

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
CURSO: BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

SARAH SOARES PACHECO MOURA BRASIL

**TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA TRATAMENTO DE AUTOIMUNIDADES: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado em forma de artigo ao UniCEUB como requisito para a conclusão do Bacharelado em Biomedicina sob orientação da professora Kelly Cristina Rodrigues Simi.

BRASÍLIA

2019

Terapias biológicas para tratamento de autoimunidades: uma revisão da literatura

Sarah Soares Pacheco Moura Brasil¹

Kelly Cristina Rodrigues Simi²

Resumo

As doenças autoimunes são ocasionadas por um desequilíbrio do sistema imunológico, que perde a capacidade de tolerância e de reconhecimento das moléculas próprias do organismo, provocando um “ataque” as mesmas. Com esse intuito o objetivo foi descrever as principais terapias imunológicas aplicadas as doenças autoimunes, como anticorpos monoclonais, células tronco, células Tregs, CAAR-T e terapia com vitamina D. A pesquisa de artigos foram publicações dos anos de 2009 a 2019, e realizadas através das plataformas digitais Google Acadêmico, SCIELO, BVS, PubMed/MEDLINE, bem como livros acadêmicos, tanto na língua portuguesa como inglesa. Por isso a importância de pesquisar novos tratamentos para esses tipos de doenças, que consigam atender alguns objetivos principais, como reverterem o quadro da imunossupressão sistêmica, que acaba desencadeando muitos dos problemas com relação à saúde do paciente, e as terapias tradicionais ainda não conseguem atingir. Assim como estabelecer quais as vantagens e desvantagens das terapias convencionais e das que estão surgindo

Palavras-chave: autoimunidade; imunoterapia; doenças autoimunes; Tregs; vitamina D e CAAR-T.

Biological therapies for the treatment of autoimmunities: a review of the literature

Abstract

The autoimmune diseases are caused by an imbalance of the immune system, which loses the capacity of tolerance and recognition of the own molecules of the organism, causing an "attack" on themselves. With this intuition the objective was to describe the main immunological therapies applied to autoimmune diseases, such as monoclonal antibodies, stem cells, Treg cells, CAAR-T and vitamin D therapy. The articles search were publications from the years 2009 to 2019 and were carried out through the digital platforms Google Academic, SCIELO, VHL, PubMed/MEDLINE, as well as academic books, in both Portuguese and English. Therefore, the importance of researching new treatments for these types of diseases, that can attend some main objectives, such as reversing the systemic immunosuppression, which ends up triggering many of the problems with the patient's health, and traditional therapies still can't achieve. As well as establishing the advantages and disadvantages of conventional and emerging therapies.

Keywords: autoimmunity; immunotherapy; autoimmune diseases; Tregs; vitamin D and CAAR-T.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

²Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

1. Introdução

As doenças autoimunes (DAs) são disfunções que ocorrem quando o sistema imunológico do indivíduo, não tem a capacidade de diferenciar o que é próprio do que não é próprio do organismo. Isso é conhecido como autotolerância, que consegue se manter pela atuação de células B e T através de mecanismos centrais ou periféricos. Esses tipos de doenças podem ser órgão-específicas ou sistêmicas tendo como causas fatores intrínsecos ou extrínsecos. Os intrínsecos se caracterizam por fatores do próprio indivíduo que podem ter como causas, os polimorfismos encontrados nas moléculas de histocompatibilidade, as células que fazem parte da imunidade inata e aquelas da adquirida, assim como alguns fatores hormonais. Já as causas extrínsecas se relacionam com questões de envolvimento com o ambiente, através de infecções bacterianas e virais, contato com agentes físicos e químicos, além de drogas e pesticidas (SOUZA et al., 2010).

Nas últimas três décadas teve um aumento significativo na incidência e prevalência de DAs (LOHI et al., 2007). Devido a isso foi importante à descoberta de uma terapia eficaz através de vários trabalhos, para melhorar as condições de pacientes diagnosticados com algum tipo de doença autoimune (BACH, 2002). Há uma variedade de DAs existentes, alguns exemplos que podem ser citados como Esclerose Múltipla, Diabetes tipo 1, Doença de Crohn, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Cirrose Biliar primária, Miastenia Gravis, Tireoidite Autoimune, Hepatite Autoimune, Artrite Reumatoide, Pênfigo Bolhoso e Doença Celíaca, entre outros (LERNER; MATTHIAS, 2015).

Essas DAs apresentam-se de várias formas que atingem cerca de 8 a 10% da população do ocidente, mostrando-se como uma preocupação para a sociedade. As terapias atuais para as DAs são baseadas principalmente na imunossupressão sistêmica, que têm como características a interrupção dos avanços das doenças, na maioria dos casos e uma melhora dos sintomas, mas acabam provocando alguns efeitos colaterais a longo prazo, possuem custos mais elevados e a necessidade de uma administração diária. Apesar de esses tratamentos terem trazido muitos benefícios, a cura dessas doenças permanece inalcançada. Devido a esses pontos negativos, novas terapias para tratar autoimunidades vêm surgindo, tal como o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (CTH). Terapia que vem crescendo como uma forma promissora, principalmente para os pacientes resistentes a tratamentos mais agressivos (TOBIAS et al., 2019).

Além do CTH para tratar autoimunidades, as imunoterapias têm surgido como uma forma de terapias biológicas que conseguem mudar o sistema imune do indivíduo, para permitirem que a tolerância seja restabelecida (AMORIM et al., 2017). Dentre os principais imunoterápicos utilizados para tratamento das DAs, os anticorpos monoclonais foram os primeiros a serem utilizados. Esse tipo de terapia tem como objetivo “atacar” de

forma seletiva, as células imunológicas responsáveis pela exacerbação da doença (RANADE; HOLLINGER, 2005).

Ainda, dentro do contexto das imunoterapias, a terapia celular tem ganhado força nos últimos anos. A terapia com células T é algo que atrai muitos pesquisadores, pois ela permite que o tratamento seja de forma mais direcionada quando comparada com outras terapias convencionais, e não é tão específica que traz apenas uma imunossupressão. Os anticorpos monoclonais possuem uma interação mais específica com seu antígeno alvo, permitindo um resultado mais seletivo, com efeitos tóxicos secundários. Apesar de alguns imunossupressores mais seletivos apresentarem uma menor toxicidade e efeitos colaterais, não permitem a restauração permanente do equilíbrio do sistema imunológico. Esse objetivo mostrou-se possível com o surgimento da terapia das células CAAR-T (Células T de Receptor de Autoanticorpo Quimérico) (THEMELI; RIVIÈRE; SADELAIN, 2015).

O tratamento das DAs com a terapia CAAR-T conseguiu alcançar objetivos importantes. Na doença do pêfigo vulgar, células T humanas foram modificadas para expressarem apenas um receptor de autoanticorpo quimérico (CAAR), buscando seletividade para com os receptores de células B autoimunes. O objetivo disso é induzir a apoptose de células B autorreativas, e conseqüentemente diminuir a produção de autoanticorpos, sem os efeitos colaterais das terapias convencionais e outras imunoterapias (COLLIOU et al., 2013).

Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi descrever as terapias imunológicas convencionais e mostrar o que têm de novidades aplicadas as doenças autoimunes.

2. Metodologia

A pesquisa foi realizada no formato de revisão narrativa clássica, sobre a perspectiva de cinco imunoterapias contra doenças autoimunes. Uma revisão narrativa é uma pesquisa abrangente e que consegue discutir determinado assunto sobre uma perspectiva teórico e contextual. É uma análise que é constituída principalmente de uma literatura encontrada em diversos meios, como em livros acadêmicos, em veículos digitais de informações entre outros (ROTHER, 2007).

As bases bibliográficas utilizadas para a pesquisa foram as plataformas digitais Google Acadêmico, SCIELO, BVS, PubMed/MEDLINE, bem como livros acadêmicos tanto no idioma português como no inglês, através da pesquisa das palavras chave como, autoimunidade, imunoterapias, células tronco, CAAR-T, anticorpos monoclonais e Treg.

Os artigos pesquisados para a realização deste estudo foram publicações de 2009 a 2019, com a temática de terapias biológicas de autoimunidades. Algumas publicações anteriores a esse período também foram utilizadas, por se tratar de trabalhos fundamentais para o tema.

3. Desenvolvimento

3.1. Tolerância imunológica

A tolerância imunológica é um mecanismo desencadeado por moléculas do sistema imunológico, que atuam na distinção dos antígenos próprios e não próprios, o bom funcionamento desse processo é importante para que as reações contra os antígenos próprios e conseqüentemente o desencadeamento de uma doença autoimune, não aconteçam (CRISPE, 2014).

Esse processo acontece nos órgãos linfóides centrais, sendo eles o timo com a maturação de linfócitos T e a medula óssea com a maturação dos linfócitos do tipo B, que favorecem para a permanência da homeostasia do sistema imune do indivíduo, chamado de tolerância central. Após a ativação desse mecanismo, os dois tipos de linfócitos se deslocam para a periferia, local onde vão passar pela tolerância periférica (SEBODE et al., 2014).

Os linfócitos T são originados na medula óssea e sofrem o processo de maturação no timo, onde vão passar pela seleção positiva e negativa. Na seleção positiva esses linfócitos expressam o receptor de célula T (TCR), e as moléculas CD4 e CD8 que vão interagir com outras moléculas do sistema imune. Quando essa interação se mostra de uma forma falha, esses linfócitos são removidos, e os que mantiveram uma interação adequada são selecionados positivamente. Após isso a seleção é negativa, onde os linfócitos reconhecerão o que é antígeno próprio e não próprio, se a afinidade ao antígeno próprio é alta eles sofrem apoptose ou se diferenciam em células T reguladoras naturais (n Tregs), caso não seja alta eles migram para a periferia e desempenham suas funções (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O mecanismo de tolerância periférica de linfócitos T pode passar por falhas e gerar uma autoimunidade, isso devido a alguns fatores, como o mimetismo molecular, ocasionado principalmente por infecções bacterianas que se apresentam de uma forma muito semelhantes a antígenos próprios, disseminação do epítopo pela lise celular, que provoca a liberação e exposição dos antígenos próprios, a quebra ou deficiência na tolerância dos linfócitos T, dentre outros (TAUBERT et al., 2014).

Já os linfócitos B são originados na medula óssea e sofrem a maturação nesse mesmo local, o reconhecimento de antígenos próprios é através de receptor de células B (BCR), assim como os linfócitos T, se o reconhecimento de moléculas próprias for com alta afinidade também vão passar pelo processo de apoptose celular. Quando o reconhecimento é de baixa afinidade finalmente os linfócitos B migram para a periferia. Nos linfonodos e no baço esses linfócitos passam pela tolerância periférica, onde terão a apresentação de

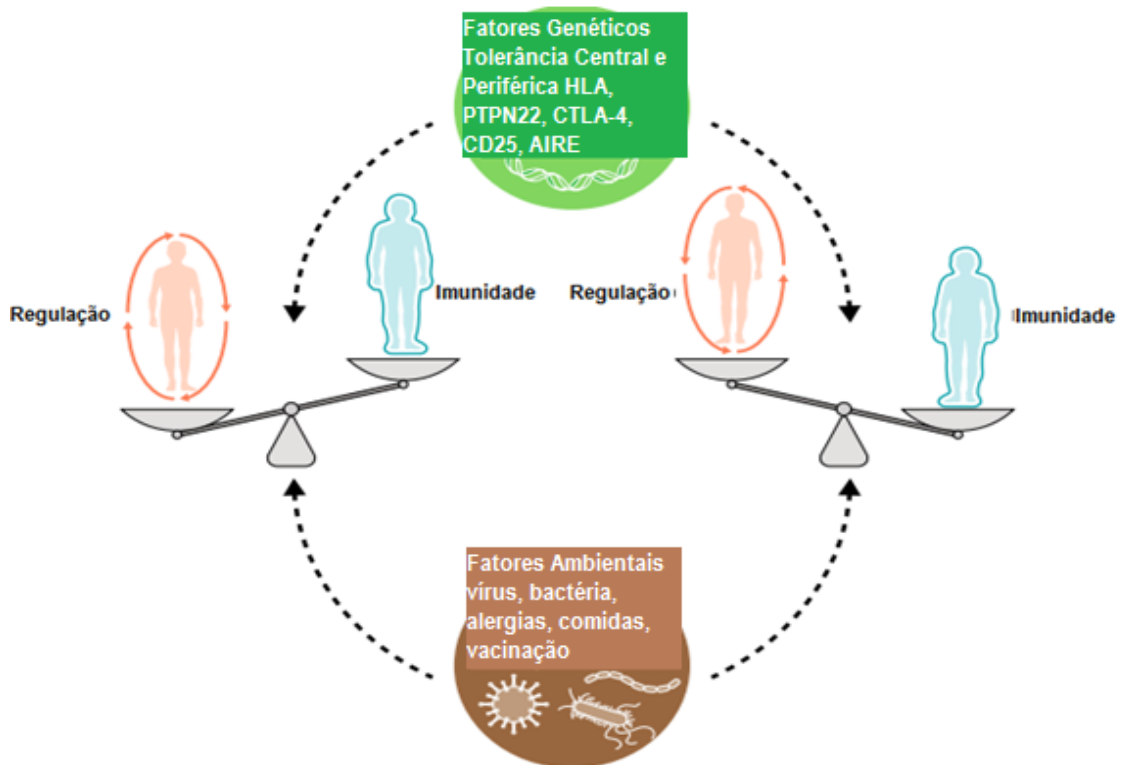
antígenos próprios naquele local, e todos os mecanismos que acontecem na tolerância central são passados novamente (SOUZA et al., 2010).

Assim como a tolerância dos linfócitos T podem passar por falhas a do B também, e geralmente é mediada por anticorpos que se ligam aos antígenos dos tecidos e formam imunocomplexos, que acabam se depositando nas células do indivíduo, quando isso acontece as enzimas proteolíticas, que clivam ligações peptídicas, e espécies reativas de oxigênio (EROs), que reagem com facilidade a outras moléculas levando a uma oxidação, quando ativadas provocam a destruição celular (TAUBERT et al., 2014). Esses mecanismos juntos podem levar ao desenvolvimento de autoimunidades.

3.2. Autoimunidades

As reações autoimunes são desencadeadas quando há a quebra da tolerância imunológica. Existem diversos fatores etiopatogênicos (Figura 1) que podem ocasionar as doenças autoimunes e juntos formar uma tríade de principais causas, são eles: fatores genéticos como polimorfismos nos genes HLA, PTPN22, CTLA-4, CD25, AIRE, ambientais e imunológicos (COICO; SUNSHINE, 2010).

Figura 1: Fatores etiopatogênicos no desenvolvimento de autoimunidade.

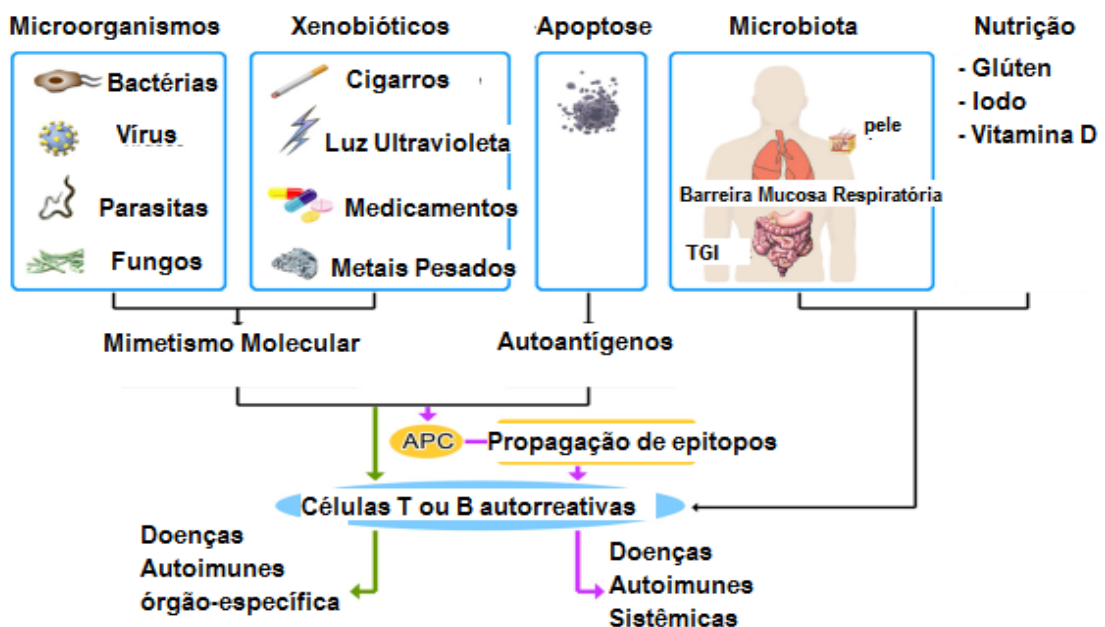


Fonte: Adaptado de Bucktrou, Bluestone e Ramsdell (2018).

Nos fatores genéticos podem ser encontrados rearranjos de genes de receptores de células T (TCR) devido aos mecanismos de translocações e inversões de cromossomos, favorecendo o surgimento de um novo TCR, o que altera o reconhecimento antigênico. Além disso, pode ser citada a existência de diferentes antígenos leucocitários humanos (HLA) que podem estar associados quantitativamente com os vários tipos de doenças autoimunes (SILVA, 2014).

Os fatores ambientais (Figura 2) se relacionam com três agentes, os físicos que são principalmente o calor, radiações ionizantes e não-ionizantes, eles possuem importante participação na modificação de moléculas já existentes, que poderiam ser reconhecidas como não próprias consequentemente provocar uma reação de intolerância. Os agentes químicos que se encaixam são as drogas em gerais, pois essas têm a capacidade de gerar uma reação de amplificação de interações das células T e B, a modificação ou na estrutura ou na especificidade do receptor de antígenos de células T, dentre outras mudanças. Por fim os agentes infecciosos que tem como exemplos alguns vírus, bactérias, fungos e outros microorganismos, todos esses podem provocar uma infinidade de reações dentro do organismo, isso dependerá da forma como cada uma atua e interage com o sistema imune. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 2: Fatores ambientais associados às autoimunidades.

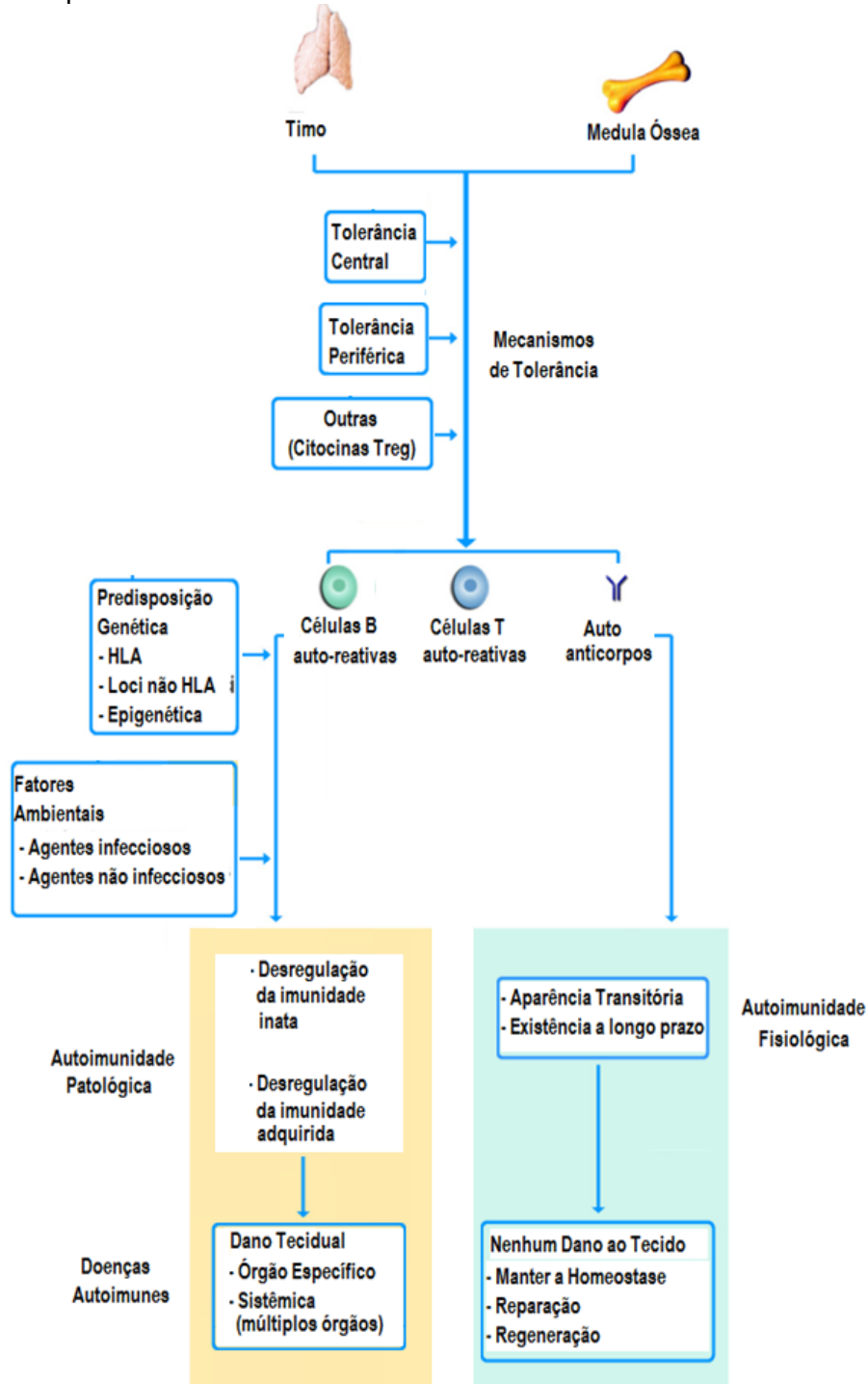


Fonte: Adaptado de Wang, Wang e Gershwin (2015).

Já os fatores imunológicos (Figura 3) não apresentam um mecanismo de atuação simples de ser identificado, é um mau funcionamento da resposta imunológica que por algum motivo leva a ter doenças autoimunes, isso pode ser por uma deficiência da

autotolerância, reações cruzadas com antígenos externos, uma falha na ativação das próprias células responsáveis na resposta imunológica, a formação de novos antígenos, dentre outros. Tudo isso estão correlacionados com algum desequilíbrio do sistema imunológico que acaba provocando essas falhas (FORTE, 2015).

Figura 3: Desenvolvimento da doença autoimune. Mesmo sob o mais rigoroso controle da tolerância central e periférica, um pequeno número de células T e B autorreativas são liberadas para a periferia em indivíduos normais.



Fonte: Adaptado de Wang, Wang e Gershwin (2015).

3.3. Doenças Autoimunes

As doenças autoimunes podem ser classificadas como órgão específicas ou não-específicas. As que atingem um único órgão a resposta imune é geralmente contra diversos antígenos restritos aquele órgão, podem ser ataques tanto contra moléculas expressas na superfície das células vivas, como em receptores hormonais, ou de moléculas intracelulares, como as enzimas. As reações órgão não-específicas são capazes de afetar múltiplos órgãos diferentes, estão normalmente associadas às moléculas que possuem uma distribuição sistêmica (SILVA, 2014).

A diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, influenciada pelo meio ambiente e eventos aleatórios. Estas condições resultam em desregulação imune, levando à geração de células T patogênicas e destruição de células B nas ilhotas de Langerhans (MCKNIGHT et al., 2015). DM1 é uma das mais prevalentes doenças crônicas da infância. Várias terapias imunomoduladoras e transplante de medula óssea mostraram alguma promessa para o tratamento de DM1, mas nenhuma induziu tolerância imunológica permanente. Isso favoreceu para uma maior ênfase no desenvolvimento de terapias de Tregs para o tratamento desta doença (MILLER et al., 2015).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é outra doença autoimune importante, que apresenta uma diversidade de sintomas, também é influenciada por fatores ambientais, como infecções, inflamações, exógenos e a exposição à radiação ultravioleta é um fator que influencia muito para a apoptose dos queratinócitos. Ela tem atuação prejudicial principalmente sobre os tecidos conjuntivos e vasos sanguíneos, devido principalmente a essa exposição solar, ocasionando desde quadros agudos como crônicos (MUSTAFA et al., 2015).

A Artrite Reumatoide é caracterizada por ser uma doença inflamatória, que causa efeitos prejudiciais as articulações sinoviais de membros superiores e inferiores, além de ter efeitos em outros tecidos e órgãos. Sua etiologia não é bem conhecida, mas sabe-se que tem uma interação genômica com os fatores ambientais, assim como nas outras doenças autoimunes (MARTÍNEZ et al., 2015).

O Pênfigo Vulgar é um distúrbio crônico, que afeta a pele e a mucosa. Pacientes afetados por pênfigo têm autoanticorpo imunoglobulina G contra componentes desmossômicos, como desmogleína-1 e desmogleína-3 (CIZENSKI et al., 2017). Isso altera as propriedades das moléculas de células de adesão, produzindo bolhas intraepiteliais entre os epitelíocitos de Malpighi. As lesões parecem ser desencadeadas por diferentes fatores, como agentes físicos, vírus, hormônios, drogas e estresse (MARTÍNEZ et al., 2015).

A Esclerose Múltipla assim como as outras doenças é uma autoimunidade, essa patologia afeta o sistema nervoso central, provocando a destruição da bainha de mielina, presente tanto no cérebro como na medula óssea. Tem início com uma lesão que gera uma resposta autoimune, que desencadeada por um infiltrado de linfócitos que provocam danos aos neurônios, principalmente linfócitos T e B são os componentes. A patogenia envolve predisposição genética e exposição a fatores ambientais (JUNIOR et al., 2005).

3.4. Terapias convencionas para tratar autoimunidades e suas complicações

Dentre as terapias convencionais para tratar as autoimunidades estão os imunomoduladores e imunossupressores. Esses medicamentos têm como objetivo diminuir as respostas imunológicas, de forma a causar uma regressão nas lesões autoimunes. Contudo, essa diminuição não é seletiva, o que acarreta em imunossupressão. Esse tipo de terapia se mostra bastante eficaz para muitos de seus usuários, permanecendo atualmente como um método importante no tratamento de doenças autoimunes (ROSENBLUM et al., 2012).

Apesar disso, o tratamento com imunossupressores em longo prazo e com doses elevadas acabam trazendo alguns prejuízos ao sistema imunológico do paciente, pois ele permanece suprimido não apenas aos antígenos próprios, mas a qualquer antígeno que o organismo pode ter contato, o que prejudica em respostas de defesas contra infecções, inflamações que ele possa vir a ter. Os efeitos colaterais desses medicamentos acabam sendo levados em consideração, assim como a toxicidade (MUELLER, 2010).

Devido a isso surge cada vez mais a preocupação com o desenvolvimento de uma terapia que não necessite de imunossupressão sistêmica do sistema imune, e que melhore a tolerância. Para isso a terapia ideal precisa alcançar alguns objetivos principais, como permitir o funcionamento normal do sistema imune, tendo como alvo apenas as células patogênicas, que possa restabelecer a tolerância em longo prazo, que provoque poucos efeitos colaterais e baixa toxicidade e por fim que seja uma terapia rentável (MAXWELL; SINGH, 2010). Com essa preocupação, começaram a surgir as terapias biológicas mais seletivas.

3.5. Terapias Biológicas

3.5.1. Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos são constituídos de uma estrutura proteica, são produzidos pelo sistema imune de forma específica e de alta afinidade para seus antígenos ou epítomos imunogênicos (MALAJOVICH, 2012). Os linfócitos B que têm sua formação e maturação na

medula óssea, são especificamente as células encarregadas pela produção e liberação dos anticorpos, esse mecanismo é conhecido como imunidade humoral, a partir do conhecimento dessas células e o aprofundamento dos seus estudos, ficou evidente a importância de alguns marcadores para a produção dos anticorpos monoclonais (RANADE; HOLLINGER, 2005).

Os anticorpos monoclonais são produzidos de forma artificial a partir de um único clone de linfócito B, e são direcionados para interagirem com seus epítomos específicos (MEI et al., 2012). Ao estabelecer a interação com seu antígeno a função é promover a destruição do mesmo, esse tipo de anticorpo provoca menos efeitos colaterais se comparado com um anticorpo policlonal, que consegue interagir com mais de um antígeno diferente, não atingindo um objetivo específico (RANADE; HOLLINGER, 2005).

Alguns medicamentos se destacam por terem em sua composição os anticorpos monoclonais, são eles o Rituximab e Belimumab. Esse último tem como função neutralizar o Fator Ativador de Linfócitos B (BAFF), uma proteína que atua na produção de autoanticorpos que estão atacando células ou órgãos do próprio organismo. Sua administração em adultos é feita de forma intravenosa e como uma terapia auxiliar, que traz benefícios aos pacientes. Alguns pontos negativos do uso desse medicamento são alguns efeitos colaterais que ele pode provocar, como mialgia, artralgia, infecção do trato respiratório superior, fadiga e náuseas. Com o desenvolvimento dessas terapias imunogênicas com anticorpos monoclonais houve um avanço para o tratamento de doenças autoimunes (LENZ, 2004).

Esses anticorpos possuem uma diversidade de atuação dentro do organismo, dentre os principais mecanismos, podem citar: neutralização e eliminação de moléculas de TNF alfa circulantes, não permitindo que citocinas importantes para o processo de inflamação sejam liberadas, depleção de linfócitos B ou linfócitos T, impedindo a ação lesiva destas células e bloqueio de receptores de interleucinas (SANTOS et al., 2006).

As vantagens dos anticorpos monoclonais como uma imunoterapia de doenças autoimunes, estão justamente no fato de que possuem seletividade e capacidade de destruição de células alvo específicas, com uma necessidade de doses medicamentosas inferiores, isso conseqüentemente geram efeitos colaterais bem mais leves. Eles são uma opção para tratamentos em casos de quadro clínicos em que as terapias convencionais não são tão efetivas sozinhas (MOTA, 2012).

3.5.2. Terapia com células Tregs

As células T reguladoras (Tregs) são um tipo específico de células T, que têm atuação de supressão sobre a atividade das células T efetoras. Essa capacidade é de

grande importância para promover a manutenção da tolerância imunológica, pois resulta num desempenho correto das mesmas sobre os autoantígenos, sem que ocorra um desequilíbrio no sistema imune e desencadeia uma doença autoimune, fora outros fatores que também podem influenciar para esse quadro (TANG, 2014).

Com essa função as Tregs acabaram se tornando alvo importante para utilização em imunoterapias para autoimunidades, estudos comprovaram que é possível realizar o isolamento de Tregs in vivo, promover sua expansão e permanecerem viáveis quando aplicadas in vivo outra vez. Essa descoberta permitiu para que uma quantidade grande de Tregs pudessem ser adquiridas, para então serem utilizadas como uma terapia (GRAHAM et al., 2009).

Apesar disso, um dos primeiros problemas encontrados por pesquisadores desse mecanismo, foi a não obtenção de uma população de células T reguladoras totalmente puras, devido à falta de marcadores específicos para as mesmas. Sendo um obstáculo a obtenção de células T efetoras e ainda mais promovendo sua expansão juntamente com as outras células de interesse. A expansão das T efetoras poderia levar a um quadro mais grave de um paciente, já que são elas as responsáveis pelo ataque ao sistema imune do paciente. Além disso, ainda tem a possibilidade de células Tregs se converterem em T efetoras o que levaria também ao agravamento das doenças (LU et al., 2014).

Com isso, a ideia de reverter essa situação é a aplicação de um imunossupressor a Rapamicina, que age de forma específica permitindo a sobrevivência apenas de Tregs, diminuindo a expansão clonal de outras células de não interesse, como as T efetoras. A aplicação desse medicamento é um avanço importante nessa imunoterapia, mas alguns pesquisadores também já encontraram pontos negativos com relação a cem por cento da sua eficácia. Acreditam que a ação da Rapamicina sobre as Tregs pode ser dificultada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (WEHRENS et al., 2010).

3.5.3. CAAR-T

A necessidade de desenvolver uma terapia, que pudesse ser direcionada sem girar em torno de imunossupressão em longo prazo, que não gerasse apenas uma tolerância imunológica temporária, que podem ocorrer os riscos de ter infecções e inflamações secundárias, devido o sistema imunológico estar deprimido, é cada vez mais o objetivo de pesquisadores e cientistas da área, para reverter muitos dos quadros clínicos negativos que os tratamentos tradicionais podem trazer, apesar da importância deles e dos avanços que permitiram para o direcionamento de pesquisas em novas terapias não convencionais (TAHIR, 2018).

Com esse objetivo que a terapia com células CAAR-T surge com foco num tratamento seletivo as células alvo, gerando menos efeitos tóxicos secundários e estabelecendo de forma permanente o equilíbrio do sistema imune do paciente. O primeiro teste com esse tipo de tratamento foi para o Pênfigo Vulgar (PV), é uma doença autoimune com formação de bolhas, com risco de vida, causada pela presença de autoanticorpos que atacam a proteína de adesão a queratinócitos desmogleína3 (Dsg3) (ELLEBRECHT et al., 2016).

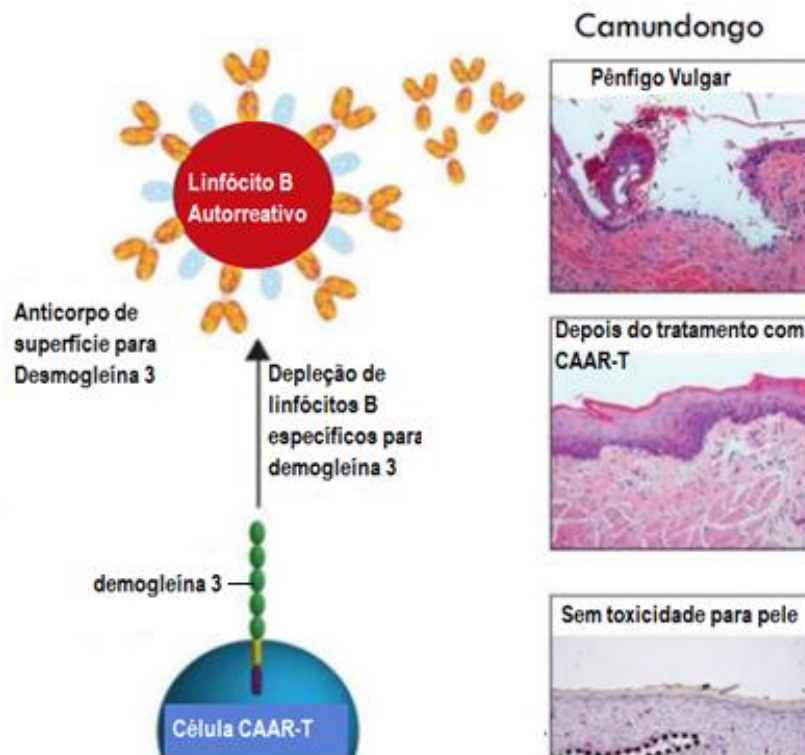
As células T humanas foram modificadas de forma a expressarem um receptor de autoanticorpo quimérico (CAAR-T), que passou a expressar o autoantígeno PV Dsg3. Essas células têm atuação somente nas células B autoimunes, por causa da alta especificidade com relação aos receptores das mesmas (BCRs). O objetivo dessa atividade específica sobre um único alvo é diminuir os efeitos da imunossupressão geral do sistema imunológico, provocando a citólise específica das células alvo (REGO et al., 2017).

Em PV, células B de memória patogênica expressam receptores de células B anti-Dsg3 (BCRs). Ao expressar Dsg3 com o domínio extracelular de um imunoreceptor quimérico, a citotoxicidade se tornaria específica apenas para aquelas células B portadoras de BCRs anti-Dsg3, fornecendo terapia direcionada para PV sem imunossupressão geral. Tal estratégia seria eliminar diretamente a imunoglobulina de superfície anticélulas B de memória, e Dsg3 indiretamente eliminaria células plasmáticas de curta duração específica-Dsg3, que produzem os anticorpos que causam doenças. Assim, cria-se um receptor de autoanticorpo quimérico (CAAR), com o autoantígeno Dsg3 com o domínio extracelular de CAAR, a fim de projetar células T para matar células B autoimunes em PV (ELLEBRECHT et al., 2016).

As CAAR-Ts representam uma abordagem direcionada à terapia de doenças autoimunes mediadas por anticorpos, com o potencial de geração de memória de longo prazo, que podem potencialmente curar doenças. As CAAR-Ts que expressam o autoantígeno de PV Dsg3 provocam a apoptose especificamente de células alvo anti-Dsg3 (Figura 4), mesmo na presença de autoanticorpos circulantes, e sem toxicidade fora do alvo (HAMMERS et al., 2015).

Assim, as células CAAR-T representam uma estratégia terapêutica inovadora que evita os riscos da imunossupressão geral e podem ser aplicadas a outras doenças mediadas por anticorpos (TURTLE et al., 2016).

Figura 4: Mecanismo de atuação das células CAAR-T contra especificamente linfócitos B autorreativos.



Fonte: Adaptado de Ellebrecht (2016).

3.5.4. Transplante de medula óssea

A terapia para autoimunidades com células-tronco hematopoéticas (CTH) é um mecanismo utilizado desde a década de 70, com resultados positivos no tratamento de animais e até portadores dessas doenças. O primeiro transplante isolado para um caso de doença autoimune, foi para um caso de síndrome de CREST (calcinose - fenômeno de Raynaud - envolvimento esofágico - esclerodactilia – telangiectasia), um subtipo de esclerose sistêmica, isso no ano de 1996, daí em diante outros pacientes também se beneficiaram com a técnica em estudos pilotos de fase I/II (BURT et al., 2002).

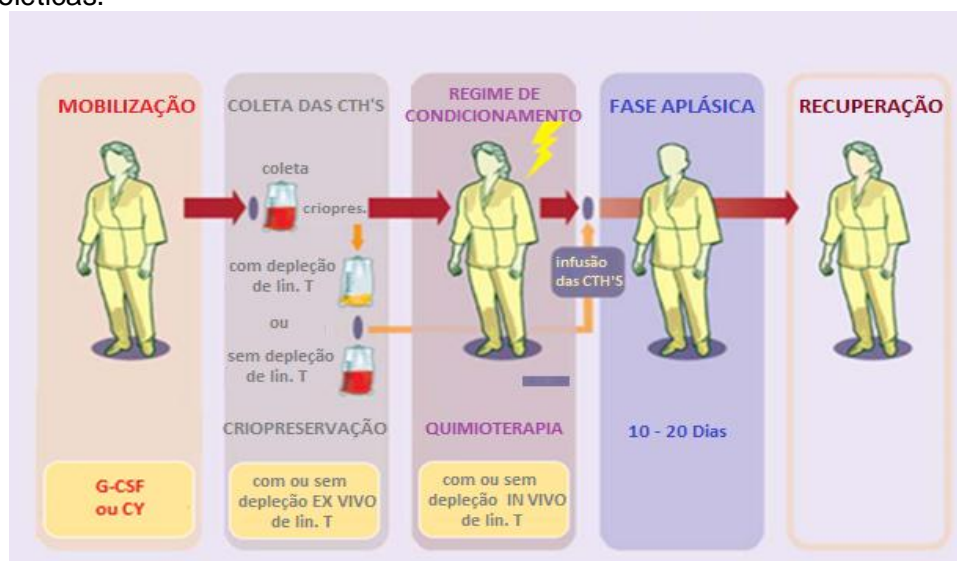
Os transplantes para esses tipos de doenças envolvem em sua maioria células periféricas autólogas da medula óssea, que passam por um processo de seleção positiva ou negativa para serem purificadas, nisso são empregados anticorpos monoclonais contra quaisquer outros tipos de células diferentes ali presentes. As principais doenças autoimunes em que os pacientes podem se beneficiar com essa terapia é a esclerose múltipla e sistêmica, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide, as citopenias e vasculites sistêmicas, mas outras doenças também estão sendo estudadas, para que esse tratamento também consiga abordá-las, como a doença de Crohn (VOLTARELLI, 2002).

A terapia com células-tronco para doenças autoimunes pode ser realizada através desses tipos de transplantes, autólogo, quando são células do próprio indivíduo, alogênico, de outro indivíduo, ou singênico que são de gêmeos univitelinos, sendo o autólogo o mais indicado já que não oferece risco de rejeição (HOFFBRAND, 2013). Para realizar essa terapia é preciso ter a redução de células T e B autoimunes através da administração de anti-timócito globulina de coelho (ATG), a mobilização e condicionamento desse material administrado é feito a partir de diferentes drogas utilizadas, dentre outros fatores (CURRO et al., 2015).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (CTH) tem como função a reformulação do sistema imunológico, feito após uma quimioterapia mielossupressiva e/ou mieloablativa que a partir de altas doses de quimioterápico vão destruir as células hematopoiéticas. Depois disso há uma reinfusão de CTH, com o intuito de restabelecer a função tanto medular como imunológica. Os pacientes que conseguem se beneficiar com esse tipo de tratamento são aqueles que têm LES, ES, AR, EM, DM1, dentre outras (CARRERAS et al., 2019).

O transplante pode ser realizado de duas formas, ou pela punção de células da medula óssea ou pelo sangue periférico (Figura 5), sendo esse último mais prático e mais utilizado, por obter uma característica melhor do enxerto (SNOWDEN, 2012). É um método utilizado principalmente para a Esclerose Múltipla, além disso, a indicação para poder passar por esse processo, é que a doença esteja num grau mais elevado, com evolução rápida, que não esteja respondendo bem aos tratamentos convencionais e com risco de comprometimentos maiores (RUIZ et al., 2009).

Figura 5: Preparo do paciente para realização do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.



Fonte: Adaptado de Saccardi et al (2012).

3.6. Outras terapias

3.6.1. Terapia com vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteróide, formado após a exposição à radiação ultravioleta, fonte principal, e numa porcentagem menor através da dieta, fonte secundária, há dois tipos principais de vitamina D, a D2 de origem vegetal e a D3 adquirido pela fonte principal e secundária. Esses tipos são convertidos para sua forma ativa após as reações de hidroxilação enzimática, que acontecem primeiro uma parte no fígado dando origem a 25-hidroxitamina D [25(OH)D], e depois no rim produzindo a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D] ou também chamado de calcitriol, forma ativa da vitamina (BIKLE, 2014).

No organismo essa vitamina tem como funções, o transporte e a absorção de cálcio, atua na estruturação óssea, e interage com outros órgãos como as paratireóides, os rins e os intestinos. Além dessas funções principais, a vitamina também tem uma atuação importante sobre o sistema imunológico (BRINGHURST et al., 2008). Isso se explica pelo fato de que há receptores nucleares de vitamina D (VDR), e enzimas importantes à sua conversão em uma grande variedade de células. No núcleo esses receptores têm funções tanto de ativar, como de inativar vários genes que estão envolvidos nos mais diferentes mecanismos fisiológicos, incluindo a imunidade inata e adaptativa (PIKE et al., 2016).

Nesse sistema a vitamina D, pode influenciar na regulação do processo de diferenciação dos linfócitos TCD4, aumento de Treg, a inativação do mecanismo de diferenciação de monócitos em células dendríticas, a diminuição de algumas citocinas e inibição de outras. Isso resulta no aumento da imunidade inata e a regulação diversificada da imunidade adquirida (CUTOLO, 2009).

Existem algumas doenças autoimunes, que possuem uma relação mais próxima com a deficiência dessa vitamina, como a Diabetes Mellito tipo I (DMID), Esclerose Múltipla (EM), Artrite Reumatóide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Doença Inflamatória Intestinal (DII). E sugere-se que ela pode tanto influenciar na prevenção como no tratamento de autoimunidades (RUIZ, 2008).

A utilização da reposição de vitamina D traz alguns benefícios, principalmente para a regulação das moléculas do sistema imune, que são responsáveis pelo processo de inflamação, que agem na expressão de citocinas, nos fatores de crescimento, no óxido nítrico dentre outros. Os estudos em humanos sobre a suplementação de vitamina D, nas autoimunidades ainda são escassos e não regulados, mas apontam bons benefícios até o momento(BIKLE, 2014).

A intoxicação por dosagens elevadas de vitamina D são casos raros, que ocorrem devido a erros na especificidade da quantidade da vitamina, em medicamentos e suplementações. Isso provoca uma elevação nos principais minerais, que a vitamina D é

responsável pelo seu controle no organismo, como o cálcio e o fosfato, provocando hipercalcemia e/ou hipercalciúria e hiperfosfatemia, ocasionando vários efeitos colaterais ao indivíduo, como perda óssea, litíase renal, calcificações dos rins e vasos sanguíneos. Um nível elevado de vitamina D num indivíduo hígido traz prejuízos quando é superior a 200ng/mL, sendo que o ideal seria entorno de 36-40ng/mL (PLIDOWSKI et al., 2013).

4. Considerações Finais

Os tratamentos para doenças autoimunes são sempre focos de estudos e pesquisas entre a comunidade científica, pois possuem uma importância com relação ao seu desenvolvimento, agravamento e atuação sobre o sistema imunológico, por se tratar de doenças que afetam de forma destrutiva células de defesa do próprio organismo, prejudicando de forma irreparável esse sistema, que tem importante atuação na defesa contra antígenos, microorganismo não próprios, inflamações, infecções, lesões, entre outros.

Com isso terapias não convencionais acabam trazendo esperanças, com relação a possíveis curas para tais doenças. Isso ainda não foi alcançado com as terapias hoje existentes, que têm como empecilho para isso o fato de provocarem uma imunossupressão imunológica generalizada, como é o caso de terapias com imunossupressores. O que causa uma depleção do sistema, facilitando o desenvolvimento de infecções ou até mesmo de outras doenças oportunistas, podendo ser de forma até mais agressiva do que seria se o sistema imunológico tivesse funcionando normalmente.

A busca por tratamentos mais direcionados as células que de fato estão provocando a imunossupressão,tem uma esperança com o desenvolvimento da CAAR-T, que é até o momento a terapia mais específica para as células alvos autoimunes existentes. Mas é algo ainda em estudos que precisam de mais testes para averiguar seu real efeito sobre o sistema como um todo e se é possível ser usada como tratamento para qualquer autoimunidade, seus testes ainda estão sendo feitos em camundongos.

5. Referências

ABBAS, K. A.; LICHTMAN, H.A.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Ed. 8. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

AMORIM, A. L. M. et al. Associação entre doença desmielinizante e doença reumática autoimune em uma população pediátrica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 57, n. 3, p. 224-228, maio. 2017.

BACH, J. F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.**TheNew England Journal of Medicine**, Boston, v.347, n.12, p. 911-920, set. 2002.

BIKLE, D. D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. **Chemistry & biology**, London, v. 20; 21, n. 3, p. 319-329, mar. 2014.

BRINGHURST, F. R. et al. **Hormones and Disorders of Mineral Metabolism**. Ed.11. Filadélfia: Editora Elsevier, 2008.

BUCKTROUT, S. L.; BLUESTONE, J. A.; RAMSDELL, F. Recent advances in immunotherapies: from infection and autoimmunity, to cancer, and back again. **Genome Med**, London, v. 10, n. 1, p. 79, out. 2018.

BURT, R. K. et al. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? **International journal of hematology**, Amsterdam, v. 76, n. 1, p. 226-247, ago. 2002.

CARRERAS, E. et al. **The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Suíçza: Springer Open, 2019.

CIZENSKI, J. D. et al. Spectrum of orocutaneous disease associations: Immune-mediated conditions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 77, n. 5, p. 795-806, nov. 2017.

COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. Ed. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

COLLIOU, N. et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. **Science Translational Medicine**, Washington, v. 5, n. 175, p. 175ra30, mar. 2013.

CRISPE, I. N. Immune tolerance in liver disease. **Hepatology**, Hoboken, v.6, n.60, p.2109-2117, set. 2014.

CURRO, D. et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe forms of multiple sclerosis: A MRI – based clinical study. **Multiple Sclerosis Journal**, Houndmills, v.21, n. 11, p. 1423-1430, out. 2015.

CUTOLO, M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. **Rheumatology**, Oxford, v. 48, n.3, p. 210–212, mar. 2009.

ELLEBRECHT, C. T et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. **Science**, Washington, v. 6295, n. 8;353, p.179-184 jul. 2016.

ELLEBRECHT, C, T, M, D. **Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania**. 2016. Acesso em: <<https://www.aimeepaynelab.org/research.html>>. 20 jun. 2019.

FORTE, N. C. W. **Imunologia: do básico ao aplicado**. Ed. 3. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

GRAHAM, P. W. et al. Adoptive therapy with redirected primary regulatory T cells results in antigen-specific suppression of arthritis. **National Academy of Sciences (US)**, Washington, v. 106, n. 45, p.19078-19083, nov.2009.

HOFFBRAND. A. V. **Fundamentos em Hematologia**. Ed, 6. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HAMMERS, M. C. et al. Persistence of Anti-Desmoglein 3 IgG⁺ B-Cell Clones in Pemphigus Patients Over Years. **The Journal of investigative dermatology**, Baltimore, v. 135, n. 3, p. 742-749, mar. 2015.

JUNIOR, N. A. P. et al. Ethical issues in multiple sclerosis under physicians and patients point of view. **Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Catedral de Neurologia**, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 133-139, mar. 2005.

LENZ, G. **Métodos Imunológicos**. 2004. Acesso em: <<http://www.ufrgs.br/biofisica/Bio10003/MIMUNO.pdf>>. 10 mar. 2019.

LERNER, A.; MATTHIAS, T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 14, n.6, p.479-489, jun. 2015.

LOHI, S. et al. Increasing prevalence of celiac disease over time. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 26, n. 9, p.1217-1225, nov. 2007.

LU, L. et al. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. **National Academy of Sciences (US)**, Washington, v. 19;111, n. 33, p. E3432-3440, ago. 2014.

MALAJOVICH, M. A. **O Ensino de Biotecnologia**. Ed. 1 Rio de Janeiro: ORT Brasil, 2012.

MARTÍNEZ, B. A. et al. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? **International journal of dermatology**, Philadelphia, v. 54, n. 3, p. 258-270, mar. 2015.

MAXWELL, L. J.; SINGH, J. A. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 2, n. 37, p.234-245, fev. 2010.

MEI, H.E. et al. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 14, n. Suppl. 5, p.S1, nov. 2012.

MOTA, L. M. H. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia Para o Tratamento da Artrite Reumatoide. **Revista Brasileira Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 152-174, abr. 2012.

MCKNIGHT, J. A. et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, Chichester, v. 32, n.8, p.1036-1050, ago. 2015.

MILLER, K. M. et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. **American Diabetes Association**, New York, v. 38, n. 6, p.971-978, jun. 2015.

MUELLER, D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. **Nature immunology**, New York, v. 1, n.11, p.21-27, jan. 2010.

- MUSTAFA, M. B. et al. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 14, n. 10, p. 930-951, jun. 2015.
- PIKE, J. W. et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. **Vitamins and hormones**, New York, v. 100, p.21-44, nov. 2016.
- PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. **Autoimmunity reviews**, Amsterdam, v. 10, n.12, p.976-989, mar. 2013.
- RANADE, V. V.; HOLLINGER, M. A. **Drug Delivery Systems**.Ed. 2. Boca Raton: CRC Press, 2005.
- REGO, E. M. et al. Future of Chimeric Antigen Receptors (Cars): Could it Drive Solutions Beyond Cancer? Examples in Autoimmune Diseases. **MedCrave Online Journal of Immunology**, Oklahoma,v. 5, n. 3, p.1-4, mar. 2017.
- ROSENBLUM, M. D et al. Treating human autoimmunity: current practice and future prospects. **Science translational medicine**, Washington, v. 4, n.125, p.125sr1, mar, 2012.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. i-, jun. 2007.
- RUIZ, I. G. Vitamin D Deficiency In Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence, Predictors and Clinical Consequences. **Rheumatology**, Oxford, v. 47, n. 6, p. 920-923, jun. 2008.
- RUIZ. M. A. et al. O transplante de células-tronco hematopoiéticas como opção no tratamento de doenças não hematológicas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 68-74, maio. 2009.
- SACCARDI, R. et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. **Multiple Sclerosis Journal**, Londres, v. 18, n. 6, p. 825-834, jun. 2012.
- SANTOS, R. V. et al.Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais.**Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, Curitiba, v. 29, n. 2, p.77-85, nov. 2006.
- SEBODE, M. et al. Reduced FOXP3+ regulatory T cells in patients with primary sclerosing cholangitis are associated with IL2RA gene polymorphisms. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.5, n.60, p.1010-1016, maio. 2014.
- SILVA, T. G. A. **Imunologia Aplicada: Fundamentos, Técnicas Laboratoriais e Diagnósticos**. São Paulo: Editora Érica, 2014.
- SNOWDEN, J. A. et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v. 47, n. 6, p. 770-790, jun. 2012.
- SOUZA, W. S. A. et al.Sistema Imunitário III – O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n.6, p. 665-694, nov. 2010.
- TAHIR, A. IsChimericAntigen Receptor T-cellTherapythe Future ofAutoimmunity Management? **Cureus**, Palo Alto, v. 10, n. 10, p. 3407, out. 2018.

TANG, Q. Pharmacokinetics of therapeutic Tregs. **American Society of Transplantation**. Copenhagen, v. 14, n.12, p.2679-2680, out. 2014.

TAUBERT, R. et al. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.5, n.61, p. 1106-1114, nov. 2014.

THEMELI, M.; RIVIÈRE, I.; SADELAIN, M. New Cell Sources for T Cell Engineering and Adoptive Immunotherapy. **The Center for Cell Engineering, Immunology and Molecular Pharmacology and Chemistry Programs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center**, Nova York, v. 16, n.4, p. 357-366, abr. 2015.

TOBIAS, A. et al. **The EBMT Handbook**. Ed. 1. Springer: EBMT, 2019.

TURTLE, J. C. et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 126, n.6, p.2123-2138, abr. 2016.

VOLTARELLI, J. C. Transplante de células tronco hematopoéticas para doenças autoimunes no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 1, p. 09-13, mar. 2002.

WANG, L.; WANG, F. S.; GERSHWIN, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. **Journal of internal medicine**, Oxford, v. 278, n. 4, p. 369-395, out. 2015.

WEHRENS, E. J, et al. Treating arthritis by immunomodulation: is there a role for regulatory T cells? **British Society for Rheumatology**, Oxford, v.49, n.9, p.1632-1644, maio. 2010.