
Alérgenos recombinantes de *Aspergillus fumigatus* na prática clínica

Aspergillus fumigatus recombinant allergens in clinical practice

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi*

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma desordem alérgica imunologicamente complexa causada pelo fungo patogênico *Aspergillus fumigatus* levando a uma complicação pulmonar severa^{1,2}. A APBA ocorre em cerca de 1-2% de pacientes com asma persistente e de 2-15% de pacientes com fibrose cística. A ABPA é caracterizada clinicamente por episódios de obstrução brônquica, teste

cutâneo positivo ao *A. fumigatus*, elevado nível de IgE sérica total, anticorpos IgE e IgG específicos, eosinofilia pulmonar e periférica, bronquiectasia central e expectoração com muco em placa de cor marrom^{1,3}.

Vários alérgenos e antígenos de *A. fumigatus* induzem reações de hipersensibilidade do tipo I e tipo III em pacientes com ABPA. A resposta anticórpica nesses pacientes

decorre da ativação policlonal de células B e a resposta imune celular é predominantemente do perfil Th2 com elevada produção de citocinas IL-4 e IL-5 e eosinofilia aumentada similar aos observados em pacientes com asma¹.

Enfatiza-se a necessidade do diagnóstico precoce da ABPA devido ao seu dano irreversível dos brônquios levando à bronquiectasia central e fibrose pulmonar, mas há duas razões que a consideram como uma síndrome clínica de difícil diagnóstico. Primeiro, porque os parâmetros clínicos e laboratoriais são altamente variáveis dependendo dos diferentes estágios da doença e, segundo, porque os achados laboratoriais dependem grandemente da qualidade dos extratos do fungo usados para a avaliação sorológica e testes cutâneos. Em adição, os extratos de *A. fumigatus* disponíveis comercialmente e utilizados tanto na detecção sorológica como no teste cutâneo não são satisfatórios, devido à falta de procedimentos reconhecidos para a padronização, resultando em uma variação do conteúdo alergênico de cada lote do extrato produzido. Assim, uma nítida diferenciação sorológica entre ABPA e sensibilização a *A. fumigatus* em pacientes asmáticos com o uso de extratos de fungos é difícil, uma vez que o perfil imunológico de ambas as doenças é relacionado às respostas mediadas por anticorpos IgE à exposição ao fungo³.

Ultimamente, inúmeros esforços têm sido envidados para se desenvolver métodos de sorodiagnóstico baseados em antígenos para a detecção de anticorpos IgE e IgG específicos a *A. fumigatus*, porém não existe um consenso internacional dos antígenos desse fungo para o diagnóstico ou ensaios padronizados. Vários alérgenos e antígenos recombinantes derivados de *A. fumigatus*, incluindo Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 e Asp f 6, têm sido clonados, seqüenciados e produzidos por tecnologia de DNA recombinante, os quais têm mostrado serem relevantes no imunodiagnóstico e no teste cutâneo. Entretanto, estas proteínas recombinantes têm perdido a imunorreatividade devido às modificações nos processos de pós-tradução e enovelamento durante a sua purificação. Além disso, a presença de reatividade cruzada entre alérgenos e antígenos de vários fungos necessita futura caracterização de seus epítopos imunodominantes¹.

Oliveira *et al* relatam neste volume o valor da determinação de anticorpos IgE específicos aos alérgenos recombinantes derivados de *A. fumigatus* no diagnóstico de ABPA. Os autores concluíram neste estudo que os alérgenos recombinantes Asp f 1, Asp f 2, Asp f 3, Asp f 4 e Asp f 6 não foram úteis tanto na detecção de IgE sérica específica para auxiliar no diagnóstico de ABPA como na detecção de sensibilização (teste cutâneo) ao fungo. Portanto, os alérgenos recombinantes de *A. fumigatus* disponíveis até o presente momento têm séria limitação de seu uso na prática clínica, tendo assim um grande desafio para a busca de epítopos imunodominantes naturais, recombinantes modificados⁴ ou peptídeos sintéticos¹ para serem explorados no desenvolvimento de testes imunodiagnósticos específicos, sensíveis e padronizados para auxiliarem no diagnóstico e no monitoramento do tratamento de ABPA.

Referências

1. Madan T, Priyadarsiny P, Vaid M, Kamal N, Shah A, Haq W et al. Use of a synthetic peptide epitope of Asp f 1, a major allergen or antigen of *Aspergillus fumigatus*, for improved immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11: 552-8.
2. Cramer R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Int Immunol 1998; 10:1211-6.
3. Casualta C, Flückiger S, Cramer E, Blaser K, Schoeni H. Time course of antibody response to recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in cystic fibrosis with and without ABPA. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16:217-25.
4. Rachandram H, Banerjee B, Greenberger PA, Kelly KJ, Fink JN, Kurup VP. Role of C-terminal cysteine residues of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 4 in immunoglobulin E binding. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11:261-5.

*Editor Associado e Prof. Titular da Disciplina de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, MG.