

# Mecanismo para controle de infecções é descoberto



Ao estudar *in vitro* a interação entre macrófagos e uma bactéria do gênero *Salmonella*, pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) descobriram um mecanismo até então desconhecido do sistema imunológico para o **controle de infecções**.

Os resultados da pesquisa foram na revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS). Realizada com o apoio da Fapesp, por meio do Programa Jovens Pesquisadores em Centros Emergentes. O estudo foi coordenado por Karina Ramalho Bortoluci, professora adjunta do Departamento de Ciências Biológicas, e inclui o trabalho de doutorado de Silvia Lucena Lage.

“Os macrófagos são sentinelas imunológicas. São as primeiras células de defesa que chegam para fazer o reconhecimento do antígeno e determinar se ele é ou não uma ameaça ao organismo. Quando os macrófagos entram em contato com moléculas presentes em bactérias patogênicas, uma série de respostas é ativada nessas células para ajudar no controle da infecção”, disse Bortoluci.

O grupo do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), da Unifesp, estudou especificamente o que ocorre quando os **macrófagos** entram em contato com uma proteína chamada **flagelina**, existente no flagelo (órgão de locomoção) de bactérias móveis patogênicas, como as dos gêneros *Salmonella* e *Legionella*.

Segundo Bortoluci, estudos anteriores mostraram que a flagelina se liga a dois diferentes receptores presentes nos macrófagos: um conhecido como TLR5 (toll-like receptor 5), que fica na membrana da célula, e outro chamado NLRC4 (NOD-like receptor contendo domínio CARD 4), localizado no citoplasma.

“Na presença da flagelina, o receptor NLRC4 forma um complexo molecular chamado inflamassoma. Isso tem duas consequências principais: a liberação das citocinas inflamatórias Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e Interleucina-18 (IL-18) e a indução de um tipo de morte inflamatória da célula conhecida como piroptose”, disse.

Ao contrário da **apoptose**, que é uma morte celular fisiológica e silenciosa, a **piroptose** alerta o sistema imunológico de que algo está errado. Mas para que a via do **inflamassoma** seja ativada e a piroptose aconteça, é necessária a presença de uma proteína chamada **caspase-1**. Ao realizar experimentos com camundongos geneticamente modificados para não expressar a caspase-1, os pesquisadores observaram, no entanto, que outro tipo de morte inflamatória de macrófagos acontecia na presença da flagelina.

“Observamos que acontecia um tipo de morte que mesclava características da apoptose e da piroptose e que também tinha como consequência a redução do número de bactérias. Isso nos levou a desconfiar da

## DESCOBERTA

Postado em 07/10/2013

.....

existência de um novo mecanismo de controle de infecções, iniciado pelo reconhecimento da flagelina”, contou Bortoluci.

Ao estudar a morfologia dos macrófagos em presença da flagelina, os pesquisadores verificaram que os **lisossomas** (organelas responsáveis por digerir partículas vindas do meio externo e renovar as estruturas celulares) pareciam se romper momentos antes da morte celular.

Para confirmar o envolvimento dos lisossomas no processo, os pesquisadores usaram substâncias capazes de inibir a ação das catepsinas (proteases mais abundantes nessas organelas) e verificaram que tanto a resposta induzida pelo inflamassoma como a induzida pelo lisossoma eram interrompidas na ausência dessas proteínas.

## APLICAÇÕES

Na avaliação de Bortoluci, além de ampliar o conhecimento sobre o sistema imunológico, a descoberta pode ser útil para pesquisas que visam ao desenvolvimento de novos adjuvantes - substâncias acrescentadas à composição de **vacinas** com o objetivo de potencializar a resposta imunológica contra o patógeno.

O único adjuvante aprovado para uso humano até o momento é o **hidróxido de alumínio**. De acordo com Bortoluci, diversas pesquisas *in vitro* e em animais foram feitas com a flagelina, que tem se revelado um potente adjuvante.

“Ainda não abordamos essa questão, mas é possível que parte do efeito adjuvante da flagelina seja devido à sua ação sobre os lisossomas, o que os torna potenciais alvos terapêuticos”, disse Bortoluci.

**Fonte: Agência Fapesp**