



Foto de microscopia de baço de camundongo: os pontos coloridos evidenciam as células dendríticas

Quando as defesas destroem o cérebro

Equipe de Minas Gerais detalha os mecanismos que disparam a inflamação intensa associada à malária

Ricardo Aguiar e Carlos Fioravanti

Uma equipe da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em Belo Horizonte, Minas Gerais, detalhou os mecanismos pelos quais as células de defesa podem agir de modo inverso a sua função primordial de proteger o organismo. Na malária cerebral, ao combater a multiplicação dos protozoários do gênero *Plasmodium* no sistema nervoso central, essas células causam um intenso processo inflamatório que agrava a infecção, provoca hemorragias e frequentemente leva à morte. Coordenado pelo imunologista Ricardo Gazzinelli, o trabalho elucidou a origem de um dos tipos de células de defesa – as células dendríticas, que disparam a inflamação no sistema nervoso –, expõem novas rotas de defesa do organismo e podem ajudar a entender melhor o desenvolvimento de doenças associadas à neuroinflamação, como a doença de Alzheimer e a esclerose múltipla.

Por meio de biomarcadores específicos e de experimentos com camundongos, a equipe de Minas esclareceu a origem das células dendríticas associadas à malária cerebral e peculiaridades da inflamação intensa que a caracteriza. De acordo com esse estudo, as células dendríticas que iniciam a inflamação no cérebro são formadas a partir de outro tipo de glóbulo branco do sangue, os monócitos, em um órgão secundário de defesa, o baço. Segundo Gazzinelli, esse caminho é incomum, porque normalmente os monócitos, produzidos em grande quantidade na medula óssea, são recrutados para o campo de batalha – ou sítio de infecção – e ali é que se transformam em células dendríticas, que reconhecem os microrganismos invasores e migram para os linfonodos (gânglios linfáticos), onde ativam outras células de defesa, que por sua vez vão combater os

micróbios. “Na malária, os monócitos já alojados no baço se diferenciam em células dendríticas e depois é que migram para o cérebro”, diz o imunologista.

Depois de vencer a chamada barreira hematoencefálica, que isola o sistema nervoso central dificultando a passagem de células do sistema imune e mesmo medicamentos, as células dendríticas chegam ao sistema nervoso central e produzem moléculas conhecidas como quimiocinas CXCL9 e CXCL10, que atraem outro tipo de glóbulos brancos do sangue, os linfócitos T ativados. Estimulados a combater os *Plasmodium* alojados em hemácias aderidas às paredes dos vasos sanguíneos, os linfócitos causam uma inflamação exacerbada que contribui para o rompimento dos pequenos vasos. Como a barreira hematoencefálica também se desfaz, mais células dendríticas e linfócitos T se deslocam para os tecidos do sistema nervoso central. Segundo Gazzinelli, a consequência dessa mobilização das células de defesa contra o parasita é uma ampliação do processo inflamatório, que provoca extensas lesões teciduais e os sinais clínicos característicos dessa forma de malária, como a paralisia dos membros inferiores, perda de equilíbrio, convulsões e morte.

“Um processo inflamatório similar é observado em outros órgãos como pulmão e placenta em gestantes, também atingidos pela infecção causada pelo *Plasmodium*, mas a forma mais grave da malária é a cerebral por causa das funções e da sensibilidade dos tecidos do sistema nervoso central”, explica a biomédica Isabella Hirako, autora principal do trabalho, detalhado em um artigo publicado em outubro na *Nature Communications*. Segundo o biólogo Marco Ataíde, que também esteve à frente desse artigo, atualmente na Universidade de Bonn, Alemanha, o estudo ajuda a compreender os mecanismos de infecções diversas causadas por vírus ou outros protozoários, como o da leishmaniose, que também poderiam apresentar essa mesma rota das células de defesa.

Os pesquisadores acreditam que a caracterização do processo autodestrutivo mediado pelas células dendríticas derivadas de monócitos pode esclarecer melhor também a origem e evolução de doenças degenerativas causadas por pro-

cessos inflamatórios como o Alzheimer e as respostas autoimunes, pelas quais o organismo destrói o próprio tecido nervoso, como a esclerose múltipla.

POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA

“Se esse processo for confirmado em seres humanos, talvez seja possível interferirmos no processo de diferenciação ou migração destas células dendríticas derivadas de monócitos, para aumentar a resistência a agentes infecciosos, ou prevenir uma reação inflamatória deletéria, como parece ser o caso da malária cerebral e das doenças autoimunes”, diz Gazzinelli, que coordena o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Vacinas e participa de um convênio para a instalação de uma unidade da Fiocruz no *campus* da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

Todo ano, cerca de 200 milhões de pessoas são infectadas pelo *Plasmodium falciparum*, espécie mais virulenta causadora da malária – no Brasil a espécie predominante é a *P. vivax*. A forma mais grave, a malária cerebral, causa aproximadamente 570 mil mortes por ano, a maioria de crianças da África com menos de 5 anos, e é tratada apenas com dro-

Medicamentos que bloqueiam o receptor CCR5 e previnem a infecção por HIV poderiam ser testados contra as formas graves da malária

gas de uso geral contra o *Plasmodium*. A equipe da Fiocruz pode ter encontrado novas possibilidades terapêuticas ao verificar que as células dendríticas que vão para o cérebro apresentam um tipo específico de receptor de membrana externa, conhecido como receptor CC-quimiocina 5 (CCR5).

Em camundongos geneticamente modificados que não expressam o CCR5, a quantidade de células dendríticas no cérebro após a infecção causada pelo *Plasmodium* era drasticamente menor que a de animais normais, chegando próxima a zero, ocasionando uma menor mobilização de linfócitos T. Em consequência, os animais do primeiro grupo apresentaram uma inflamação menos intensa e eram mais resistentes à malária cerebral. Esse mesmo receptor é a porta de entrada do vírus HIV, o causador da Aids, nas células do sistema imune. “Medicamentos que bloqueiam o receptor CCR5 previnem a infecção celular com HIV e são utilizados rotineiramente no tratamento da Aids. Como não apresentam grandes efeitos colaterais, poderiam ser avaliados como medicamentos adjuvantes contra as formas graves da malária”, sugere Gazzinelli.

Para a bióloga Maria Regina Lima, pesquisadora do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) que estuda a diferenciação de células de defesa e seu papel no combate a doenças como malária, Chagas e tuberculose, o esclarecimento do mecanismo da malária cerebral pode ajudar a entender melhor o próprio sistema imune, responsável pela defesa do organismo contra tumores, microrganismos e toxinas. “O trabalho aumenta o conhecimento sobre o papel danoso das células de defesa, mas pode também abrir portas para novos estudos sobre o papel protetor de monócitos e das células dendríticas e ajudar a esclarecer a resposta imune, tanto da malária cerebral como de outras doenças”, diz ela. ■

Artigos científicos

HIRAKO, IC *et al.* Splenic differentiation and emergence of CCR5+ CXCL9+ CXCL10+ monocyte-derived dendritic cells in the brain during cerebral malaria. *Nature Communications*. v. 7, n. 13277, p. 1-19. 2016.

GAZZINELLI, RT *et al.* Innate sensing of malaria parasites. *Nature Reviews Immunology*. v. 14, p. 744-57. 2014.