, 2014.
80. Mapengo RE, Maphanga TG, Grayson W, Govender NP. Endemic mycoses in South Africa, 2010-2020: A decade-long description of laboratory-diagnosed cases and prospects for the future. *PLoS Negl. Trop. Dis* 16: 1-19, 2022.
81. Marques SA, Silvaes MRC, Camargo RMP, Marques MEA. Histoplasmoze cutânea reveladora de infecção pelo HIV. *An Bras Dermatol* 88: 426-429, 2013.

82. Masoud M, Rudensky B, Elstein D, Zimran A. Chitotriosidase deficiency in survivors of Candida sepsis. *Blood Cells Mol Dis* 29: 116-118, 2002.
83. Mazur M, Zielinska A, Grzybowski MM, Olczak J, Fichna J. Chitinases and Chitinase-Like Proteins as Therapeutic Targets in Inflammatory Diseases, with a Special Focus on Inflammatory Bowel Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 1-17, 2021.
84. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiologica* 76: 950-956, 2010.
85. Narayanasamy S, Dat VQ, Thanh NT, Ly VT, Chan JF, Yuen KY, Ning C, Liang H, Li L, Chowdhary A, Youngchim S, Supparatpinyo K, Aung NM, Hanson J, Andrianopoulos A, Dougherty J, Govender NP, Denning DW, Chiller T, Thwaites G, van Doorn HR, Perfect J, Le T. A global call for talaromycosis to be recognised as a neglected tropical disease. *Lancet Glob. Health* 9: 1618-1622, 2021.
86. O'Brien HE, Parrent JL, Jackson JA, Moncalvo JM, Vilgalys R. Fungal community analysis by large-scale sequencing of environmental samples. *Appl Environ Microbiol* 71: 5544-5550, 2005.
87. Pan XQ. The mechanism of the anticancer function of M1 macrophages and their use in the clinic. *Chin J Cancer* 31: 557-63, 2012
88. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections among returning travelers. *Clin Infect Dis* 35:1088-1095, 2002.
89. Paoletti MG, Norberto L, Damini R, Musumeci S. Human gastric juice contains chitinase that can degrade chitin. *Ann Nutr Metab* 51: 244-251, 2007
90. Patel S, Goyal A. Chitin and chitinase: Role in pathogenicity, allergenicity and health. *Int J Bio Macromol* 97: 331-338, 2017.
91. Pelloski CE, Mahajan A, Maor M, Chang EL, Woo S, Gilbert M, Colman H, Yang H, Ledoux A, Blair H, Passe S, Jenkins RB, Aldape KD. YKL-40 expression is associated with poorer response to radiation and shorter overall survival in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 11: 3326-34, 2005.
92. Pereira ACSF, Silva Júnior PP, Milan EP. Eumicetoma e actinomicetoma: uma breve revisão da literatura. *RBAC* 50: 309-314, 2018.
93. Prado M, Silva MB, Laurenti R, Travassos LR, Taborda CP. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 104: 513-521, 2009.
94. Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. *Am Fam Physician* 85: 483-493, 2012.

95. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis* 17: 367-377, 2017.
96. Rapisarda JJ, Mavrogianis PA, O'Day-Bowman MB, Fazleabas AT, Verhage HG. Immunological characterization and immunocytochemical localization of an oviduct-specific glycoprotein in the human. *J Clin Endocrinol Metab*, 76: 1483-1488, 1993.
97. Rasamoelina T, Maubon D, Andrianarison M, Ranaivo I, Sendrasoa F, Rakotozandrindrainy N, Rakotomalala FA, Bailly S, Rakotonirina B, Andriantsimahavandy A, Rabenja FR, Andrianarivelo MR, Cornet M, Ramarozatovo LS. Endemic chromoblastomycosis caused predominantly by *Fonsecaea nubica*, Madagascar1. *Emerg Infect Dis* 26: 1201-1211, 2020.
98. Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO, Donker-Koopman WE, Aerts JM. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. *J Biol Chem* 270: 2198-2202, 1995.
99. Renkema GH, Boot RG, Strijland A, Donker-Koopman WE, Van Den Berg M, Muijsers AO, Aerts JM. Synthesis, sorting, and processing into distinct isoforms of human macrophage chitotriosidase. *Eur J Biochem* 244: 279-285, 1997.
100. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 14: 5-24, 2008.
101. Robert VA, Casadevall A. Vertebrate endothermy restricts most fungi as potential pathogens. *J Infect Dis* 200: 1623-1626, 2009.
102. Rodrigues AM, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Terra PPD, de Hoog S, Brilhante RSN, de Aguiar Cordeiro R, de Souza Collares Maia Castelo-Branco D, Rocha MFG, Sidrim JJC, de Camargo ZP. The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Stud. Mycol* 97: 1-21, 2020.
103. Rossi SA, de Araújo MV, Taira CL, Travassos LR, Taborda, CP. Vaccine Development to Systemic Mycoses by Thermally Dimorphic Fungi. *Curr Trop Med Rep* 6: 64-75, 2019.
104. Russ A, Rjoop A, Levy RA, Arthur C, Post GR. A Female Infant With Vomiting and Failure to Thrive. *Clin Pediatr (Phila)* 57: 1004-1007, 2018.
105. Sabin B, Inanli I, Caliskan AM, Uysal S. Chitinase-3-like protein 1 levels in bipolar disorder. *Saudi Med J* 40: 26-32, 2019.
106. Salzer HJF, Stoney RJ, Angelo KM, Rolling T, Grobusch MP, Libman M, Lopez-Velez R, Duvignaud A, Asgeirsson H, Crespillo-Andujar C, Schwartz E, Gautret P,

- Bottieau E, Jordan S, Lange C, Hamer DH. Epidemiological aspects of travel-related systemic endemic mycoses: A GeoSentinel analysis, 1997-2017. *J. Travel Med* 25: 1-11, 2018.
107. Sam QH, Yew WS, Seneviratne CJ, Chang MW, Chai LYA. Immunomodulation as Therapy for Fungal Infection: Are We Closer? *Frontiers in Microbiology* 9: 1-16, 2018.
108. Schwartz IS, Kenyon C, Feng P, Govender NP, Dukik K, Sigler L, Jiang Y, Stielow JB, Muñoz JF, Cuomo CA, Botha A, Stchigel AM, de Hoog GS. 50 Years of Emmonsia Disease in Humans: The Dramatic Emergence of a Cluster of Novel Fungal Pathogens. *PLoS Pathog* 11: 2-8,2015.
109. Seibold MA, Donnelly S, Solon M, Innes A, Woodruff PG, Boot RG, Burchard EG, Fahy JV. Chitotriosidase is the primary active chitinase in the human lung and is modulated by genotype and smoking habit. *J Allergy Clin Immunol* 122: 944-950, 2008.
110. Seibold MA, Reese TA, Choudhry S, Salam MT, Beckman K, Eng C, Atakilit A, Meade K, Lenoir M, Watson HG, Thyne S, Kumar R, Weiss KB, Grammer LC, Avila P, Schleimer RP, Fahy JV, Rodriguez-Santana J, Rodriguez-Cintron W, Boot RG, Sheppard D, Gilliland FD, Locksley RM, Burchard EG. Differential enzymatic activity of common haplotypic versions of the human acidic Mammalian chitinase protein. *J Biol Chem* 284: 19650-19658, 2009.
111. Senderovich Y, Izhaki I, Halpern M. Fish as reservoirs and vectors of *Vibrio cholerae*. *PLoS One* 5: e8607, 2010.
112. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, Nathan A, Valle ACFD, Bagagli E, Benard G, Ferreira MS, Teixeira MM, Silva-Vergara ML, Pereira RM, Cavalcante RS, Hahn R, Durlacher RR, Khoury Z, Camargo ZP, Moretti ML, Martinez R. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 50: 715-740, 2017.
113. Singh S, Choudhary S, Anand V, Jaswal S, Verma AK, Kumar S, Kaushik JK, Mohanty AK. New insights into the catalytic inactivity of mammary gland protein-40, a chitinase-like protein expressed during mammary gland involution. *Mol Biol Rep* 46: 2243-2257, 2019.
114. Siqueira JPZ, Almeida MTG. Molecular Biology as a tool for fungal detection on blood: diagnostic aid and cost reduction. *Arch Health Sci* 25: 41-45, 2018.

115. Souza ACO, Amaral AC. Antifungal Therapy for Systemic Mycosis and the Nanobiotechnology Era: Improving Efficacy, Biodistribution and Toxicity. *Front Microbiol* 8: 1-13, 2017.
116. Stockamp NW, Thompson GR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin N Am* 30: 229-246, 2016.
117. Stoykov YM, Pavlov AI, Krastanov, AI. Chitinase biotechnology: Production, purification, and application. *Engineering In Life Sciences* 15: 30-38, 2014.
118. Taborda CP, Juliano MA, Puccia R, Franco M, Travassos, LR. Mapping of the T-cell epitope in the major 43-kilodalton glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* which induces a Th-1 response protective against fungal infection in BALB/c mice. *Infection and Immunity* 66: 786-793, 1998.
119. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, Andes DR, Armstrong-James D, Ayanlowo O, Baddley JW, Barker BM, Bezerra LL, Buitrago MJ, Chamani-Tabriz L, Chan JFW, Chayakulkeeree M, Cornely OA, Cunwei C, Gangneux JP, Govender NP, Hagen F, Hedayati MT, Hohl TM, Jouvion G, Kenyon C, Kibbler CC, Klimko N, Kong DCM, Krause R, Lee Lee L, Meintjes G, Miceli MH, Rath PM, Spec A, Queiroz-Telles F, Variava E, Verweij PE, Schwartz IS, Pasqualotto AC. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: Na initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect. Dis* 21: 364-374, 2021.
120. Tirado-Sánchez A, Franco-Paredes C, Bonifaz A. Subcutaneous Mycoses in Travelers. *Curr Trop Med Rep* 7: 141-152, 2020.
121. Tjoelker LW, Gosting L, Frey S, Hunter CL, Trong HL, Steiner B, Brammer H, Gray PW. Structural and functional definition of the human chitinase chitin-binding domain. *J Biol Chem* 275: 514-520, 2000.
122. Travassos LR, Taborda CP. Paracoccidioidomycosis vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 8: 1450-1453, 2012.
123. Tschetter AJ. Blastomycosis. *Inpatient Dermatology* 1: 207-210, 2018.
124. Valero C, Martín-Gómez MT, Buitrago MJ. Molecular Diagnosis of Endemic Mycoses. *J. Fungi* 9: 1-16, 2022
125. van Eijk M, van Roomen CP, Renkema GH, Bussink AP, Andrews L, Blommaert EF, Sugar A, Verhoeven AJ, Boot RG, Aerts JM. Characterization of human

- phagocyte-derived chitotriosidase, a component of innate immunity. *Int Immunol* 17: 1505-1512, 2005.
126. Verwer PEB, Notenboom CC, Eadie K, Fahal AH, Verbrugh HA, van de Sande WWJ. A Polymorphism in the Chitotriosidase Gene Associated with Risk of Mycetoma Due to *Madurella mycetomatis* Mycetoma—A Retrospective Study. *PLoS Negl Trop Dis* 9: e0004061, 2015.
127. Warnock DW. *Coccidioides* species as potential agents of bioterrorism. *Future Microbiol* 2: 277–283, 2007.
128. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 30: 207-227, 2016.
129. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin. Chest Med* 30: 379-389, 2009.
130. Wu AC, Lasky-Su J, Rogers CA, Klanderma BJ, Litonjua AA. Fungal exposure modulates the effect of polymorphisms of chitinases on emergency department visits and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 884-889, 2010.
131. Yeoh DK, Butters C, Curtis N. Endemic mycoses in children. *Pediatr Infect Dis J* 38: 52-59, 2019.