



O PAPEL DA IMUNOGLOBULINA G (IgG) NA IMUNIDADE FRENTE AS LEISHMANIOSES

ROSÁLIA SANTOS FERREIRA; HUGO JUVINO ISIDRO ANACLETO; ANA LETÍCIA MONTEIRO FERNANDES; FERNANDA SILVA ALMEIDA; TATJANA KEESSEN DE SOUZA LIMA CLEMENTE

RESUMO

As leishmanioses compreendem um conjunto de doenças causadas por protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*. As manifestações clínicas incluem leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose visceral (LV) ou leishmaniose mucocutânea (LM), dependendo principalmente da espécie causadora específica. A imunoglobulina G (IgG) é um anticorpo predominante na resposta imune secundária e desempenha um papel crucial na defesa contra patógenos. Em casos de leishmaniose estes por sua vez atuam na regulação da resposta imune, ou seja, influenciando assim a produção de citocinas e recrutando diferentes células do sistema imune contra essas infecções. Portanto, o entendimento das diferentes respostas de IgG pode ser explorado para o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras que visam potencializar a resposta imune do hospedeiro contra *Leishmania*, podendo incluir o uso de anticorpos monoclonais ou imunoterapia direcionada para modular especificamente a resposta de IgG. Em vista disto, o objetivo deste estudo é compreender os diferentes fatores que influenciam o papel das imunoglobulinas IgG durante as diferentes infecções causadas por espécies de *Leishmania ssp.* Para isso, foram revisadas pesquisas publicadas nos últimos dez anos (2014-2024) que abordassem a relação dos anticorpos IgG em infecções causadas por leishmaniose. Foi observado que as respostas de IgG anti-*Leishmania* podem estar associadas as diferentes formas clínicas e fases da doença o que pode desencadear uma produção afim de proteção ou até mesmo de suscetibilidade favorecendo o agente infeccioso. Conclui-se então que há uma escassez de estudos tendo como alvo os anticorpos IgG e seus subtipos, afim de desvendar o verdadeiro papel dessa imunoglobulina nos diferentes casos de leishmaniose.

Palavras-chave: Marcador; Anticorpos; Infecção; Diagnóstico; Parasitas.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infectocontagiosa de grande impacto, causada por parasitas do gênero *Leishmania*. A cada ano, são notificados entre 700 mil e 1,2 milhões de novos casos globalmente, na qual faz parte do conjunto de doenças negligenciadas segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (GARCIA *et al.*, 2011; OPAS, 2022). Esses organismos são parasitas intracelulares obrigatórios, primariamente nas células do sistema fagocítico mononuclear, especialmente nos macrófagos (HANDLER *et al.*, 2015). A patologia pode se apresentar de duas formas: a forma tegumentar inclui infecções cutâneas, mucocutâneas e cutâneas difusas, e a visceral (FREITAS *et al.*, 2022).

Segundo Pelissari *et al.* (2011) a manifestação clínica tegumentar é a apresentação mais comum da doença, enquanto a forma visceral, mais severa, podendo ser fatal na ausência de tratamento (VASIEVICH *et al.*, 2016). Em alguns casos o quadro clínico pode ser semelhante a outras doenças linfoproliferativas. Em função disso diversos exames, abrangendo parasitológicos, imunológicos, moleculares e de imagem, são aplicados para uma abordagem

mais precisa e abrangente (CERUTTI *et al.*, 2017). No diagnóstico sorológico a imunoglobulina G (IgG) é um anticorpo predominante na resposta imune secundária e constitui uma defesa importante contra patógenos, por ativar o sistema complemento, aonde uma série de proteínas do plasma sanguíneo auxiliarão na defesa contra infecções, podendo levar à lise direta dos parasitas ou à opsonização. (CONDE *et al.*, 2022). Além de neutralização de toxinas, antígenos e ativação de respostas celulares. O isotipo IgG pode ser subdividido em quatro subtipos: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 com base nas diferenças antigênicas de suas cadeias pesadas. Podendo ser encontradas sob a forma secretada em fluidos biológicos (plasma e soro sanguíneo, secreções de mucosas). Este isotipo e os seus subisotipos parecem desempenhar um papel importante no hospedeiro para proteção ou suscetibilidade da doença. A avaliação de anticorpos, geralmente IgG são feitas por meio de aglutinação direta, ELISA, imunofluorescência e Western Blot, que podem ser usadas como ferramenta adjuvante na distinção das formas da doença. É essencial compreender completamente a imunopatogênese da doença para desenvolver novas estratégias para prevenir, tratar e erradicar a doença. Diante disto, objetivo deste estudo é compreender os diferentes fatores que influenciam o papel das imunoglobulinas IgG durante as diferentes infecções causadas por espécies de *Leishmania spp.*

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica, em que foram identificados 15 artigos, dos quais 07 foram selecionados. A pesquisa utilizou os seguintes descritores por meio do Google Acadêmico: Leishmaniose, Resposta Humoral, Imunoglobulinas, Diagnóstico. O PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect e Frontier foram empregados como fontes secundárias de pesquisa. Os critérios de inclusão adotados na busca e seleção dos artigos abrangeram estudos que abordassem a temática, estivessem disponíveis integralmente online, sem restrições de acessibilidade, publicados em inglês ou português, no período de 2010 a 2024.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No diagnóstico sorológico de infecções causadas por espécies de *Leishmania spp.* a imunoglobulina G (IgG) pode ser um marcador importante da resposta humoral no diagnóstico da doença, por ser um anticorpo predominante na resposta imune secundária além de constituir uma defesa importante contra patógenos. Em um estudo de Magalhães *et al.* (2021) sobre IgG anti-*Leishmania* foi possível distinguir formas clínicas da leishmaniose tegumentar americana (LTA) e determinar a relação entre os níveis de anticorpos com a produção de citocinas e a gravidade da doença. Onde a IgG foi detectada em 95% dos pacientes com leishmaniose cutânea (LC), 95% com leishmaniose mucocutânea (LM) e 100% leishmaniose disseminada (LD). Níveis mais elevados de IgG e IgG2 anti-*Leishmania* foram observados em LD em comparação com LC, LM e as infecções Subclínicas (SC). Confirmando assim a capacidade da IgG em distinguir a LD das outras formas clínicas, como também a correlação direta entre subtipos de IgG e níveis de IFN- γ e CXCL10 em LC e LD, e anticorpos IgG2 foram correlacionados com o número de lesões em LD. Isso nos mostra que o IgG anti-*Leishmania* pode ser um marcador de leishmaniose disseminada (LD), pois ele se correlaciona com a resposta imune Th1 e o número de lesões nesse tipo de infecção.

Já em casos de leishmaniose mucocutânea (LM), considerada a forma mais inflamatória da leishmaniose tegumentar, é principalmente causada pela *Leishmania braziliensis*. Essa condição é caracterizada pelo surgimento de lesões, especialmente na mucosa nasal. A presença de uma resposta inflamatória intensa está associada ao desenvolvimento de lesões destrutivas e desfigurantes, que podem variar em gravidade desde pequenas nodulações até a completa destruição da arquitetura da pirâmide nasal. Diante disto, foi observado que níveis elevados de anticorpos IgG anti- *Leishmania* estão associados à gravidade desta doença, onde pacientes nos

estágios IV e V produziram maiores concentrações de anticorpos IgG e IgG1 quando comparados aos estágios I e II, após o tratamento houve redução significativa nas concentrações de anticorpos IgG e IgG2 na maioria dos pacientes. (LIMA *et al.*, 2021). Evidenciando assim que há uma relação entre os títulos de anticorpos IgG e a gravidade da doença da mucosa e que podem auxiliar preliminarmente em testes na avaliação da resposta.

Enquanto isso, em casos de leishmaniose visceral (LV) casada por *Leishmania Infantum Chagasi* foi demonstrado que as imunoglobulinas IgG purificadas a partir de amostras de soro de pacientes infectados (não tratados), indivíduos assintomáticos e controles, além do plasma de pacientes (tratados) monitorados por até 180 dias, apresentaram funções pró e anti-inflamatórias de acordo com o perfil de carboidratos ligados à sua região Fc, fornecendo uma base mecanicista para o papel protetor ou patogênico dos anticorpos, em que pacientes com LV produzem IgG com padrões de glicanos Fc semelhantes aos encontrados em outras condições inflamatórias. As características específicas da N-glicosilação do Fc e os níveis de citocinas séricas e proteína C reativa estão significativamente associados ao desenvolvimento de sintomas clínicos graves e, notavelmente, alterações na glicosilação do Fc após o tratamento (GARDINASSI *et al.*, 2014).

Essas alterações identificadas nas características de N-glicosilação da região Fc das IgG em pacientes com leishmaniose visceral (LV) podem oferecer novas perspectivas sobre o papel das imunoglobulinas na modulação das respostas imunes induzidas pela infecção por parasitas do gênero *Leishmania*. Em discordância, estudos mais recentes utilizando citometria de fluxo, mostraram limitações dos testes sorológicos comumente empregados para diagnosticar a leishmaniose visceral (LV), por ter algumas limitações, como a incapacidade de distinguir entre infecções recentes e antigas, o que os torna inadequados como critério de cura. Além disso, podem gerar resultados falso-positivos devido à reatividade cruzada com outros parasitas (SILVA *et al.*, 2019).

Contudo, em casos de leishmaniose cutânea (LC) utilizando modelos animais, em duas linhagens de camundongos Balb/c e C57BL/6 com base em sua suscetibilidade genética ou resistência à infecção por *Leishmania*, foi observado que em Camundongos knockout para IgG1 têm uma resposta robusta de anticorpos IgG2a, IgG3 e IgM e são resistentes à infecção por *L. mexicana*, sugerindo que a produção deste tipo de anticorpos não parece induzir uma resposta supressora de IL-10 *in vivo* e poderia ser considerado protetor. Esses achados indicam que os anticorpos IgG1, ao reconhecerem as GILPs, ligam-se aos parasitas, facilitando sua internalização em células hospedeiras, como macrófagos e células dendríticas. Concomitantemente, a sobrevivência intracelular do parasita estimula a produção de IL-10, criando um ambiente supressor que beneficia o parasita (A RODRÍGUEZ-SERRATO *et al.*, 2020).

Outro fator importante observado em um estudo com modelos animais é que há uma dependência variável de BAFF na produção de anticorpos IgG durante a infecção tanto por *L. major* (leishmaniose cutânea do velho mundo) e *L. donovani* (leishmaniose visceral do velho mundo), onde o BAFF que é um fator de ativação de células B, foi considerado indispensável na resposta humoral durante a infecção por leishmaniose, tendo seu efeito afetado e variável na produção de imunoglobulinas IgG (AZUMA *et al.*, 2020).

Em outra análise foi observado que as respostas de IgG anti-*Leishmania* entre pacientes com LV no Sudão foram significativamente mais baixas do que na Índia; isso pode ser devido à desnutrição crônica com deficiência de Zn(2+), ou antigenicidade variável e capacidade de gerar respostas IgG aos antígenos de *Leishmania* (BHATTACHARYYA *et al.*, 2014).

4 CONCLUSÃO

Um dos desafios do tratamento dessas infecções é a falta de padronização dos métodos de diagnóstico precoce, além da escassez de estudos tendo como alvo os anticorpos IgG e seus

subtipos. É necessário um estudo mais complexo para identificar e relacionar a função das imunoglobulinas IgG diante das diferentes formas clínicas das leishmanioses, se as mesmas podem conferir proteção ou suscetibilidade ou ainda funcionar como marcadores humorais nos diferentes tipos e fases da doença. Além disso, essa abordagem pode fornecer uma ferramenta valiosa para a terapia apropriada e o desenvolvimento de vacinas contra a leishmaniose.

REFERÊNCIAS

- A RODRÍGUEZ-SERRATO, M.; SALINAS-CARMONA, M. C; LIMÓN-FLORES, A. Y. Immune response to *Leishmania mexicana*: the host-parasite relationship. **Pathogens And Disease**, [S.L.], v. 78, n. 8, p. 1-12, 5 out. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftaa060>. Disponível em: <https://academic.oup.com/femspd/article/78/8/ftaa060/5917983?login=false>. Acesso em: 18 mar. 2024
- AYRES, A. R. G. Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização. **Rede de Frio: fundamentos para a compreensão do trabalho**, [S.L.], p. 239-256, 2017. Editora FIOCRUZ. <http://dx.doi.org/10.7476/9786557080917.0011>. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/m4kn3/pdf/silva-9786557080917-11.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2024.
- AZUMA, N.; OMACHI, S.; HANAZAWA, W.; MORIMOTO, A.; SANJOBA, C.; MATSUMOTO, Y.; FUJII, W.; GOTO, Y. Variable dependency on BAFF in IgG antibody production during *Leishmania* infection. **Parasitology International**, [S.L.], v. 74, p. 1-30, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2019.101997>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383576919303484>. Acesso em: 13 mar. 2024
- BHATTACHARYYA, T.; BOWES, D. E.; EL-SAFI, S.; SUNDAR, S.; FALCONAR, A. K.; SINGH, O P.; KUMAR, R.; AHMED, O.; BOELAERT, M.; MILES, M. A. Significantly Lower Anti-*Leishmania* IgG Responses in Sudanese versus Indian Visceral Leishmaniasis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 1-8, 20 fev. 2014. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002675>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587456/>. Acesso em: 19 mar. 2024
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 27 jan. 2024.
- BURCHMORE, R J.; BARRETT, M. P. Life in vacuoles – nutrient acquisition by *Leishmania* amastigotes. **International Journal For Parasitology**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 1311-1320, out. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7519\(01\)00259-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7519(01)00259-4). Acesso em: 27 jan. 2024.
- CERUTTI, P. H. P.; LOPES, C. G.; LOPES FILHO, F. G.; GUEDES, V. R. Métodos diagnósticos da leishmaniose tegumentar americana: uma revisão de literatura. **Revista de Patologia do Tocantins**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 55-59, 28 nov. 2017. Universidade Federal do Tocantins. <http://dx.doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n4p55>. Acesso em: 28 jan. 2024

CONDE, L.; MACIEL, G.; ASSIS, G. M.; FREIRE-DE-LIMA, L.; NICO, D.; VALE, A.; FREIRE-DE-LIMA, C. G.; MORROT, A. Humoral response in Leishmaniasis. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-8, 12 dez. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.1063291>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.1063291/full>. Acesso em: 16 mar. 2024.

FREITAS, A. L.; KINOSHITA, A. S.; PIMENTEL, B. Z.; MALHEIROS, D. A.; OLIVEIRA, E. R.; NASCIMENTO, G. Y. S.; JÔLIO, J. B.; PAES, J. M.; AMORIM, T. M. S.; ARAËJO, T. L. Leishmaniose visceral canina: revisão. **Pubvet**, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 1-20, out. 2022. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.31533/pubvet.v16n10a1245.1-20>. Acesso em: 27 jan. 2024.

GARCIA, L.P. Epidemiologia das doenças negligenciadas no Brasil e gastos federais com medicamentos. Brasília: **Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea)**, 2011. 62 p. Disponível em: <https://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/1577>. Acesso em: 27 jan. 2024.

GARDINASSI, L. G.; DOTZ, V.; EDERVEEN, A. H.; ALMEIDA, R. P.; COSTA, C. H. N.; COSTA, D. L.; JESUS, A. R.; MAYBORODA, O. A.; GARCIA, G. R.; WUHRER, M. Clinical Severity of Visceral Leishmaniasis Is Associated with Changes in Immunoglobulin G Fc N-Glycosylation. **Mbio**, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 1-12, 31 dez. 2014. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.01844-14>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25467439/>. Acesso em: 18 mar. 2024

HANDLER, M. Z.; PATEL, P. A.; KAPILA, R.; AL-QUBATI, Y.; SCHWARTZ, R. A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 73, n. 6, p. 911-926, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.014>. Acesso em: 27 jan. 2024.

KAMHAWI, S. Phlebotomine sand flies and Leishmania parasites: friends or foes?. **Trends In Parasitology**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 439-445, set. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2006.06.012>. Acesso em: 27 jan. 2024.

LIMA, C. M. F.; MAGALHÃES, A. S.; COSTA, R.; BARRETO, C. C.; MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, E. M.; LESSA, M. M.; CARVALHO, L. P. High Anti-Leishmania IgG Antibody Levels Are Associated With Severity of Mucosal Leishmaniasis. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-6, 9 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.652956>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898330/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

MAGALHÃES, A.; CARVALHO, L. P.; COSTA, R.; PITA, M. S.; CARDOSO, T. M.; MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, E. M.; ARRUDA, S.; CARVALHO, A. M. Anti-Leishmania IgG is a marker of disseminated leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 106, p. 83-90, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221001028>. Acesso em: 17 mar. 2024.

PELISSARI, D. M.; CECHINEL, M. P.; SOUSA-GOMES, M. L.; LIMA JÚNIOR, F. E.

F.Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 107-110, mar. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742011000100012>. Acesso em: 27 jan. 2024.

PEREIRA, L. O. R.; BRANDÃO, A. An analysis of trypanosomatids kDNA minicircle by absolute dinucleotide frequency. **Parasitology International**, [S.L.], v. 62, n. 4, p. 397-403, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2013.04.005>. Acesso em: 27 jan. 2024.

SAÚDE, Organização Pan-Americana da. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição. **Organização Pan-Americana da Saúde**, [S.L.], p. 1-155, 2022. Pan American Health Organization. <http://dx.doi.org/10.37774/9789275725030>. Acesso em: 16 jan. 2024.

SILVA, E. D.; OLIVEIRA, B. C.; OLIVEIRA, A. P.; SANTOS, W. J.T.; DINIZ, G. T.; MELO NETO, O. P. de; COSTA, C. H. N.; SILVA, M. R. B.; ANDRADE, L. D.; MEDEIROS, Z. M. Performance evaluation of anti-fixed *Leishmania infantum* promastigotes immunoglobulin G (IgG) detected by flow cytometry as a diagnostic tool for visceral Leishmaniasis. **Journal Of Immunological Methods**, [S.L.], v. 469, p. 18-25, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2019.02.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022175918302448#preview-section-cited-by>. Acesso em: 16 mar. 2024.

VASIEVICH, M. P.; VILLARREAL, J. D. M.; TOMECKI, K. J. Got the Travel Bug? A Review of Common Infections, Infestations, Bites, and Stings Among Returning Travelers. **American Journal Of Clinical Dermatology**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 451-462, 25 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-016-0203-7>. Acesso em: 27 jan. 2024.