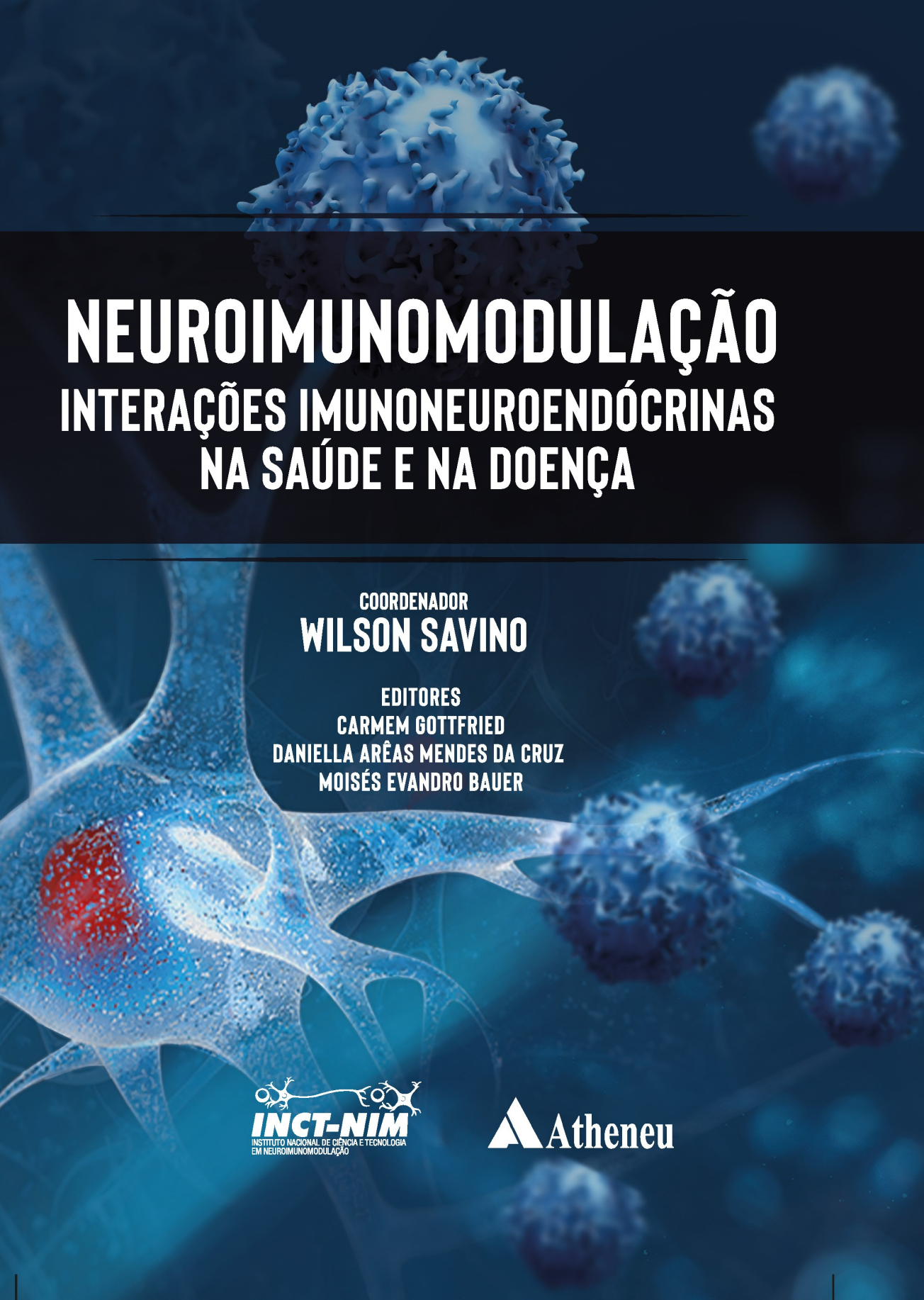


NEUROIMUNOMODULAÇÃO
INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA

COORDENADOR
WILSON SAVINO

EDITORES
CARMEM GOTTFRIED
DANIELLA ARÊAS MENDES DA CRUZ
MOISÉS EVANDRO BAUER

INCT-NIM
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM NEUROIMUNOMODULAÇÃO

Atheneu

NEUROIMUNOMODULAÇÃO

INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6738
Facebook.com/editoraatheneu
Twitter.com/editoraatheneu
Youtube.com/atheneueditora

NEUROIMUNOMODULAÇÃO
INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA

COORDENADOR
WILSON SAVINO

EDITORES
CARMEM GOTTFRIED
DANIELLA ARÊAS MENDES DA CRUZ
MOISÉS EVANDRO BAUER

INCT-NIM
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM NEUROIMUNOMODULAÇÃO

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	*Rua Maria Paula, 123 – 18º andar* *Tel.: (11) 2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro	—	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: Arte & Ideia

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

N414

Neuroimunomodulação : interações imunoneuroendócrinas na saúde e na doença / coordenador Wilson Savino ; Carmem Gottfried, Daniella Arêas Mendes da Cruz, Moisés Evandro Bauer. – 1. ed. – Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.
: il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-290-4

1. Imunologia. I. Savino, Wilson. II. Cruz, Daniella Arêas Mendes da. III. Bauer, Moisés Evandro. IV. Título.

22-76738 CDD: 616.079
CDU: 612.017

Meri Gleice Rodrigues de Souza – Bibliotecária – CRB-7/6439

21/03/2022 23/03/2022

Savino, W.; Gottfried, C.; Cruz, D.A.M.; Bauer, M.E.
© Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença

Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo – 2022.

Coordenador

Wilson Savino

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP).

Doutor *honoris causa* (Medicina) pela Sorbonne Université, Paris, França.

Pesquisador Titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro.

Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Mundial de Ciências (TWAS), Trieste, Itália.

Cavaleiro das Palmas Acadêmicas (Ministério da Educação Nacional, França).

Editores

Carmem Gottfried

Farmacêutica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Mestre e Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Professora Titular no Departamento de Bioquímica da UFRGS.

Pós-doutorado pelo Institut du Fer à Moulin (IFM), Inserm, Sorbonne Université, Paris, França.

Membro Fundadora do Grupo de Estudos Translacionais em Transtorno do Espectro Autista (GETTEA) na UFRGS.

Daniella Arêas Mendes da Cruz

Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

Mestrado e Doutor em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Pós-doutorado pela Université Paris Descartes, França.

Pesquisadora Titular em Saúde Pública do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz.

Moisés Evandro Bauer

Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Doutor em Neuroimunologia pela University of Bristol, Reino Unido.

Pós-doutorado em Imunologia Celular pela Université Paris V, França.

Professor Titular de Imunologia na Escola de Ciências da Saúde e da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Coordenador do Laboratório de Imunobiologia, Escola de Ciências da Saúde e da Vida (PUCRS).

Agradecimentos

Este livro não teria sido possível se não houvesse o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação, com financiamento conjunto do CNPq, Capes e Faperj.

Agradecemos a todos aqueles que contribuíram como autores dos diversos capítulos, que, certamente, tornaram este livro uma realidade. Ainda nesse sentido, é importante frisar a importância das instituições nas quais os autores realizam os seus trabalhos de investigação e ganham a *expertise* fundamental para transformar uma ideia em livro.

Obrigado!

Os autores

Prefácio

Conheço o Dr. Wilson Savino de longa data. Na verdade, desde os anos 1970. Ele, já como Professor de Histologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), fazia o seu doutoramento no Departamento de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (USP).

Coincidentemente, algum tempo antes da ida para a USP, Savino foi aluno em um curso de Imunologia Celular ministrado pelo Dr. Alan S. Rosenthal, pesquisador do National Institutes of Health (NIH), Bethesda. Alan S. Rosenthal veio ao Brasil a convite do saudoso Dr. Gilberto M. de Oliveira Castro do Instituto de Biofísica da UFRJ, enquanto eu estava em pós-doutoramento em seu laboratório no NIH. Gilberto M. de Oliveira Castro, Wilson Savino e eu mesmo, portanto, fomos apresentados simultaneamente às bases celulares da resposta imune.

Desde então acompanhei muito de perto a sua exitosa carreira como pesquisador e gestor em ciência e cheguei a coordenar a Câmara Técnica de Pesquisa, a seu convite, durante a sua gestão como Diretor do Instituto Oswaldo Cruz.

Conviver lado a lado com Wilson Savino é uma rara experiência de vida. Ele reúne competência e eficiência "sem jamais perder a ternura". É capaz de migrar com desenvoltura e intimidade entre os "*Caminhantes do Deserto*", belíssima coletânea de diferentes poetas que procuram "encontrar outros caminhantes ao longo dos vários desertos", e o atual em Neuroimunomodulação, no qual pesquisadores com as mais variadas competências descrevem "... neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios e citocinas/quimiocinas, que desempenham papel importante na manutenção da saúde, mas também no desenvolvimento ou agravamento de algumas doenças". Qual metamorfose ambulante, Savino é ainda um estudioso da cultura africana, tendo exercido a curadoria de duas exposições de arte africana. Certamente não é a pessoa "que tem aquela velha opinião formada sobre tudo".

Quando fui por ele convidado a prefaciar o livro *Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença*, coordenado por ele mesmo com a colaboração dos doutores Moisés Evandro Bauer, Carmem Gottfried e Daniella Arêas Mendes da Cruz, aceitei sem pestanejar, com a certeza de que teria acesso privilegiado a um marco na história da Neuroimunologia. Não me enganei. O livro é um excelente exemplo de como as identidades e diferenças em fenômenos biológicos ocorrendo em complexos sistemas da fisiologia humana variam nas formas de se definir a saúde e a doença.

Moisés Evandro Bauer é Professor Titular de Imunologia da Escola de Ciências da Saúde e da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Trabalha com os mecanismos e as consequências psiconeuroendócrinas do envelhecimento precoce do sistema imune em populações humanas.

Carmem Gottfried é Professora Titular do Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Trabalha em pesquisa clínica e com modelos animais de autismo. Coordena o grupo Arte e Neurociência que produz material para divulgação científica e é autora do livro infantil "*O que temos dentro da cabeça*".

A Dra. Daniella Arêas Mendes da Cruz é a prata da casa. É pesquisadora em saúde pública do Instituto Oswaldo Cruz (IOC-RJ) e tem experiência em imunologia celular. Trata-se de um livro com múltiplos autores cuja estrutura reflete a diversidade de formação, a amplitude de interesses dos coordenadores – e dos autores – e a uma lógica organizacional que facilita a sua leitura sequencial, o que certamente não é necessário e acredito até que não será a regra.

O livro contém 47 capítulos distribuídos em 4 Seções, cujos temas são autoexplicativos:

Seção 1: Fisiologia das Interações Imunoneuroendócrinas.

Seção 2: Neuroimunomodulação em Doenças Infecciosas.

Seção 3: Neuroimunomodulação em Doenças Metabólicas e Doenças Autoimunes.

Seção 4: Neuroimunomodulação em Transtornos do Sistema Nervoso.

Os diferentes capítulos são descrições e revisões científicas baseadas na experiência pessoal e nas referências da literatura, feitas por pesquisadores especialistas e inquestionáveis lideranças nas respectivas áreas. O livro se destina a pesquisadores, profissionais e estudantes de graduação e pós-graduação das diferentes áreas biomédicas e da saúde.

Marcello André Barcinski

Graduado em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ)
e Doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela UFRJ.

Professor Titular Aposentado e Emérito da UFRJ e da Universidade de São Paulo (USP).
Instaurou no Instituto Nacional de Câncer (INCA) a Divisão
de Medicina Experimental e a Pós-graduação em Oncologia.

Tem experiência na área de Biofísica e Imunologia, especialmente em Imunologia Celular.
Criou o conceito do "*mimetismo apoptótico*".

Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico e Membro Titular da
Academia Brasileira de Ciências (ABC) e Academia Nacional de Medicina (ANM).

Professor Emérito da UFRJ. Pesquisador Visitante do Centro de Desenvolvimento
Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz).

Pesquisador Sênior do CNPq.

Apresentação

O livro *Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença* considera a noção de que, na fisiologia de sistemas complexos, é cada vez mais evidente a necessidade de uma abordagem transdisciplinar, tanto em termos conceituais quanto metodológicos. Visamos, com a presente obra, uma abordagem integrada sobre mecanismos celulares e moleculares, tanto em condições fisiológicas quanto em ampla variedade de doenças. Assim, o livro, escrito por autores envolvidos em projetos multicêntricos e translacionais, visa trazer ao leitor uma melhor compreensão de mecanismos biológicos e, consequentemente, aprimoramento de abordagens em saúde pública, seja em termos de prevenção, diagnóstico, prognóstico e/ou terapêutica.

Nessa perspectiva, os capítulos foram distribuídos em quatro grandes eixos temáticos: Fisiologia das Interações Imunoneuroendócrinas; Neuroimunomodulação em Doenças Infecciosas, Doenças Metabólicas e Autoimunes e, por fim, Neuroimunomodulação em Transtornos do Sistema Nervoso. A abrangência temática faz do livro uma obra ímpar, trazendo ao leitor a oportunidade de ampliar os seus conhecimentos acerca de circuitos biológicos tão complexos como aqueles que envolvem os sistemas nervoso, imune e endócrino.

Wilson Savino
Pesquisador Titular, Instituto Oswaldo Cruz (IOC)
— Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Sumário

SEÇÃO 1 FISIOLOGIA DAS INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS, 1

1 Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença, **3**
Wilson Savino • Moisés Evandro Bauer • Carmem Gottfried • Daniella Arêas Mendes da Cruz

2 Fisiologia das Interações entre os Sistemas Nervoso, Endócrino e Imune – Aspectos Conceituais, **11**
Adriana del Rey • Hugo O. Besedovsky

3 Sintaxe Comum entre os Sistemas Imune, Nervoso e Endócrino, **25**
Ana Rosa Pérez • Wilson Savino

4 Bases Moleculares nas Interações Citocinas ↔ Hormônios, **37**
Eduardo Arzt • Ana C. Liberman • Wilson Savino

5 Estímulos Comuns para Migração Celular nos Sistemas Imune e Nervoso, **55**
Cecilia Hedin-Pereira • Leo Morita Miyakoshi • Elizabeth Cunha Penna de Moraes • Wilson Savino

6 Inervação dos Órgãos Linfoides, **67**
Carolina Francelin • Luciana Peixoto Veneziani • Daniella Arêas Mendes da Cruz • Wilson Savino

7 Citocinas Cerebrais e Interações Imunoneuroendócrinas, **81**
Alline Cristina Campos • Thiago Macedo Cordeiro • Moisés Evandro Bauer • Aline Silva de Miranda • Antonio Lucio Teixeira

8 Citocinas no Desenvolvimento do Sistema Nervoso Central – Papel das Células Gliais, **93**
Flávia Carvalho Alcantara Gomes • Carolina Moraes • Luan Diniz • Daniel Francis • Joice Stipursky

9 Citocinas e a Sobrevivência das Células Ganglionares da Retina, **109**
Aline Araujo dos Santos • Amanda Cândida da Rocha Oliveira • Tamiris Gago Colares • Marcelo Gomes Granja • Mariana de Almeida Azevedo • Elizabeth Giestal de Araújo

10 Citocinas Inflamatórias e Atividade Neuronal no Eixo Hipotálamo-Hipofisário, **119**
Juliana C. Moraes • Lício A. Velloso

11 Citocinas e Quimiocinas – Moduladores da Dor Inflamatória, **129**
Alexandre H. Lopes • Rangel L. Silva • Guilherme R. Souza • Waldiceu A. Verri Jr. • Fernando Q. Cunha • Thiago M. Cunha

12 Efeitos Pleiotrópicos dos Hormônios Glicocorticoides sobre os Linfócitos, **143**
Priscila Vianna • Moisés Evandro Bauer

13 Papel Modulador da Ouabaína sobre os Sistemas Imune e Nervoso, **155**
Raphael do Carmo Valente • Elizabeth Giestal de Araújo • Amanda Cândida da Rocha Oliveira • Thalita Mázala de Oliveira • Sandra Rodrigues Mascarenhas • Vivian M. Rumjanek

14 Hormônio do Crescimento e Linfopoiese – Efeitos sobre o Timo, **171**
Salete Smaniotto • Déa Maria Serra Villa-Verde • Marvin Paulo Lins • Maria Danielma dos Santos Reis • Wilson Savino

15 Efeitos Moduladores de Noradrenalina e Dopamina em Linfócitos, **183**
Karen Cecília de Lima Torres Navarro • Érica Leandro Marciano Vieira

16 Eixo Imune-Pineal – Balanceando Respostas Imune Inatas, **197**
Regina P. Markus • Pedro A. Fernandes • Kelly D. Abrantes-Lima • Kassiano dos S. Sousa • Zulma S. Ferreira

17 Leptina e Sistema Imune, **211**
Andressa Coope • Lício A. Velloso

18 Regulação Imunoneuroendócrina do Início da Gravidez – Participação de VIP, **225**
Daniel Paparini • Vanesa Hauk • Daiana Vota • Guillermina Calo • Lucila Gallino • Fátima Merech • Esteban Grasso • Rosanna Ramhorst • Claudia Pérez Leirós

19 Neuroimunomodulação no Envelhecimento Saudável, **237**
Priscila Vianna • Moisés Evandro Bauer

20 Neuroimunomodulação no Desenvolvimento e Plasticidade dos Circuitos Neurais em Condições Normais e Patológicas, **247**
Luana da Silva Chagas • Pablo Trindade • Claudio Alberto Serfaty

SEÇÃO 2 NEUROIMUNOMODULAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS, 259

21 Alterações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal em Doenças Infecciosas, **261**
Silvina R. Villar • Florencia B. González • Oscar Bottasso • Wilson Savino • Ana Rosa Pérez

22 Interações Imunoneuroendócrinas na Doença de Chagas – Efeitos Cruzados de Citocinas e Glicocorticoides, **273**
Florencia B. Gonzalez • Silvina R. Villar • Oscar A. Bottasso • Ana Rosa Pérez • Wilson Savino

23 Neuroimunomodulação Autonômica na Doença de Chagas, **285**
Marcus Paulo Ribeiro Machado • Lucas Felipe de Oliveira • Marília Beatriz de Cuba • Valdo José Dias da Silva • Virmondes Rodrigues Júnior • Daniella Arêas Mendes da Cruz • Wilson Savino • Luciano Gonçalves

24 Modulação de Receptores Adrenérgicos e Muscarínicos por Anticorpos do Soro de Pacientes com Cardiomiopatia Chagásica, **299**
Antonio Carlos Campos de Carvalho • Emiliano Horácio Medei • Patrícia Cristina dos Santos Costa

25 Interação entre os Sistemas Cognitivos Imune e Nervoso na Homeostase e na Infecção Plasmodial, **309**
Luciana Pereira de Sousa • Flávia Lima Ribeiro-Gomes • Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro

26 Neuroinflamação e Cognição em Malária Cerebral, **323**
Patricia Alves Reis • Tathiany Igreja da Silva • Tamires da Cunha Fernandes • Hugo Caire de Castro Faria Neto

27 A Retina na Malária Cerebral, **337**
Barbarella de Matos Macchi • Chubert Bernardo Castro Sena • Maria Elena Crespo-López • José Luiz Martins do Nascimento

28 Neuropatia Hanseniana, **349**
Roberta Olmo Pinheiro • Márcia Maria Jardim Rodrigues • Luciana Silva Rodrigues • Cristiana Santos de Macedo • Maria Cristina Vidal Pessolani • Euzenir Nunes Sarno • Flávio Alves Lara • Milton Ozório Moraes

29 Neuroimunomodulação na Paralisia Espástica Tropical, Associada ao Vírus HTLV-1, **359**
Wilson Savino • Eduardo Samo Gudo Jr.

30 Neurotrofinas e Neuropeptídeos VIP e PACAP no Sistema em Eixos Imunoneuroendócrinos e na Infecção pelo HIV-1, **367**
Jairo Ramos Temerozo • Thiago Moreno L. Souza • Dumith Chequer Bou-Habib

31 Infecção por Parasitos Intestinais e Modulação de Funções Imunoneuroendócrinas, **379**
Alda Maria da-Cruz • Eduardo José Lopes Torres • Joanna Reis Santos-Oliveira • Maria Fantinatti Fernandes da Silva

32 Neuroimunomodulação na Infecção pelo Vírus Zika, **393**
Alexandre Morrot Lima • Wilson Savino

33 Neuroimunomodulação na Infecção pelo Novo Coronavírus (SARS-CoV-2), **401**
Ícaro Raony • Camila Saggioro de Figueiredo • Priscilla Oliveira-Silva Bomfim • Wilson Savino

SEÇÃO 3 NEUROIMUNOMODULAÇÃO EM DOENÇAS METABÓLICAS E DOENÇAS AUTOIMUNES, 411

34 O Camundongo NOD como Modelo de Reconhecimento Autoimune de Tecido Endócrino, **413**
Daniella Arêas Mendes da Cruz • Vinícius Cotta-de-Almeida • Mireille Dardenne • Wilson Savino

35 Impacto Cerebral de Diabetes *Mellitus* e Distúrbios Metabólicos Associados – O Hipocampo como Órgão-alvo, **425**
Angeles Vinuesa • Françoise Homo Delarche • Alejandro F. De Nicola • Juan Beauquis • Flavia Saravia

36 Perspectivas do Uso de Ilhotas Pancreáticas, Células-tronco e Arcabouços Biológicos como Alternativas Terapêuticas para o Diabetes *Mellitus* Tipo I, **439**
Camila Leal-Lopes • Marluce C. Mantovani • Patricia M. Kossugue • Fernando H. Lojudice • Mari C. Sogayar

37 O Sistema VIP/VPAC na Manutenção da Homeostase Imunológica – Uma Abordagem Neuroimune para a Patogenia da Síndrome de Sjögren, **453**
Vanesa Hauk • Daniel Paparini • Esteban Grasso • Guillermina Calo • Mario Calafat • Lucila Gallino • Fátima Merech • Rosanna Ramhorst • Claudia Pérez Leirós

38 Anti-inflamatórios Esteroidais e o Controle da Asma, **465**
Patrícia Machado Rodrigues e Silva • Marco Aurélio Martins

39 Alergias e Transtornos do Comportamento, **479**
João Palermo-Neto • Viviane Ferraz-de-Paula

SEÇÃO 4 NEUROIMUNOMODULAÇÃO EM TRANSTORNOS DO SISTEMA NERVOSO, 491

40 Imunomodulação no Transtorno do Espectro Autista, **493**
Carmem Gottfried • Victorio Bambini-Junior • Rudimar Riesgo • Vinicius de Frias Carvalho • Moisés Evandro Bauer • Wilson Savino

41 Estresse Pós-traumático e Imunidade, **507**
Andrea Wieck • Carine H. do Prado • Izabela G. Barbosa • Antonio Lucio Teixeira • Rodrigo Grassi-Oliveira • Moisés Evandro Bauer

42 Interações Psiconeuroimunoendócrinas nos Transtornos de Humor e Esquizofrenia, **517**
Moisés Evandro Bauer • Carine H. do Prado • Andrea Wieck • Izabela G. Barbosa • Rodrigo Grassi-Oliveira • Antonio Lucio Teixeira

43 Comportamento do Sistema Imune nos Transtornos de Ansiedade, **529**
Cleonice Alves de Melo Bento • Joana Hygino

44 Imunologia das Doenças Neurodegenerativas, **543**
Natalia Pessoa Rocha • Breno Satler Diniz • Moisés Evandro Bauer • Antonio Lucio Teixeira

45 Esclerose Múltipla e Encefalomielite Autoimune Experimental, **551**
Alessandro S. Farias • Antonio Lucio Teixeira • David Henrique Rodrigues • Felipe von Glehn • Leonilda M. B. Santos

46 Papel Trófico, Neuroprotetor e Imunomodulador de Células-tronco Adultas em Doenças Neurodegenerativas, **563**
Pedro Moreno Pimentel-Coelho • Elizabeth Soares da Silva Magalhães • Leonardo Costa de Azevedo • Rosalia Mendez-Otero

47 Perspectivas Terapêuticas da Imunomodulação por Células-tronco Mesenquimais em Lesões no Sistema Nervoso Central, **573**
Laura N. Zamproni • Mayara T.V.V. Mundim • Layla T. Galindo • Marimélia A. Porcionatto

Índice Remissivo, **583**