



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LEANDRO AUGUSTO SOARES NUNES DA SILVA

***Interferência das Mutações da Dectina-1 nas Manifestações Clínicas  
de Infecções Fúngicas em Doentes com VIH: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MICROBIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
Dr. RUI MANUEL DA COSTA SOARES  
DOUTORA CÉLIA LAURINDA SANTOS NOGUEIRA

ABRIL/2021

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Interferência das Mutações da Dectina-1 nas Manifestações Clínicas de Infecções Fúngicas em Doentes com VIH: Revisão Sistemática**

***Interference of Dectin-1 Mutations in the Clinical Manifestations of Fungal Infections in HIV Patients: Systematic Review***

**Autores**

Leandro Augusto Soares Nunes da Silva<sup>1</sup>

Célia Laurinda Santos Nogueira<sup>2</sup>

Rui Manuel da Costa Soares<sup>2,3</sup>

**Afiliações**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup>Instituto de Microbiologia da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup>Setor de Virologia, Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil (IPO), EPE, Coimbra, Portugal.

**Endereço do Correio Eletrónico**

rui.soares@uc.pt

## ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	3
LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	7
INTRODUÇÃO.....	9
METODOLOGIA.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÕES.....	24
AGRADECIMENTOS.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CARD9 – Caspase Recruitment Domain Family – Member 9

*CLEC7A* – C-Type Lectin Domain Containing 7A

CLR – C-type Lectin Receptor

CTLD – C-type Lectin-like Domain

IFN- $\gamma$  – Interferão gama

IL – Interleucina

LTNPs – Long-Term Non-Progressors

NF- $\kappa$ B – Nuclear Factor kappa B

OR – Odds-ratio

PAMP – Pathogen-Associated Molecular Pattern

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO – Prospective Register of Systematic Reviews

PRR – Pattern Recognition Receptor

Ref. – Referência

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNP – Single Nucleotide Polymorphism

SNS – Sistema Nacional de Saúde

Syk – Spleen tyrosine kinase

Th – T helper

TLR – Toll-Like Receptor

TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor alpha

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WT – Wild-type

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
<b>Figuras</b>		
Figura 1	Fluxograma PRISMA da seleção dos artigos sobre a associação de polimorfismos do recetor dectina-1 e a ocorrência de infeções fúngicas em doentes com VIH/SIDA	14
<b>Tabelas</b>		
Tabela 1	Estudos incluídos na revisão sistemática	16
Tabela 2	Dados dos estudos publicados sobre a associação dos polimorfismos do gene <i>CLEC7A</i> e a suscetibilidade a infeções fúngicas oportunistas em indivíduos com VIH/SIDA	17

## RESUMO

**Introdução:** Os indivíduos com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) são portadores de um estado de imunodepressão intrínseca à fisiopatologia deste vírus, condicionando a imunidade específica. Assim, os mecanismos de imunidade inata passam a ocupar um lugar crucial na defesa imunitária do indivíduo com VIH. Uma das principais causas de morbimortalidade neste grupo de doentes reside no desenvolvimento de infecções oportunistas fúngicas. No entanto, nem todos os doentes com infecção por VIH apresentam o mesmo nível de suscetibilidade a estas infecções. Polimorfismos dos Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRRs), em especial o recetor delectina-1, têm sido correlacionados com a ocorrência de infecções fúngicas em doentes imunocomprometidos. Dectina-1, um recetor de lectina do tipo-C, é o principal recetor das células imunitárias inatas no reconhecimento de fungos, apresentando especificidade para  $\beta$ -glucano, o principal constituinte da parede celular fúngica.

**Objetivo:** Determinar a interferência dos polimorfismos do recetor delectina-1 na ocorrência de infecções fúngicas em pacientes com infecção pelo VIH.

**Metodologia:** Foram efetuadas pesquisas nas bases de dados e pesquisa manual de referências para identificar estudos sobre polimorfismos do recetor delectina-1 e manifestações clínicas de infecções fúngicas em doentes com infecção por VIH. Foram incluídos estudos realizados no ser humano, com determinação das frequências genotípicas das formas *wild-type* (WT) e polimórfica do gene *CLEC7A* (C-Type Lectin Domain Containing 7A), com pelo menos um grupo de controlo e grupo de doentes com infecção fúngica, em que tenha sido determinada estatisticamente a relação entre estes polimorfismos e a suscetibilidade a infecções fúngicas oportunistas.

**Resultados:** O polimorfismo Y238X apresentou alguma inconsistência ao nível da sua interferência na ocorrência de infecções oportunistas fúngicas, não tendo apresentado efeito na ocorrência de candidíase orofaríngea, pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* e criptococose num estudo, apresentando, porém, uma aparente associação com o aumento do risco de infecção por *Pneumocystis jirovecci* em doentes com VIH num outro estudo. É relatado um possível efeito protetor do polimorfismo I223S contra candidíase orofaríngea. Dado o reduzido número de relatos incluídos e dada a incongruência e baixa evidência estatística de alguns resultados, são necessários estudos mais alargados para determinar esta relação.

**Conclusão:** A revisão sistemática dos estudos incluídos sugere um papel dos polimorfismos do gene que codifica para o recetor dectina-1 na suscetibilidade ao desenvolvimento de infeções oportunistas fúngicas em doentes com VIH. Mais estudos serão necessários para determinar se estas variantes genéticas merecem ser incluídas na determinação de perfis de risco para infeções fúngicas em doentes com VIH, permitindo uma profilaxia e um tratamento personalizado destas infeções, melhorando a qualidade de vida destes doentes.

**Palavras-chave:** Dectina-1; Mutações; Infeções Fúngicas; VIH.

## ABSTRACT

**Background:** Individuals infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) have a state of immunodepression that is intrinsic to the pathophysiology of this virus, conditioning specific immunity. Thus, the mechanisms of innate immunity play a crucial role in the immune defense of the individual with HIV. One of the main causes of morbidity and mortality in this group of patients lies on the development of opportunistic fungal infections. However, not all patients with HIV have the same level of susceptibility to these infections. Polymorphisms of Pattern Recognition Receptors (PRRs), in particular of the dectin-1 receptor, have been correlated with the occurrence of fungal infections in immunocompromised patients. Dectin-1, a C-type lectin receptor, is the main receptor of innate immune cells during the recognition of fungi and presents specificity for  $\beta$ -glucan, the main component of the fungal cell wall.

**Objective:** To determine the influence of dectin-1 receptor polymorphisms in the occurrence of fungal infections in patients with HIV infection.

**Methodology:** Databases, as well as other relevant papers and the respective references, were searched for studies about dectin-1 receptor polymorphisms and clinical manifestations of fungal infections in patients with HIV infection. This analysis only included human based studies, with determination of genotypic frequencies of wild-type and polymorphic forms of *CLECT7A* (C-Type Lectin Domain Containing 7A) gene. As a condition of inclusion, there was at least one control group and a group of patients with fungal infections, where the relationship between these polymorphisms and susceptibility to opportunistic fungal infections has been statistically determined.

**Results:** The Y238X polymorphism showed some inconsistency in terms of its interference in the occurrence of opportunistic fungal infections, having no effect on the occurrence of oropharyngeal candidiasis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cryptococcosis in one study. However, an apparent association with an increased risk of *Pneumocystis jirovecii* infection in HIV patients was demonstrated in another study. A possible protective effect regarding the I223S polymorphism against oropharyngeal candidiasis was reported. Given the small number of reports included and the incongruity and low statistical evidence of some results, more extensive studies are required to determine this relationship.

**Conclusions:** The systematic review of the included studies suggests a role for the polymorphisms of the gene encoding the dectin-1 receptor with susceptibility to the development of opportunistic fungal infections in HIV patients. Further studies are needed to



determine whether these genetic variants deserve to be included in the determination of risk profiles for fungal infections in HIV patients, allowing for prophylaxis and personalized treatment of these infections, improving the quality of life of these patients.

**Keywords:** Dectin-1; Mutations; Fungal Infections; HIV.

## INTRODUÇÃO

A infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) define-se pela infeção de células do sistema imunitário humano, caracterizando-se, fisiopatologicamente, por uma depleção de células T CD4<sup>+</sup> nestes doentes. Considerando esta disfunção imunológica, tem sido salientado o papel da imunidade inata na patogénese deste vírus e no desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). [1] Ao longo do desenvolvimento da infeção por VIH, ocorre diminuição da proporção de células T CD4<sup>+</sup> Th17:Th1 no sangue periférico e perda preferencial de células Th17 no trato gastrointestinal. Este defeito sugere o importante papel das células Th17 no controlo de infeções oportunistas, principalmente ao nível das mucosas. [1–4]

Clinicamente, a principal causa de morbimortalidade nestes doentes deve-se ao aparecimento de infeções oportunistas, [4] podendo estas ser de etiologia viral, bacteriana ou fúngica, sendo a candidíase, a aspergilose e a criptococose frequentes nos doentes imunodeprimidos. [5–7] Devido à diminuição da imunidade celular adaptativa, torna-se fundamental a atuação da imunidade inata, pelo que a variabilidade genética do hospedeiro a este nível poderá desempenhar um papel crucial. [4] A exposição a fungos é constante, sendo desta forma importante perceber quais os polimorfismos genéticos que poderão ser responsáveis pela suscetibilidade a estas infeções. [8]

A resposta imunitária inicia-se pelo reconhecimento de estruturas conservadas dos fungos, os “Pathogen-Associated Molecular Patterns” (PAMPs), levado a cabo por recetores das células inatas, designados “Pattern Recognition Receptors” (PRRs). De salientar, a família dos “Toll-like Receptors” (TLRs) e a família dos “C-type Lectin Receptors” (CLRs), sendo os principais responsáveis pelo reconhecimento de estruturas da parede dos fungos. A jusante desta ligação, é desencadeada uma variedade de respostas capazes de induzir uma resposta inflamatória adequada, conduzindo à produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de respostas celulares. [4,5]

Foi identificado o recetor dectina-1, um CLR transmembranar glicosilado do tipo II, expresso maioritariamente a nível das células da linha mieloide e das células epiteliais da mucosa, capaz de reconhecer  $\beta$ -glucano, o principal polissacarídeo constituinte da parede celular dos fungos. [7,9–13] Após esta interação, dectina-1 desencadeia uma resposta pró-inflamatória, mediante ativação de “Spleen tyrosine kinase” (Syk) e “Caspase Recruitment Domain Family – Member 9” (CARD9), que se traduz pela produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. [13] Este recetor não só está envolvido no reconhecimento primário de fungos, como também é responsável por estimular respostas imunitárias adaptativas, nomeadamente respostas Th1 e Th17. Digno de nota, este recetor possui a capacidade de

interação com outros PRRs, nomeadamente os TLRs, levando a uma resposta sinérgica que culmina com a ativação de “Nuclear Factor kappa B” (NF- $\kappa$ B). [2,4,7,10,13]

Estudos existentes revelaram que polimorfismos e alterações genéticas no recetor dectina-1 poderão estar não só associados a aumento da colonização da mucosa por *Candida albicans*, [13] como também poderão estar associados a uma suscetibilidade aumentada para infeções como aspergilose pulmonar [14] ou aspergilose invasiva [12]. No entanto, parece não haver relação entre variantes genéticas deste recetor e a ocorrência de candidémia [9] e salienta-se a possibilidade de um efeito protetor contra candidíase orofaríngea. [15]

Polimorfismos do gene que codifica para dectina-1, o gene *CLEC7A*, nomeadamente os “Single Nucleotide Polymorphisms” (SNPs) I223S e Y238X, estão associados a uma variação na expressão proteica e na sua capacidade de ligação a PAMPs, associando-se a respostas imunitárias menos eficazes. O SNP Y238X (rs16910526) trata-se de um polimorfismo exónico localizado na região codificante do domínio de reconhecimento de polissacarídeos deste recetor. Esta mutação conduz a um codão STOP prematuro, resultando num “C-type Lectin-like Domain” (CTLD) truncado na posição 238, culminando numa proteína mutada mais curta em dez aminoácidos, que se associa a uma menor expressão do recetor dectina-1 ao nível da superfície das células imunitárias e a uma produção defeituosa de citocinas pró-inflamatórias, mostrando-se incapaz de reconhecer  $\beta$ -glucano de forma eficaz. [4,8,11,12,15,16] Já o SNP I223S (rs16910527) mostra-se associado a uma diminuição da expressão celular do recetor dectina-1 e a uma diminuição do reconhecimento de  $\beta$ -glucano, resultando numa diminuição da produção de interferão gama (IFN- $\gamma$ ) e da ativação de respostas de células T. [14,17]

É inegável a importância da terapêutica antirretroviral, assente no conhecimento dos mecanismos patogénicos da infeção pelo VIH, que não só tem a capacidade de diminuir a carga viral, como também de restaurar a contagem celular T CD4<sup>+</sup>. [1,3] Estas terapêuticas estão associadas a uma diminuição da mortalidade destes doentes, aumentando a qualidade e a esperança média de vida. No entanto, estes indivíduos podem manter uma replicação viral em reservatórios tecidulares, levando a persistência da infeção e é ainda muito prevalente a ocorrência de infeções fúngicas. [1,14] Mesmo com terapêutica antirretroviral, não há uma recuperação eficaz da produção de citocinas por estas células, demonstrando que são necessárias novas abordagens terapêuticas para estes indivíduos, tendo como foco o restabelecimento das funções celulares e a prevenção de infeções fúngicas em doentes de alto risco.

Com este trabalho pretende-se determinar a relação entre as variações do recetor antifúngico dectina-1 e a maior ou menor suscetibilidade à ocorrência de infeções fúngicas oportunistas nos doentes com VIH/SIDA.

## METODOLOGIA

Pretende-se responder à questão de investigação “avaliar a interferência das alterações genéticas do recetor dectina-1 na suscetibilidade a infeções fúngicas em doentes com VIH/SIDA”. Desta forma, especifica-se esta questão segundo o modelo PICO - P (Participantes): pacientes com infeção por VIH, I (Intervenção): polimorfismos do recetor dectina-1, C (Comparação): sem comparação, O (*Outcome*): Ocorrência ou não de infeções oportunistas fúngicas.

Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados PubMed e Embase (www.embase.com). Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave para pesquisa na PubMed: (("Lectins, C-Type"[Mesh]) AND ("Bacterial Infections and Mycoses"[Mesh]) AND ("HIV Infections"[Mesh])), (("dectin-1") OR ("C-type lectin domain family 7 member A") OR (CLEC7A)) AND (("fungal infection") OR (mycosis) OR ("fungal susceptibility") OR ("opportunistic infection")) AND (("SNPs") OR ("Single nucleotide polymorphism") OR (mutation) OR ("genetic polymorphism") OR ("genetic variation")) AND (("HIV") OR ("Human Immunodeficiency vírus") OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome")), (("dectin-1") OR ("C-type lectin domain family 7 member A") OR (CLEC7A)) AND (("fungal infection") OR (mycosis) OR ("fungal susceptibility") OR ("opportunistic infection")) AND (("SNPs") OR ("Single nucleotide polymorphism") OR (mutation) OR ("genetic polymorphism") OR ("genetic variation")) e (("dectin-1") OR ("C-type lectin domain family 7 member A") OR (CLEC7A)) AND (("HIV") OR ("Human Immunodeficiency vírus") OR ("Acquired Immunodeficiency Syndrome")). Foi utilizada a seguinte chave de pesquisa na Embase: 'dectin 1'/exp AND 'mycosis'/exp AND 'human immunodeficiency virus infection'/exp. As referências identificadas são datadas até ao dia 5 de janeiro de 2021. Publicações adicionais relevantes foram pesquisadas manualmente nas listas de referências de artigos de revisão relacionados com o assunto do estudo e em artigos elegíveis e no Arquivo da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

A seleção dos estudos a incluir nesta revisão sistemática foi efetuada com base nas recomendações PRISMA. Foram excluídas as referências duplicadas. Foi efetuada a leitura dos títulos e resumos dos artigos, tendo sido selecionados os artigos relacionados com o tema/objetivo desta revisão. Foram excluídos os artigos irrelevantes tendo em conta esta leitura, nomeadamente artigos cujo tema se afastava do pretendido e estudos não realizados no ser humano, os artigos cujo idioma não era inglês ou português e os artigos a que não tive acesso. Numa análise posterior, foram excluídos os artigos de revisão.

Aquando da leitura integral dos artigos elegíveis, foi dada primazia a artigos de estudos realizados no ser humano com infeção por VIH, com pelo menos dois grupos de comparação, um grupo com diagnóstico de infeção fúngica e um grupo controlo, em que tenham sido

determinadas as frequências genóticas para o gene codificante para o recetor dectina-1 (gene *wild-type* e polimórfico) e em que tenha sido determinada a relação estatística entre os polimorfismos de dectina-1 e a ocorrência de infeção fúngica nestes indivíduos.

Após a seleção dos estudos a incluir na revisão sistemática, foi efetuada a colheita dos dados dos artigos, nomeadamente autores, ano de publicação, título, população em estudo, polimorfismos do gene *CLEC7A* em estudo e respetiva mudança de aminoácido quando aplicável, infeção fúngica, número de casos e controlos e medidas de associação estatística, como *odds-ratio*, e respetivo valor-p, quando disponíveis.

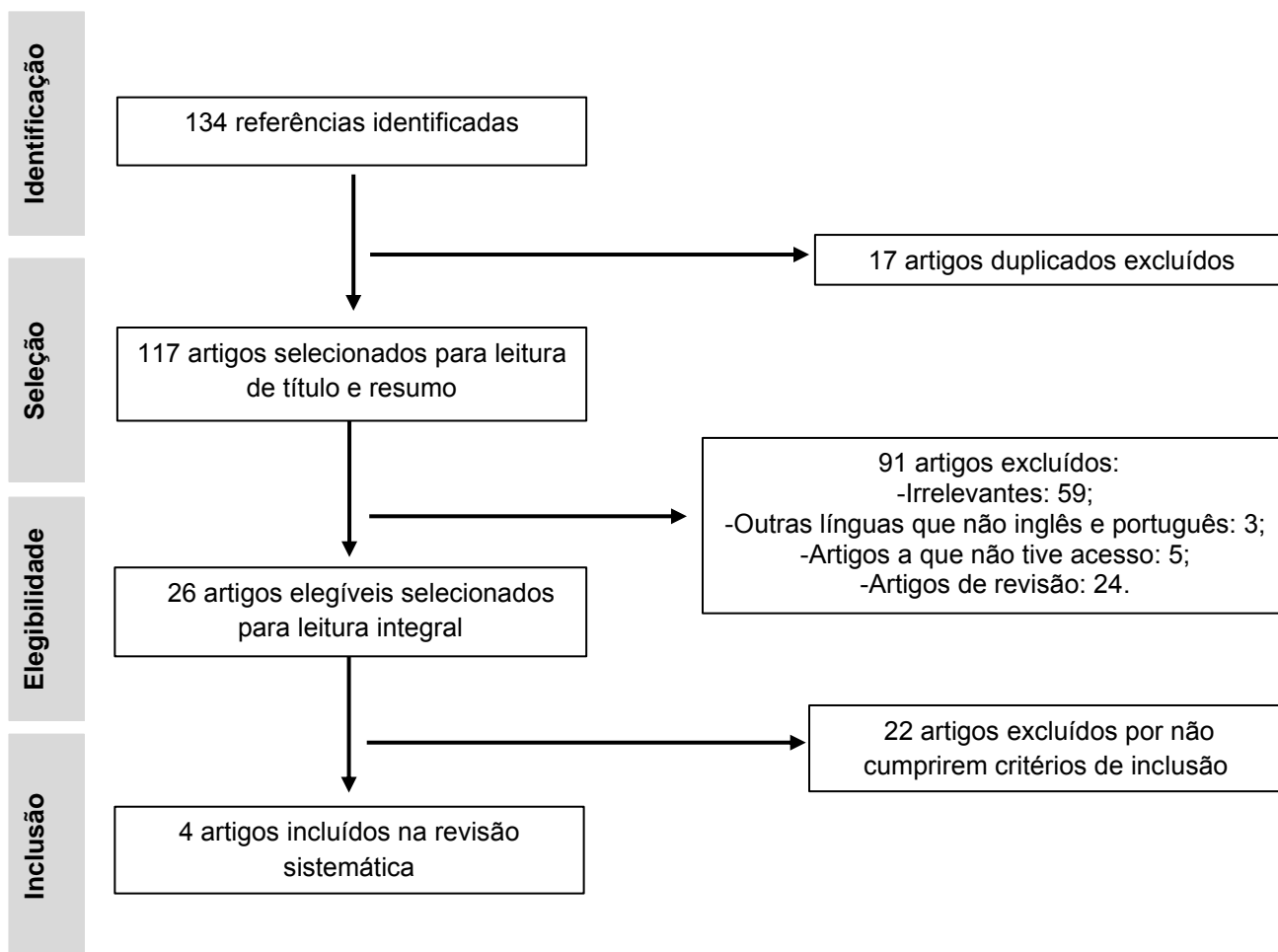
Foi efetuada a gestão das referências no gestor automático de referências bibliográficas Mendeley®.

Foi efetuado o registo do protocolo da revisão sistemática na base de dados “Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO).

## RESULTADOS

Foram identificadas 133 referências (PubMed-109, Embase-24) nesta pesquisa, datadas até ao dia 5 de janeiro de 2021. Não foram selecionadas publicações adicionais na pesquisa manual nas listas de referências de artigos de revisão relacionados com o tema deste estudo e em artigos elegíveis de acordo com os critérios de elegibilidade supramencionados. Foram realizadas pesquisas no Arquivo da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, tendo sido selecionada 1 publicação. Foram excluídas 17 referências duplicadas. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados os artigos relacionados com o tema/objetivo desta revisão, tendo sido excluídos 59 artigos irrelevantes, uma vez que se afastavam do tema e não eram realizados no ser humano. Foram excluídas 3 referências noutras línguas que não inglês ou português e 5 referências cujos artigos não tive acesso. Foram excluídos 24 artigos de revisão. Aquando da leitura integral dos artigos elegíveis, foram excluídos 22 artigos por não cumprirem os critérios de inclusão, nomeadamente, não serem estudos realizados em pacientes com infeção por VIH. Desta análise, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos nesta revisão sistemática 4 estudos.

O fluxograma PRISMA da seleção dos artigos incluídos nesta revisão sistemática encontra-se na Fig. 1.



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA da seleção dos artigos sobre a associação de polimorfismos do recetor dectina-1 e a ocorrência de infecções fúngicas em doentes com VIH/SIDA.

Plantinga *et al.* realizaram um estudo numa amostra de 225 indivíduos com infeção por VIH recrutados na Tanzânia, em que foi avaliada a prevalência de polimorfismos do gene *CLECTA* e a sua relação com a ocorrência de candidíase orofaríngea. Em relação ao polimorfismo de nucleótido único rs16910526 (Y238X), a sua prevalência era semelhante entre os grupos com ou sem infeção fúngica, mas encontrava-se numa frequência baixa, não sendo apresentadas conclusões para este polimorfismo. Em relação ao SNP rs16910527 (I223S), este encontrava-se em maior frequência no grupo de indivíduos sem candidíase orofaríngea (7,4% e 4,3% no grupo de doentes sem e com candidíase orofaríngea, respetivamente, OR=0,58), não atingindo, no entanto, significância estatística ( $p>0,05$ ). Quando realizada a análise tendo em conta a estratificação de doentes por intervalos de contagem de células T CD4<sup>+</sup>, o polimorfismo I223S atingiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo no subgrupo com contagem de células T CD4<sup>+</sup><100/mm<sup>3</sup> ( $p=0,048$ ), sendo mais prevalente em indivíduos sem candidíase orofaríngea (frequência de 14% e 2% nos grupos de doentes sem e com candidíase orofaríngea,

respetivamente). Para além disto, este polimorfismo foi associado a uma menor produção de IFN- $\gamma$  e a uma menor capacidade de ligação ao zimosano. Desta forma, este estudo sugeriu um efeito protetor do polimorfismo I223S contra candidíase orofaríngea em doentes com infeção por VIH. Foi demonstrado que a frequência alélica de SNP I223S é de 6,6% num grupo de cidadãos saudáveis da Tanzânia, o que era semelhante aos doentes infetados com VIH que não desenvolveram candidíase orofaríngea. [15]

Rosentul *et al.* realizaram um estudo no qual avaliaram a influência do polimorfismo rs16910526 (Y238X) do gene que codifica para dectina-1 na ocorrência de infeções fúngicas oportunistas (candidíase orofaríngea, pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) e criptococose) e de candidíase orofaríngea em 187 doentes com infeção por VIH. A ocorrência de candidíase orofaríngea isolada e de infeções oportunistas fúngicas não foi influenciada pelo polimorfismo Y238X (OR=1,24 (0,23-1,66)  $p=0,985$  e OR=1,17 (0,62-1,72)  $p=0,910$ , respetivamente). Quando realizada a análise de grupos de doentes tendo em conta a contagem de células T CD4<sup>+</sup>, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Isto faz-nos questionar a razão pela qual não há um efeito desta variante na ocorrência de infeções fúngicas oportunistas em doentes com VIH. [4]

Wójtowicz *et al.* realizaram um estudo numa coorte de 3506 indivíduos com infeção por VIH recrutados na Suíça, na qual avaliaram a associação entre o polimorfismo Y238X de *CLEC7A* e a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, tendo estes sido divididos num estudo de descoberta (1645 indivíduos) e num estudo de replicação (1861 indivíduos). Na coorte de descoberta, foi observada associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo de *CLEC7A* e a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, com uma incidência cumulativa de infeção de 0,08 e 0,14 para o gene *wild-type* (WT) e o polimórfico, respetivamente ( $p=0,01$ ). No entanto, após a correção de *Bonferroni*, esta associação deixou de ser considerada significativa, não tendo sido incluída na coorte de validação do estudo. Este estudo poderá ter falhado em detetar associação entre a variante rara de *CLEC7A* e a ocorrência desta infeção fúngica uma vez que apresentava uma frequência alélica de 0,08 na coorte de descoberta. [19]

Armindo *et al.* determinaram a presença dos polimorfismos Y238X e I223S do gene codificante para o recetor dectina-1 em doentes com infeção por VIH designados “Long-Term Non-Progressors” (LTNPs), ou seja, indivíduos com infeção por VIH por um período de há pelo menos 10 anos que mantêm níveis normais de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e se apresentam estáveis clinicamente, o que inclui a ausência de manifestações de infeções fúngicas oportunistas. Os 3 doentes incluídos no estudo eram homocigotos para os alelos WT do gene *CLEC7A*, o que demonstra a ausência de mutações neste gene nestes indivíduos com



imunidade antifúngica preservada. No entanto, trata-se de um estudo realizado numa amostra reduzida. [20]

Os dados recolhidos dos artigos incluídos nesta revisão sistemática encontram-se resumidos nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Estudos incluídos na revisão sistemática.

<b>Autor</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>Título</b>
Plantinga <i>et al.</i>	2010	<i>Genetic variation of innate immune genes in HIV-infected african patients with or without oropharyngeal candidiasis</i>
Rosentul <i>et al.</i>	2011	<i>Variation in Genes of <math>\beta</math>-glucan Recognition Pathway and Susceptibility to Opportunistic Infections in HIV-Positive Patients</i>
Armando <i>et al.</i>	2015	Variantes da Proteína Viral R (Vpr) de HIV-1 e Progressão da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Impacto de Polimorfismos Associados a Recetores para Fungos
Wójtowicz <i>et al.</i>	2019	<i>IL-4 polymorphism influences susceptibility to Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-positive patients</i>

**Tabela 2.** Dados dos estudos publicados sobre a associação dos polimorfismos do gene *CLECT7A* e a suscetibilidade a infecções fúngicas oportunistas em indivíduos com VIH/SIDA.

Gene	SNP	Mudança de Aminoácido	Infecção Fúngica	População em Estudo	Casos	Controlos	Odds ratio	Valor-p	Ref
<i>CLECT7A</i>	rs16910527	I223S	Candidíase Orofaringea	Tanzânia	117	108	0,58	p>0,05 (p=0,048 quando contagem TCD4 <sup>+</sup> <100/mm <sup>3</sup> )	Plantinga <i>et al.</i> [15]
<i>CLECT7A</i>	rs16910526	Y238X	Infecção Fúngica Oportunista <sup>1</sup>	Grécia	29	158	1,17 (0,62-1,72)	p=0,910	Rosentul <i>et al.</i> [4]
<i>CLECT7A</i>	rs16910526	Y238X	Candidíase Orofaringea	Grécia	19	168	1,24 (0,23-1,66)	p=0,985	Rosentul <i>et al.</i> [4]
<i>CLECT7A</i>	rs16910526	Y238X	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Suíça	240	1405	-	p=0,01 <sup>2</sup>	Wójtowicz <i>et al.</i> [19]

**SNP:** Single Nucleotide Polymorphism; **Ref:** Referência.

<sup>1</sup> Inclui Candidíase orofaringea, Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, Criptococose.

<sup>2</sup> Após correção de *Bonferroni* para testes múltiplos, apresentou ausência de significância estatística.

## DISCUSSÃO

Os indivíduos com infecção por VIH caracterizam-se por um estado de imunodepressão causado pela depleção de células T CD4<sup>+</sup> resultante da fisiopatologia deste vírus. [4,21] É necessário um número mínimo destas células para que a imunidade do ser humano se mostre eficaz. Este defeito imunitário faz recair sobre a imunidade inata um papel importante na defesa destes indivíduos a outras infeções, cuja função se evidencia mais facilmente nestes doentes. [4,7,15] No decurso desta infecção, poder-se-á observar progressão da doença para SIDA, nomeadamente aquando da ocorrência de infeções definidoras de SIDA como, por exemplo, infeções fúngicas, as principais infeções oportunistas, que são causa de morbimortalidade elevada nestes doentes. [2,14,19,21,22] É inegável o impacto da terapêutica antirretroviral atualmente instituída nestes doentes na diminuição da morbimortalidade, porém é ainda elevada a prevalência de infeções fúngicas nestes indivíduos que, aliada às resistências aos fármacos antifúngicos atuais e à dificuldade de diagnóstico de infecção fúngica de forma precoce, causa um impacto negativo ao nível da qualidade de vida destes doentes e ao nível do Sistema Nacional de Saúde (SNS). [1] A exposição a fungos é constante e nem todos os indivíduos com VIH apresentam a mesma suscetibilidade a infeções fúngicas oportunistas, mesmo até quando apresentam baixas contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. [8,15,24] Desta forma, e dado existir uma deficiência de imunidade adaptativa inerente, coloca-se a hipótese de que alterações das funções biológicas de entidades moleculares de reconhecimento fúngico da imunidade inata poderão desempenhar um papel importante na ocorrência destas infeções nos indivíduos com infecção por VIH, levando a uma variação interindividual do tempo desde a infecção até ao desenvolvimento de SIDA. [4,20] Polimorfismos de PRRs estão a tomar destaque como fatores que influenciam a suscetibilidade à ocorrência de infeções fúngicas em, por exemplo, doentes onco-hematológicos. [12,14,25,26] No entanto, são poucos os estudos que avaliam esta associação em doentes com infecção por VIH.

Atualmente, está a recair a atenção sobre PRRs não-TLR, particularmente os CLR, uma família de reconhecimento de estruturas polissacarídicas fúngicas com capacidade de reconhecimento da maioria das espécies de fungos causadoras de doença no homem. [7,11,17] O recetor dectina-1, pertencente à família dos CLR, é um recetor transmembranar glicosilado do tipo II, [11,13] codificado pelo gene *CLECTA*, [8,17] com expressão maioritariamente ao nível das células da linha mieloide e células epiteliais. [3,8,12,17,27,28] Possui a capacidade de reconhecimento específico de  $\beta$ -glucano, [9,15,26,28] um polissacarídeo constituinte da parede celular da maioria dos fungos que causam doença no ser humano. [2,7]

Após esta interação PRR-PAMP, ou seja, interação entre dectina-1 e  $\beta$ -glucano, é desencadeada uma cascata de sinalizações intracelulares [8,16,17] que culminam na produção de moléculas inflamatórias [4,11] e em respostas celulares capazes de defender o hospedeiro do agente patogénico, levando ao desenvolvimento de imunidade específica e de memória imunitária. [7,8,13,31]

Os polimorfismos de genes codificantes para recetores celulares da imunidade inata têm sido identificados como estando relacionados com a ocorrência de infeções fúngicas. Estão descritos polimorfismos de *CLEC7A* com capacidade de conduzir à diminuição da expressão e função do recetor dectina-1, levando a uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias em resposta à infeção por fungos patogénicos. [11] Y238X é o polimorfismo mais estudado deste gene, em que há substituição de timina por guanina, levando à substituição do aminoácido tirosina por um codão STOP prematuro que origina uma proteína truncada, mais curta em dez aminoácidos, [4,12,20,26] que se associa a uma diminuição do reconhecimento de  $\beta$ -glucano, a uma expressão defeituosa do recetor à superfície das células do sistema imunitário e a resposta deficiente ao nível da produção de citocinas, com diminuição do número de células Th17 em circulação no sangue periférico. [4,12,16,17,27,28,32,33] O polimorfismo I223S, que leva a uma substituição de aminoácido de isoleucina por serina, [20] foi demonstrado estar associado a uma diminuição da expressão celular do recetor dectina-1, a uma menor capacidade de ligação ao zimosano e a uma diminuição de produção de IFN- $\gamma$ . [15] As variantes genéticas do gene codificante para dectina-1 têm sido relacionadas com a ocorrência de diversas manifestações de infeções fúngicas, nomeadamente, com a maior suscetibilidade para aspergilose invasiva [13] ou aspergilose pulmonar [14]. No entanto, polimorfismos deste recetor não têm sido associados a um aumento de ocorrência de candidémia [9] ou de candidíase vulvovaginal recorrente em mulheres saudáveis [34]. Assim se conclui que estão relatados dados na literatura que correlacionam as variantes genéticas de *CLEC7A* com a ocorrência de infeções fúngicas, em indivíduos com ou sem comprometimento do seu sistema imunitário.

Dada a variabilidade interindividual de suscetibilidade a infeções oportunistas fúngicas em doentes com infeção por VIH e dado o impacto dos polimorfismos do gene *CLEC7A* na função do recetor dectina-1, é colocada a hipótese de que estas variantes genéticas possam ter um papel importante na determinação do risco de ocorrência destas infeções oportunistas nestes doentes. Assim, foi realizada esta revisão sistemática com o objetivo de avaliar a interferência dos polimorfismos do gene *CLEC7A* na suscetibilidade de ocorrência de infeções fúngicas em indivíduos com VIH/SIDA.

Foi desenvolvido o protocolo desta revisão sistemática tendo por base esta questão de investigação. Foram realizadas pesquisas bibliográficas nas bases de dados PubMed e Embase, no Arquivo da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, bem

como pesquisa manual de publicações relevantes nas listas de referências dos artigos relacionados com o tema. Após análise criteriosa com base nos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 4 estudos para inclusão nesta revisão sistemática.

De acordo com os artigos incluídos neste estudo, o polimorfismo Y238X do gene *CLECTA* apresentou diferentes impactos ao nível da suscetibilidade a ocorrência de infecções fúngicas oportunistas em doentes com infeção por VIH. Por um lado, Rosentul *et al.* demonstraram a ausência de qualquer influência desta variante genética na ocorrência de infecções fúngicas oportunistas, nomeadamente na candidíase orofaríngea, na criptococose ou na pneumonia por *Pneumocystis jirovecci*, em doentes com infeção por VIH. A mesma conclusão foi obtida quando avaliada isoladamente a influência deste polimorfismo na ocorrência de candidíase orofaríngea nestes doentes. [4] Em oposição, Wójtowicz *et al.* descreveram a existência de associação entre este polimorfismo e a ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* em doentes com infeção por VIH, tendo chegado à conclusão de que esta relação não era estatisticamente significativa, possivelmente pela baixa frequência desta variante genética na amostra em estudo, o que deverá ser um ponto a ter em conta na avaliação da força da evidência desta associação. [19] Armindo *et al.* concluíram que este mesmo polimorfismo não foi detetado em doentes LTNPs, ou seja, doentes sem infeção fúngica oportunista ao longo de mais de 10 anos desde a infeção e sem qualquer terapêutica antirretroviral instituída. [20] Deste estudo poder-se-ia assumir que a ausência deste polimorfismo está associada a uma imunidade eficaz contra fungos e poder-se-ia colocar a hipótese de que a sua presença poderia condicionar um aumento na suscetibilidade a infeção oportunista fúngica. No entanto, trata-se de um estudo realizado numa reduzida amostra. Em jeito de comparação e olhando para outros dados descritos na literatura, os dados obtidos nesta revisão sobre a ausência de efeito do SNP Y238X estão de acordo com associações já descritas, nomeadamente a ausência de interferência na suscetibilidade de infeção fúngica invasiva, de aspergilose invasiva, doença fúngica invasiva pulmonar ou pneumonia atípica em doentes onco-hematológicos, e doença invasiva por *C. albicans*, respetivamente em estudos levados a cabo por Ceesay *et al.* [24], White *et al.* [35], Fischer *et al.* [25] e Rosentul *et al.* [9]. Porém, existem alguns aspetos importantes a ter em conta. Desde logo, a diferença no defeito imunológico intrínseco entre as categorias de doentes mencionados, uma vez que doentes com infeção por VIH apresentam depleção de células T CD4<sup>+</sup> resultante da fisiopatologia deste vírus, enquanto que em doentes hematológicos submetidos a quimioterapia ou transplante de células estaminais o defeito imunológico subjacente deve-se à diminuição de várias linhas celulares imunológicas. Para além disto, dectina-1 assume um papel primordial ao nível da defesa contra infeções fúngicas superficiais, podendo outras vias imunitárias ser responsáveis por impedir a ocorrência de doença fúngica invasiva através da produção de moléculas como TNF- $\alpha$  e respostas Th1 com produção de IFN- $\gamma$  e IL-18. No entanto, Zhou *et*

*al.* realizaram uma metanálise em que concluíram que o polimorfismo Y238X não mostrou relação nem com a ocorrência de infecção fúngica superficial nem com infecção fúngica invasiva. [13] Para além disto, a existência de outros PRRs com capacidade de reconhecer outros antígenos do mesmo fungo e com capacidade de conduzir à produção de quantidades semelhantes de moléculas pró-inflamatórias poderá ser a explicação para a ausência de impacto deste polimorfismo na imunidade contra fungos nestes doentes. A ausência de efeito do polimorfismo Y238X na ocorrência de infeções fúngicas em doentes com VIH descrita por Rosentul *et al.* [4] levanta a hipótese de que as baixas contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> poderão por si só ser o principal fator de risco para a ocorrência destas infeções.

Também o aumento de suscetibilidade a infecção fúngica em indivíduos com infecção por VIH descrito por Wójtowicz *et al.* [19] pode ser equiparado a dados existentes na literatura que relatam aumento de suscetibilidade ao desenvolvimento de manifestações clínicas de candidíase vulvovaginal recorrente e onicomicose, aspergilose invasiva ou até de colonização por *C. albicans* em estudos levados a cabo, respetivamente, por Ferwerda *et al.* [33], Chai *et al.* [12] e van der Velden *et al.* [27]. Mais uma vez, aqui residem as diferenças imunológicas subjacentes aos grupos de doentes que foram incluídos nestes estudos, o que torna difícil a sua comparação. Para além disto, há que ter em conta que os fungos em estudo diferem entre estas publicações, o que por si só poderá ser um fator para que haja diferença entre os níveis de imunidade antifúngica apresentados pelas amostras de doentes em estudo. Já Kalkanci *et al.* relataram um efeito protetor do polimorfismo Y238X contra aspergilose invasiva em doentes hematológicos, [26] o que levanta a hipótese de que este polimorfismo que conduz a diminuição da função de dectina-1 poderá ser considerado um fator genético que possa conferir menor risco de infecção fúngica em doentes com infecção por VIH. Todavia, mais estudos nestes doentes serão necessários para que conclusões sólidas sejam obtidas.

Esta revisão sistemática também reuniu alguns resultados sobre o efeito do polimorfismo I223S na suscetibilidade a infeções fúngicas oportunistas em doentes com infecção por VIH. Plantinga *et al.* relataram um efeito protetor deste polimorfismo contra a ocorrência de candidíase orofaríngea, que se apresentou estatisticamente significativo quando a avaliação foi realizada em doentes com uma contagem de células T CD4<sup>+</sup> < 100/mm<sup>3</sup>. [15] Este efeito protetor parece um pouco contraditório uma vez que o polimorfismo I223S está associado a uma diminuição da expressão celular de dectina-1, a uma diminuição da sua capacidade de reconhecimento fúngico e a uma diminuição da produção de IFN- $\gamma$ . [14,17] No entanto, esta menor suscetibilidade de infecção fúngica oportunista pode dever-se ao facto de haver uma menor ativação de células T devido ao defeito ao nível das vias de sinalização deste recetor com diminuição dos níveis de IFN- $\gamma$ , o que leva a uma diminuição da replicação de VIH. Armindo *et al.* mais uma vez demonstraram a ausência desta variante genética num grupo de 3 indivíduos LTNPs, o que pode levantar a hipótese de que a existência deste

polimorfismo poderá estar associada à ocorrência de infeções fúngicas oportunistas. No entanto, este estudo foi realizado num grupo muito reduzido de indivíduos com infeção por VIH. [20] Este possível efeito protetor vai contra os resultados de uma metanálise realizada por Zhou *et al.* onde foi relatado um aumento de suscetibilidade a candidíase orofaríngea em doentes com infeção por VIH associado ao polimorfismo I223S. [13]

A ocorrência de infeções fúngicas nestes indivíduos poderá ser influenciada não por apenas um, mas por vários polimorfismos em conjunto. De uma forma geral, é visto que uma função máxima do recetor dectina-1 não se mostra necessária a uma imunidade antifúngica eficaz. Isto pode ser explicado pela redundância do sistema imunitário inato, munido de várias linhas celulares, com diferentes recetores com capacidade de reconhecimento do fungo invasor e capaz de desencadear respostas imunitárias eficientes.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Desde logo, devido a barreiras linguísticas, foram apenas incluídas publicações escritas em língua inglesa ou portuguesa, o que poderá resultar num viés de idioma. Para além disto, as pesquisas bibliográficas foram realizadas num reduzido número de bases de dados, o que poderá condicionar um viés de publicação, uma vez que estudos relevantes poderão não ter sido publicados e desta forma não ter sido encontrados na pesquisa nas bases de dados. Aquando da pesquisa manual de publicações relevantes nas listas de referências dos artigos relacionados com o tema, nenhum estudo foi selecionado. Isto poder-se-á dever a um viés de citação, em que estudos relevantes para os autores da publicação serão citados com maior probabilidade, podendo não ter sido citadas publicações que seriam importantes para o presente estudo. Assim, e tendo em conta o risco de condicionamento da força da evidencia dos dados aqui relatados, sugere-se a realização de mais estudos de revisão, mais abrangentes e que incluam publicações noutras línguas e publicações presentes noutras fontes de informação.

De uma forma geral, é de sublinhar a reduzida quantidade de dados existentes na literatura e reunidos nesta revisão. Para além disso, ainda que estes estudos tenham avaliado a relação entre estes polimorfismos do gene que codifica para dectina-1 e a ocorrência de infeções oportunistas fúngicas em doentes com infeção por VIH, existe alguma inconsistência. Estudos adicionais nesta classe de doentes serão necessários para que se obtenha um conhecimento científico sólido acerca desta relação. Apesar destas limitações, o presente estudo contribui para uma melhor compreensão quanto à interferência das variantes do recetor dectina-1 na suscetibilidade a infeções fúngicas oportunistas em doentes com infeção por VIH.

As infeções fúngicas são causa de elevada mortalidade e morbilidade nos indivíduos com infeção por VIH, pelo que uma abordagem preventiva e profilática baseada num perfil de risco que inclua fatores genéticos se torna fulcral na abordagem destes doentes dada a dificuldade de diagnóstico destas infeções e a sua resistência ao tratamento antifúngico. Estes

fatores genéticos estão presentes antes da infecção pelo fungo patogénico pelo que permite antecipar e combater o desenvolvimento de infeções fúngicas, chegando-se a um sistema preditivo para a progressão para SIDA nestes indivíduos, enaltecendo-se assim a aplicabilidade do conhecimento do impacto destes polimorfismos. Porém, alguns marcadores genéticos sofrem variações na sua frequência de acordo com as populações estudadas, pelo que poderá ser difícil a generalização da sua aplicação na prática clínica. No futuro, correlacionando os dados genéticos e as manifestações clínicas de infeções fúngicas nos doentes de forma personalizada, poder-se-á descobrir marcadores biomoleculares do gene *CLEC7A* com valor prognóstico para a ocorrência de infeções fúngicas oportunistas e progressão para SIDA com o propósito de se criar um auxiliar na decisão clínica de se iniciar ou não terapêutica antirretroviral e/ou antifúngica atempadamente, incluindo a profilaxia de infeções fúngicas em doentes de alto risco.

Para além disto, o desenvolvimento de um conhecimento sólido acerca dos mecanismos de imunidade antifúngica e os seus defeitos genéticos, bem como das alterações funcionais que daí advêm, permitirá a descoberta de novos métodos terapêuticos que se baseiem na substituição das funções afetadas como, por exemplo, a administração de citocinas exógenas que podem permitir um restauro do dano imunológico.



## CONCLUSÕES

Os dados aqui reunidos demonstram alguma inconsistência no que se refere à associação entre o polimorfismo Y238X e a ocorrência de infecções oportunistas fúngicas em doentes com infecção por VIH, tendo sido demonstrado não estar associado à ocorrência de candidíase orofaríngea, pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* ou criptococose. Por outro lado, foi relatado um aumento de suscetibilidade a infecção por *Pneumocystis jirovecci*, sendo uma associação com pouca evidência. Para além disto, é relatado um possível efeito protetor do polimorfismo I223S contra candidíase orofaríngea, sendo que não está de acordo com outros relatos existentes na literatura. Estes dados demonstram o possível papel importante destas variantes genéticas do recetor dectina-1 na ocorrência de infecções oportunistas por fungos em doentes com VIH.

A abordagem futura destes doentes deverá ter por base a determinação de um perfil de risco de desenvolvimento de infecção fúngica *ab initio* para cada indivíduo nesta Era da medicina personalizada, que poderá contemplar diversos fatores de risco dos indivíduos incluindo fatores genéticos como, por exemplo, polimorfismos de nucleotídeo único dos genes que codificam para PRRs específicos na imunidade antifúngica como o recetor dectina-1, melhorando o prognóstico e qualidade de vida destes doentes. Novas estratégias imunoterapêuticas poderão permitir uma otimização ou substituição da terapêutica antifúngica convencional atualmente instituída nestes indivíduos.

Dado o reduzido número de relatos aqui reunidos e as possíveis limitações do presente estudo, estudos adicionais realizados num maior número de doentes com infecção por VIH serão necessários para definir a interferência destes polimorfismos na determinação do risco de desenvolvimento de infecções fúngicas oportunistas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dra. Helena Donato, Diretora do Serviço de Documentação e Informação Científica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal, o apoio prestado na aferição do protocolo da revisão sistemática.

Agradeço ao Dr. Rui Soares pela ajuda, pela disponibilidade e pela humildade demonstradas no decorrer deste trabalho, sem as quais não teria sido possível a sua concretização.

À Professora Doutora Célia Nogueira agradeço o apoio prestado nos momentos cruciais, mesmo numa fase exigente em termos de trabalho e disponibilidade.

Por fim, agradeço à minha família e amigos por terem sido a principal fonte de motivação ao longo destes últimos seis anos e pelo que para mim representam.

Muito Obrigado!

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galvão-Lima LJ, Espíndola MS, Soares LS, Zambuzi FA, Cacemiro M, Fontanari C, et al. Classical and alternative macrophages have impaired function during acute and chronic HIV-1 infection. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):42–50.
2. Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL. Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:217.
3. Milner JD, Sandler NG, Douek DC. Th17 cells, Job's syndrome and HIV: opportunities for bacterial and fungal infections. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(2):179–83.
4. Rosentul DC, Plantinga TS, Papadopoulos A, Joosten LAB, Antoniadou A, Venselaar H, et al. Variation in Genes of  $\beta$ -glucan Recognition Pathway and Susceptibility to Opportunistic Infections in HIV-Positive Patients. *Immunol Invest*. 2011;40(7–8):735–50.
5. Espinosa V, Rivera A. First Line of Defense: Innate Cell-Mediated Control of Pulmonary Aspergillosis. *Front Microbiol*. 2016;7:272.
6. Cunha DO, Leão-Cordeiro JAB, Paula HDSC, Ataiades FS, Saddi VA, Vilanova-Costa CAST, et al. Association between polymorphisms in the genes encoding toll-like receptors and dectin-1 and susceptibility to invasive aspergillosis: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):725–730.
7. Kumaresan PR, da Silva TA, Kontoyiannis DP. Methods of Controlling Invasive Fungal Infections Using CD8<sup>+</sup> T Cells. *Front Immunol*. 2018;8(1939).
8. Rizzetto L, De Filippo C, Rivero D, Riccadonna S, Beltrame L, Cavalieri D. Systems biology of host–mycobiota interactions: Dissecting Dectin-1 and Dectin-2 signalling in immune cells with DC-ATLAS. *Immunobiology*. 2013;218(11):1428–1437.
9. Rosentul DC, Plantinga TS, Oosting M, Scott WK, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Genetic Variation in the Dectin-1/CARD9 Recognition Pathway and Susceptibility to Candidemia. *J Infect Dis*. 2011;204(7):1138–1145.
10. Chen M, Hu R, Jiang X, Wu Y, He Z, Chen J, et al. Dectin-1 rs3901533 and rs7309123 Polymorphisms Increase Susceptibility to Pulmonary Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia from a Chinese Han Population. *Curr Med Sci*. 2019;39(6):906–912.
11. Kalia N, Kaur M, Sharma S, Singh J. A Comprehensive in Silico Analysis of Regulatory SNPs of Human CLEC7A Gene and Its Validation as Genotypic and Phenotypic Disease Marker in Recurrent Vulvovaginal Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:65.
12. Chai LYA, de Boer MGJ, van der Velden WJFM, Plantinga TS, van Spruel AB, Jacobs C, et al. The Y238X Stop Codon Polymorphism in the Human  $\beta$ -Glucan Receptor

- Dectin-1 and Susceptibility to Invasive Aspergillosis. *J Infect Dis*. 2011;203(5):736–743.
13. Zhou P, Xie Y, Yan Z, Liu X, Hua H. Association between dectin-1 gene single nucleotide polymorphisms and fungal infection: a systemic review and meta-analysis. *Biosci Rep* . 2019;39(11):1–15.
  14. Sainz J, Lupiáñez CB, Segura-Catena J, Vazquez L, Ríos R, Oyonarte S, et al. Dectin-1 and DC-SIGN Polymorphisms Associated with Invasive Pulmonary Aspergillosis Infection. *PLoS One*. 2012;7(2):e32273.
  15. Plantinga TS, Hamza OJM, Willment JA, Ferwerda B, van de Geer NMD, Verweij PE, et al. Genetic Variation of Innate Immune Genes in HIV-Infected African Patients With or Without Oropharyngeal Candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):87–94.
  16. Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Kullberg B-J, Netea MG. Treatment of candidiasis: insights from host genetics. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):947–956.
  17. Drummond RA, Lionakis MS. Mechanistic Insights into the Role of C-Type Lectin Receptor/CARD9 Signaling in Human Antifungal Immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6(39):1–11.
  18. Filler SG. Insights from human studies into the host defense against candidiasis. *Cytokine*. 2012;58(1):129–132.
  19. Wójtowicz A, Bibert S, Taffé P, Bernasconi E, Furrer H, Günthard HF, et al. IL-4 polymorphism influences susceptibility to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive patients. *AIDS*. 2019;33(11):1719–1727.
  20. Armindo RD, Soares R, Gonçalves T. Variantes da Proteína Viral R (Vpr) de HIV-1 e progressão da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Impacto de Polimorfismos Associados a Recetores para Fungos. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal. 2015.
  21. Maldonado S, Fitzgerald-Bocarsly P. Antifungal Activity of Plasmacytoid Dendritic Cells and the Impact of Chronic HIV Infection. *Front Immunol*. 2017;8(1705):1-13.
  22. Salazar F, Brown GD. Antifungal Innate Immunity: A Perspective from the Last 10 Years. *J Innate Immun*. 2018;10(5–6):373–397.
  23. Cassone A, Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS*. 2012;26(12):1457–1472.
  24. Ceesay MM, Kordasti S, Rufaie E, Lea N, Smith M, Wade J, et al. Baseline cytokine profiling identifies novel risk factors for invasive fungal disease among haematology patients undergoing intensive chemotherapy or haematopoietic stem cell transplantation. *J Infect*. 2016;73(3):280–8.
  25. Fischer M, Spies-Weissbart B, Schrenk K, Gruhn B, Wittig S, Glaser A, et al.

- Polymorphisms of Dectin-1 and TLR2 Predispose to Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150632.
26. Kalkanci A, Tug E, Fidan I, Guzel Tunccan O, Ozkurt ZN, Yegin ZA, et al. Retrospective analysis of the association of the expression and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the TLR4, PTX3 and Dectin-1 (CLEC/A) genes with development of invasive aspergillosis among haematopoietic stem cell transplant recipients with oncohaematological disorders. *Mycoses*. 2020;63(8):832–839.
  27. van der Velden WJFM, Plantinga TS, Donnelly JP, Kullberg B-J, Blijlevens NMA, Netea MG. Host-microbe interactions in stem cell transplantation; recognizing *Candida* in infection and inflammation. *Virulence*. 2010;1(3):180–4.
  28. Wevers BA, Geijtenbeek TB, Gringhuis SI. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Future Microbiol*. 2013;8(7):839–854.
  29. van den Berg LM, Gringhuis SI, Geijtenbeek TBH. An evolutionary perspective on C-type lectins in infection and immunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1253:149–58.
  30. Qu X, Che C, Gao A, Lin J, Wang N, Du X, et al. Association of Dectin-1 and DC-SIGN gene single nucleotide polymorphisms with fungal keratitis in the northern Han Chinese population. *Mol Vis*. 2015;21:391–402.
  31. Deng Z, Ma S, Zhou H, Zang A, Fang Y, Li T, et al. Tyrosine phosphatase SHP-2 mediates C-type lectin receptor-induced activation of the kinase Syk and anti-fungal TH17 responses. *Nat Immunol*. 2015;16(6):642–652.
  32. Goyal S, Castrillón-Betancur JC, Klaile E, Slevogt H. The Interaction of Human Pathogenic Fungi With C-Type Lectin Receptors. *Front Immunol*. 2018;9:1261.
  33. Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Sriel AB, Venselaar H, et al. Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1760–1767.
  34. Usluogullari B, Gumus I, Gunduz E, Kaygusuz I, Simavli S, Acar M, et al. The role of human Dectin-1 Y238X gene polymorphism in recurrent vulvovaginal candidiasis infections. *Mol Biol Rep*. 2014;41(10):6763–8.
  35. White PL, Parr C, Barnes RA. Predicting invasive aspergillosis in hematology patients by combining clinical and genetic risk factors with early diagnostic biomarkers. *J Clin Microbiol*. 2018;56(1):e01122–17.