



TH1 E TH2 NA LEISHMANIOSE: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E POTENCIAL VACINAL DA PROTEÍNA LEIF

VITOR MATOS DE OLIVEIRA SILVA; ANA BEATRIZ DANTAS SANTOS

RESUMO

A leishmaniose é uma doença infecciosa negligenciada de grande impacto na saúde pública mundial, causada por protozoários do gênero *Leishmania spp.* A gravidade da infecção e sua progressão clínica estão diretamente relacionadas ao perfil da resposta imune do hospedeiro. A clássica polarização de células T CD4⁺ em perfis Th1 e Th2 continua sendo fundamental na compreensão da patogênese da doença. Respostas do tipo Th1, mediadas por citocinas como IFN- γ e IL-12, promovem a ativação de macrófagos e controle do parasita. Em contrapartida, respostas Th2, associadas a IL-4, IL-5 e IL-10, favorecem a replicação parasitária e a progressão da doença. Estudos recentes destacam ainda o papel das células T regulatórias (Tregs) e da resposta Th17 no equilíbrio da inflamação e na determinação do desfecho da infecção. Além disso, a reprogramação metabólica das células T tem se mostrado um fator determinante na definição desses perfis funcionais. Células Th1 e Th17 utilizam predominantemente vias glicolíticas rápidas para manter sua função inflamatória, enquanto Tregs e Th2 priorizam rotas oxidativas e a beta-oxidação lipídica, promovendo perfis reguladores. A compreensão desses mecanismos tem impulsionado o desenvolvimento de vacinas e terapias imunomoduladoras, como a utilização da proteína LeIF, que se mostrou capaz de induzir respostas Th1 robustas, promovendo a produção de IFN- γ e reduzindo citocinas associadas à suscetibilidade. Assim, este trabalho tem como objetivo revisar, à luz da literatura atual, os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta contra *Leishmania*, destacando o papel das citocinas, da plasticidade das células T e do metabolismo celular como alvos promissores para intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: Imunologia; Imunometabolismo; Protozário

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa de distribuição global, com alta prevalência em regiões tropicais e subtropicais, sendo considerada um grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (Yasmin *et al.*, 2022). Essa doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania sp.*, transmitidos por flebotomíneos, e apresenta diferentes manifestações clínicas, que podem ser cutânea, mucocutânea ou visceral, dependendo da espécie do parasita e da resposta imune do hospedeiro (Morales-Yuste; Martín-Sánchez; Corpas-Lopez, 2022).

A gravidade da infecção não depende apenas do parasita, mas, sobretudo, da interação entre o patógeno e o sistema imunológico do hospedeiro. A clássica dicotomia Th1/Th2 ainda é um dos modelos mais aceitos para explicar a resposta imune na leishmaniose. Nesse modelo, respostas do tipo Th1, caracterizadas pela produção de citocinas como IFN- γ e IL-12, estão associadas à ativação de macrófagos e ao controle da infecção (Volpedo *et al.*, 2021). Por outro lado, a ativação do perfil Th2, com predominância de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-10, favorece a replicação do parasita e a progressão da doença (Novais; Amorim; Scott, 2021).

Pesquisas mais recentes ampliaram esse entendimento, destacando também o papel de

outros perfis celulares, como Tregs e Th17, além da influência de processos de imunometabolismo sobre a polarização da resposta imune (Margaroni et al., 2022). Essa relação entre metabolismo celular e função imunológica tem se mostrado crucial na determinação do desfecho da infecção, uma vez que diferentes perfis metabólicos favorecem respostas inflamatórias ou regulatórias (Koutsoni et al., 2019).

Nesse cenário, surgem estratégias imunoterapêuticas e vacinais que buscam modular a resposta imune de forma a favorecer o perfil Th1, que é protetivo. Entre os candidatos, destaca-se a proteína LeIF, derivada de *Leishmania infantum*, que apresenta potente capacidade imunomoduladora, estimulando fortemente a produção de IFN- γ e IL-12 (Ayala *et al.*, 2024). Assim, este trabalho tem como objetivo revisar, à luz da literatura atual, os principais mecanismos imunológicos envolvidos na resposta contra *Leishmania*, destacando o papel da polarização Th1/Th2, das vias metabólicas e do potencial imunoterapêutico da proteína LeIF.

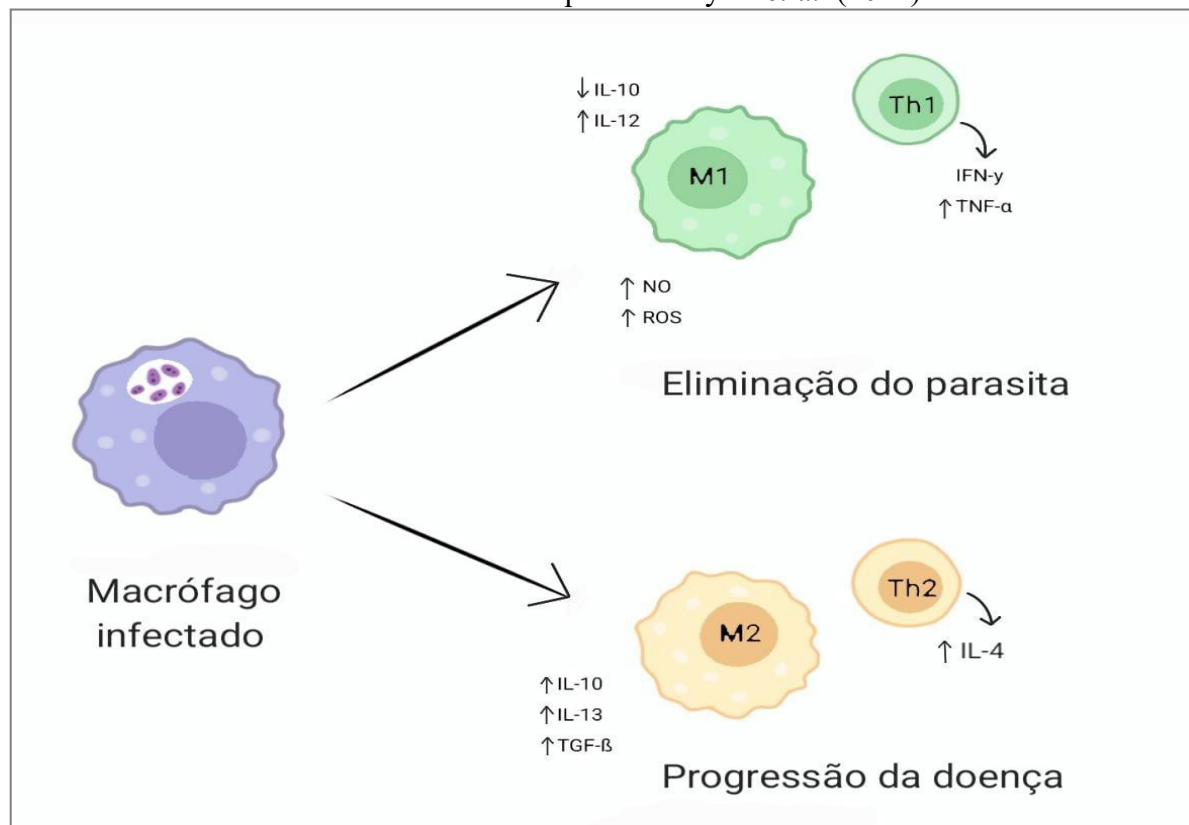
2 MATERIAL E MÉTODOS

O referente estudo trata-se de revisão narrativa da literatura, realizado nas bases de dados PubMed, MDPI e ScienceDirect, utilizando os descritores: “Leishmaniasis”, “Th1/Th2 response”, “T cell metabolism”, “cytokines” e “LeIF protein”. Foram selecionados artigos publicados entre 2020 e 2024, incluindo estudos experimentais, clínicos e revisões. Critérios de inclusão envolveram artigos em inglês e português, que abordassem mecanismos imunológicos, imunometabolismo e desenvolvimento de vacinas na leishmaniose. A análise dos dados foi realizada por meio da leitura crítica e síntese dos achados relevantes para a construção do presente trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura atual reforça que o equilíbrio entre respostas Th1 e Th2 é determinante no controle ou progressão da leishmaniose. A ativação do perfil Th1, mediada por IL-12 e IFN- γ , promove a ativação clássica dos macrófagos (fenótipo M1), que passam a produzir espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO), fundamentais para a destruição do parasita (Volpedo *et al.*, 2021). Por outro lado, o perfil Th2, associado às citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, induz macrófagos para o fenótipo alternativo M2, menos efetivos na eliminação do parasita e que, muitas vezes, favorecem sua sobrevivência e replicação (Novais; Amorim; Scott, 2021). Além disso, a IL-10 exerce um papel imunossupressor robusto, suprimindo a atividade microbida dos macrófagos e limitando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como mostrado na figura 1.

Figura 1: Resposta imunológica Th1/Th2 à infecção por *Leishmania sp.* Macrófagos infectados por *Leishmania* pode induzir dois perfis distintos de ativação: M1 (verde), associado à resposta Th1, e M2 (amarelo), associado à resposta Th2. Esses perfis se diferenciam pelo conjunto de citocinas produzidas, levando, respectivamente, à eliminação do parasita ou à sua persistência. IL: interleucina; IFN- γ : interferon-gama; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; NO: óxido nítrico; ROS: espécies reativas de oxigênio; TGF- β : fator de crescimento transformador beta. Fonte: Adaptado de Ayala *et al.* (2024).



Além da polarização clássica Th1/Th2, células T regulatórias (Tregs) desempenham papel essencial na modulação da resposta imune. Por meio da liberação de IL-10 e TGF- β , essas células limitam respostas inflamatórias exacerbadas, mas também podem permitir a permanência do parasita nos tecidos (Yasmin *et al.*, 2022). A resposta Th17, mediada por IL-17, possui papel duplo na infecção: pode contribuir para o controle inicial por meio do recrutamento de neutrófilos, mas seu excesso está associado a danos teciduais severos (Margaroni *et al.*, 2022).

Estudos recentes mostram que o metabolismo das células T é um determinante crítico de sua função. Células Th1 e Th17 se apoiam principalmente na glicólise aeróbica para sustentar atividades inflamatórias intensas. Em contraste, perfis reguladores como Tregs e Th2 fazem uso preferencial da fosforilação oxidativa e da beta-oxidação lipídica (Margaroni *et al.*, 2022; Koutsoni *et al.*, 2019). Esses dados reforçam o potencial do imunometabolismo como alvo terapêutico.

A proteína LeIF (Eukaryotic Initiation Factor) tem se mostrado um candidato vacinal promissor, capaz de estimular respostas Th1 robustas e suprimir perfis Th2 e Treg. Modelos experimentais demonstram que LeIF induz produção significativa de IFN- γ e IL-12, além de reduzir a expressão de IL-4 e IL-10, favorecendo um ambiente imunológico mais eficiente para o controle da infecção (Koutsoni *et al.*, 2019; Ayala *et al.*, 2024). Essa estratégia é especialmente relevante frente às limitações das terapias convencionais e à ausência de vacinas humanas licenciadas contra a leishmaniose. Entretanto, apesar desses resultados serem

promissores, ainda é necessário avançar em estudos clínicos para consolidar seu uso em programas de vacinação humana contra a leishmaniose.

4 CONCLUSÃO

A resposta imune na leishmaniose é complexa e envolve um delicado equilíbrio entre diferentes perfis de células T, citocinas e vias metabólicas. A predominância de respostas Th1 e uma adequada reprogramação metabólica das células T estão diretamente associadas ao controle eficaz da infecção.

Por outro lado, o predomínio de respostas Th2, Treg e de perfis metabólicos anti-inflamatórios favorecem a cronicidade e a disseminação da doença. A incorporação de conhecimentos sobre imunometabolismo na leishmaniose abre novas perspectivas para o desenvolvimento de vacinas e terapias imunomoduladoras, nas quais antígenos como a LeIF se destacam como estratégias promissoras. Estudos futuros devem focar na tradução desses achados para modelos clínicos, além de explorar intervenções terapêuticas que modulam tanto o sistema imunológico quanto o metabolismo celular.

REFERÊNCIAS

AYALA, A.; LLANES, A.; LLEONART, R.; RESTREPO, C. M. Advances in Leishmania vaccines: Current development and future prospects. *Pathogens*, v. 13, n. 9, p. 812, 2024.

KOUTSONI, O. S.; BARHOUMI, M.; GUIZANI, I.; DOTSIKA, E. New insights on the adjuvant properties of the Leishmania infantum eukaryotic initiation factor. *Journal of immunology research*, v. 2019, p. 9124326, 2019.

MARGARONI, M.; AGALLOU, M.; VASILAKAKI, A.; KARAGKOUNI, D.; SKOUFOS, G.; HATZIGEORGIOU, A. G.; KARAGOUNI, E. Transcriptional profiling of Leishmania infantum infected dendritic cells: Insights into the role of immunometabolism in host-parasite interaction. *Microorganisms*, v. 10, n. 7, p. 1271, 2022.

(Morales-Yuste, Martín-Sánchez e Corpas-Lopez, 2022) MORALES-YUSTE, M.; MARTÍN-SÁNCHEZ, J.; CORPAS-LOPEZ, V. Canine leishmaniasis: Update on epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary sciences*, v. 9, n. 8, p. 387, 2022.

NOVAIS, F. O.; AMORIM, C. F.; SCOTT, P. Host-directed therapies for cutaneous leishmaniasis. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 660183, 2021.

VOLPEDO, G.; PACHECO-FERNANDEZ, T.; HOLCOMB, E. A.; CIPRIANO, N.; COX, B.; SATOSKAR, A. R. Mechanisms of immunopathogenesis in cutaneous leishmaniasis and Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL). *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 11, p. 685296, 2021.

YASMIN, H.; ADHIKARY, A.; AL-AHDAL, M. N.; ROY, S.; KISHORE, U. Host-pathogen interaction in leishmaniasis: Immune response and vaccination strategies. *Immuno*, v. 2, n. 1, p. 218–254, 2022.