



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: 708211

16. IMUNODEFICIÊNCIAS.

A autorregulação dinâmica do meio interno, definida em 1926 pelo fisiologista Walter Cannon com o termo homeostase, é o pilar sobre o qual se sustenta a existência dos organismos complexos. Esse delicado equilíbrio pode ser alterado por fatores, tanto intrínsecos como externos, sendo os microrganismos patogênicos uma das causas mais graves de desvio homeostático. Tal vez por esse motivo, o sistema imunológico (SI) tem sido classicamente conceptualizado como um sistema de resistência contra microrganismos invasores, porém, hoje são também reconhecidas outras importantes funções homeostáticas das células imunitárias, como o controle da embriogênese, a regeneração e reparo dos tecidos, o controle tumoral, a reciclagem de sinapses neuronais e a regulação da microbiota e do metabolismo sistêmico. Para tanto, o SI conta com um conjunto de células altamente especializadas, de origem hematopoietica (células mielóides e linfóides) e não hematopoietica (epiteliais, endoteliais e fibroblastos), conectadas entre si por complexos arranjos de comunicação, mediados por contato célula-célula e moléculas solúveis, como citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, hormônios e metabólitos.

As células do SI dispõem a maquinaria necessária para, através de receptores e sensores, detectar estas moléculas e mudar seu comportamento em função das mudanças dinâmicas do ambiente, alterando sua morfologia, padrões de migração, metabolismo e seus programas de expressão gênica. Assim, graças a distintos conjuntos de receptores (como receptores de padrão, PRRs, citogênicos, TLR/BCR, o de citocinas) cada célula do SI é capaz também de distinguir entre distintos tipos de ameaça e patógenos com diferentes características, orquestrando respostas dinâmicas e adequadas a cada insulto e garantindo o retorno à homeostase. Erros no desenvolvimento de alguns destes tipos celulares, nas suas vias de sinalização ou nas suas respostas efetoras podem, por tanto, causar alterações que afetem a integridade e o correto funcionamento das células e tecidos, causando doença. Estes erros são o que conhecemos como Imunodeficiências.

Dependendo da causa do defeito, as imunodeficiências podem ser divididas em primárias, de origem congênita, ou secundárias, de origem exógena. As imunodeficiências secundárias podem ser causadas por malnutrição, tratamentos imunosupressores, e alguns tipos de infecções virais, como a do vírus de imunodeficiência humana, o HIV, que causa o síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). O HIV é um vírus de RNA com tropismo pelos linfócitos T CD4, nos quais ocorre, dependendo de variante e do estado infeccioso, pelos receptores CD4 ou CXCR4. O HIV pode integrar seu genoma nestas células e permanecer de forma latente por longos períodos de tempo, mas uma vez reativados os retrovírus, seu efeito citopático causa

linfopenia severa, com um considerável aumento do risco de infecção e câncer para os pacientes.

As imunodeficiências primárias são doenças monogênicas raras, afetando em seu conjunto a um 1% da população. Até hoje, ~300 mutações associadas a falhas em elementos do SI têm sido descritas. Embora estas afetem um único gene, o elevado grau de interconexão da resposta imune faz com que frequentemente vários mecanismos efetores de resposta imológica se vejam afetados. É por isso que o estudo destes defeitos, seja em humanos ou com camundongos geneticamente modificados, têm contribuído a nosso entendimento de como os diferentes elementos do SI atuam na eliminação de grupos específicos de patógenos. Por ex., uma maior incidência a infecções por bactérias encapsuladas procariontes, com *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, os quais são mais resistentes à fagocitose ~~por~~ graças à sua capsula polisacacídica, pode indicar o comprometimento dos mecanismos de opsonização, mediados por imunoglobulinas (IgG) e proteínas do sistema complemento. Por outro lado, infecções recorrentes por micobactérias, *Salmoneella* ou *Neisseria* sugerem defeitos nas respostas Th1, necessárias para a potenciação dos mecanismos microbicidas dos macrófagos clássicos. O tipo de célula afetada pelo defeito genético vai determinar também a extensão e gravidade da doença. Mutações que afetem a funcionalidade dos linfócitos T CD4 terão maiores repercussões, pois destes depende a ativação T-dependente de linfócitos B (especialmente os processos de troca de classe e maturação de afinidade), assim como as respostas de numerosas células matas. Pelo contrário, certas ^{Th1}

mutações em subtipos específicos de IgJ ou citocinas, podem às vezes inclusive passar despercebidas.

Cabe ressaltar que, devido a abrangente função homeostática do SI, estas doenças inorgênicas apresentam outras manifestações clínicas além de perda de resistência as infecções por patógenos oportunistas, por exemplo problemas metabólicos, maior incidência de câncer, e em ocasiões, inflamação crônica ou autoimunidade. Por exemplo, mutações de genes de função em proteínas sensores ou sinalizadoras de resposta imune podem levar a ativação tóxica destes vias, como é o caso de síndrome de Muckle Wells, causada por mutações no sensor NLRPS indutor do inflamassoma, e caracterizada por auto-inflamação persistente. Por outro lado, mutações em fatores de transcrição ou citocinas envolvidas nos mecanismos de imunoregulação, como FoxP3, AIRE ou IL-10, são a causa de doenças autoimunes sistêmicas (como a síndrome IPEX ou APECED) ou doenças inflamatórias crônicas, como doença inflamatória intestinal (IB). Um caso curioso é o de deficiência na proteína do complemento C1q, já que apresenta características tanto de perda de resistência como de autoimunidade. O sistema Complemento participa tanto da opsonização de patógenos e da indução de inflamação, como de fagocitose de corpos apoptóticos, necessária para a regeneração dos tecidos. É por isso que muitos destes pacientes desenvolvem lúpus eritematoso sistêmico, caracterizado pela presença de auto-anticorpos antinucleares, que formam imunocomplexos que se depositam no rim, no pulmão ou nos articulações, causando graves problemas sistêmicos.

5

As imunodeficiências primárias mais graves são aquelas que afetam o desenvolvimento ou a ativação de linfócitos T, e por causa do comprometimento de outros mecanismos imunológicos, são conhecidas como imunodeficiências combinadas severas (SCID). Um importante tipo de SCID é a associada ao cromossomo X, que ganhou relevância midiática nos anos 70 graças ao caso de David Vetter, chamado de menino bolha por viver isolado num recipiente desde seu nascimento. David tinha uma mutação na cadeia γ do receptor de IL-2 (CD25), que afetava a ativação e expansão clonal de linfócitos T. Embora as contagens de linfócitos B fossem normais, a resposta humoral era deficiente por causa da falta de respostas T-dependentes. Além disso, a cadeia γ é compartilhada pelo receptor de IL-7 e IL-15, afetando também às células NK. Nestes pacientes, a única salvação é o transplante de células hematopoiéticas, a fim de corrigir o defeito. Outro tipo de SCID é a síndrome de Omenn, causada por mutações nos genes RAG1/2. As enzimas RAG são responsáveis pela extraordinária diversidade dos receptores antigênicos, ao mediar os processos de recombinação somática (descobertos por Tonegawa, laureado com o prêmio Nobel em 1987). Ter um receptor funcional é um pré-requisito para o desenvolvimento de linfócitos T, e por isso estes pacientes carecem de linfócitos T e B. Outras enzimas participantes na recombinação somática, como ADA, DNA-ligase 4 ou Artemis, conduzem a outras formas de SCID quando mutadas. Defeitos nos processos de seleção tímica, tanto nas células epiteliais tímicas (mutações FOXP3 ou síndrome de DiGeorge) ou nos processos de apresentação antigênica, podem comprometer também as respostas de linfócitos T. Neste

JN!

6

Em alguns casos, mutações afetando a síntese de MHC-II, as quais impedem a seleção e ativação de linfócitos T CD4, terão consequências mais graves que as de TAP, que afetam a apresentação em MHC-I.

No relativo a resposta humoral, existem doenças que afetam a produção geral de Igs, como a Agamaglobulinemia ligada ao X causada por mutações em BTK, responsável pela sinalização do complexo BCR. Estes pacientes começam apresentar infecções recorrentes por patógenos oportunistas nos primeiros anos de vida, após o desmame, por causa da falta de Igs procedentes do leite materno, e têm que ser tratados regularmente com antibióticos ou com infusões de gammaglobulina intravenosa (IVIg). Outros defectos de resposta humoral afetam subclasses específicas de Ig, como é o caso da síndrome de hiper IgM. Esta é devido a problemas na indução de respostas T-dependentes e formação de centros germinativos após ativação dos linfócitos B, o que resulta na perda de todas as Igs exceto IgM. Esta condição pode ser causada por mutações no CD40L, CD40 ou a enzima AID. No caso de deficiência de CD40L, os linfócitos T também apresentam falhas no auxílio de macrófagos e células dendríticas (DCs), o que aumenta o risco de infecção por *M. tuberculosis*, *Salmonella*, *Neisseria* e uma série de parasitas intracelulares como *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* ou *Leishmania*. Em contraste, deficiências apenas em IgA costumam ser assintomáticas, embora aumentem a incidência de IBD em alguns pacientes por causa de disbiose resultante da falta de IgA.

7. Algumas mutações podem também afetar subtipos específicos de linfócitos Th afetados, como a do receptor de IFN γ , que causa defeitos em Th1, ou a de IL-12p40, que ao ser compartilhada por IL-12 e IL-23, afeta tanto linfócitos Th1 como Th17, provocando, além de infecções recorrentes por micobactérias ou reativação de BCG, micoacondidrose cutânea pela falta de respostas antifúngicas eficientes. Um caso interessante é também STAT, que pode apresentar tanto mutações de perda de função, comprometendo Th1, como de ganho de função, que reduzem as respostas Th17.

As imunodeficiências primárias podem também afetar seletivamente a imunidade inata, causando também vários problemas de saúde. Por exemplo, a deficiência em GATA2 compromete o desenvolvimento de monócitos, DCs e células NK. Assim, mesmo tendo números normais de células T naïve, estas não podem ser ativadas. Outras deficiências afetam elementos da sinalização das células matas, como os TLRs ou as proteínas sinalizadoras MyD88 e IRAK4, causando casos de 'infecção pne', é dizer, na ausência de inflamação. Esse é também um problema nos casos de deficiência de adesão leucocitária (LAD), nos quais mutações em elementos de adesão dos leucócitos ao endotélio, como a subunidade CD18 da integrina LFA1, ou a fucoseção do Sialil-Lewis^x (ligante das selectinas), impede o extravasamento de neutrófilos e monócitos no foco inflamatório, o que resulta em infecções recorrentes e problemas de cicatrização dos tecidos. Por último, outro grupo de doenças interfere com a capacidade microbicida dos fagocitossomos. Por exemplo, na síndrome de Chediak-Higashi, defeitos na proteína LYST impedem o tráfego lisossomal, impossibilitando a fusão com o fagossomo. Estes pacientes apresentam também

albinismo, ao afetar também os melanócitos. Além disso, problemas na geração de espécies reativas de oxigênio (ROs) no fagolisossomo são também cause de infecção persistente, especialmente por micobactérias. É esse o caso de doença granulomatosa crônica (CG), causada por defeitos em alguma das subunidades do complexo NADPH oxidase (NOX), e ne qual macrófagos infectados de forma crônica acabam formando estruturas de contenção, com ajuda de linfócitos T_H, denominadas granulomas.

12. METABOLISMO DO SISTEMA IMUNE

Como foi anteriormente referido, toda célula, tanto eucariótica como procarionótica, precisa de se comunicar com ambiente e adaptar seus processos a fim de manter o estado homeostático. Mais ainda, os organismos multicelulares tem que coordenar assim a organização espacial e os processos de tipos celulares diferentes estruturados formando tecidos de funções especializadas. Para garantir a estrutura e funcionalidade dos tecidos é necessário que as células que os compõem sincronizem também seu metabolismo. Chamamos de metabolismo ao conjunto de reações químicas celulares responsáveis pela transformação de metabólitos, sendo estes as subunidades básicas estruturas dos macromoléculas (açúcares, ácidos graxos, aminoácidos e nucleotídeos) assim como também os produtos intermediários e finais de combinação destes elementos. É através destes processos que as células conseguem se adaptar aos requerimentos energéticos e biossintéticos das suas funções. Além disso, estes

9

metabólitos podem ser liberados ao meio extracelular e influenciar de forma parácrina de seu estado funcional e metabólico. É assim que células imunológicas presentes nos tecidos, como macrófagos, DCs, células linfoides mieloides (ILCs) ou linfócitos T efetores ou de memória, podem também reagir a alterações homeostáticas nas outras células, e inclusive aos milhões de vírus, fungos e bactérias que compõem nossa microbiota comensal. A detecção destas substâncias através de sensores específicos, além dos PAMPs/DAMPs detectados pelos PRRs, inclui também mudanças metabólicas nas células. De fato, as drásticas mudanças derivadas ~~derivadas~~ de ativação das células do SI (expansão, migração, fagocitose, diferenciação, ou liberação de mediadores) se sustentam numa extensa reprogramação metabólica. Este fenômeno vem sendo cada vez mais apreciado nos últimos décadas, e tem dado lugar a uma nova área de pesquisa, o Immunometabolismo, que tem mudado de forma substancial nosso entendimento sobre os mecanismos de resposta imune.

A fim de detectar as variações na disponibilidade de nutrientes e o estado energético de célula, as células eucarióticas contêm com sensores específicos capazes de monitorar de forma precisa a presença de determinados metabólitos, tanto intracelulares como extracelulares. Os principais sensores metabólicos de célula são a quinase ativada por AMP (AMPK) e o alvo mecânico de rapamicina (mTOR). AMP é a responsável por atender as necessidades energéticas de célula, ao monitorar a concentração disponível de adenosina trifosfato (ATP). ATP é a principal fonte de energia química de célula, e é utilizada em processos essenciais como a contração

H;

muscular, o impulso nervoso, a síntese de proteínas ou o transporte ativo de solutos através das membranas celulares. A subunidade γ de AMPK é capaz de detectar aumentos em AMP (o que indica níveis baixos de ATP), fazendo com que este ative as vias catabólicas da célula, que transformam substratos complexos em moléculas simples, gerando ATP no processo. Por exemplo, a via glicolítica metaboliza a glicose no citoplasma através de uma série de reações enzimáticas sequenciais, produzindo piruvato e 2 ATPs. Este piruvato pode ser transformado em lactato pela lactato desidrogenase (LDH), ou entrar como acetil-CoA na matriz mitocondrial para ser substrato do ciclo dos ácidos tricarboxílicos (TCA), também conhecido como ciclo de Krebs. O ciclo de Krebs produz por sua vez altas quantidades de NADH e FADH₂, que servirão como doadores de elétrons na cadeia transportadora mitocondrial (ETC), cujo aceptor final é o O₂. A ETC é formada por quatro complexos cuja função é bombear prótons contra gradiente, gerando assim um potencial de membrana que será usado como força protonmotriz pela ATP-sintase para produzir ATP. Este processo aeróbico, denominado fosforilação oxidativa (OXPHOS) tem um rendimento de 36 ATPs por cada molécula de glicose, e é o substrato energético basal da maioria das células em repouso. Ante uma exatidão de glicose, ácidos graxos podem ser utilizados para produzir acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs. Este β -oxidação de ácidos graxos na mitocôndria tem um rendimento energético ainda maior, de até 100 ATPs por molécula de palmitato oxidado. Alternativamente, o aminoácido glutamato pode também entrar no TCA como α -cetoglutarato para a geração de ATP.

Além de produção de ATP, a mitocôndria tem outros papéis essenciais na célula, como a manutenção do equilíbrio REDOX, o tamponamento de Ca^{2+} , a síntese de algumas proteínas e a síntese de haeme, e lipídios. Em função do estado metabólico da célula, as mitocôndrias podem realizar processos de fusão e fissão para se adaptar a estas funções. Recentemente, um artigo publicado mostrou que, de fato, existem nas células dois subtipos de mitocôndrias diferentes, umas especializadas na síntese de ATP, e outras dedicadas à produção de intermediários biossintéticos. Além disso, as mitocôndrias podem também atuar como plataformas de sinalização, o que é particularmente relevante para as células imunitárias. Por exemplo, o citocromo c liberado de mitocôndria de início à via intrínseca de apoptose, e proteínas MAVS associadas a ela sinalizam após ativação dos sensores RIG-I e MDA-5, modulando a produção de IFN- β nas respostas antivirais. Por último, devido ao transporte reverso de elétrons na ETC, a mitocôndria é uma importante fonte de ROS, que atua tanto como molécula sinalizadora, como oxidante e degradante molecular, sendo essencial na degradação de patógenos intracelulares.

Além do estado energético, a célula precisa monitorar a disponibilidade de nutrientes, especialmente, de aminoácidos, o que é realizado pelo sensor mTOR. Diferentes sensores sinalizam através das GTPases Ras, a qual induz a formação do complexo mTORC1 pela união de mTOR e Raptor. mTORC1 atua a síntese proteica ao ativar os enzimas eIF4 e S6K1, além de outras vias metabólicas, como a da pentose fosfato (PPP), responsável pela síntese de nucleotídeos, e a lipogênese.

dy:

12. É importante destacar que a ativação de mTOR é também induzida por diversos receptores de citocinas, hormônios e fatores de crescimento e ARPs, através das vias de PI3K/Akt, os quais enviam sinais proliferativos e de sobrevivência à célula. Assim, mTOR participa da sinalização de insulina, de alguns TLRs, como TLR2/4, e do receptor de IL-2, responsável pela expansão clonal dos linfócitos após reconhecimento antígenoico.

Nos casos de escassez de nutrientes ou altos requerimentos energéticos, ambos representados por menores níveis de glicose, a célula pode também reciclar componentes citosólicos, como proteínas, lipídios ou organelas defeituosas, por autofagia. Esta degradação é mediada pela formação de vesículas de membrana dupla que englobam, às vezes de forma seletiva e às vezes inespecífica) moléculas citoplasmáticas para dirigi-las aos lisossomos. A autofagia pode ser induzida pela liberação e ativação de proteína UCK1, que inicia a formação do autofagossomo através de proteínas Atg e LC3. LC3 também participa de formação de certos tipos de fagossomos (LAPs), importantes em situações de estresse de retículo, esferocitose de corpos apoptóticos, e na degradação de alguns patógenos. A autofagia é também importante no SI para a apresentação de peptídeos citosólicos em moléculas de MHC-II, o que é importante tanto para os processos de seleção T única dos linfócitos T como para sua posterior ativação e funções efetoras.

No estado homeostático, o metabolismo basal das células eucarióticas é sustentado pela OXPHOS mitocondrial. No entanto, em situações de hipóxia (baixos níveis de oxigênio) o sensor HIF1 α (normalmente degradado homeostaticamente no proteossomo pela enzima PMD2) é estabilizado e

e translocado ao núcleo, iniciando a transcrição de diversos genes relacionados com a via glicolítica, a fim de compensar a falta de ATP mitocondrial. Um dos resultados é o aumento do transportador de glicose GLUT1 e sua translocação à membrana da célula. Além da falta de O_2 , HIF1 α é estabilizado por diversas vias de sinalização que promovem proliferação e sobrevivência celular. Esse é um dos motivos pelos que, no começo do século XX, Otto Warburg observou que as células tumorais reduzem expressos mesmo na presença de O_2 , e desviam seu metabolismo à via glicolítica com produção de lactato. Este fenômeno, conhecido como 'efeito Warburg', inicialmente parece contraditório desde o ponto de vista energético, pois se esperaria que células com elevadas taxas de proliferação se beneficiassem mais dos 36 ATPs de oxídeos. No entanto, a glicólise tem a vantagem de produzir ATP de forma mais rápida, e de proporcionar grandes quantidades de intermediários biossintéticos e poder redutor no caminho, necessários para a síntese de proteínas e membranas celulares, e para a formação de novas células. Hoje sabemos também que o lactato liberado no processo proporciona às células tumorais um mecanismo de imunoevasão, pois reduz o poder de transcrição NFAT, limitando a ativação dos linfócitos T anti-tumorais, e polariza os macrófagos do ambiente para um fenótipo pro-tumoral. Em 1931, Otto Warburg recebeu o prêmio Nobel por seus estudos do metabolismo mitocondrial. Surpreendentemente, quase um século depois, os estudos sobre o metabolismo revelaram que outras células com grande capacidade proliferativa, em concreto os linfócitos T e B, mostram também uma preferência pela glicólise aeróbica para sua ativação. Este não é um efeito isolado no SI, pois

II.

pois também outras células imunitárias, como macrófagos, neutrófilos, DCs, granulócitos e ILCs/NK, sustentam na glicólise aeróbica sua elevada produção de citocinas e mediadores inflamatórios. Sendo assim, no SI associase OXPHOS a um estado quiescente ou toleragênico (Tregs, macrófagos alternativos, células T exaustas, etc), e a glicólise ao estado ativado (linf. T efetores, macrófagos M1, DCs ativadas).

No entanto, cada tipo de célula imune apresenta também suas particularidades metabólicas, sendo o exemplo mais estudado o macrófago. Os macrófagos M1 aumentam a glicólise pela ativação de mTOR e a estabilização de HIF1 α , o que tem importantes consequências funcionais. Primeiro, ativa a lipogênese necessária para o remodelamento da membrana na fagocitose e para a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, derivados de ω -6 orgânicos. Segundo, Algumas enzimas de via glicolítica, como a hexoquinase-1 ou PKM1, ativam NLRP3 e a inflamação, GAPDH, por sua vez, suprime a expressão dos transcritos de TNF α , no qual este ligado no estado de repouso. Por outro lado, a glicose-6-P, é derivada de via glicolítica para a PPP, produzindo assim grandes quantidades de NADPH, necessárias tanto para a produção de ROS no fagossomo, quanto para manter o equilíbrio redox. Além disso, o TCA nos macrófagos desíneos apresenta dois quebras, acumulando succinato e itaconato, que estabilizam HIF1 α (o primeiro) e aumentam a produção de ROS pelo bloqueio do complexo II na ETC (o segundo). Por último, o metabolismo diferencial do aminoácido arginina faz com que macrófagos M1 aumentem a produção

15

de NO (pelo aumento de iNOS) ou de ornitina e prolina, de efeitos imunomoduladores, nos MZ pela indução de enzima arginase 1. Assim, o macrófago é um bom exemplo de como cada mudança funcional depende das intrincadas redes metabólicas de cada célula.

15. IMUNOTERAPIAS.

Nos temas anteriores temos visto como a funcionalidade de resposta imunológica é essencial para a homeostase do organismo, além do combate a microorganismos invasores. Além disso, a SI têm um impacto recíproco em outras funções homeostáticas relacionadas ao sistema nervoso, endócrino e ao metabolismo sistêmico. Não é assim de extrair que a grande maioria das doenças, embora não tenham uma origem intrinsecamente imunológica, venham frequentemente acompanhadas por processos inflamatórios crônicos e sistêmicos. Sendo assim, a modulação de resposta imune se apresenta como uma estratégia atrativa para o tratamento de diversos tipos de doenças. De fato, a introdução das imunoterapias tem modado por completo a abordagem clínica dos transplantes, imunodeficiências, dos transtornos metabólicos e do tratamento do câncer, melhorando consideravelmente o prognóstico e a qualidade de vida destes pacientes. No entanto, a principal problemática associada às imunoterapias clássicas é que atuam de forma inespecífica em outras células e tecidos, fora dos alvos, o que se faz em sítios e efeitos adversos. Por isso, o grande desafio atual das imunoterapias é a identificação de alvos farmacológicos mais específicos, H.

e o desenho de tratamentos mais individualizados, adequados às características de cada paciente.

Podemos considerar que as primeiras imunoterapias surgiram de mão de von Behring e Kitasato no final do s. XIX, graças a seus experimentos com *Corynebacterium diphtheriae*. Eles identificaram que a imunidade imunológica reside em elementos do soro, os quais chamaram de anti-toxinas, e que a transferência de soro de indivíduos imunizados podia conferir proteção a outros indivíduos através destes moléculas. A soroterapia se tornou rapidamente uma prática popular para tratar casos de difteria. E como é comum na história da imunologia, este avanço na prática clínica precedeu a um grande salto no conhecimento, pois serviu de base para a teoria das cadeias laterais de Paul Ehrlich, pela qual este descrevia, de forma teórica mas com assombrosa precisão, como esses moléculas do soro correspondiam com receptores altamente específicos que se 'desprendiam' dos leucócitos ativados, hoje conhecemos como anticorpos. A soroterapia continua sendo usada atualmente para o tratamento contra a raiva e o tétano, além de outras toxinas e venenos de animais peçonhentos.

O seguinte grande marco na imunoterapia foi a descoberta das propriedades imunossupressoras dos hormônios das glândulas adrenais, os glicocorticóides. Por esta descoberta, Hench, Kendall e Reichstein receberam o prêmio Nobel em 1950. Dois anos antes, um paciente de artrite reumatóide tinha recebido por primeira vez um tratamento com o glicocorticóide

17

sintético 'composto E', o que levou à remissão quase total dos sintomas em apenas 3 dias. Porém, o 'composto E' foi pouco depois retirado por causa dos seus efeitos adversos. Novas formulações de glicocorticóides^(GCs) sintéticos, como a dexametasona, ou prednisona, são atualmente os fármacos de eleição para o tratamento de alergias, infecções, doenças inflamatórias, autoimunes e nos pós-operatórios. Os GCs difundem através das membranas, onde podem ser inativados pela enzima HSD-11 β . Mas, ao contrário ao cortisol endógeno, os corticóides sintéticos são resistentes a este enzima, o que aumenta sua potência. Depois, se unem ao receptor de glicocorticóides (GR), que é translocado ao núcleo, onde atua atuando ou reprimindo a expressão de numerosos genes (GRs) relacionados com a resposta inflamatória. Assim, os potentes efeitos imunossupressores dos GCs derivam de sua capacidade de reduzir IL-1 β , IL-6, TNF α e IL-8, inibir a síntese de eicosanóides, o aumento de IL-10 e TGF β (de efeito imunossupressor), e reduzir a iNOS. Além disso, os GCs induzem apoptose em linfócitos TH1 e TH17, e promovem a sobrevivência dos Treg. No entanto, devido à ampla expressão do GR nos tecidos, os GCs geram também uma série de efeitos secundários, em seu conjunto conhecidos como 'síndrome de Cushing', e por isso seu uso deve ser cuidadosamente regulado.

Paralelamente à descoberta dos corticóides, estudos sobre compostos usados como armas químicas na I Guerra Mundial resultaram na formulação de ciclofosfamida, um agente alquilante do DNA que começou ser usado como quimioterápico por seus potentes efeitos antiproliferativos.

H.

12.

Pouco depois a ciclofosfamida começou ser também usada como imunossupressor, mas devido a seus graves efeitos secundários, seu uso foi sendo substituído por outros citotóxicos, como a azatiopina e o micofenolato de mofetilo. A azatiopina é metabolizada em 6-TG nos células, inibindo Rac-1 e a síntese de DNA, enquanto que o micofenolato interfere com a síntese de guanosinas. Ambos podem ser indicados, em combinação com corticoides para reduzir sua dosagem, para o tratamento imunossupressor dos transplantados e outras doenças autoimunes.

Outros inibidores de linfócitos não citotóxicos são a ciclosporina A, derivada de fungos, e o tacrolimus e sirolimus, derivados de bactérias. Todos eles atuam na sinalização de linfócitos T pela via da imunofilia. A ciclosporina A e o tacrolimus atuam como inibidores de calcineurina, interferindo com a sinalização de $IL-2$. Já o sirolimus (nome comercial de rapamicina) bloqueia a formação do complexo mTORC1, demonstrando a sinalização de $CD28$. Apesar de apresentar alguns efeitos nefrotóxicos, a introdução de ciclosporina A supôs uma revolução na história dos transplantados de órgãos sólidos.

Outro composto mais recente que interfere com a função efetora dos linfócitos T é o Pexidolimus, o qual foi aprovado em 2010 para seu uso no tratamento de Esclerose Múltipla. O Pexidolimus é um citotóxico de SIP, que impede o egresso dos linfócitos T ativados do linfonodo. Hoje está sendo testado seu uso também para a asma crônica com resultados promissoras.

19. Os inibidores de JAK (jakinibs) pode representar uma alternativa um pouco mais dirigida como imunossupressor, pois diferentes receptores utilizam diferentes combinações de JAK para sua sinalização. Por exemplo, o ruxofinib, inibidor de JAK1/3, pode ser usado de forma oral ou tópicos no tratamento de artrite, SVD e psoríase.

Mas a grande revolução das imunoterapias chegou com a descoberta das técnicas de hibridoma para a produção de anticorpos monoclonais, pelas quais Milstein e Kohler receberam o prêmio Nobel há 40 anos. Os anticorpos monoclonais, além de terapias com uma riqueza de especificidade, tornaram possível o desenvolvimento das técnicas imunológicas por imunoensaio que hoje fazem parte de maioria dos laboratórios de pesquisa e análises clínicas. As aplicações terapêuticas são variadas também. Os primeiros anticorpos monoclonais, como adalimumab (et-CD52) ou rituximab (α -CD20) são usados para depletar linfócitos nos casos de leucemia e linfoma non-Hodgkin. Também existem anticorpos dirigidos contra autores, com TNF α e IL-6, ou outras moléculas envolvidas na resposta inflamatória, como integrinas (anti-ICAM-1 - Natalizumab) e IgE (Omalizumab). Estes anticorpos fazem parte dos tratamentos de maioria das doenças autoimunes. Também existem anticorpos conjugados com toxinas ou radioisótopos, os quais podem ser usados para a diminuição direcionada das células tumorais. Também se basearam em anticorpos as novas imunoterapias com bloqueadores de 'checkpoints' imunológico (CTLA-4, PD-1, PD-L1), descobertas por Allison e Honjo, laureados com o nobel de 2018.

11.

Para final, novas terapias celulares, como a ~~transfer~~ vacinação com DCs autólogas primárias ex vivo, e os células T com receptores antígenicos germiniais (CAR), desenvolvidos por ~~via~~ engenharia genética, representam o futuro das imunoterapias contra o câncer, e potencialmente contra outras doenças de origem autoimune.