

# *Vacina com Proteína Recombinante para Prevenir o GAS (Streptococo beta -Hemolítico do Grupo A) e, por Conseqüência, Tonsilite, Febre Reumática e Glomerulonefrite*

*Jorge Kalil e Luiza Guilherme*

Existem dificuldades para se desenvolver algumas vacinas com o intuito de prevenir infecções por agentes infecciosos polimórficos, ou seja, que tenham muitos tipos de cepas, devido à capacidade de evasão ao combate pelo sistema imunológico. Além disso, se for um microorganismo como o *Streptococcus pyogenes* do Grupo A (GAS) ou estreptococo beta-hemolítico, que tem as proteínas principais com estruturas muito semelhantes às do organismo humano, a resposta imune a estes componentes pode desencadear uma doença auto-imune. Cabe, portanto, ao cientista descobrir dentre os antígenos bacterianos, quais têm capacidade protetora, e o que é deletério para o próprio indivíduo.

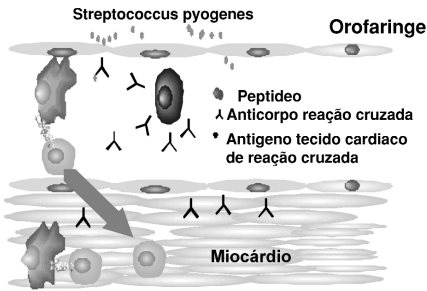
A infecção por *Streptococcus pyogenes* e a doença cardíaca reumática são ainda muito prevalentes em países em desenvolvimento, apesar da diminuição que houve nos países desenvolvidos. O Brasil ocupa a 12ª posição na prevalência da doença cardíaca reumática quando comparado com vários países<sup>1</sup>. A doença cardíaca reumática tem um custo social e econômico muito grande. No Brasil, 90% das cirurgias valvulares em crianças, ainda são devidas a seqüelas da doença cardíaca reumática. Este dado representa 30 % das cirurgias cardíacas (dados do Ministério da Saúde).

Em relação à doença aguda, a incidência da febre reumática, segundo dados do SUS, varia de ano a ano e tem diminuído nos últimos anos, de vinte mil para cinco mil casos/ano.

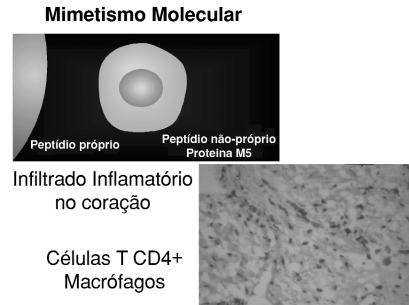
Quando se tem uma resposta contra um agente infeccioso, as respostas celulares são muito importantes, principalmente quando se trata de agente infeccioso intracelular. Dentre as respostas imunes mediadas por células, a citotóxica, que é uma resposta típica antiviral, envolve células T auxiliaadoras dos tipos Th1 e Th2 que através de citocinas específicas ativam células T efetoras dos tipos CD4, CD8 (Th1) e linfócitos B (Th2) que produzem anticorpos. Na resposta Th1, a célula apresentadora de antígeno (macrófago, monócito) vai apresentar um antígeno para o sistema imune, especificamente para as células T, que reconhecem o antígeno apresentado.

Quando se tem uma infecção na garganta pelo *S. pyogenes* desencadeia-se uma resposta imune que vai envolver tanto a produção de anticorpos como a geração de efetores celulares da resposta Th1 (**Figura 1**). O linfócito B vai reconhecer

diretamente fragmentos dos estreptococos. Para que o linfócito B tenha uma resposta madura, é necessário o auxílio dos linfócitos T auxiliares ( $CD4^+$ ) que vão reconhecer o antígeno apresentado pelas moléculas do complexo HLA.



(Figura 1)



(Figura 2)

A febre reumática ocorre em crianças suscetíveis com infecção de orofaringe pelo *S. pyogenes*, não tratada, que desenvolvem dentro de 10-15 dias um quadro agudo caracterizado por febre e artralgia. Quatro a seis meses após, em 30-45% destes indivíduos, ocorre miocardite com formação de nódulos contendo células inflamatórias, denominados de nódulos de Aschoff, sinal patognômico da doença<sup>2</sup>. Neste estágio, observa-se a migração de linfócitos T reativos ao estreptococo para o miocárdio, e que posteriormente causam as lesões valvulares<sup>3,4</sup>.

Ao combater a bactéria, o sistema imune reage contra antígenos do próprio organismo. Isto ocorre através de mimetismo molecular, ou seja, o linfócito T, durante sua passagem pelo timo torna-se capaz de reconhecer uma série de peptídeos, entre eles, peptídeos de proteínas do estreptococo beta-hemolítico. Nas pessoas suscetíveis, com infecção pelo *S. pyogenes*, estes linfócitos proliferaram e reagem com peptídeos que são muito parecidos, mas que são do próprio indivíduo. Começam, portanto, a atacar a si mesmo (Figura 2).

De acordo com o mimetismo molecular, clones de linfócitos T infiltram o coração dos pacientes com febre reumática reconhecem fragmentos da proteína M do estreptococo e proteínas cardíacas, na ausência da bactéria.

Sabe-se que existe uma suscetibilidade à doença que está relacionada com alguns alelos HLA-DR em diversas populações. Pessoas que têm a forma grave da doença, reconhecem preferencialmente determinados peptídeos do estreptococo, quando apresentados por moléculas HLA DR7<sup>4</sup>. Além disso, os linfócitos que infiltram o coração e que reconhecem esses peptídeos produzem citocinas do tipo Th1 que amplificam a reação inflamatória cardíaca.

Por procedimentos sofisticados, utilizando o sistema de proteômica, pode-se isolar as proteínas do coração que são reconhecidas por anticorpos e linfócitos T de pacientes com febre reumática. Em nosso laboratório, conseguiu-se identificar a miosina e a vimentina, como as proteínas reconhecidas por linfócitos no coração. A proteína M do estreptococo apresenta epítomos de reação cruzada. A região mais importante está entre os aminoácidos 80 e 100. A proteína M também tem fragmentos que são protetores, ou seja, que dão proteção, sem causar a

doença. Portanto, tanto na resposta por anticorpo, como na resposta celular, consegue-se detectar quais são os fragmentos que dão proteção e quais são os que dão a reação cruzada e, portanto, causam a doença. Com base nestes dados, estamos avaliando a reatividade de soros e linfócitos T de 620 pacientes contra peptídeos sintéticos, que cobrem uma região de 100 resíduos da porção C-terminal da proteína M. Estamos selecionando os epítomos T e B com capacidade de proteção, o que nos permitirá desenvolver uma vacina com a proteína recombinante ou com o DNA. O grande desafio é fazer uma vacina que proteja de uma doença bacteriana e auto-imune, sem causar a própria doença.

### **Referências bibliográficas**

1. Feldman T. Rheumatic heart disease. *Curr Op Cardiol*, 1996; 11:126-130.
2. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PMA, Assis RV, Pedra F, Neumann J, Goldberg A, Patarroyo ME, Pillegi F, Kalil J. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognized both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*, 1995; 92(3):415-420.
3. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, Tanaka AC, Pomerantzeff P, Kiss MH, Silva C, Guzman F, Patarroyo ME, Southwood S, Sette A, Kalil J. T cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immunity*, 2001; 69:5345-535.
4. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic Fever: from sore throat to autoimmune heart lesions. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2004; 134:56-64.