

Dentro dos pulmões, uma nova esperança para a proteção contra os danos da gripe

Oeiras, 1 de Julho de 2021 - Novos dados experimentais identificam uma componente molecular responsável por modular os danos que a gripe pode causar nos pulmões. A molécula, conhecida como DAF, aumenta a gravidade da doença em ratinhos infetados com o vírus influenza A, a causa mais prevalente da gripe sazonal. Compreender este novo mecanismo de virulência do vírus influenza e identificar os fatores intrínsecos que determinam a severidade da doença abre novas possibilidades para encontrar alvos terapêuticos para a resiliência contra as infeções virais.

A gripe sazonal é a causa de morte de cerca de 600 000 pessoas por ano em todo o mundo e tem uma história de pandemias secular. Exemplos incluem a gripe espanhola nos finais dos anos 1910 e a H1N1 em 2009, que juntas custaram mais de 50 milhões de vidas. “A forma como o palco está montado diz-nos que não é uma questão de se, mas sim de quando haverá uma nova pandemia. E prepararmo-nos para isso exige investigação fundamental intensiva e constante acumulação de conhecimento sobre estes vírus e as doenças que causam”, diz **Maria João Amorim**, investigadora principal do IGC e líder da equipa que conduziu o estudo.

Quando um vírus como o influenza entra nos nossos pulmões, rapidamente enfrenta *cocktails* de moléculas que o reconhecem e alertam o hospedeiro da sua presença. Sinais fluem de volta e ativam a resposta imune, convocando um exército de células e ajudantes inflamatórios. Qualquer exagero pode destabilizar o equilíbrio necessário para eliminar o vírus e poupar os nossos tecidos de danos. Para a maioria das pessoas, eliminar o vírus influenza consegue-se poucos dias após a infeção e deixa poucos vestígios. Mas para algumas, implica complicações severas, que resultam de uma resposta exagerada que danifica os pulmões.

“Descobrimos que a DAF, que significa *decay accelerating factor*, agrava a infeção com influenza A e aumenta os danos nos pulmões em ratinhos. Este mecanismo de virulência do influenza, e a regulação molecular que o sustenta, são algo novo para nós”, revela Maria João Amorim. A DAF é um recetor que se encontra na superfície da maioria das células que funciona para as proteger do ataque de um dos nossos próprios sistemas imunes de vigilância—o complemento. Este sistema protege-nos de patógenos invasores assim que os deteta em circulação, inativando-os, ou dentro de células infetadas, montando uma estratégia para as eliminar.

“Mas isto pode funcionar como uma faca de dois gumes porque, se o complemento destrói células do hospedeiro, há o perigo associado de provocar danos em excesso através da eliminação de demasiadas células adjacentes e promoção de inflamação. Na verdade, a severidade da doença tem sido associada tanto à falta como ao excesso de ativação do complemento, que é sintonizado por reguladores como a DAF”, comenta **Nuno Santos**, primeiro autor do estudo. Contrariamente ao esperado, a equipa de investigadores observou que o vírus influenza A tira partido da DAF para potenciar a ativação do complemento como uma forma de evasão ao sistema imune, aumentando o recrutamento de células imunitárias. “Ao fazê-lo, pode exacerbar a resposta imune, e isto é o que danifica os pulmões.

Notavelmente, isto acontece de uma forma que é independente da carga viral, o que nos diz que afeta diretamente a resiliência à infeção”, explica **Zoé Vaz da Silva**, coautora do artigo.

O papel da DAF perante uma infeção por influenza pode depender da forma como interage com algumas partes do vírus, agravando mais ou menos a resposta. “O sistema do complemento é importante, mas não é o único componente que determina o desenlace da infeção. Estas interações têm implicações funcionais e são uma forma sem precedentes de um vírus modular a resposta imune, através da alteração de uma proteína do hospedeiro a partir do interior da célula infetada. Estudar isto em maior profundidade no futuro é crucial”, diz Maria João Amorim.

Este estudo destaca uma nova estratégia de evasão imune do vírus influenza A e sublinha a importância do equilíbrio da resposta imunitária perante infeções virais, que permite eliminar a doença sem causar danos. Apesar do seu papel intrínseco protetor, o sistema imune pode ser a causa de complicações severas durante a infeção com o vírus influenza A.

Este trabalho foi desenvolvido no Instituto Gulbenkian de Ciência, em colaboração com Celso Reis do I3S. O financiamento foi atribuído pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia e a Fundação Calouste Gulbenkian.

Artigo Original: Nuno Brito Santos, Zoé Enderlin Vaz da Silva, Catarina Gomes, Celso A. Reis and Maria João Amorim, 2021. Complement Decay-Accelerating Factor is a modulator of influenza A virus lung immunopathology. **PLOS Pathogens**.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009381>

Mais informação

Ana Morais

Head of Institutional Communication

@: anamorais@igc.gulbenkian.pt

Contacto: +351 965 249 488