

Tratamento para doença dermatológica relacionada ao sistema imunológico piora os sintomas em pessoas obesas. Pesquisadores descobriram como reverter o efeito, "emagrecendo" as moléculas de camundongos acima do peso

Disfunção corrigida

Pesquisadores norte-americanos descobriram um importante mecanismo associado à forma como a obesidade afeta o sistema imunológico, o que poderá ajudar a tratar pessoas acima do peso, que sofrem de doenças como asma e alergias. O excesso de gordura corporal está associado a diversas enfermidades e também atrapalha o funcionamento das defesas do organismo, impactando negativamente a resposta a diversos tipos de medicamentos. O estudo foi publicado ontem, na revista *Nature*.

Mais de 1 bilhão de pessoas estão obesas em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Esta condição, caracterizada por um índice de massa corporal acima de 30kg/m², afeta 19,8% da população brasileira, uma tendência em crescimento. Alex Marson, diretor do Instituto Gladstone da Califórnia, campus de San Francisco (UCSF), e autor sênior do estudo, conta que já se sabe que o excesso de peso — um estado inflamatório crônico — altera o sistema imunológico de inúmeras maneiras.

Alex Marson, cientista



Temos que pensar em como as doenças que envolvem o sistema imunológico podem diferir entre os indivíduos",

Alex Marson,
pesquisador sênior

Na obesidade, o curso de doenças como infecções, alergia e câncer costuma ser diferente, assim como a resposta a alguns tratamentos. "Estamos vivendo em uma era em que a taxa de obesidade está aumentando em todo o mundo", diz Marson. "Mudanças na dieta e na composição corporal podem afetar o sistema imunológico, por isso temos que pensar em como as doenças que envolvem o sistema imunológico podem diferir entre os indivíduos", afirma.

Dermatite

No estudo, a equipe constatou que, quando camundongos com dermatite atópica — um tipo comum de inflamação alérgica da pele — são tratados com medicamentos que visam o sistema imunológico, a pele espessa e com coceira desses animais é curada rapidamente. Mas os cientistas descobriram também que a mesma terapia em cobaias obesas piora os sintomas. Isso ocorre porque a obesidade altera os fundamentos moleculares da inflamação alérgica, tanto em animais quanto em humanos.

Pxhere/Divulgação



Mais de 1 bilhão de pessoas têm IMC acima de 30kg/m², condição que afeta quase 20% da população brasileira

"Nossas descobertas demonstram como as diferenças em nossos estados metabólicos individuais podem ter um grande impacto na inflamação e como os medicamentos disponíveis podem melhorar os prognósticos de saúde", diz Ronald Evans, um dos autores do estudo e diretor do Laboratório de Expressão Genética do Instituto Salk, na Califórnia.

Durante os estudos de pós-graduação em Salk e em pesquisas subsequentes no laboratório de Alex Marson, o patologista e agora professor da

UCSF Sagar Bapat, queria saber, em nível molecular, como a obesidade afetava a dermatite atópica. Ele descobriu que, quando os camundongos se tornavam obesos por comerem uma dieta rica em gordura antes da indução da doença, eles desenvolviam sintomas mais graves do que os animais magros. Para entender o porquê, Bapat e os colegas analisaram as células e moléculas do sistema imunológico que estavam ativas em cada grupo de cobaias.

"O que esperávamos ver nos

camundongos obesos era apenas um grau maior do mesmo tipo de inflamação", diz Bapat. "Em vez disso, vimos um tipo completamente diferente de inflamação." Ele explica que as células T auxiliares do corpo, que ajudam a proteger contra infecções, mas também se tornam hiperativas em doenças autoimunes ou alergias, podem ser agrupadas em três classes: TH1, TH2 e TH17. Os cientistas consideraram a dermatite atópica uma doença TH2; isso significa que as células TH2 são as que causam a

inflamação da pele.

Em camundongos magros com dermatite atópica, Bapat e os colegas realmente descobriram que as células TH2 estavam ativas. Nos animais obesos com a mesma condição, no entanto, essas mesmas estruturas foram ativas. Em nível molecular, isso significava que a dermatite atópica era completamente diferente nos roedores com obesidade, levantando a questão se as drogas que funcionam nos magros também seriam eficazes naqueles com excesso de peso.

"Aplicação rápida e segura" em humanos

Nos últimos anos, os cientistas desenvolveram medicamentos destinados ao tratamento da dermatite atópica, amortecendo a resposta das células TH2. Quando o patologista Sagar Bapat tratou camundongos obesos com uma dessas drogas, a estratégia não só não aliviou os sintomas, como, na verdade, piorou significativamente a doença. "O tratamento tornou-se um antitratamento robusto", diz Bapat. "Isso sugere que você pode ter gêmeos idênticos no hospital com a mesma doença, mas se um é obeso e o outro é magro, talvez o mesmo medicamento não funcione em ambos."

Os pesquisadores suspeitaram que a disfunção em uma proteína chamada PPAR-gama pode estar mediando a ligação entre obesidade e inflamação. Em 1995, Ronald Evans e sua equipe

descobriram que o PPAR-gama era um regulador mestre das células de gordura, e alvo de um medicamento aprovado para diabetes.

Inflamação

Quando os cientistas trataram camundongos obesos com dermatite atópica com uma dessas drogas ativadoras de PPAR-gama, chamada rosiglitazona, a pele dos animais melhorou, e o perfil molecular da doença mudou. Além disso, os medicamentos destinados à inflamação do tipo TH2 foram, então, quase como nos roedores magros, capazes de melhorar a dermatite atópica nos com obesidade. "Essencialmente, nós 'desengordamos' imunologicamente camundongos obesos sem alterar seu peso corporal", diz Bapat. A equipe também analisou

dados de pacientes humanos com doenças alérgicas, incluindo 59 pessoas com dermatite atópica, bem como centenas de indivíduos com asma (outra condição que também envolve uma reação do sistema imunológico) inscritos em um grande estudo longitudinal existente. Eles descobriram que aqueles com obesidade eram mais propensos a apresentar diminuição dos sinais da inflamação de TH2 esperada.

Embora sejam necessários mais estudos em humanos, os dados sugerem que, tanto em pessoas quanto em camundongos, a obesidade causa uma mudança na inflamação que tem consequências para a patologia da doença alérgica e para a eficácia das terapias imunológicas que visam a inflamação associada ao TH2. "O que gostaríamos de saber mais agora é

exatamente como acontece a troca de células T", diz Ye Zeng, professor de imunologia em Salk. "Há mais detalhes aqui para descobrir que podem ter relevância para uma série de doenças relacionadas à alergia e à asma."

No entanto, o novo estudo aponta para a utilidade de combinar a terapia que tem como alvo a inflamação TH2 com uma droga PPAR-gama, como, a rosiglitazona para tratar pacientes obesos com dermatite atópica. "Este é um caso em que nossa descoberta científica pode ter uma aplicação muito segura e rápida à terapia em humanos", diz Evans. "Nossas descobertas pré-clínicas sugerem que esses medicamentos já aprovados pela FDA (órgão regulatório norte-americano) podem ter um benefício exclusivo de cotratamento em certos pacientes."

Michael Short



Cientista manipula droga adaptada aos roedores da pesquisa

COVID-19

Vacina protege crianças pequenas

Um estudo realizado nos EUA e publicado no *The New England Journal of Medicine* mostra que a vacinação de crianças de 5 a 11 anos reduziu as hospitalizações por covid-19 em mais de dois terços, durante o surto norte-americano da variante ômicron, além de protegê-las contra doenças graves. O imunizante ao qual a pesquisa se refere é o da Pfizer/BioNTech.

"A razão para uma criança receber a vacina é prevenir complicações graves da infecção por Sars-CoV-2, incluindo a hospitalização", diz Adrienne Randolph,

dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e coautora do estudo. "Esta evidência mostra que a vacinação reduz substancialmente esse risco em crianças de 5 a 11 anos."

O estudo aproveitou dados da rede nacional Overcoming covid-19 Network, que Randolph lançou em 2020. Incluiu 1.185 crianças com a doença, em 31 hospitais pediátricos nos EUA: 918 adolescentes de 12 a 18 anos e 267 meninos e meninas de 5 a 11. A equipe também recrutou pacientes de idade semelhante que foram

hospitalizados por outros motivos e serviram como controles.

Doença grave

Das crianças de 5 a 11 anos hospitalizadas com covid-19, 92% não foram vacinadas. Destas, 16% estavam gravemente doentes, precisando de medidas de suporte à vida, como intubação. Destas, 90% não haviam recebido imunização. Com base nas observações, os pesquisadores calculam que duas doses da vacina Pfizer-BioNTech foram 68%

eficazes na prevenção da internação durante o surto da variante ômicron. Como essa faixa etária só recentemente se tornou elegível para a vacina, os números não foram suficientes para avaliar a doença crítica separadamente.

Entre os adolescentes de 12 a 18 anos, a vacinação foi 92% eficaz contra a hospitalização com a variante delta, caindo para 40% com a ômicron. Em termos de prevenção de doenças críticas, a imunização foi 96% efetiva no período da primeira e 79% na segunda.

Marcelo Ferreira/CB/D.A Press



Imunizante reduziu as hospitalizações em 68% , diz pesquisa