

Rezende, C.P. **Identificação, caracterização e importância das vesículas extracelulares circulantes na progressão da infecção fúngica em pacientes com candidíase, criptococose e paracoccidiodomicose.** 2023. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Nos últimos anos, as doenças fúngicas causaram quase 2 milhões de mortes anualmente. Estima-se a existência de cerca de 1.5 milhões de espécies fúngicas, das quais os principais fungos patogênicos responsáveis por causarem doenças graves são *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* e *Paracoccidioides spp.* O aumento da incidência e prevalência das micoses invasivas nos últimos anos mostra a necessidade do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. As vesículas extracelulares (VEs) vêm se tornando importantes biomarcadores, promovendo a interação das células fúngicas com outros organismos e desempenhando importante papel na relação patógeno-hospedeiro. Dado a enorme complexidade das VEs fúngicas e inexistentes estudos clínicos demonstrando seu papel no curso da infecção *in vivo*, o objetivo deste estudo foi identificar e entender o papel das VEs circulantes em amostras clínicas de pacientes acometidos por infecções fúngicas. Os resultados demonstram a presença de VEs no soro e urina de pacientes com infecções causadas por *C. albicans*, *C. neoformans* e *P. brasiliensis*. Dentre os principais metabólitos secundários encontrados, destaca-se a presença de lipídios, moléculas importantes para as funções fisiológicas das VEs, com predominância das classes químicas dos esteroides, esfingolipídios e ácidos graxos. Esses metabólitos presentes nas VEs podem ser cruciais na modulação da resposta imune do hospedeiro e dado o exposto, foi avaliada *in vitro* a atividade imunobiológica das VEs obtidas. Os resultados sugerem uma polarização de perfil pro-inflamatório, com produção de citocinas como TNF- α , IFN- γ e IL-6, bem como elevada expressão de *iNOS*, marcador de resposta M1. Dessa forma, é possível sugerir que as VEs circulantes em pacientes acometidos por infecções fúngicas estão envolvidas na patofisiologia da doença e, promovem melhor entendimento do papel das VEs no curso da infecção fúngica em pacientes e em modelo *in vitro*, demonstrando o potencial uso das VEs em novas estratégias terapêuticas para o tratamento das micoses sistêmicas.

Palavras-chave: Vesículas extracelulares (VEs), micoses sistêmicas, imunomodulação, amostras clínicas.