

Dois norte-americanos e um japonês são reconhecidos com o Nobel de Fisiologia ou Medicina pelas descobertas do mecanismo que impede o organismo de se autoatacar, uma característica de doenças autoimunes, como lúpus e asma

» PALOMA OLIVETO

Guardião do organismo, o sistema imunológico pode, contudo, se tornar um poderoso inimigo quando fora da ordem. Ao não reconhecer os próprios tecidos e se mobilizarem para atacá-los, algumas células acabam liberando substâncias que provocam as chamadas doenças autoimunes, como esclerose múltipla, lúpus, asma e diabetes tipo 1. A descoberta do mecanismo que permite regular os “soldados” imunitários e impedir o autoataque, os norte-americanos Mary E. Brunkow e Fred Ramsdell e o japonês Shimon Sakaguchi foram laureados, ontem, com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2025.

O júri entendeu que a imunologista Brunkow, o biólogo Ramsdell e o médico Sakaguchi não só aprofundaram a compreensão teórica da imunologia, mas cada um em seu laboratório abriu caminhos para aplicações clínicas que podem beneficiar milhões de pessoas no mundo. “A esperança é poder tratar ou curar doenças autoimunes, fornecer tratamentos mais eficazes contra o câncer e prevenir complicações graves após transplantes de células-tronco”, disse o comitê, em nota.

Professora titular da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e membro da Academia Brasileira de Ciências, Ana Maria Caetano de Faria explica que o trio foi laureado por descobrir o principal mecanismo da tolerância imunológica central e periférica. “Tolerância é o nome que se dá aos mecanismos que garantem o controle da reatividade imunológica contra os componentes do organismo e aqueles externos, que são inofensivos e não causam dano ou infecção, as proteínas da dieta e as bactérias da microbiota”, esclarece.

Os pesquisadores, diz a professora da UFMG, mostraram que o principal mecanismo capaz de controlar a reatividade aos componentes internos e também controlar as respostas contra agentes externos inofensivos é a ação dos chamados linfócitos T reguladores CD4+CD25+Foxp3+. “Essas células são fundamentais na operação do sistema imune e defeitos na sua produção estão relacionados ao desenvolvimento de doenças autoimunes”, explica. “Além disso, deficiências na função dessas células nas mucosas podem estar envolvidas em doenças inflamatórias crônicas do intestino, como a de Crohn, ou nas alergias.”

Audacioso

Os estudos que culminaram com as descobertas dos laureados começaram há três décadas. Em 1995, em um cenário científico dominado pela crença de que a tolerância imunológica dependia exclusivamente da eliminação de células potencialmente nocivas no timo — processo conhecido como tolerância central —, Shimon Sakaguchi fez uma descoberta considerada audaciosa. Ele demonstrou que, além desse mecanismo central, há também regulação importante fora do órgão na periferia do sistema imunitário.

Com isso, o médico japonês identificou uma nova classe de células com capacidade de controlar a resposta imunológica e prevenir doenças autoimunes. Ontem, ao comentar a premiação, Sakaguchi afirmou que o reconhecimento foi inesperado. “Foi uma surpresa agradável, e estou muito satisfeito que nossa contribuição tenha sido reconhecida”, disse. Ele também destacou a importância do prêmio para impulsionar novas aplicações práticas de sua pesquisa.

Em seus respectivos laboratórios, nos Estados Unidos, Mary E. Brunkow e Fred Ramsdell estudaram uma linhagem de camundongos conhecida como “scurfy”, especialmente suscetível a doenças autoimunes. Eles descobriram que esses animais tinham uma mutação no gene Foxp3. Pesquisas posteriores mostraram que variantes no equivalente humano da proteína estavam associadas a uma doença autoimune chamada Ipex (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked).

Associação

Dois anos depois, Sakaguchi conseguiu conectar suas investigações iniciais ao trabalho de Brunkow e Ramsdell, demonstrando que o Foxp3 regula o desenvolvimento das células T reguladoras que ele havia identificado. Assim, ficou evidente a associação de duas descobertas aparentemente distintas

Entrevistada pelo site da Assembleia Nobel no Instituto Karolinska, na Suécia, Mary E. Brunkow destacou o caráter coletivo da ciência. “Com certeza, são necessárias várias mentes diferentes trabalhando juntas nisso.” Fred Ramsdell, que se apaixonou pela imunologia ainda na graduação, afirmou que a pesquisa sobre o Foxp3 marcou o “início de um novo capítulo no entendimento de como o sistema imunológico se regula”.

Os reguladores da imunidade

Fotos: AFP



Marie Wahren-Herlenius, professora de reumatologia no Instituto Karolinska, na Suécia, mostra a jornalistas como a pesquisa dos laureados se aplica à prática clínica

Os premiados



MARY E. BRUNKOW
Nasceu em 1961, obteve seu doutorado em Princeton e hoje atua no Institute for Systems Biology, em Seattle (EUA).



FRED RAMSDELL
Nasceu em 1960, obteve seu Ph.D. em 1987, pela Universidade da Califórnia, Los Angeles, e atualmente trabalha na Sonoma Biotherapeutics, em San Francisco (EUA).



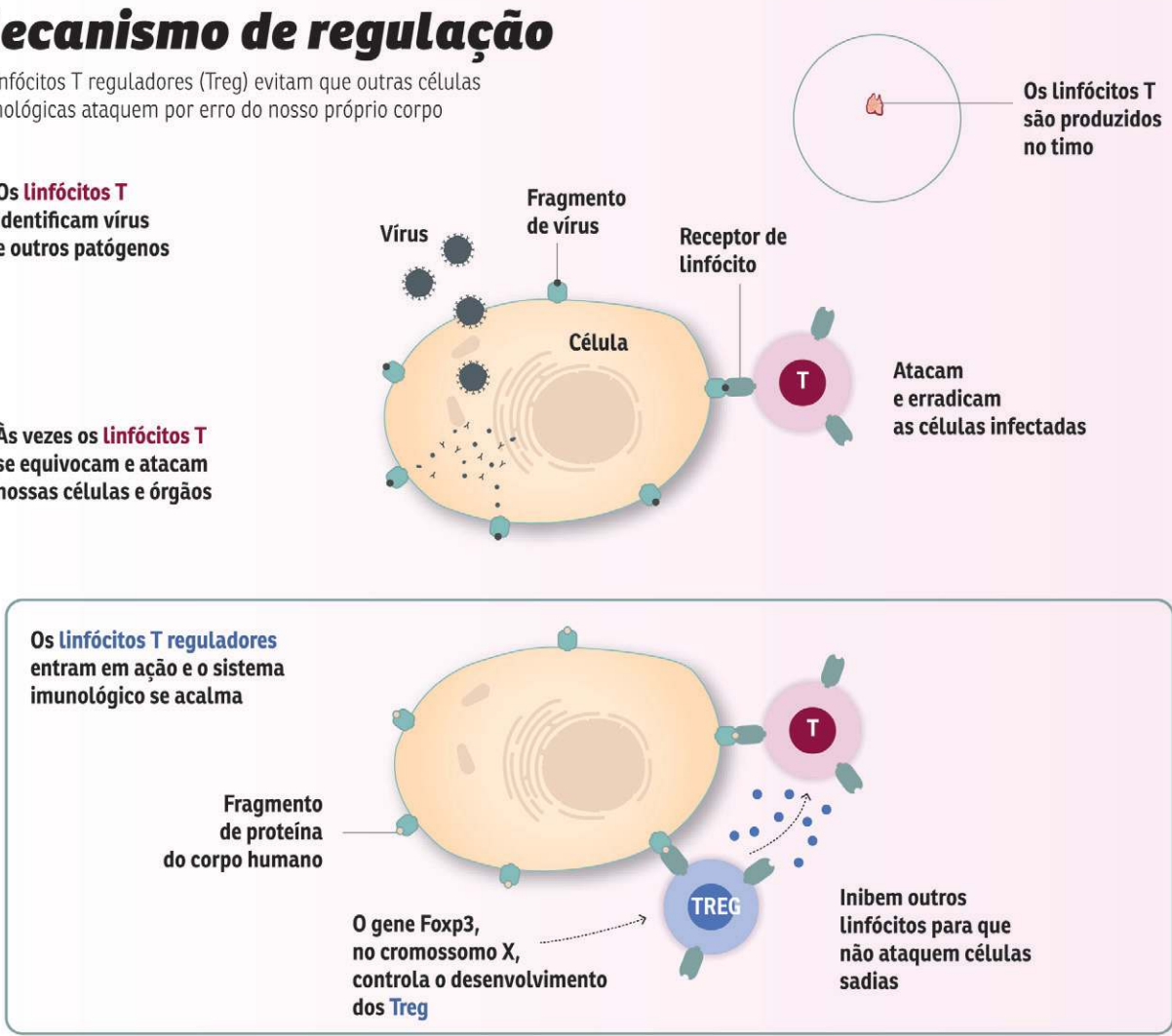
SHIMON SAKAGUCHI
Nasceu em 1951, formou-se em medicina em 1976 e obteve seu doutorado em 1983 pela Universidade de Quioto (Japão). É professor no Instituto de Imunologia da Universidade de Osaka

Mecanismo de regulação

Os linfócitos T reguladores (Treg) evitam que outras células imunológicas ataquem por erro do nosso próprio corpo

Os linfócitos T identificam vírus e outros patógenos

Às vezes os linfócitos T se equivocam e atacam nossas células e órgãos



Fonte: NobelPrize.org

Segundo Ana Maria Caetano de Faria, da Academia Brasileira de Ciências, as contribuições dos laureados também se aplicam à pesquisa do câncer. “O próprio Simon Sakaguchi já mostrou que estas células T reguladoras estão presentes em outros contextos patológicos como, por exemplo, nos tumores. No

ambiente tumoral, a inibição dessas células é um dos mecanismos de ação dos anticorpos anti-CTLA-4, por exemplo, como terapia anticancerígena.”

Nos transplantes de órgãos, o estudo das células T reguladoras pode evitar reações inflamatórias ou de rejeição. “Alguns grupos de pesquisa no Brasil,

como o de Verônica Coelho do Incor-USP, trabalham exatamente tentando isolar e melhorar a ação de células T reguladoras em pacientes transplantados na tentativa de evitar a reação inflamatória de rejeição de transplantes de rim, por exemplo”, destaca a professora da UFMG.

Três perguntas

BRUNO SOLANO, MÉDICO E PESQUISADOR DO IDOR CIÊNCIA PIONEIRA E DA FIOCRUZ/BA

O que são células T regulatórias?

São um tipo de célula de defesa que atua como “freio” do sistema imunológico. Enquanto outras células combatem vírus e bactérias, as T regulatórias controlam a intensidade da resposta e impedem que o corpo ataque a si, funcionando como uma espécie de guardião do equilíbrio imunológico. A tolerância imunológica periférica, que rendeu o Nobel aos laureados, é o mecanismo que impede o sistema imunológico de atacar os próprios tecidos do corpo, mesmo depois que as células de defesa já estão maduras e circulando. Os cientistas premiados descobriram como esse controle funciona, mostrando o papel das células T.

Como essas descobertas podem afetar o tratamento de doenças autoimunes e do câncer?

As descobertas abriram caminho para novas terapias que regulam o sistema imune com mais precisão, em vez de simplesmente bloqueá-lo. Ensaios clínicos já testam formas de estimular ou transferir as células T regulatórias (Tregs) para controlar a inflamação. No câncer, o papel das Tregs é o oposto: elas podem proteger o tumor, impedindo que o sistema imune o ataque. O próprio tumor sinaliza e recruta essas células para funcionarem como um “escudo imunológico”, impedindo que o organismo possa montar uma resposta imune capaz de eliminar o tumor. Entender como essas células funcionam ajuda a desenvolver imunoterapias mais eficazes, que consigam neutralizar as Tregs dentro do tumor e fortalecer a resposta antitumoral.

Essas descobertas já foram aplicadas em ensaios clínicos?

Sim, há ensaios clínicos de fase inicial em transplantes e doenças autoimunes, com resultados encorajadores em termos de segurança e redução de rejeição. Ainda não há um tratamento aprovado ou disponível na rotina, mas o caminho clínico está sendo construído. O maior desafio é modular o sistema imune sem causar desequilíbrios. No caso das doenças autoimunes e transplantes, suprimir demais pode aumentar o risco de infecções ou tumores, e suprimir menos não é eficaz. (PO)