

O papel do Ly6C na resposta imune a Leishmaniose visceral

The Role of Ly6C in the Immune Response to Visceral Leishmaniasis

Carlos Eduardo Maia Perez^a, Denis Pinto Garcia^a, Ivanilso Pereira da Silva^a, Lara Carolina Norberto Rodrigues da Silva^a, Nathalia Cruz de Victo^b

a: Graduandos em Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

RESUMO

Este trabalho de revisão da literatura elucidou a relevância da proteína Ly6C na resposta imunológica contra a leishmaniose visceral, uma doença parasitária severa causada pelo protozoário do gênero *Leishmania spp.* Apesar de sua caracterização limitada a camundongos, a Ly6C demonstrou ser essencial em várias células imunológicas, como neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e células Natural Killer. Entre suas funções destacam-se o recrutamento celular, a migração para locais de infecção e a coexpressão com citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2. Neutrófilos Ly6C⁺ agem na resposta inicial à infecção, enquanto monócitos e macrófagos regulam a resposta inflamatória e promovem reparação tecidual. As células dendríticas, em interação com linfócitos T CD4⁺ e células Natural Killer, desempenham papel crucial na formação de granulomas e no controle da infecção. Porém, a análise da literatura ressaltou a ausência de evidências sobre a expressão da proteína Ly6C em humanos, reforçando a necessidade de mais estudos para explorar seu papel em diferentes modelos, sugerindo o potencial da Ly6C como um possível alvo terapêutico inovador.

Descritores: Ly6C, leishmaniose visceral, resposta imune

ABSTRACT

This review article elucidated the relevance of the Ly6C protein in the immune response against visceral leishmaniasis, a severe parasitic disease caused by *Leishmania spp.* Despite being characterized exclusively in mice, Ly6C has been shown to be essential in various immune cells, including neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells, and T and NK lymphocytes. Its functions include cell recruitment, migration to infection sites, and the coexpression of pro-inflammatory cytokines such as IFN- γ , TNF, and IL-2. Ly6C⁺ neutrophils play a role in the early response to infection, while monocytes and macrophages regulate inflammation and promote tissue repair. Dendritic cells, in interaction with CD4⁺ T cells and NK cells, are essential for granuloma formation and infection control. Ly6C also regulates the adhesion and migration of T lymphocytes to infection sites, facilitating an effective immune response. The review analysis highlighted the lack of evidence for Ly6C expression in humans, highlighting the need for further studies to explore its role in different models, suggesting the potential of Ly6C as an innovative therapeutic target.

Descriptors: Ly6C, visceral leishmaniasis, immune response

INTRODUÇÃO

Lymphocyte Antigen 6 Complex, Locus C (Ly6C) é uma proteína extracelular pertencente ao complexo de antígenos de linfócitos 6 (Ly6), que foi identificado na década de 1970 em camundongos e contém mais de 20 genes estruturalmente relacionados ao cromossomo 15 em camundongos¹. Diversas proteínas Ly6 são expressas de maneira específica em diferentes linhagens celulares, sendo úteis como marcadores para identificar subpopulações e diferenciação celular, embora a função fisiológica da maioria das proteínas Ly6 permaneça enigmática¹.

A proteína Ly6C possui dois genes homólogos, localizados adjacentes um ao outro na seção intermediária do complexo Ly6, compartilhando 95% de similaridade em suas sequências genômicas e de proteínas^{1,2}. Esses genes são denominados Ly6C1 e Ly6C2^{1,2}. Ly6C é encontrada em subpopulações de linfócitos T, monócitos, neutrófilos, células *natural killer* (NK) e células dendríticas (CDs), entre outras^{1,3}.

A molécula Ly6C apresenta expressão aumentada nas células mieloides da medula óssea ao longo do processo de diferenciação hematopoiética, particularmente durante os estágios de maturação que originam neutrófilos e monócitos¹. Esse padrão de expressão está associado à regulação transcricional específica do gene Ly6C cuja ativação é modulada por citocinas pró-inflamatórias¹. Dentre essas, destacam-se os interferons tipo I (como IFN- α e IFN- β) e tipo II (IFN- γ), que atuam por meio de seus respectivos receptores e vias de sinalização intracelular, culminando na ativação de fatores de transcrição como STAT1 e STAT2¹. Esses fatores reconhecem e se ligam a elementos de resposta a interferon localizados na região promotora do gene Ly6C promovendo sua transcrição em resposta a estímulos imunológicos¹. Dessa forma, a expressão de Ly6C é tanto um marcador de diferenciação mielóide quanto um indicador de ativação inflamatória induzida por interferons¹.

Embora o papel dessa proteína na resposta imune após a estimulação por interferons (IFNs) ainda não esteja totalmente claro¹, a presença de linfócitos T CD4⁺Ly6C⁺ efetores tem sido associada à proteção contra reinfecções em infecções parasitárias crônicas, como a infecção por protozoários do gênero *Leishmania spp.*⁴. Explorar a função do Ly6C na resposta imune à leishmaniose visceral (LV) pode fornecer novos *insights* sobre os mecanismos de resposta do corpo contra essa doença devastadora, justificando a revisão aprofundada dessa proteína.

O presente trabalho visou investigar o papel da proteína Ly6C na resposta imune contra a infecção por leishmaniose visceral. Para tanto, é fundamental caracterizar a expressão de Ly6C em diferentes subpopulações de linfócitos T, monócitos, neutrófilos, células NK e CDs. Compreender como Ly6C é expressa e regulada nestas células permitirá elucidar os

mecanismos imunológicos envolvidos na defesa contra a leishmaniose e potencialmente abrir novos caminhos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

MÉTODO

Para a elaboração deste artigo de revisão da literatura, foram estabelecidos critérios na seleção de artigos que discutissem a ação da proteína Ly6C em diferentes células do sistema imunológico. A pesquisa concentrou-se na análise da expressão gênica do Ly6C e sua relevância nas respostas imunológicas associadas à infecção pelo protozoário do gênero *Leishmania spp.*, causador da leishmaniose.

A compreensão da leishmaniose incluiu uma revisão abrangente sobre sua sintomatologia, causas, tratamentos, modos de transmissão e regiões de maior prevalência. Essa abordagem permitiu estabelecer uma correlação mais precisa entre a proteína Ly6C e a patologia.

No total, foram selecionados 108 artigos: 49 focados na proteína Ly6C e 59 para entender a leishmaniose; foram excluídos 81 artigos por não trazer informações relevantes ou por falar algo que já havia em outros.

Os dados foram obtidos a partir de bases de dados acadêmicas amplamente reconhecidas, incluindo Pudmed, *Oxford Journals Collection* e sites governamentais. A busca foi realizada utilizando combinações de palavras-chave relacionadas: Ly6C; Ly6C função; Leishmaniose; *Leishmania*, tipos de leishmaniose.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Leishmaniose é uma doença de característica infecciosa causada por um parasita, protozoários do gênero *Leishmania spp.*, um agente causador de uma variedade de doenças humanas, existem três formas principais da doença que apresentam desde infecções cutâneas subclínicas ou difusas, mucocutâneas e LV, predominantemente nos países em desenvolvimentos ou regiões de extrema pobreza⁵⁻⁹. Anualmente, estima-se que ocorra entre 50,000 a 90,000 de novos casos de LV em todo o mundo, mas apenas 25% a 45% são notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS). Vale ressaltar que, a doença possui um alto potencial para causar surto e mortalidade⁶.

Existem mais 90 espécies de flebotomíneos que atuam como vetores dos protozoários do gênero *Leishmania spp.*⁷. Certamente, a leishmaniose é uma patologia causada por mais de 20 espécies diferentes dos protozoários do gênero *Leishmania spp.*^{7,18}. As três espécies

principais responsáveis por causar a LV, conhecidamente como “Calazar” são as *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasis*, parasitas intracelulares obrigatório dimórfico, que afetam sobretudo os órgãos internos dos hospedeiros ^{5,6}.

A LV é a forma mais preocupante da doença ^{5,7}. A *Leishmania* é um parasita que infecta tanto humanos quanto alguns animais, podendo conduzir o indivíduo contaminado por um quadro clínico severo e sua contaminação acontece pela picada do flebotomíneo fêmea infectada que se alimenta de sangue para produzir seus ovos assim iniciando seu ciclo de vida (Figura 1) ¹¹.

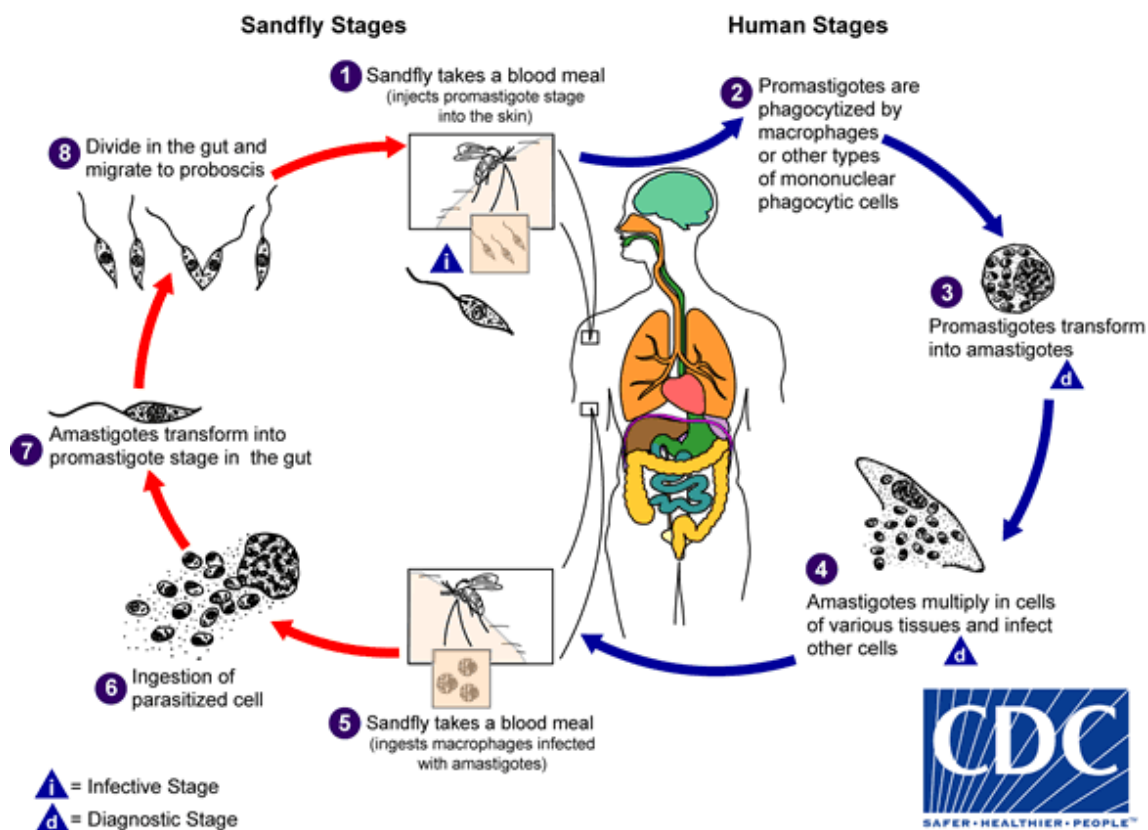


Figura 1. Ciclo de vida do parasita, destacando as fases dentro do vetor flebotomíneo fêmea e do hospedeiro ¹¹.

Após a invasão hepática, protozoários do gênero *Leishmania spp.* infectam células fagocíticas como macrófagos e células dendríticas (CDs) nas quais diferenciam-se para a forma amastigota intracelular ^{5,7}. Durante a fase aguda da infecção, esses parasitas conseguem persistir em um microambiente caracterizado por baixa concentração de citocinas inflamatórias e reduzida ativação de linfócitos T efetores, o que favorece sua replicação e expansão intracelular ^{5,7}. Como consequência, a carga parasitária hepática atinge seu pico, estimulando os macrófagos residentes infectados a secretarem quimiocinas inflamatórias como CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) e CXCL10 (IP-10), que promovem o recrutamento de monócitos inflamatórios e granulócitos para o foco da infecção ^{5,7}.

Com o avanço da resposta imune, ocorre a formação de granulomas organizados, estruturas compostas por células fagocíticas ativadas e linfócitos T, que desempenham papel essencial no controle da infecção ^{5,7}. Esse processo está associado à ativação da resposta imune adaptativa, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IFN- γ , que promovem a ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos para o antígeno parasitário, resultando na redução progressiva da carga parasitária hepática ^{5,7}.

Constantemente, a presença da *L. infantum* no baço causa grandes alterações patológicas e o englobamento de falha na formação de granulomas, esplenomegalia e ruptura da arquitetura esplênica ⁵. Alterações nos níveis de TNF estão associados à eliminação de macrófagos da zona marginal, enquanto a IL-10 contribui para a migração de células dendríticas, resultando em uma imunização inicial ineficaz de células T ⁵.

A proteína Ly6C desempenha um papel fundamental no sistema imunológico, sendo expressa em diferentes tipos de células envolvidas na resposta imune ¹. Esta proteína participa de processos de sinalização, ativação celular e diferenciação entre outras, contribuindo tanto para a resposta imune inata quanto adaptativa ^{7,10,12,13}.

A seguir, serão descritas as principais células do sistema imunológico em que a Ly6C atua, ressaltando suas funções e o impacto da presença dessa proteína em cada uma delas.

Neutrófilos Ly6C⁺Ly6G⁺ e sua interação com os protozoários do gênero *Leishmania* spp.

Os neutrófilos tanto na medula óssea quanto na circulação possuem a expressão uniforme da proteína Ly6C em sua membrana e para diferenciá-lo dos outros leucócitos, que também expressam essa molécula, é usado como marcador a proteína Ly6G ¹ assim sendo usualmente identificados como CD11b⁺Ly6C⁺Ly6G⁺Gr-1⁺ no modelo murino ²⁰. Estudos mostram que esses neutrófilos estão envolvidos na transição de macrófagos Ly6C^{hi} para Ly6C^{lo} expressando espécies reativas de oxigênio (ROS), sinalizando a reparação tecidual do fígado ²². Apesar da expressão dessas proteínas, ainda são necessários mais estudos para compreender completamente suas funções ²².

Durante os estágios iniciais da infecção por protozoários do gênero *Leishmania* spp., os neutrófilos representam a primeira linha de defesa celular do sistema imune inato a entrar em contato com os parasitas na forma promastigota metacíclica ¹⁴. Mesmo que a quantidade de parasitas inoculados durante a picada da fêmea do flebotomíneo infectado seja relativamente baixa, a lesão tecidual causada pelo vetor desencadeia um rápido recrutamento de neutrófilos para o local da inoculação ¹⁴. Esses polimorfonucleares (PMNs), em grandes quantidades,

fagocitam os promastigotas e formam um tampão celular no sítio da infecção, atuando como barreira inicial contra a disseminação do patógeno ¹⁴. Além disso, estudos indicam que componentes da microbiota associada ao vetor possuem a capacidade de modular a resposta imune do hospedeiro, intensificando o recrutamento de neutrófilos e promovendo a secreção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β) ^{10,13,14}. Essa ativação exacerbada pode, paradoxalmente, favorecer a sobrevivência e disseminação do parasita, contribuindo para o estabelecimento bem-sucedido da infecção ^{8-10,13,14}.

Depois de alguns dias é realizada a transição de neutrófilos apoptóticos para monócitos inflamatórios, onde o parasita induz modificações anti-inflamatórias que, em razão ao recrutamento numeroso de neutrófilos, levam ao aumento de células imaturas em vez de células maduras, alterando a resposta imune na falta de IL-12 secretada por células dendríticas, alterando a resposta imune, e consequentemente levando a sobrevivência do parasita e sua multiplicação em fissão binária leva a progressão da doença no hospedeiro ^{12, 13, 14}.

Monócitos/Macrófagos Ly6C⁺ e suas funções na resposta imune contra leishmaniose visceral

Os monócitos são fagócitos mononucleares que desempenham um papel crucial na resposta inicial e crônica do corpo contra infecções, ajudando a identificar e eliminar patógenos invasores ¹⁵. Eles migram rapidamente da medula óssea em resposta à secreção de *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) por células lesionadas ou infectadas, que se ligam ao receptor de quimiocina *C-C motif chemokine receptor 2* (CCR2) dos monócitos ^{15,16}.

Após o recrutamento para o sítio inflamatório, os monócitos desempenham múltiplas funções imunológicas, incluindo a fagocitose de patógenos e detritos celulares, a secreção de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6) e anti-inflamatórias (como IL-10), a apresentação de antígenos via MHC de classe II, além da capacidade de diferenciação em macrófagos ou células dendríticas, de acordo com os sinais do microambiente local ^{15,16}. No modelo murino, os monócitos são caracterizados fenotipicamente como CD11b⁺Ly6C⁺Ly6G⁻ ¹⁷. Dentro dessa população Ly6C⁺, distinguem-se dois subtipos principais: os monócitos clássicos (Ly6C^{hi}), associados a um perfil pró-inflamatório e envolvidos em respostas agudas à infecção, e os monócitos não clássicos (Ly6C^{lo}), que apresentam funções regulatórias e patrulham o endotélio vascular, sendo geralmente associados a atividades anti-inflamatórias e de resolução da inflamação ¹⁷.

Estudos evidenciam que na ausência de monócitos Ly6C^{hi}, camundongos da linhagem B6 Ccr2^{-/-} não conseguem gerar uma resposta T_H1 precoce eficaz, resultando em um aumento na carga parasitária tecidual ¹⁶, enquanto em um experimento recente foi demonstrado que os monócitos Ly6C^{hi} têm um papel patogênico na promoção da sobrevivência do parasita¹⁷. Durante a infecção por *L. donovani*, a hematopoiese de emergência leva à diferenciação de monócitos Ly6C^{hi} em monócitos reguladores na medula óssea, contribuindo para a sobrevivência do parasita¹⁷ e sua disseminação para o fígado e o baço ^{10,18}.

Embora não sejam descritos diretamente nas principais regiões de infecção por *L. donovani*, os monócitos Ly6C^{hi} na cavidade peritoneal podem fagocitar eficientemente o parasita na forma amastigota ¹⁶. A presença e o aumento de monócitos CD11b⁺Ly6C^{lo} foram recentemente descritos como importantes para a regulação do crescimento e remodelação arquitetônica do baço durante a leishmaniose visceral experimental, especialmente na vascularização da polpa vermelha associada à esplenomegalia ^{19,20}, além de patrulharem as paredes dos vasos sanguíneos ^{14,20}.

Os macrófagos, por outro lado, são células versáteis do sistema imunológico e alvo preferencial junto às células dendríticas nos hospedeiros vertebrados, para multiplicação de *L. infantum*, cujo contato ocorre ao chegarem no fígado pela veia porta, após contato com os macrófagos se iniciam o processo de invasão e colonização celular ^{5,7,8,13}. Nos últimos anos, a nova classificação de macrófagos Ly6C^{hi} e Ly6C^{lo} tem sido amplamente utilizada para estudar macrófagos derivados de monócitos e descrever seus estados em diferentes microambientes teciduais diferenciando duas populações de macrófagos baseadas na expressão da proteína Ly6C, refletindo suas origens, funções e características fenotípicas distintas ²¹.

Os macrófagos Ly6C^{hi} advém de monócitos circulantes Ly6C^{hi}, expressam mediadores inflamatórios como TNF, IL-1 β e TGF- β ²¹. Em tais condições, a respostas inflamatória promovida pelos macrófagos Ly6C^{hi} é indispensável, pois não só combate infecções, mas também inicia o processo de reparo tecidual atuando como mediadores da inflamação aguda e da regeneração tecidual ^{7,13,21}. Desse modo, os macrófagos Ly6C^{lo} podem proceder de monócitos circulantes Ly6C^{lo}, ou através, da conversão de macrófagos Ly6C^{hi} em resposta a estímulos do microambiente tecidual e atuam tanto na pós-infecção ou lesão, facilitando a regeneração e cura ²¹.

Células Natural Killer Ly6C⁺ na resposta imune contra a leishmaniose visceral

As células *natural killer* (NK) têm um papel fundamental na defesa do organismo, são células linfoides inatas (ILCs) efetoras, geradas de células progenitoras da medula óssea (MO), tem funções citolíticas e imunomoduladoras que reconhecem e eliminam células estressadas ou anormais, como às células infectadas por parasitas, vírus ou células neoplásicas²¹. Em camundongos, diferentemente dos outros leucócitos que expressam de maneira abundante pelo menos uma proteína do complexo Ly6, as células NK expressam essas proteínas de maneira branda, tendo como característica ser a única que apresenta somente as proteínas Ly6B, Ly6C e Ly6E ¹.

Em estudos com camundongos, foram identificadas duas principais subpopulações de células NK maduras, divididas em subconjuntos de células NK em estado ativo Ly6C^{lo} e células NK em estado de repouso Ly6C^{hi} ²³, que podem ser ativadas em resposta a IL-15 ou infecções virais²⁴. Sabe-se que uma de suas várias funções é a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , e tem um papel importante na citotoxicidade, apesar de não ter um receptor de antígeno-específico rearranjado como os linfócitos B e T, possuem muitos receptores ativadores e inibidores que reconhecem células-alvo ²³. Por outro lado, células NK colinérgicas, capazes de sintetizar e liberar acetilcolina, demonstraram eficácia na eliminação de leucócitos Ly6C^{hi} durante processos infecciosos²³. Essa ação está associada à supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para a modulação negativa da resposta inflamatória e para a prevenção de danos teciduais excessivos ²³.

Além do poder destrutivo, as células NK produzem quimiocinas como XCL1 e CCL5, que atraem outras células imunológicas para o local da infecção ou inflamação, assim apresentando funções de recrutamento ^{22,23}. Frente a infecção pela LV, as células NK são recrutadas pelas CDs, que apresentam o antígeno específico do parasita, aumentando a citotoxicidade e expressão de IFN- γ das células NK ⁹, eliminando diretamente células infectadas e a ativando os macrófagos no fígado, mesmo seu papel sendo menos protagonista que dos linfócitos T ⁵.

Como consequência, os macrófagos infectados têm uma capacidade reduzida de produzir IL-12 de forma eficaz, destacando a importância das células dendríticas e NK na resposta imunológica⁵. Assim, a interação entre células T CD4⁺, células dendríticas (CDs) e NK no fígado é essencial para a formação de granulomas e a defesa contra leishmaniose ⁵.

Células dendríticas Ly6C⁺ na resposta imune contra a leishmaniose visceral

As CDs inflamatórias expressam, além da molécula Ly6I, ambas as isoformas da proteína Ly6C, Ly6C1 e Ly6C2 ^{1,3}. Essas células podem ser fenotipicamente identificadas como CD11b⁺CD11c⁺MHCII⁺Ly6C⁺, um perfil associado a funções apresentadoras de antígenos e à regulação da resposta imune inflamatória ²⁴. Como mencionado anteriormente, essas CDs inflamatórias representam alvos preferenciais para a infecção e replicação da forma amastigota de *Leishmania infantum* em hospedeiros vertebrados, favorecendo o estabelecimento e a disseminação do parasita ⁵.

Quando adquirem o antígeno da *Leishmania*, a partir de macrófagos infectados ou por fragmentos na zona marginal, as CDs migram para as bainhas linfoides periarteriolares (PALS), localizadas no baço, onde secretam IL-12 e apresentam antígenos para as células NK e linfócitos T, induzindo a citotoxicidade e secreção de INF- γ das células NK e diferenciação de linfócitos T_H1, na qual lida com a eliminação do parasita ^{7,9}, a *L. infantum* não induz essa mesma resposta em macrófagos na zona marginal ⁷.

A interação direta com as CDs melhora o recrutamento de neutrófilos durante a infecção por *L. infantum* ⁹, sendo que a imunidade inata é crucial para a interação entre as CDs e linfócitos T CD4⁺, assim providenciando a diferenciação para subpopulações de linfócitos T_H1 ¹². A interação das CDs e linfócitos T_H1 específicos do fígado providencia uma resposta inflamatória adequada para a formação de granulomas associados a secreção de IL-2, IL-12, TNF- α e INF- γ , proporcionando um ambiente hostil ao patógeno e favorecendo o controle da infecção ⁷.

As CDs infectadas por *L. infantum* expressam menos moléculas coestimuladoras e altos níveis de IL-10, assim desregulando a resposta imune efetora dos linfócitos T_H1 ⁹. Quando ocorre destruição de células dendríticas foliculares (localizadas nos folículos linfoides), há um sucesso na infecção da *L. infantum*, pois o sistema imunológico não consegue mais gerar uma resposta imune eficaz, já que as CDs que apresentam antígenos para os linfócitos T CD4⁺ para gerar um granuloma e secretam a IL-12 ^{5,7}.

Nas infecções secundárias, há uma diferenciação dos linfócitos T de memória central (T_{CM}) em linfócitos T efetores (T_{EFF}) de vida curta, por conta da apresentação dos antígenos da *L. infantum* pelas CDs ¹². As CDs também são utilizadas como depósitos de antígenos pelos linfócitos T_{EFF} ¹².

Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺Ly6C⁺ na imunidade contra leishmaniose visceral

Os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ são essenciais na resposta imunológica contra a LV ^{4,14,25}. Essas células aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2, que auxiliam no combate à infecção ²⁵. Pacientes assintomáticos apresentam um número aumentado de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ que produzem grandes quantidades de IFN- γ , sugerindo uma maior resistência humana à infecção por *Leishmania* ⁸.

Estudos mostram que linfócitos T CD8⁺ regulam a adesão endotelial e o recrutamento de outros linfócitos T CD8⁺, enquanto linfócitos T CD4⁺ atuam principalmente no controle da infecção ^{1,2,5,25}. Diferentes subtipos de linfócitos T *helpers* ou auxiliares CD4⁺ (T_H), como T_H1, T_H2, T_H17 e T reguladoras (T_{REG}), também contribuem para a resposta imunológica contra a infecção ⁹. Em especial, os linfócitos T_H1 que produzem IFN- γ são cruciais para a resolução da LV ²⁶.

A proteína Ly6C desempenha um papel importante na resposta imune mediada por linfócitos T ¹. Sua expressão é induzida por IFNs tipo I e II, participando da ativação e do direcionamento dos linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺ para os locais de infecção ¹. Além disso, a Ly6C regula a adesão e migração desses linfócitos, facilitando a interação com células dendríticas parasitadas que produzem IL-12, desencadeando a resposta T_H1 efetora ^{1,5}.

Os linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ são cruciais para a imunidade contra reinfecções por protozoários do gênero *Leishmania spp.* ⁴. Presentes em grande quantidade no sangue periférico, eles migram rapidamente para locais afetados e secretam citocinas ao entrar em contato com antígenos sem se dividir, sugerindo um comportamento de linfócitos T_{EFF} ao invés de células de memória ⁴. Além disso, linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ são CD27⁻, um fenótipo associado a um papel de curta duração nos tecidos ⁴.

Durante as infecções crônicas por *L. donovani*, estudos mostram que os linfócitos T_{CM} mantêm uma alta frequência de linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ sendo fortemente coexpressado com T-bet, um marcador de alta capacidade protetora, essencial para o controle da infecção ^{4,8}. Em uma análise comparativa entre as populações de linfócitos CD4⁺Ly6C⁺ contra os CD4⁺Ly6C⁻, foi observado uma alta expressão de IFN- γ e T-bet nas populações Ly6C⁺ em comparação com a população Ly6C⁻, indicando um papel importante do Ly6C na resposta efetora ⁴. A imunidade contra *L. donovani* depende principalmente da eficiente resposta mediada pelos linfócitos T_{CM} de longa duração, sendo cruciais para a geração de linfócitos T_{EFF} Ly6C⁺ durante a imunidade dependente de antígeno (Figura 2) ¹².

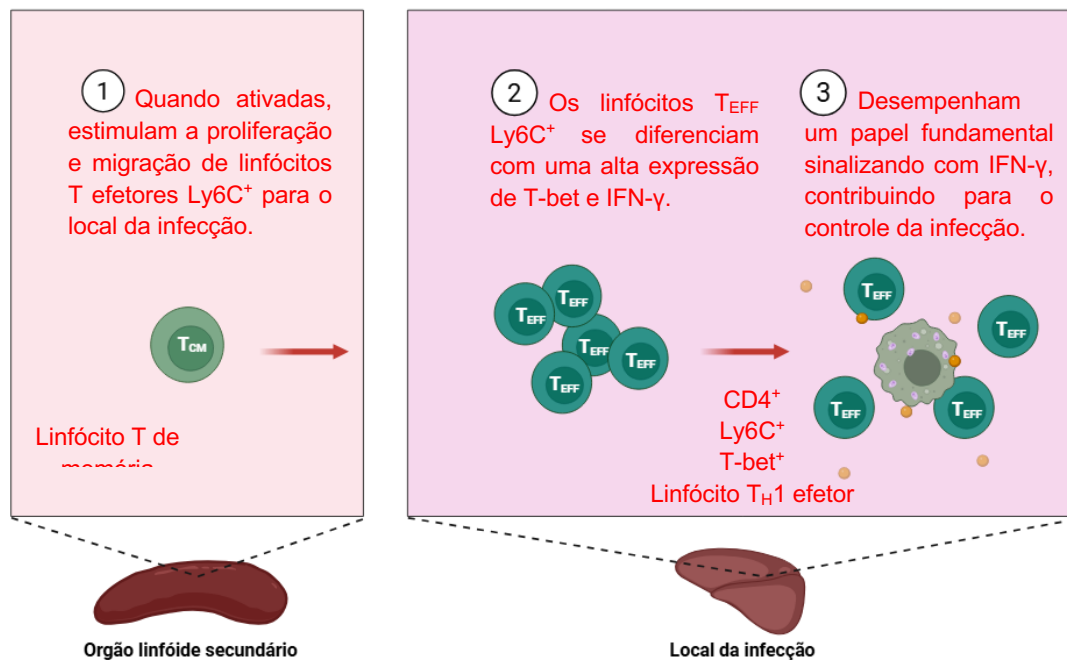


Figura 2. Durante infecções crônicas por *Leishmania donovani*, linfócitos T de memória central (T_{CM}) localizados em órgãos linfóides secundários, como linfonodos e baço, geram linfócitos efetores (T_{EFF}) Ly6C⁺ com alta expressão de T-bet e $IFN-\gamma$ ¹². Esses linfócitos desempenham papel essencial na resposta imunológica, contribuindo para o controle eficaz da infecção¹².

Fonte: Imagem elaborada pelos autores.

Os linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ Ly6C⁺ desempenham um papel essencial na resposta imunológica contra a LV^{1,27}. Eles aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como $IFN-\gamma$, TNF e IL-2, que são cruciais para combater a infecção^{1,27}. A proteína Ly6C regula a adesão e migração dos linfócitos T, facilitando a resposta imune^{1,27}. No entanto, não foram encontrados estudos que mostram a presença da proteína Ly6C em humanos, sendo apenas caracterizados em camundongos (Figura 3)^{1,27}.

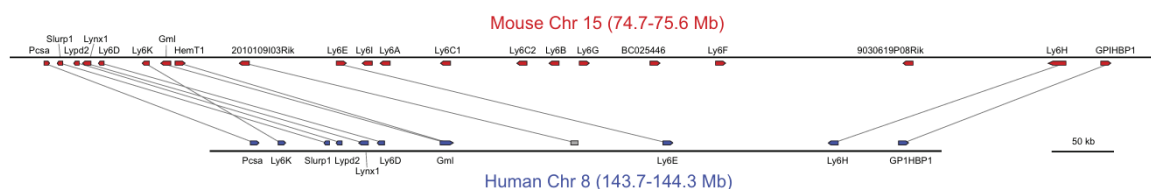


Figura 3. Figura adaptada de artigo da análise de sintenia entre os genes Ly6 no cromossomo 15 em camundongos e na região correspondente no cromossomo 8 em humanos, Ly6C1 e Ly6C2 não são caracterizados como genes ortólogos em humanos¹.

CONCLUSÃO

O presente trabalho investigou o papel crucial da proteína Ly6C na resposta imune contra a infecção por LV em camundongos. Com base nas descobertas apresentadas, ficou evidente que a expressão de Ly6C em diversas subpopulações de células imunes, como linfócitos T, monócitos/macrófagos, neutrófilos, células NK e células dendríticas, é fundamental para a efetividade da resposta imune contra os protozoários do gênero *Leishmania spp.*

Os neutrófilos, ao expressarem uniformemente Ly6C, exercem uma função crucial na fagocitose inicial dos promastigotas, embora a transição do parasita para monócitos inflamatórios permita sua persistência. Os monócitos Ly6C⁺ migram rapidamente para os locais de inflamação, desempenhando funções como fagocitose, coexpressão de citocinas e apresentação de antígenos, sustentando a resposta imune inicial e prolongada.

As células dendríticas Ly6C⁺ destacam-se na formação de granulomas e na interação com linfócitos T CD4⁺, criando um ambiente inflamatório essencial para a eliminação do parasita. Macrófagos, que expressam Ly6C de forma abundante, tornam-se alvos preferenciais para a multiplicação de *Leishmania*, enquanto suas dinâmicas de membrana, como a presença de colesterol, facilitam a internalização do parasita. Ao mesmo tempo, quimiocinas como CCL3, CCL5 e CXCL10 secretadas pelos macrófagos recrutam monócitos e granulócitos, mas a infecção pode inibir a produção de IL-12, prejudicando a ativação eficaz das células T CD4⁺.

Além disso, células NK Ly6C⁺ desempenham papel vital na destruição de células infectadas e na coexpressão de citocinas que modulam a resposta imune adaptativa, interagindo diretamente com células T CD4⁺ e células dendríticas para formar granulomas e amplificar a defesa contra a LV. Linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ Ly6C⁺ são essenciais na imunidade, promovendo a coexpressão de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF e IL-2, e atuando de forma eficaz em infecções crônicas por meio de subpopulações T_{EFF} Ly6C⁺. Embora a função de Ly6C em humanos ainda não esteja completamente elucidada, sua presença comprovada em modelos murinos indica potencial para futuras investigações sobre o papel dessa proteína em diferentes organismos.

Essas descobertas destacam a importância de Ly6C e a complexidade das interações celulares na resposta imune contra a leishmaniose visceral, proporcionando uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimento de tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Lee PY, Wang JX, Parisini E, Dascher CC, Nigrovic PA. Ly6 family proteins in neutrophil biology. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013 Oct;94(4):585–94.
2. Morimoto J, Matsumoto M, Miyazawa R, Oya T, Tsuneyama K, Matsumoto M. No Major Impact of Two Homologous Proteins Ly6C1 and Ly6C2 on Immune Homeostasis. *ImmunoHorizons*. 2022 Mar 1;6(3):202–10.
3. Spindler KR, Welton AR, Lim ES, Duvvuru S, Althaus IW, Imperiale JE, et al. The Major Locus for Mouse Adenovirus Susceptibility Maps to Genes of the Hematopoietic Cell Surface-Expressed LY6 Family. *The Journal of Immunology*. 2010 Feb 17;184(6):3055–62.
4. Peters NC, Pagán AJ, Lawyer PG, Hand TW, Henrique Roma E, Stamper LW, et al. Chronic Parasitic Infection Maintains High Frequencies of Short-Lived Ly6C+CD4+ Effector T Cells That Are Required for Protection against Re-infection. *Gazzinelli RT, editor. PLoS Pathogens*. 2014 Dec 4;10(12):e1004538.
5. Nieto A, Domínguez-Bernal G, Orden JA, De La Fuente R, Madrid-Elena N, Carrión J. Mechanisms of resistance and susceptibility to experimental visceral leishmaniasis: BALB/c mouse versus syrian hamster model. *Veterinary Research*. 2011 Feb 23;42(1).
6. World Health Organization. *Leishmaniasis* [Internet]. World Health Organization. World Health Organization: WHO; 2023.
7. Samant M, Sahu U, Pandey SC, Khare P. Role of Cytokines in Experimental and Human Visceral *Leishmaniasis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2021;11:624009.
8. Singh OP, Hasker E, Sacks D, Boelaert M, Sundar S. Asymptomatic *Leishmania* Infection: A New Challenge for *Leishmania* Control. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2014 May 15;58(10):1424–9.
9. Yasmin H, Adhikary A, Al-Ahdal MN, Roy S, Kishore U. Host–Pathogen interaction in *Leishmaniasis*: Immune response and vaccination strategies. *Immuno* [Internet]. 2022 Mar 1;2(1):218–54.
10. Picard M, Calaisely Soundaramourty, Silvestre R, Jérôme Estaquier, Sónia André. *Leishmania* infantum Infection of Primary Human Myeloid Cells. *Microorganisms* [Internet]. 2022 Jun 17 [cited 2024 Oct 6];10(6):1243–3.
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC - DPDx - *Leishmaniasis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>
12. Seyed N, Rafati S. Th1 concomitant immune response mediated by IFN-γ protects against sand fly delivered *Leishmania* infection: Implications for vaccine design. *Cytokine*. 2020 Aug;155247.
13. Loria-Cervera EN, Andrade-Narvaez F. The role of monocytes/macrophages in *Leishmania* infection: A glance at the human response. *Acta Tropica*. 2020 Jul;207:105456.
14. Hohman LS, Peters NC. CD4+ T Cell-Mediated Immunity against the Phagosomal Pathogen *Leishmania*: Implications for Vaccination. *Trends in Parasitology*. 2019 Jun;35(6):423–35.
15. Hoenow S, Yan K, Noll J, Groneberg M, Casar C, Lory NC, et al. The Properties of Proinflammatory Ly6Chi Monocytes Are Differentially Shaped by Parasitic and Bacterial Liver Infections. *Cells* [Internet]. 2022 Aug 16 [cited 2024 Nov 2];11(16):2539.
16. Romano A, Brown N, Ashwin H, Doebl JSP, Hamp J, Osman M, et al. Interferon-γ-Producing CD4+ T Cells Drive Monocyte Activation in the Bone Marrow During Experimental *Leishmania* donovani Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021 Sep 7;12.
17. Matte C, Arango Duque G, Descoteaux A. *Leishmania* donovani Metacyclic Promastigotes Impair Phagosome Properties in Inflammatory Monocytes. *Infection and Immunity* [Internet]. [cited 2023 Mar 26];89(7):e00009-21.
18. Heyde S, Philipsen L, Formaglio P, Fu Y, Baars I, Guido Höbbel, et al. CD11c-expressing Ly6C+CCR2+ monocytes constitute a reservoir for efficient *Leishmania* proliferation and cell-to-cell transmission. *PLOS Pathogens*. 2018 Oct 22;14(10):e1007374–4.
19. Cunha J, Carrillo E, Sánchez C, Cruz I, Moreno J, Cordeiro-da-Silva A. Characterization of the biology and infectivity of *Leishmania* infantum viscerotropic and dermatropic strains isolated from HIV+ and HIV- patients in the murine model of visceral *leishmaniasis*. *Parasites & Vectors*. 2013;6(1):122.
20. Pinar Yurdakul, Dalton JE, Beattie L, Brown N, Sibel Ergüven, Asher Maroof, et al. Compartment-Specific Remodeling of Splenic Micro-Architecture during Experimental Visceral *Leishmaniasis*. 2011 Jul 1;179(1):23–9.
21. Li Y, Zhang Y, Pan G, Xiang L, Luo D, Shao J. Occurrences and Functions of Ly6Chi and Ly6Clo Macrophages in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 30;13

22. Vivier E, Rebuffet L, Narni-Mancinelli E, Stéphanie Cornen, Igarashi RY, Fantin VR. Natural killer cell therapies. *Nature*. 2024 Feb 21;626(8000):727–36.
23. Li Y, Zhang Y, Pan G, Xiang L, Luo D, Shao J. Occurrences and Functions of Ly6Chi and Ly6Clo Macrophages in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 30;13
24. Omi A, Enomoto Y, Kiniwa T, Miyata N, Miyajima A. Mature resting Ly6C(high) natural killer cells can be reactivated by IL-15. *European journal of immunology* [Internet]. 2014 Sep;44(9):2638-47.
25. Bernardo L, Solana JC, Sánchez C, Torres A, Reyes-Cruz EY, Carrillo E, et al. Immunosuppressants alter the immune response associated with Glucantime® treatment for *Leishmania* infantum infection in a mouse model. *Frontiers in Immunology*. 2023 Dec 1;14.
26. Sanjay Varikuti, Natarajan G, Volpedo G, Singh B, Hamza O, Messick GV, et al. MicroRNA 155 Contributes to Host Immunity against *Leishmania* donovani but Is Not Essential for Resolution of Infection. *Infection and Immunity* [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2024 Oct 3];87(8).
27. Upadhyay G. Emerging Role of Lymphocyte Antigen-6 Family of Genes in Cancer and Immune Cells. *Frontiers in Immunology*. 2019 Apr 24;10.

CONTATO

Carlos Eduardo Maia Perez: cadu.maia2001@gmail.com