

## ELUCIDAR UM PAINEL DE CITOCINAS COM POTENCIAL USO NO DIAGNÓSTICO DE TODAS FORMAS DE HANSENÍASE

## ELUCIDATE A PANEL OF CYTOKINE WITH POTENTIAL USE IN THE DIAGNOSIS OF ALL FORMS OF LEPROSY

Geraldo Santana Xavier Nunes Neto<sup>1</sup>  
Rodrigo Scaliante de Moura<sup>2</sup>

### RESUMO

Dentre os marcadores já estudados, tem-se o CXCL8, CCL4, MIP-1, IL6 e IL-8, estimulados por ML2044; a enzima quitinolítica quitotriosidase, ativadoras de macrófagos; a IL-1 $\beta$  e a IL-12; CXCL9, CXCL10, CCL2 em associação com IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-17; IFN- $\gamma$  isoladamente; células T de memória com a proteína principal da membrana (MMP) - II, do *Mycobacterium leprae*; IL-2, IL-4, IL-6, bem como moléculas de sinalização de ativação precoce, como IP3, cálcio e proteína-quinase C (PKC), quando estimulados com PMA / A23187 e antígeno *Mycobacterium leprae* (PGL -1). CXCL8 e IL-8, induzido por ML2044, revelou um potencial para diagnóstico da doença paucibacilar (PB), embora seja pouco específico. CXCL-8/IL-8, CCL4/MIP-1 beta e IL-6, todos induzidos por ML2044, melhorou a especificidade do diagnóstico entre pacientes paucibacilar (PB). IL-1 $\beta$  sérica foi significativamente mais alta em pacientes multibacilares (MB), não reacionais e/ou com eritema nodoso hansênico, em comparação com pacientes paucibacilares (PB) e não reacionais, sendo que a IL-12 pode ser um marcador geral de infecção ativa pelo *Mycobacterium leprae*. IL-4 e IL-17 esteve reduzida no grupo de contatos domiciliares, bem como a IL-17 em pacientes multibacilares (MB). IL-2, ao contrário, foi aumentada em pacientes paucibacilares (PB), sendo que aqueles em contatos domiciliares, paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), apresentaram redução nas quimiocinas CXCL8, CXCL9 e CXCL10. O IFN- $\gamma$  é o melhor indicador da resposta imune celular antígeno-específica da hanseníase paucibacilar não tratada (PB). As células T de memória da hanseníase paucibacilar (PB) são iniciadas com a proteína imunomoduladora MMP-II, principal proteína da membrana do *Mycobacterium leprae*, antes da manifestação da doença. Linfócitos de pacientes paucibacilar (PB) proliferaram em resposta a PMA / A23187 e PGL-1, em comparação a multibacilar (MB). IP3, cálcio e proteína quinase C (PKC) elevaram em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), com aumento significativo após a estimulação com PMA / A23187. O PGL-1 aumentou o IP3 em paucibacilares (PB), o mesmo não tendo ocorrido em multibacilares (PB). O PGL-1 parece induzir a resposta de citocinas do tipo TH2 observada em pacientes com hanseníase virchowiana (MB).

Palavras-chave: hanseníase. diagnóstico. citocinas. Marcadores.

### 1. Introdução

Compreender os marcadores do hospedeiro envolvidos na doença é uma maneira de diagnosticá-la, discriminar os pacientes e, com isso, otimizar o tratamento, com vistas não somente a tratar da melhor maneira o doente, senão também reduzir o número de casos de hanseníase. (CHEN *et al*, 2019).

Neste contexto o presente trabalho objetiva elucidar através de revisão da literatura um painel de citocinas com potencial uso no diagnóstico de todas as formas de hanseníase.

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina, Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA. Email: [gegeneto@hotmail.com](mailto:gegeneto@hotmail.com)

<sup>2</sup> Pós-doutorado (PhD), Universidade Federal de Goiás. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA . Email: [rodrigoscailant@gmail.com](mailto:rodrigoscailant@gmail.com)

## 2. Metodologia

Foram utilizados os seguintes descritores: “leprosy”, “diagnosis”, “cytokines”, “paucibacillary”, “multibacillary” e “markers”, pesquisados no Pubmed, Scielo e Lilacs.

A pesquisa retornou 9 artigos, 4 dos quais em duplicidade e 2 deles sem o atendimento integral dos descritores (citocinas não utilizadas como marcadores para o diagnóstico da doença).

## 3. Objetivos (Gerais e Específicos)

Objetivos Gerais:

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o estado da arte da aplicação de citocinas como biomarcadores com potencial aplicação no diagnóstico da hanseníase.

Objetivos Específicos:

- averiguar os marcadores utilizados no diagnóstico da hanseníase paucibacilar (PB)
- avaliar os marcadores utilizados no diagnóstico da hanseníase multibacilar (MB)

## 4. Resultados

Pacientes com hanseníase recém-diagnosticada, paucibacilar (PB) não tratada e multibacilar (MB) limítrofe, bem como contatos domiciliares saudáveis de pacientes MB, foram recrutados no centro-oeste do Brasil. Constatou-se nesse estudo que o IFN- $\gamma$  seria, o melhor indicador da resposta imune celular antígeno-específica da hanseníase paucibacilar não tratada (PB), sendo que estes mesmos antígenos promovem a secreção de IL-4 no sangue de pacientes com hanseníase multibacilar (MB) (SAMPAIO *et al*, 2012).

A quitotriosidade, uma enzima produzida por macrófagos ativados foi avaliada como potencial marcador sérico do diagnóstico de hanseníase. Os resultados apontam para uma potencial capacidade de diferenciar hanseníase em suas ambas formas dos contatos domiciliares. Além disso a atividade da quitotriosidase sérica é potencialmente útil para distinguir a hanseníase MB da PB e para monitorar a resposta à terapia no Eritema Nodoso Hansênico, sendo que a atividade da quitotriosidase se correlaciona com os níveis de neopterin, outro marcador de ativação de macrófagos, mas não com IL-6, IFN-gama, TNF-alfa e IL-10 (IYER *et al*, 2009).

## 5. Conclusão

Os biomarcadores não têm condições específicas para classificar entre os polos paucibacilar e multibacilar, a princípio, contribuindo, porém, com o diagnóstico da doença em si, de maneira geral.

No entanto, conclui-se que 2 biomarcadores, de todos os avaliadores, poderiam ser utilizados no diagnóstico das formas da doença: o IFN-gama e a quitotriosidase, sendo o IFN-gama o melhor indicador para o diagnóstico da paucibacilar, e a quitotriosidase útil na distinção entre ambos os espectros da doença, além de permitir o monitoramento do Eritema Nodoso Hanseníaco.

As demais citocinas seriam úteis apenas no diagnóstico da Hanseníase.

## Referências Bibliográficas

CHEN X., et al. Host immune responses induced by specific Mycobacterium Leprae Antigens in an overnight whole-blood assay correlate with the diagnosis of paucibacillary leprosy patients in China. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 2019.

IYER A., et al. Increased chitotriosidase activity in serum of leprosy patients: association with bacillary leprosy. **Clinical Immunology**. v. 131, n. 3, p. 501-509, 2009.

MAKINO M., et al. Immunostimulatory activity of major membrane protein-II from Mycobacterium leprae. **Cellular Immunology**. v. 233, n. 1, p. 53-60, 2005.

QUEIROZ E. A., et al. CCL2 and IFN-gamma serum levels as biomarkers for subclinical infection in household contacts of leprosy patients. **Microbial Pathogenesis**. v. 150, 2021.

SALLAM M. A., et al. Assessment of serum level of interleukin-1b and interleukin-12 in leprosy: impact of previous Bacillus Calmette Guerin vaccination. **Archives of Dermatological Research**. v. 306, n. 2, p. 189-195, 2014.

SAMPAIO L. H., et al. Evaluation of various cytokines elicited during antigen-specific recall as potential risk indicators for the differential development of leprosy. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. v. 31, n. 7, p. 1443-1451, 2012.

SHARMA N., et al. Alterations in early biochemical events following T cell activation in leprosy patients. **Clinical Immunology and Immunopathology**. v. 88, n. 2., p. 142-149, 1998.

SAMPAIO, L. H. et al. Immunologically reactive M. Leprae antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. **BMC Infectious Diseases**. v. 11, n. 26, 2011.

VAN HOOIJ, A. et al. Application of new host biomarker profiles in quantitative point-of-care tests facilitates leprosy diagnosis in the field. **EBioMedicine**. v. 47, p. 301-308, 2019.