



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com
seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em:
02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, Vaga:
MC-053 – Setorização: Fronteiras na Imunologia: Vacinas e
imunoterapia; Imunologia clínica; Imunobiologia de tumores;
Imunometabolismo; Microbiota e imunologia de mucosas, do
Departamento de Imunologia – Instituto de Microbiologia Paulo
de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 936007

Ponto 10. "Imunodeficiências"

As imunodeficiências são doenças que afetam o sistema imune. Essas doenças afetam tanto a resposta imune inata quanto a resposta imune adaptativa.

De forma geral, as imunodeficiências são classificadas em primárias ou congênitas e secundárias ou adquiridas. As imunodeficiências primárias são caracterizadas por defeitos genéticos e tem origem hereditária. A síndrome de imunodeficiência severa combinada, doença granulomatosa crônica, doença de Wiskott-Aldrich, síndrome de Chediak-Higashi, doença de DiGeorge são exemplos de imunodeficiências primárias. Por outro lado, exemplos de imunodeficiências secundárias incluem infecções virais como pelo vírus HIV, imunossupressão iatrogênica, desnutrição, tumores hematológicos e irradiação.

A história dos estudos sobre as imunodeficiências datam do início do século XX, quando passou a saber-se sobre os mecanismos da resposta imune. Uma das primeiras imunodeficiências identificadas foi a Ataxia Telangiectasia, por volta dos anos 1930 onde indivíduos com essa síndrome eram altamente suscetíveis a infecções.

bacterianas e virais. Alguns anos mais tarde Wilkosi Aldrich descreveu uma síndrome semelhante, que foi nomeada de "síndrome de Wilkosi Aldrich", que hoje sabemos que está relacionada com falhas na ativação de linfócitos T.

Conforme o conhecimento sobre imunologia foi evoluindo, novas imunodeficiências foram identificadas. Um exemplo, foi a imunodeficiência secundária causada pelo vírus HIV. Cientistas como Francois Barron e Luc Montagnier tiveram um papel importante na identificação do vírus HIV e fisiopatologia da AIDS. Ambos receberam o prêmio nobel de medicina e Fisiologia em 2008 por suas descobertas.

As imunodeficiências afetam de forma significativa diferentes vertentes da resposta imune. Nos próximos tópicos, serão elencados os principais tipos e características das imunodeficiências.

* Imunodeficiências primárias que afetam a imunidade inata.

A imunidade inata é a primeira linha de resposta contra agentes patogênicos e desempenha importantes funções na resposta inflamatória e reparo tecidual. Suas funções são desempenhadas por moléculas, células que em conjunto coordenam a resposta imune inata.

A imunidade inata é composta por barreiras físicas e químicas, células como fagócitos (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas), mastócitos, eosinófilos, basófilos e células linfoides inatas (ILC). Células epiteliais formam barreiras físicas na pele, trato gastrointestinal, e respiratório, produzindo peptídeos antimicrobianos, como defensinas. macrófagos,

células dendríticas e macrófagos. Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que reconhecem PAMPs (padrões associados aos patógenos) e DAMPs (padrões associados a danos). Tais padrões consistem em estruturas moleculares como LPS, flagelina, derivados de microorganismos, HMGB1, cristais derivados de ácidos nucleicos, etc.

Tais estruturas são reconhecidas por PRRs do tipo TLRs (Toll like receptors), NLRs (Nod-like receptors), RIG (RIG-like receptor) entre outros. A ativação desses receptores após reconhecimento de PAMPs ou DAMPs promove a produção de citocinas, quimiocinas, moléculas estimuladoras, que em conjunto regulam a resposta imune inata.

Falhas nos mecanismos mencionados anteriormente podem levar ao desenvolvimento de imunodeficiências primárias, como por exemplo, doença granulomatosa crônica, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome mendeliana de susceptibilidade a mucopolissacarídeos.

A doença granulomatosa crônica ocorre devido mutações em genes que codificam a enzima NAPH oxidase. A NAPH é essencial para o processo de fagocitose em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, contribuindo para produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) como o hidrogênio e ânion superóxido. Deficiência na produção de fagocitose e gera susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas.

Mutações no gene que codifica LYST causa o desenvolvimento da síndrome de Chediak-Higashi. LYST é uma proteína expressa por macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, e está associada à liberação de

grânulos lisossomais durante a formação do fagolisossomo. Essa forma prejudicando a fagocitose e tornando o indivíduo suscetível à infecções bacterianas.

Um outro exemplo de imunodeficiência primária é a "síndrome mendeliana de suscetibilidade à micobactérias" caracterizada por mutações em genes envolvidos na resposta de tipo 1, como IL12, IFN γ , STAT1, T-bet. A IL12 por exemplo, é essencial para ativação de células NK e diferenciação de células Th1 e Tc1. Nesse sentido, a deficiência de IL12, compromete a diferenciação de Th1 e Tc1 e a produção de IFN γ . O IFN γ é essencial para a ativação das funções efetoras de macrófagos, induzindo a produção de ácido nítrico, ROS que matam microorganismos fagocitados, como o Mycobacterium tuberculosis. Dessa forma, a ausência de IL12, está associada à suscetibilidade à infecções bacterianas.

Os receptores do tipo toll reconhecem padrões moleculares de patógenos, como LPS de bactérias gram negativas, ácidos nucleicos virais, e ativam vias de sinalização que envolvem myel88, TRIF, que promovem ativação dos fatores de transcrição NF-kappa B, IRF7, IRF3, estes que por sua vez regulam a produção de citocinas como IL6, TNF, IFN1. Mutações em genes que codificam TLR3, TLR4, TLR9, myel88, TRIF prejudicam a produção de citocinas pró-inflamatórias e consequente resposta anti-viral e anti-bacteriana tornando indivíduos com essa imunodeficiência suscetíveis a essas infecções.

As células NK desempenham papel crucial na resposta imune antitumoral e antitumoral, através do reconhecimento de células com baixos níveis de expressão de MHC I, ou.

ligantes relacionados à estroma celular. Uma vez ativadas as células NK secretam IFN γ , perforinas, granzima, estas que por sua vez induz apoptose de células infectadas com vírus, ou células Tumorais. mutações em genes como GATA2, perforina, granzima, prejudicam as funções efetoras de células NK, tornando o indivíduo suscetível à infecções virais ou ao desenvolvimento de tumores.

Por fim, mutações em proteínas do sistema complemento também afetam de forma significativa a imunidade inata. Por exemplo, mutações em C1q, C2, C3, prejudicam formação de C3 convertase e liberação de C3a, C5a e C3b que respectivamente promovem recrutamento de células (C3a, C5a) ou opsonização de microrganismos (C3b). Por outro lado, mutações em C5, C6, C7, C8, C9, prejudicam a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), impedindo a lise bacteriana. Deficiências no sistema complemento estão associadas a maior suscetibilidade à bactérias extracelulares como neisseria meningitidis, neisseria gonorrhoeae, Leptospira.

* Imunodeficiências primárias da resposta imune adaptativa.

A resposta imune adaptativa é mediada por linfócitos T e linfócitos B. Os linfócitos T, são divididos em T $_{H1}$ e T $_{H2}$ e são responsáveis pela imunidade celular. Os linfócitos B, produzem anticorpos e são responsáveis pela imunidade humoral. Deficiências combinadas ou específicas em componentes da resposta imune celular ou humoral promovem a suscetibilidade à infecções.

O principal exemplo de imunodeficiência primária que

afetam a resposta imune adaptativa é a "síndrome da imunodeficiência severa combinada" (SCID). Esta síndrome afeta diferentes mecanismos da imunidade adaptativa, comprometendo o desenvolvimento ou as funções efetoras de linfócitos T e B.

na SCID ligada ao X, por exemplo, deficiência na cadeia γ de receptores de citocinas, impede a sinalização de citocinas. A deficiência na cadeia γ de IL7R, impede a sinalização de IL7R, impedindo a proliferação de linfócitos T.

na síndrome de DiGeorge, alterações no desenvolvimento embrionário no cromossomo 22.11-q causa hiperplasia do timo afetando o desenvolvimento tímico e consequente maturação dos linfócitos T.

Deficiências nas enzimas recombinases RAG1 e RAG2 envolvidas na recombinação VDJ, afeta o desenvolvimento de linfócitos T e B. Por outro lado, deficiência na enzima adenosina deaminase, está associada ao acúmulo de metabólitos tóxicos em linfócitos, o que compromete o desenvolvimento dos mesmos.

Falhas no desenvolvimento de linfócitos B afetam a produção de anticorpos. Por exemplo, na agamaglobulinemia, mutações em BTK, na fase μ -B, prejudica a maturação dos linfócitos B e produção de anticorpos.

Deficiências no MHC II afetam a ativação de linfócitos T CD4+, enquanto deficiências em MHC I afetam a resposta de linfócitos T CD8.

Deficiências em IgG, IgM e IgA prejudicam a opsonização, fagocitose, neutralização de microorganismos e ativação de citotoxicidade mediada por células NK. Por outro lado,

na "síndrome de hiper IgM", mutações em CD40L afetam o processo de ativação dos linfócitos B de forma dependente de T e consequente troca de isótipo.

* Imunodeficiências secundárias

As imunodeficiências secundárias ou adquiridas, são caracterizadas por alterações na resposta imune inata e adaptativa, promovidas por infecções mais como HIV, fármacos imunossupressores, irradiação, tumores hematológicos e desnutrição.

Um dos principais exemplos de imunodeficiência secundária é a infecção por HIV. O vírus HIV infecta linfócitos T CD4 através da ligação de gp120 em CD4, CXCR5 e CXCR4 expressos nos linfócitos T. Em seguida o vírus se integra no DNA dos linfócitos T onde se replica e causa a morte dos mesmos.

A infecção por HIV causa redução significativa de $CD4^+$ e $CD8$, tornando o indivíduo imunossuprimido, e mais suscetível à infecção por patógenos oportunistas, como Candida albicans, Toxoplasma gondii entre outros.

Um outro exemplo de imunodeficiência secundária é a imunossupressão iatrogênica, neste caso, a resposta de macrófagos, linfócitos T é suprimida por intermédio de fármacos supressores como corticoides, ou inibidores de ciclosporina. Corticoides, como dexametasona, inibe a ativação de NF-Kappa B e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL6, TNF, IL1 β . Por outro lado, inibidores de ciclosporina, como a calcineurina, inibe o fator de transcrição NFAT, impedindo a transcrição

de $IL2$, que é importante para a proliferação dos linfócitos T. Um exemplo, é a supressão causada por fármacos supressores em indivíduos que receberam transplante de órgãos.

Outros fatores como a desnutrição está associada a defeitos no sistema imune. A deficiência de vitamina A, D, C afeta a resposta de macrófagos e linfócitos, fazendo com que o indivíduo fique suscetível à infecções bacterianas e virais.

A irradiação também afeta a resposta imune, uma vez que altas doses de radiação ionizante mata células tronco hematopoiéticas e prejudica a formação de células imunes.

* Considerações finais

As imunodeficiências afetam de forma significativa as respostas imunes inatas e adaptativas. Os descobertas dos mecanismos de imunodeficiência promoveram expansão do conhecimento do sistema imune e vice-versa.

Nos últimos anos a implementação de tecnologias ômicas, como transcriptômica, (RNA-seq, Single cell, RNA-seq) tem auxiliado na compreensão dos mecanismos da resposta imune e como as deficiências nos mesmos estão relacionadas ao maior desenvolvimento de doenças infecciosas, câncer e doenças autoimunes.

"Ponto 12 - metabolismo de células do sistema imune"

O metabolismo celular é essencial para diversas funções das células, que incluem geração de energia (ATP), síntese de aminoácidos, ácidos graxos, lipídios, nucleotídeos entre outros.

Nas últimas décadas, inúmeros estudos tem demonstrado que células do sistema imune utilizam de diferentes vias metabólicas para gerar energia e exercer suas funções. Os resultados provenientes desses estudos deram início a uma área importante da imunologia, o imunometabolismo.

Sendo as células da imunidade inata quanto células da imunidade adaptativa, utilizam diferentes vias metabólicas para regular suas funções. Portanto, será discutido como o metabolismo celular regula a diferenciação e função de diferentes tipos de células do sistema imune.

* metabolismo de células da imunidade inata

Células da imunidade inata como macrófagos, neutrófilos, mastócitos e DCs utilizam diferentes vias metabólicas para exercer suas funções.

* macrófagos - os macrófagos são essenciais para a fagocitose de microorganismos e produção de citocinas que regulam a função de diferentes células. Para sustentar tais funções, os macrófagos utilizam de vias glicolíticas ou de fosforilação oxidativa (respiração celular) ou oxidação de ácidos graxos (FAO). Além disso, metabólitos como piruvato, succinato e itaconato regulam de forma positiva ou

a ativação de macrófagos.

Os macrófagos podem se diferenciar em dois tipos: m1, com atividade pró-inflamatória, e m2 com atividade anti-inflamatória.

macrófagos m1 são ativados por LPS reconhecido por TLR4 e por IFN γ , ambos induzindo a ativação de NF-Kappa B e produção de IL6, TNF e IL1 β . macrófagos m1, dependem da via glicolítica para gerar energia e exercer suas funções. A ativação de TLR4 por LPS induz efeito Warburg, promovendo a glicólise. Camundongos transgênicos deficientes de TLR4 possuem redução na glicólise e produção de citocinas prejudicadas.

metabólitos como succinato e itaconato modulam a diferenciação de macrófagos. Estudos do grupo do Prof. Luke O'Neill do Trinity College of Dublin, mostraram que succinato ativa o inflamassoma NLRP3 promovendo a produção de IL1 β . Por outro lado, metabólitos como itaconato, possui atividade anti-inflamatória, induzindo a expressão de NLR2, que regula a produção de compostos antioxidantes e inibe a ativação de NLRP3.

Palmitato é outro exemplo de metabólito que regula a ativação de macrófagos. O ácido palmítico gerado em resposta à mitocôndria de palmitato, ativa receptores do tipo toll e NLRP3. um estudo do grupo da Prof. Jânai Bonatto da FMRP/USP mostrou que camundongos obesos são mais suscetíveis à infecção por Mycobacterium tuberculosis. De forma geral, os autores observaram que durante a obesidade o

aumento de palmitato promove a ativação do inflamassoma de NLRP3 e produção de IL1 β , agravando a infecção por M.Tb.

Outras moléculas como HIF1 α e PKM2 são importantes reguladores do metabolismo de macrófagos. O succinato por exemplo estabiliza HIF1 α este que regula a produção de pró-IL1 β . Nesse sentido, macrófagos deficientes de HIF1 α tem ativação do inflamassoma prejudicada. Algo semelhante é observado em macrófagos deficientes de PKM2, (piruvato quinase m2). A PKM2 é ativada por piruvato, e regula a expressão de IL1 β através da regulação positiva de NF-kappaB.

Por fim, macrófagos M2, possuem um metabolismo que envolve fosforilação oxidativa (OXPHOS) e oxidação de ácidos graxos. Macrófagos M2 são fontes importantes de TGF β e NO e atuam em processos de reparo tecidual. A inibição da fosforilação oxidativa com oligomicina por exemplo prejudica a diferenciação de macrófagos M2.

* Neutrófilos - os neutrófilos são importantes para o processo de fagocitose e utilizam da glicólise e metabolismo de pentose fosfato para gerar NADPH e produzir ROS e NO para causar a morte de patógenos fagocitados.

Um estudo recente do grupo do Prof. José Carlos Alves Filho (da FMRP/USP) publicado na Nature communications mostra que neutrófilos são altamente glicolíticos e dependem de PKM2 para seu metabolismo. Nesse estudo, os autores deram camundongos deficientes de PKM2 em neutrófilos, e observaram que a ausência de PKM2 afeta a capacidade fagocitária de neutrófilos, produção de ROS e NO após infecção com S. aureus. não obstante

a função prejudicada dos neutrófilos deficientes de PKM2 foi associada com redução na glicólise.

* monócitos: os monócitos em seu estado ativado também são altamente glicolíticos e dependem da glicólise para suas funções. um estudo do grupo do Prof. Pedro Vieira (IB/Unicamp) mostrou que a infecção com SARS-CoV-2 promove maior captação de glicose por monócitos, fato esse associado com maior produção de ROS e citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL6, IL1β que contribui para a tempestade de citocinas observada em casos graves da doença.

* Células dendríticas - as DCs em estado de repouso utilizam principalmente OXPHOS para sustentar suas demandas energéticas. Contudo, após fagocitose do antígeno, as DCs passam por processo de maturação e utilizam da via glicolítica para produção de energia que sustenta a expressão de moléculas de MHC, moléculas co-estimuladoras e produção de citocinas.

* mastócitos - os mastócitos são importantes nas respostas alérgicas e utilizam da glicólise como fonte de energia para realizar a degranulação de grânulos e produção de citocinas.

* Células linfoides inatas: Células ILC1 utilizam glicólise para produção de IFNγ, ILC2 utilizam OXPHOS para produção de IL4, IL13 e IL5. ILC3 utilizam da glicólise para produção de IL17 e IL22. Estudo do grupo do Prof. Marco Vinícius (IB/Unicamp) mostrou que a deficiência de HIF1α em ILC3 compromete a função de RORγt e produção de IL17 e IL22, aumentando a suscetibilidade a C. difficile.

* metabolismo de células da imunidade adaptativa

→ Linfócitos T: Os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ são essenciais para a resposta imune celular. Os linfócitos T $CD4^+$ diferenciam em TH1, TH2, TH17, TH9 e Treg.

De forma geral, linfócitos T naíves possuem metabolismo basal principalmente de OXPHOS. Por outro lado, linfócitos T efetores, utilizam da glicólise para sustentar suas funções enquanto linfócitos T de memória utilizam tanto OXPHOS quanto glicólise dependendo do seu estado de ativação.

Os linfócitos TH1 utilizam da via glicolítica para produção de IFN γ . A deficiência de hexoquinase 2, ou acetil coenzima A (ACC1), assim como inibição de mTORC1 por rapamicina comprometem a produção de IFN γ aumentando suscetibilidade à infecções bacterianas.

Os linfócitos TH2 utilizam da OXPHOS assim como da oxidação de ácidos graxos e β -oxidação para produzir IL4, IL13, IL5. Nesse sentido, a deficiência de PPAR γ está associada com resposta TH2 prejudicada e maior glicólise e redução em OXPHOS em TH2.

Os linfócitos TH17 utilizam da via glicolítica para exercer suas funções. A deficiência de HIF1 α reduz a capacidade de ROR γ t de ligar na região promotora de IL17 e por consequência aumenta a expressão de FOXP3 em TH17, fazendo com que as mesmas adquiram um fenótipo regulador.

Estudos do grupo da Prof. Brigitta Stokinger, publicado na revista Immunity, mostram que células TH17 homeostáticas induzidas por SFB (bactérias filamentosas segmentadas)

representam principalmente metabolismo oxidativo e dependem de OXPHOS para suas funções de manutenção da homeostase intestinal. Por outro lado, a infecção com Citrobacter rodentium induz a diferenciação de Th17 patogênicas, estas que por sua vez são altamente glicolíticas e promovem o desenvolvimento de inflamação intestinal.

A enzima PKM2 também é importante para o metabolismo de células Th17. Células Th17 deficientes de PKM2 ou tratadas com Shikonina (inibidor de PKM2) possuem redução na glicólise e produção de IL17.

Célin duno, camundongos exocore PKM2 F/F de camundongos WT tratados com Shikonina desenvolvem menos sinais clínicos de EAE (encefalomielite autoimune experimental), um modelo de esclerose múltipla, fato ora associado com diferenciação prejudicada para os perfis Th1 e Th17.

A modulação farmacológica de mTORC1 citra vís do tratamento com rapamicina (inibidor de mTOR) reduz de forma significativa a glicólise em células Th17 e consequente produção de IL17. Não obstante, células Th17 tratadas com rapamicina expressam níveis elevados de FOXP3, e apresentam maior taxa de fosforilação oxidativa.

O metabolismo mitocondrial também é importante para a diferenciação de Th17. Um estudo do grupo da Prof. ERIKA Kierulff publicado na revista Nature demonstrou que a deleção de OPA, uma proteína envolvida na fusão mitocondrial, afeta a capacidade glicolítica de Th17 e consequente produção de IL17A. Camundongos deficientes de OPA em linfócitos T CD4 ou RORγt +

possuem diferenciação prejudicada de TH17 e desenvolvem menos sinais clínicos de EAE.

* Linfócitos TH9 - Linfócitos TH9 produzem IL9 e atuam na resposta alérgica e antitumoral. De forma geral, linfócitos TH9 dependem da glicólise para sustentar suas funções efetoras e a deficiência de HIF1 α afeta a produção de IL9.

* Linfócitos Treg - células Treg são importantes para regulação da resposta imune e manutenção da tolerância periférica. Expressam Foxp3, CTLA4, TIGIT, ICOS, CD39, PD1 e produzem IL10 e TGF β , inibindo as respostas pró-inflamatórias.

Células Treg dependem principalmente da fosforilação oxidativa para suas funções. Contudo, também pode utilizar da glicólise para proliferar.

* Linfócitos TH17 - Linfócitos TH17 são importantes na resposta imune anti-tumoral e exercem suas funções efetoras através da produção de IFN γ , produção de grânulos citotóxicos, como perforina e granzimas e indução de morte via FAS/FasL. Como linfócitos TH17 efetores, os linfócitos TH17 utilizam da glicólise para desempenhar suas funções efetoras.

* Linfócitos T de memória - Linfócitos T de memória exercem suas funções respondendo rapidamente à reinfecção. São classificados em T de memória central (TCM), T de memória residente (TRM) e T efetores de memória (TEM). Linfócitos T de memória central utilizam da oxidação quando estão em repouso e glicólise quando são ativados. Os T de memória efetores utilizam da glicólise para

possuem diferenciação prejudicada de TH17 e desenvolvem menos sinais clínicos de EAE.

* Linfócitos TH9 - Linfócitos TH9 produzem IL9 e atuam na resposta alérgica e antitumoral. De forma geral, linfócitos TH9 dependem da glicólise para sustentar suas funções efetoras e a deficiência de HIF1 α afeta a produção de IL9.

* Linfócitos Treg - cmiu. Treg são importantes para regulação da resposta imune e manutenção da tolerância periférica. Expressam FOXP3, CTLA4, TIGIT, ICOS, CD39, PD1 e produzem IL10 e TGF β , inibindo as respostas pró-inflamatórias.

Células Treg dependem principalmente da fosforilação oxidativa para suas funções. Contudo, também pode utilizar da glicólise para proliferar.

* Linfócitos TH17 - Linfócitos TH17 são importantes na resposta imune anti-tumoral e exercem suas funções efetoras através da produção de IFN γ , produção de grânulos citotóxicos, como perforina e granzima e indução de morte via FAS/FasL. Como linfócitos TH17 efetores, os linfócitos TH17 utilizam da glicólise para desempenhar suas funções efetoras.

* Linfócitos T de memória - Linfócitos T de memória exercem suas funções respondendo rapidamente à reinfecção. São classificados em T de memória central (TCM), T de memória residente (TRM) e T efetores de memória (TEM). Linfócitos T de memória central utilizam da oxidação quando estão em repouso e glicólise quando são ativados. Os T de memória efetores utilizam da glicólise para

produzir citocinas.

A dinâmica mitocondrial é um processo essencial que envolve remodelamento das mitocôndrias através dos processos de fusão e fissão. A fusão mitocondrial ocorre por intermédio de mitofusinas 1 e 2 e OPA1, e está associada com aumento de OXPHOS. Já a fissão ocorre por intermédio de DRP1 e está associada com aumento da glicólise. Em um estudo da grupo da Prof. ERIKA herd publicado na revista cell, foi observado que células T efetoras de memória possuem mitocôndrias em estado de fissão e são mais glicolíticas.

* Linfócitos B - os linfócitos B são células responsáveis pela produção de anticorpos e resposta imune humoral. Para exercer suas funções, os linfócitos B utilizam tanto da glicólise quanto da fosforilação oxidativa. Durante a fase de repouso, células B naïve utilizam da OXPHOS como fonte de energia, contudo, durante a ativação, os linfócitos B passam a aumentar GLUT1 e GLUT2, GLUT4 e aumentam o consumo de glicose e tornam-se glicolíticas sustentando a proliferação e produção de anticorpos.

* Condições finais.

O metabolismo de células do sistema imune é essencial para as diversas funções. O uso de técnicas como dosagem de lactato, taxa de acidificação extracelular através de Seahorse analyzer, probes mitocondriais, entre outros, assim como camundongos transgênicos; como

9

definições para enzimas como hexoquinase², HIF1, PKM2 entre outros permitiram um avanço significativo no conhecimento sobre o metabolismo em células do sistema imune.

"Lento 15" Imunoterapias

As imunoterapias são estratégias que visam modular o sistema imune e podem ser classificadas em ativas e passivas.

As imunoterapias passivas consistem na administração de soro de indivíduos previamente imunizados. São amplamente utilizadas em casos de envenenamento por animais peçonhentos. Nesse caso, os anticorpos são específicos para toxinas do veneno, e atuam neutralizando as toxinas e bloqueando a entrada na célula.

As pesquisas sobre imunoterapias começaram com estudos de Emil von Behring e Shikaraburo Kitamoto, que mostraram que a transferência de soro de animais previamente imunizados com toxina diftérica confere proteção em animais não imunizados. Emil von Behring recebeu o prêmio Nobel em 1901 por suas descobertas.

As imunoterapias ativas consistem em estratégias que visam ativar o sistema imune ou inibi-lo. Exemplos incluem, vacinas, terapia com citocinas, terapia com anticorpos monoclonais e CAR-T cells.

As vacinas são os exemplos principais de imunoterapia ativa. O princípio da vacinação foi proposto por Edward Jenner em meados de

do século XVIII e foi importante para controle da varíola - porém, séculos depois Louis Pasteur mostrou que microrganismos atenuados ou inativados podem ser utilizados para gerar imunidade. Pasteur foi pioneiro na criação da vacina contra raiva.

O princípio da vacinação consiste na utilização de patógenos como vírus ou bactérias atenuados ou inativados, ou de produtos como polissacarídeos, ácidos nucleicos, ou vetores vivos para entrega do antígeno.

O principal objetivo da vacinação é gerar respostas protetoras como medida profilática à exposição ao patógeno, gerando anticorpos específicos e resposta imune celular.

Um exemplo de vacinas, são as vacinas de mRNA, que foram utilizadas na pandemia de COVID-19. Nessa vacina, o mRNA de estruturas do vírus SARS-CoV-2, é injetado e posteriormente expresso na superfície de células no tecido, sendo reconhecido por linfócitos T_H 13 que geram imunidade ao vírus. As vacinas de mRNA foram introduzidas recentemente, porém o conhecimento sobre as mesmas não proveniente de estudos da DRA. Katalin Karikó e DR. Drew Weissman que receberam o prêmio nobel de medicina e fisiologia no ano de 2023 por seus estudos envolvendo as vacinas de mRNA.

A terapia com citocinas é um outro exemplo de imunoterapia que visa estimular e inibir as respostas imunes.

O tratamento com IL2 recombinante por

Exemplo, estimula a proliferação de LT e melhora a resposta anti tumoral. De forma semelhante, o tratamento com IFN γ ou IFN α é importante para estimular respostas inatas em infecções virais ou bacterianas. Por outro lado, o tratamento com IL10 não inibe a resposta inflamatória, e é utilizado por exemplo em doenças autoimunes.

Um outro tipo de imunoterapia é o tratamento com anticorpos monoclonais. Os anticorpos monoclonais podem ser monoespecíficos, biespecíficos ou conjugados a fármacos. Os anticorpos monoclonais foram produzidos pela primeira vez por George Kohler e César Milstein, através da fusão de LB com células imortalizadas formando híbridosomas. Kohler e Milstein receberam o prêmio Nobel em 1984 por suas descobertas.

Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados para bloquear a sinalização de citocinas. Um exemplo é o infliximabe que bloqueia o TNF α . O TNF α é produzido por macrófagos, linfócitos T e sinaliza em seus receptores TNFR1 e TNFR2 induzindo ativação de MAPK e NF κ B e a produção de citocinas pró inflamatórias como IL6 e IL8. O TNF é um fator crucial e deletério em diversas doenças autoimunes e inflamatórias, como artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais, como colite e Crohn's disease. Recentemente com anti TNF bloqueia a sinalização de TNF e reduz inflamação nas doenças.

O bloqueio de outras citocinas como IL7 e IL23

é utilizada como imunoterapia para prolar, enquanto bloqueio de IL4 para tratamento de doenças alérgicas como asma brônquica.

Anticorpos monoclonais também podem ser utilizados para bloquear antígenos tumorais como HER2 em câncer de mama, ou CD20 em linfoma, como é o caso do rituxumabe.

Por fim, um dos tratamentos que tem revolucionado a imunoterapia, é o uso de anticorpos monoclonais para bloqueio de receptores inibitórios, como por exemplo, CTLA4 e PD-1. Esses receptores agem bloqueando a ativação de linfócitos T, e em casos de câncer, favorece a evasão tumoral. Os estudos com inibidores de Check point começaram com James Allison e Tasuku Honjo por volta dos anos 80/90. James Allison mostrou que o bloqueio de CTLA4 aumentava a ativação de linfócitos T CD4 e CD8 e melhorava a resposta imune reduzindo o crescimento de tumores como melanoma. De forma semelhante, Tasuku Honjo mostrou que o bloqueio de PD-1 e PD-L1 com anticorpos monoclonais melhorava a ativação dos linfócitos T estes que controlavam o crescimento tumoral. James Allison e Tasuku Honjo receberam o prêmio nobel de medicina e Fisiologia em 2018 por suas descobertas.

Hoje o tratamento com ipilimumab (anti-CTLA4) e nivolumab (anti-PD1) vem sendo utilizado para tratamento de câncer de pele e pulmão e também vem sendo testado para outros tipos de tumores.

Por fim, um último tratamento imunoterapêutico que tem revolucionado a imunologia moderna, é a

9.

utilização de células T CAR do inglês (Chimeric antigen receptor). As células T CAR possuem um receptor de antígenos quimérico com especificidade para o antígeno tumoral.

O receptor CAR consiste em um domínio extracelular específico para o antígeno, e um domínio intracelular que promove a ativação do linfócito.

A produção de células T CAR envolve a identificação de antígenos tumorais, construção de vírus e transdução dos linfócitos do paciente que são submetidos ex vivo a introdução dos receptores CAR no linfócito, seguida da transferência dos linfócitos contendo receptor CAR para o paciente.

Uma vez no paciente, as células T CAR reconhecem o antígeno tumoral e ocorre a ativação de vias de sinalização que promove a produção de IL2 e expansão clonal. Formam-se novos clones com especificidade para o antígeno tumoral. As células CAR T ativadas produzem citocinas, secretam grânulos citotóxicos como granzima e perforina e eliminam as células tumorais. Atualmente, a terapia com CAR T vem sendo utilizada principalmente para o tratamento de tumores hematológicos como linfomas, mas também vêm sendo testadas para uso em tumores sólidos.

A imunoterapia com CAR T tem sido utilizada para ir além do tratamento de câncer. Estudos recentes tem utilizado CAR Tregs, como estratégia para tratamento de doenças autoimunes. As CAR Tregs possuem receptor quimérico para autoantígenos e tem como objetivo induzir tolerância e supressão da resposta de células T efetoras.

Os estudos com CARTregs ainda estão em fase experimental, mas são bastante promissores e oferecem perspectivas para o tratamento de doenças autoimunes no futuro.

* Considerações finais

As imunoterapias tem revolucionado a imunologia, oferecendo estratégias para o tratamento de diversas doenças. As vacinas profiláticas, primam diversos tipos de infecções e desde sua implementação contribuiu de forma significativa para erradicação de doenças e redução de óbitos, como foi observado na pandemia de COVID-19.

Os anticorpos monoclonais, tem sido uma ferramenta importante para o tratamento de diversas doenças como câncer e doenças autoimunes, assim como as células T CAR tem mostrado resultados promissores para o tratamento do câncer. Contudo um grande desafio para as imunoterapias, é o alto custo de produção, impossibilitando produção em larga escala e que dificulta o acesso para uma grande parte da população.

De forma geral, as imunoterapias oferecem uma estratégia importante para o tratamento/prevenção de inúmeras doenças e isso só foi possível graças ao entendimento dos mecanismos da resposta imune nos últimos 100 anos.