

EM FOCO

UNIRIO

EDIÇÃO 30 | MAIO~JUNHO/2022



Múltiplas Conexões

Pesquisadores do Laboratório de Imunofisiologia e Imunopatologia dos Linfócitos T buscam desvendar os mecanismos biológicos relacionados à esclerose múltipla, associando o nível de gravidade da doença com problemas psiquiátricos e alterações gastrointestinais

POR GABRIELLA PRAÇA

"Eu me conecto, nós nos conectamos". Esse é o *slogan* de 2022 do Dia Mundial da Esclerose Múltipla, celebrado em 30 de maio, para conscientizar a sociedade quanto à importância do atendimento médico de qualidade, da criação de redes de apoio e do estímulo ao autocuidado em pessoas que vivem com a doença.

A esclerose múltipla é uma doença crônica que afeta o cérebro e a medula espinhal. O transtorno se caracteriza pelo ataque das células de defesa do organismo ao sistema nervoso central, danificando a mielina – material isolante que envolve os neurônios, de forma a direcionar os impulsos elétricos no cérebro. Segundo o Ministério da Saúde, atualmente, 2,8 milhões de pessoas no mundo têm a doença, entre as quais, cerca de 40 mil estão no Brasil. O distúrbio ocorre duas a três vezes mais em mulheres do que em homens.

ESCLEROSE MÚLTIPLA EM NÚMEROS

2,8

MILHÕES DE
PESSOAS NO
MUNDO

40

MIL PESSOAS
NO BRASIL

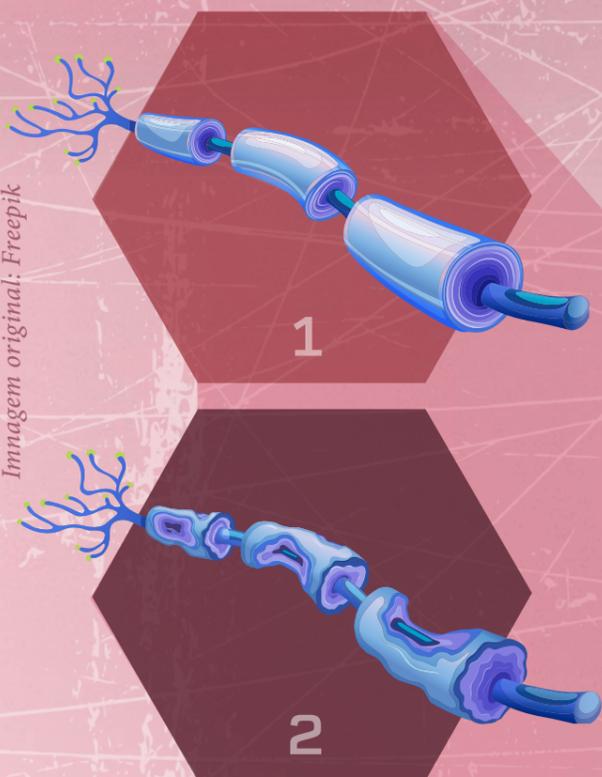
2a3

VEZES MAIS MULHERES
AFETADAS DO QUE
HOMENS

3

”
Nosso sistema imunológico, que deveria apenas nos proteger contra infecções, se volta contra nosso próprio organismo, devido a falhas funcionais associadas à herança genética.

Cleonice Alves de Melo Bento



Neurônio íntegro (1) e neurônio com a bainha de mielina danificada (2)

Desvendar os mecanismos biológicos por trás do desenvolvimento e da gravidade da esclerose múltipla está entre os desafios enfrentados pelos pesquisadores do Laboratório de Imunofisiologia e Imunopatologia dos Linfócitos T (LIILiT), vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia (PPGNeuro) da UNIRIO. “Trata-se de uma condição autoimune: nosso sistema imunológico, que deveria apenas nos proteger contra infecções, se volta contra nosso próprio organismo, devido a falhas funcionais associadas à herança genética”, ressalta a coordenadora do LIILiT, professora Cleonice Alves de Melo Bento. De acordo com ela, a disfunção no comportamento das células de defesa do corpo se relaciona, também, com o estilo de vida do indivíduo.

O ataque à chamada “bainha de mielina” prejudica a transmissão do impulso nervoso entre um neurônio e outro. “Assim como um fio desencapado pode perder a capacidade de conduzir corrente elétrica, com a rede neural acontece algo similar, como uma máquina que não liga ou que funciona de forma inadequada”, compara. Os pesquisadores do LIILiT buscam compreender como se dá esse ataque, de forma a abrir caminho para o desenvolvimento de drogas mais eficientes do que as atuais para tratar o distúrbio.

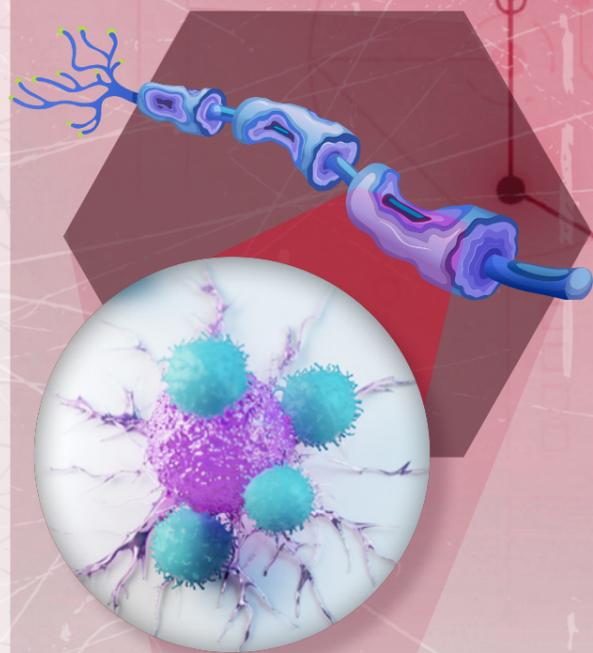


Mais especificamente, a proposta é determinar os fatores que levam uma pessoa a desenvolver esclerose múltipla e as razões pelas quais alguns pacientes apresentam quadros mais graves que outros. “A manifestação clínica de uma doença não se deve somente à herança genética”, indica Cleonice. De acordo com ela, mesmo que dois ou três indivíduos estejam igualmente programados para desenvolver a esclerose múltipla, pelo fato de seu sistema imunológico reconhecer e atacar moléculas da bainha de mielina, cada um deles poderá desenvolver, ou não, a doença, e em distintos graus de gravidade.

Se a carga genética, por si só, não é determinante, quais outros elementos poderiam definir o destino dessas três pessoas do exemplo? Para a pesquisadora, a resposta passa por fatores capazes de desregular o sistema imune, como a depressão e a ansiedade. “Estamos mapeando a relação da gravidade da esclerose múltipla com transtornos psiquiátricos”, revela. “Temos demonstrado que os transtornos de ansiedade e de depressão persistentes causam grande distúrbio imunológico, facilitando o aumento no número de subtipos de células chamadas *T helper 17* patogênicas, subtipo de linfócitos T que ataca a bainha de mielina, desencadeando esclerose múltipla”, aponta.

4

Transtornos persistentes de ansiedade e depressão provocam intenso distúrbio imunológico



Células T helper 17 patogênicas atacando a bainha de mielina

Muitos pacientes com depressão ou ansiedade também sofrem de disbiose intestinal, com sintomas como diarreia ou constipação, aumento na produção de gases e distensão abdominal.

A disbiose consiste no desequilíbrio da flora bacteriana do intestino



Desde 2015, já foram avaliados mais de 200 pacientes do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Todos os voluntários têm o sangue coletado e são submetidos a um questionário sobre sintomas de transtornos psiquiátricos. Os cientistas, então, avaliam a porcentagem de células *T helper* 17 patogênicas, relacionando os dados encontrados com as manifestações clínicas da esclerose múltipla e a gravidade dos sintomas de depressão e ansiedade. Os pacientes permanecem em acompanhamento ao longo do tempo, para que se avalie a evolução de seu quadro clínico.

O papel do intestino

Um terceiro fator de agravamento da doença, decorrente dos transtornos psiquiátricos considerados, seria a disbiose intestinal – condição caracterizada pelo desequilíbrio da flora bacteriana que habita o intestino. “Esse desequilíbrio envolve a perda de bactérias benéficas à saúde, os chamados ‘probióticos’, e a proliferação de bactérias patogênicas”, destaca Cleonice. Segundo ela, pacientes deprimidos ou ansiosos, muitas vezes, sofrem também de disbiose intestinal, condição associada a



sintomas como diarreia ou constipação, aumento na produção de gases e distensão abdominal.

Os cientistas do LILiT foram o primeiro grupo do mundo a sugerir uma associação entre disbiose intestinal e expansão das células *T helper 17* patogênicas, em [estudo publicado na revista *Clinical Immunology*](#). “Observamos que esse subtipo celular, relacionado à gravidade da esclerose múltipla, é despertado e mantido altamente funcional pela presença de moléculas estruturais microbianas, como o lipopolissacarídeo, presente em grandes quantidades em bactérias encontradas no intestino”, elucida a professora.

Dessa forma, os pesquisadores descreveram a relação direta entre a presença de células *T helper 17* patogênicas e a concentração dessa molécula microbiana no sangue de pacientes com maiores graus de incapacidade neurológica. Para Cleonice, o achado indica que o tratamento farmacológico da esclerose múltipla deva passar pelo controle da disbiose intestinal, para que se atinjam benefícios duradouros.

De acordo com a professora, a saúde mental de um indivíduo depende do bom funcionamento intestinal. “Diariamente, células T saem do intestino, caem no sangue e vão para dentro do sistema nervoso central: nós somos um todo”, esclarece.



Diariamente, células T saem do intestino, caem no sangue e vão para dentro do sistema nervoso central: nós somos um todo.

Cleonice Alves de Melo Bento



Quando há disbiose, as células T que migram para o sistema nervoso central se assemelham, frequentemente, às células patogênicas.

Em indivíduos que não sofrem de disbiose intestinal, esse tráfego de células T intestinais para o sistema nervoso central parece aumentar a chamada “neuroproteção”, caracterizada pela sobrevida e funcionalidade neuronal. “Já no cenário de disbiose, muitas dessas células T que migram para dentro do sistema nervoso central se assemelham às células *T helper 17* patogênicas”, aponta Cleonice. Segundo ela, mesmo pessoas sem herança genética para a esclerose múltipla podem ter problemas desencadeados pela presença dessas células, desenvolvendo quadros de distúrbio do sono, ansiedade ou neurodegeneração.

Atualmente, a esclerose múltipla é tratada com os chamados “imunomoduladores”, por meio de diferentes ações farmacológicas. Há drogas que interferem, por exemplo, na migração das células imunes patogênicas para o sistema nervoso central, enquanto outras impedem que elas ataquem a bainha de mielina. Entretanto, nenhuma delas consegue atingir somente células autorreativas contra a bainha de mielina. “Os pacientes sempre apresentam, em diferentes graus, deficiências na resposta imune, o que pode reduzir, por exemplo, a capacidade de controle de infecções e resposta a vacinas”, ressalta Cleonice. Espera-se que, no futuro, os estudos sobre o papel da disbiose intestinal

na expansão das células *T helper 17* patogênicas possibilitem a criação de drogas direcionadas especificamente para esse tipo celular.

Células reguladoras

Além de desencadear o aumento dos linfócitos T patogênicos, a depressão persistente induz, ainda, a redução da quantidade de células reguladoras anti-inflamatórias. O fenômeno foi descrito em [artigo recém-publicado na revista *Cellular and Molecular Life Sciences*](#), com autoria principal da biomédica Priscila Mendonça do Sacramento, pesquisadora de pós-doutorado do LIILiT.

O estudo avaliou o plasma e as células circulantes do sistema imunológico de 60 pacientes com esclerose múltipla, 30 dos quais apresentavam, também, transtorno depressivo maior. O material coletado passou por dois estímulos distintos para simular o processo inflamatório, possibilitando a comparação entre a resposta imune dos pacientes com e sem depressão. O primeiro deles, não específico, mimetizou um processo qualquer de ativação dos linfócitos T – por exemplo, uma infecção viral ou bacteriana. Já o estímulo específico se voltou para a proteína básica de composição da mielina, ativando apenas células de resposta específica para essa molécula.

Os cientistas do LIILiT foram o primeiro grupo do mundo a sugerir uma associação entre disbiose intestinal e expansão das células *T helper 17* patogênicas.

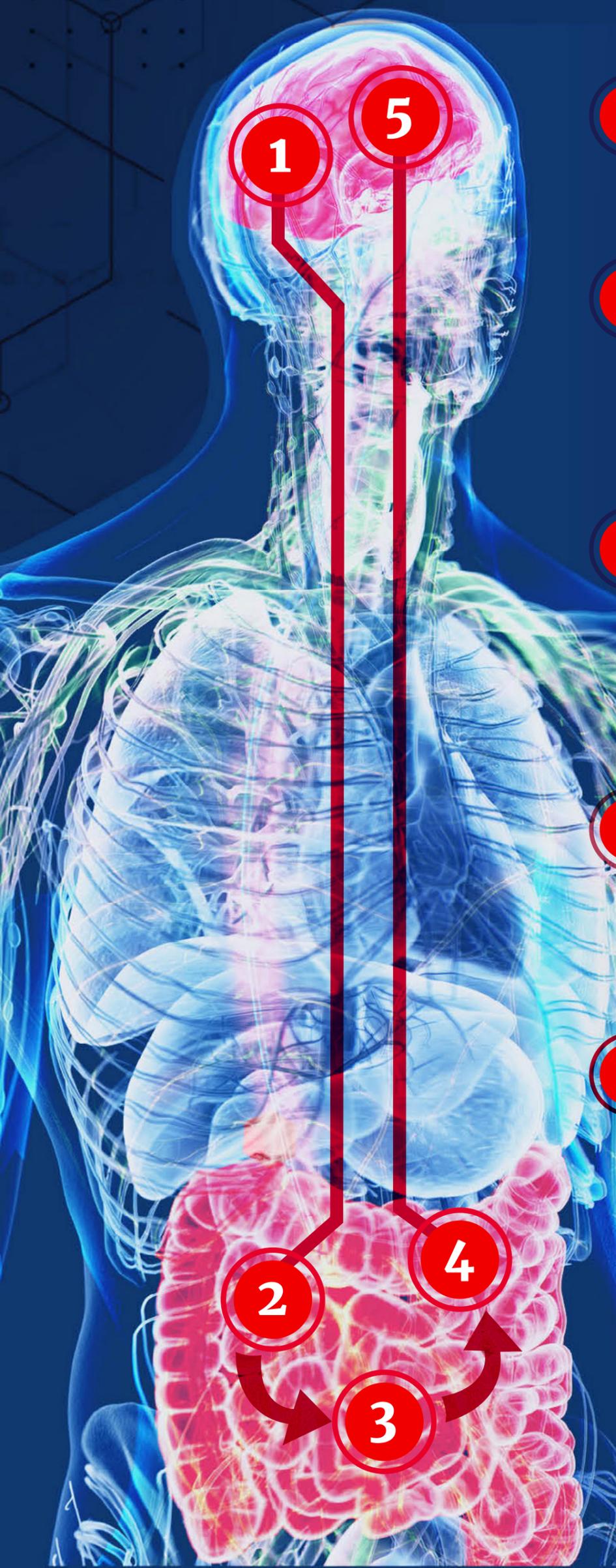


Os dados obtidos a partir dos dois grupos de voluntários foram comparados em relação à produção de proteínas chamadas de 'citocinas' – algumas delas capazes de induzir e outras responsáveis por inibir a inflamação – e à frequência de diferentes subtipos de linfócitos T. “Enquanto as células T efetoras, tais como as células *T helper 17*, provocam a inflamação, as células T reguladoras (Treg) são capazes de reduzir o *status* inflamatório”, explica Priscila.

Tanto no estímulo específico quanto no não específico, os resultados revelaram a maior resposta imune no grupo dos pacientes depressivos em relação àqueles que tinham apenas esclerose múltipla, com o aumento de linfócitos *T helper 17* patogênicos e a diminuição do número de células Treg. “A esclerose múltipla é uma doença de caráter inflamatório e, no paciente com depressão, essa condição tende a se agravar”, destaca a autora. “O estudo indica a importância do tratamento multidisciplinar da esclerose múltipla como a melhor forma de manejo da doença”, completa.

A depressão e a ansiedade persistentes diminuem a quantidade de células reguladoras (Treg), que são anti-inflamatórias, enquanto aumentam o número as células T helper patogênicas, que induzem inflamações

Entenda os mecanismos biológicos por trás do desenvolvimento da esclerose múltipla



1 Transtornos persistentes de ansiedade e depressão provocam disfunções orgânicas

2 Os distúrbios psiquiátricos alteram a flora bacteriana do intestino, provocando disbiose

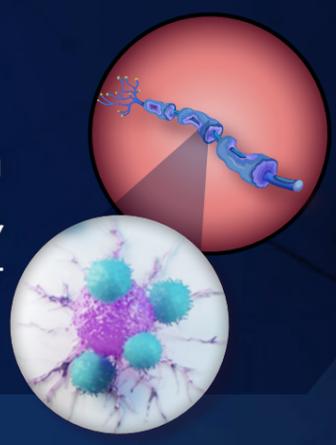


3 No meio intestinal em desequilíbrio, há redução da quantidade de células reguladoras Treg, anti-inflamatórias, e proliferação de células T helper patogênicas

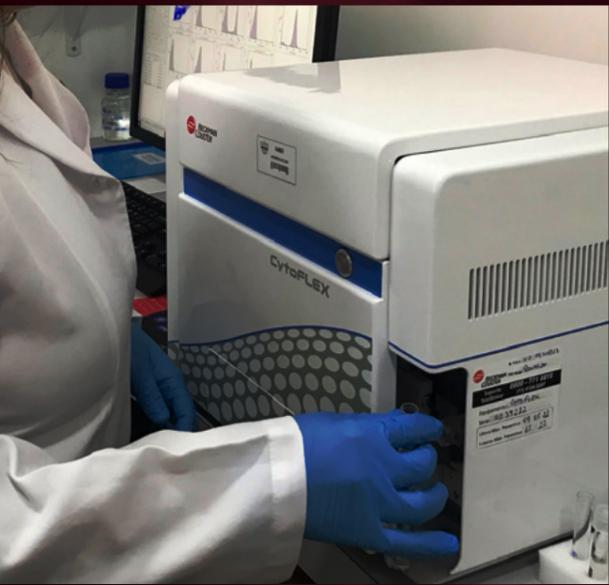
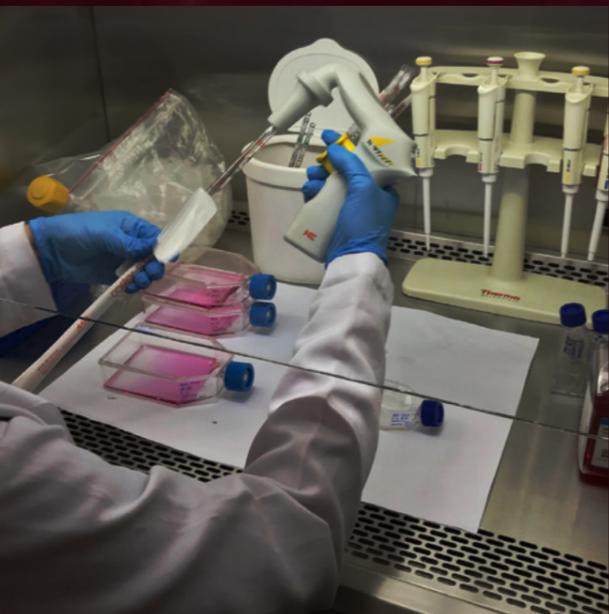
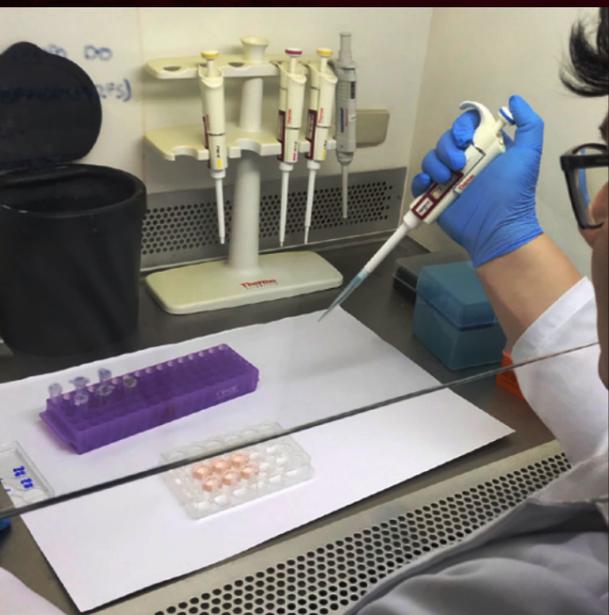
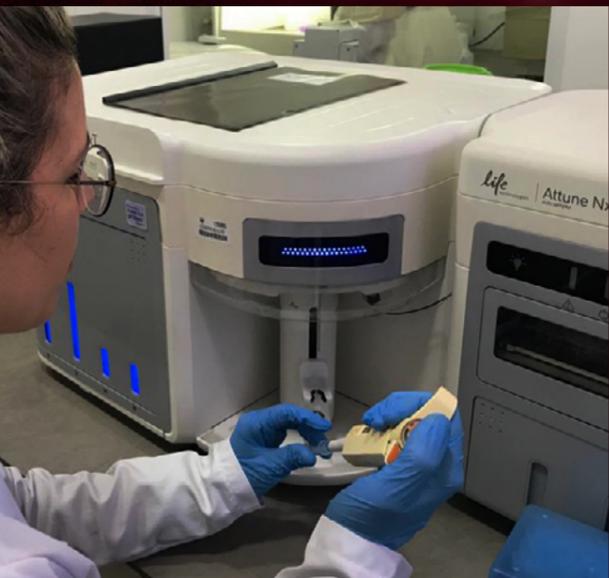


4 As T helper 17 patogênicas saem do intestino, caem no sangue e vão para o sistema nervoso central

5 Ao atingir os neurônios, as células patogênicas danificam a bainha de mielina, desencadeando a esclerose múltipla



Fotos: Comso



Abrangência e interdisciplinaridade

Localizado no Instituto Biomédico (IB), o Laboratório de Imunofisiologia e Imunopatologia dos Linfócitos T (LII-LiT) desenvolve pesquisas na área de imunologia aplicada a doenças humanas. O espaço inclui as salas de cultura de célula, de procedimento, de citometria e de lavagem de material, abrigando microscópios, centrífugas, citômetros de fluxo, refrigeradores e uma estufa de gás carbônico, entre outros equipamentos destinados à realização dos experimentos.

A equipe é formada por dois bolsistas de pós-doutorado, cinco alunos de doutorado, dois de mestrado e cinco de iniciação científica, sob coordenação da docente Cleonice Alves de Melo Bento. O grupo conta com a parceria de professores da UNIRIO de diferentes especialidades médicas, como neurologia, alergia e infectologia. Já entre os parceiros externos à Universidade, estão o Instituto Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); a Universidade da Califórnia, nos Estados Unidos; e a Escola de Medicina de Lyon, na França.

Os estudos são desenvolvidos em seis eixos de pesquisa, englobando a



Fotos: Comiso

No alto, equipe do Laboratório de Imunofisiologia e Imunopatologia dos Linfócitos T (LILiT). À direita, logo do laboratório



Fotos: Comso



Professora Cleonice Alves de Melo Bento, coordenadora do LILiT



Priscila Mendonça do Sacramento, pesquisadora de pós-doutorado do LILiT

esclerose múltipla; doenças do espectro da neuromielite óptica; transtorno do espectro autista; reações alérgicas; síndrome metabólica; HIV e Covid-19. As atividades conduzidas pelo laboratório são financiadas pela Universidade e por diversas agências e instituições de pesquisa do país, na forma de apoio à aquisição de equipamentos de médio e grande porte, bolsas de estudos e compra de insumos.

Além das pesquisas desenvolvidas, o grupo também presta serviços à comunidade, realizando exames laboratoriais para pacientes com doenças do espectro da neuromielite óptica – dosagem de anticorpos anti-MOG e anti-AQP4 – e promovendo atividades temáticas em escolas públicas de ensino médio. As atividades englobam assuntos relacionados aos estudos do LILiT, como vacinas, alergias, HIV/Aids e Covid-19. Escolas interessadas em participar devem entrar em contato com a professora Cleonice, pelo *e-mail* cben-to@unirio.br.

MAIO ~ JUNHO/2022

INFORMATIVO ELETRÔNICO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Edição

Daniela de Oliveira Pereira

Revisão

Simone Bastos Rodrigues

Programação Visual

Bruno Tostes de Aguiar

Imagens de fundo (miolo)

Vecteezy, Milad Fakurian/Unsplash

SUGESTÕES DE PAUTA: COMUNICACAO@UNIRIO.BR