

INTRODUÇÃO DA IMUNOLOGIA NO BRASIL - Uma breve história. (28/08/2023)



ORGANIZADORES DO TEXTO:

Wilmar Dias da Silva, Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan

Denise V. Tambourgi, Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan

Iniciativa: Sociedade Brasileira de Imunologia.

INTRODUÇÃO

O sofrimento que as doenças causam, desde logo, inseriu-se na mente humana. Doenças que passavam de uma pessoa para outra (infectar, do latim *infectiat*), outras não. Sobreviventes entre as doenças que passavam em geral, não adquiriam a mesma doença. Ficavam isentos (*ameibein*, *απαλλαγμένος* [grego]) e imunes (*immunis*, *immūne* [latim]). Enquanto observações superficiais sobre essas doenças ocorriam e eram preservadas, observações sobre outros acontecimentos no cotidiano humano eram também registradas.

A mente humana estava em alerta para outros acontecimentos que ocorriam no cotidiano além das doenças. No começo pela simples observação, e no decorrer do tempo afinando as observações com abordagens teóricas e metodológicas elaboradas pelo engenho humano. Matemática, astronomia, física, química, biologia além de seus sub-ramos surgiram. Informações sobre as doenças utilizando racionalmente conhecimentos cristalizados naquelas ciências continuam se acumulando.

Numa luta constante pela sobrevivência entre os organismos vivos, surgiram as doenças infecciosas. Os fenômenos, agressão (por parte dos invasores) e defesa (por parte dos invadidos), apesar do sofrimento e mortes, estimularam iniciativas para conhecer como os primeiros agredem e os segundos se defendem. O processo de surgimento da imunologia é iniciado. Em paralelo emergiram métodos cada vez mais precisos para identificação e quantificação de moléculas de DNA, RNA, proteínas, glicoproteínas e lipídeos.

O texto “**INTRODUÇÃO DA IMUNOLOGIA NO BRASIL - Uma breve história**” pretende fazer um apanhado atual da ciência imunológica e demonstrar como esta ciência entrou no Brasil. Neste relato, decidimos associar iniciativas pessoais com institucionais. Nossa inexperiência como escritor e a complexidade do tema concorrerão para esquecimentos, injustos. Didaticamente, agrupamos os fatos envolvidos no processo em “**Tópicos**”.

Tópico # 1. Doenças infecciosas e vacinas.

Thucydides em Atenas (século V-XV a. C), ao chamar de “*praga*” uma epidemia acontecendo, foi creditado como o primeiro a identificar uma doença infecciosa. Outras “*pragas*”, talvez à época já costumeiras, logo passaram a chamar a atenção.

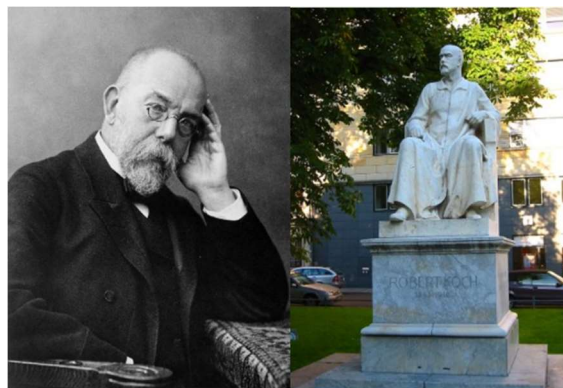
Especialistas estão conscientes que conhecimentos iniciais sobre doenças iniciaram com observações gerais coletadas de doentes. O “papyrus Egípcio” (\pm 2160-1788 B.C.) relata a existência de doenças em mulheres e bovinos. Edwin Smith (\pm 1600 B.C) descreve em outro “papyrus” deslocamentos, feridas, tumores, etc. Ebers (\pm 1550 B.C.) inclui coriza, disenteria, mastoidites, doenças ósseas e articulares, cistos, doenças parasitárias, abscessos oculares, gastrointestinais e genitais. Esses dados estão referenciados na obra ícone, **General Pathology (Florey H W. 1970 – Chapter 1)**.

Desde muito cedo, já era sabido que em certas populações uma doença poderia passar de uma pessoa para outra através de contato direto ou mesmo indireto pelo uso de roupas comuns e pela convivência em moradias compartilhadas. Doenças mais tarde rotuladas infecciosas. Na antiguidade, atribuía-se ao “*poder sobrenatural*” a emergência de doenças infecciosas. Médicos da Grécia Antiga humanizaram esses eventos associando-os aos fenômenos climáticos, cósmicos e telúricos.

No início da Idade Média (começo do século V e meados do século XV), grandes epidemias surgiram na Europa como a Peste Negra (1347-1349), fortalecendo o conceito de transmissão da doença pelo contágio. Fracastoro (1483-1553), no livro “*De Contagione*” sugere que esta doença epidêmica seria transmitida de pessoa para pessoa. Pasteur (1822-1895), em 1835 descreveu um fungo como causa da muscardina, doença do bicho-da-seda e febre outra

doença deste inseto. Amplia os estudos mostrando que um tipo de fungo transforma vinho em vinagre, transformação rotulada fermentação. Estudos subsequentes realizados por outros autores mostraram que a fermentação decorre da transformação da glicose em etanol e CO₂. A presença de uma zimase no extrato de levedura foi indicada por Eduard Buchner. Arthur Harden e William Young (1905-1910) mostraram que esta enzima era composta de duas frações funcionalmente integradas, zymase e cozymase, requerem fosfato inorgânico, coenzimas NAD⁺, ATP e ADP. Resposta imune requer NAD (Nicotinamide adenine dinucleotide) e ATP (Adenosine triphosphate) tanto para emergir como para se manifestar [Haag F., et al; 2007].

Henle em 1840, teoriza sugerindo que bactérias causariam doenças. A sugestão foi confirmada pelos experimentos realizados por Robert Koch. Koch conseguiu crescer microrganismos em frascos contendo meio adequado à vida bacteriana e demonstrou que microrganismos cultivados reproduzem a doença original de onde foram recuperados. Com base nesses resultados, postulou que cada doença infecciosa é causada por um tipo de microrganismo. Koch não se aquietou, demonstrou que Anthrax é causada pelo *Bacillus anthracis*, e descreveu o método *plating out* que permite demonstrar a presença do mesmo agente infectante nos portadores da mesma doença, porém não de outras doenças. A teoria de Henle fundamentou-se.



Robert Koch (1843-1910). Responsável por estudos iniciais da tuberculose e de outras doenças como peste bovina, tifo, tripanossomíase. Ganhou o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina e como homenagem teve uma estátua instalada em Berlim. (Akkermans R. 2014).

Sabe-se, hoje, que o postulado decorrente dos experimentos é válido para a maioria das infecções. Exceção clássica: Bacilo causador da hanseníase (*Mycobacterium leprae*), está presente em todos os pacientes com a doença, não cresce *in vitro* e, ainda, não se demonstrou que induz infecção experimental em animais. Todavia, induz resposta imune. Estudos usando amostras de sangue de pacientes da região centro-oeste do Brasil, indicaram participação

prevalente de um dos alelos, “Major Histocompatibility Complex” (MHC), o MHC classe II em pacientes com hanseníase (**Lavado-Valenzuela, R et al; 2011; Rajewsky K, 1996: Review Article**).

Importante observação obtida do postulado de Koch é que o soro obtido de um paciente recuperado de uma infecção aglutinava bactérias causadoras da infecção presentes na suspensão, porém não de outras bactérias. Experimento semelhante foi realizado por Shiga K. em 1898 (**Anders, W., u. E. Meier. 1957**) e a reação foi batizada de *Fenômeno de Shiga*.

Agentes causadores de doenças são agora identificados entre vírus, fungos, bactérias, protozoários e helmintos. Observações iniciais sobre o processo de infecções endêmicas e pandêmicas, modo de infecção, multiplicação do agente no organismo, lesões teciduais e sistêmicas incluídas em publicações esparsas estão também citadas na obra ícone **General Pathology (Florey H W. 1970 – Chapters 27, 28, 29, 30 31)**.

Em estudos realizados em 1990 pela Global Burden of Disease, cerca de 31% das doenças consideradas graves seriam infecciosas (**Murray, C. J. L. and Lopez, A. D., 2020**).

Tópico # 2: Primeira noção da imunidade.

Budistas Indianos bebiam soluções de venenos de serpentes para se protegerem contra mordeduras de serpentes (**De Bary, W. T. 1972**).

Vacinas baseadas em observações clínicas iniciaram-se com a vacina antivariólica, causada pelo *Orthopoxvirus* da família *Poxviridae*, um dos maiores e mais resistentes vírus de DNA conhecidos (**Plotkin, S. L. and Plotkin, S. A. 1999**). Na infecção o vírus se replica localmente no extrato germinativo da epiderme, induzindo lesões salientes e resultando nas erosões vesiculares ulcerativas típicas da varíola. Em 1798, Edward Jenner, observou que ordenhadoras adquiriam nas mãos lesões vesiculares, ulcerativas e erosivas típicas de Smallpox, que desapareciam espontaneamente depois de alguns dias, e que não apareceriam mais apesar das ordenhas continuarem. Edward Jenner decidiu então injetar em um jovem pus recolhido das vesículas de pacientes com Smallpox. Como nas ordenhadoras, a infecção típica surgiu e desapareceu. Edward Jenner continuou o experimento expondo o jovem a um grupo de infectados com a varíola humana, onde foi constatado que o jovem não se infectou novamente. Ampliou o experimento com grupos de voluntários de diversas idades. Grupos injetados com o pus ao contrário dos grupos não injetados e infectados com a varíola humana, não adquiriam a infecção. Foi demonstrada a existência da imunidade. Como conclusão geral, a antevisão das vacinas associado ao fato natural com intuição positiva e decisão antiética resume a história da imunização (**Parish, H. J. 1965**).

Vacinas em uso. Há consenso entre especialistas que a introdução das vacinas responde pelo impacto da ciência na saúde e longevidade das populações humana e animal, sobretudo domésticos. Um fato marcante nesta história é a observação de que não ocorre reinfecção em ordenhadeiras então comum infectadas pelo *Cowpox* apesar de continuarem ordenhando. Como descrito anteriormente, em 1798, Edward Jenner atento a este fato, inaugurou o processo de vacinação.

Face a importância das vacinas na evolução da Imunologia. Uma curta, porém, informativa descrição do desenvolvimento das vacinas será apresentada. Nesta história, doenças infecciosas com seu duplo-antagônico efeito, doença (o mal) e a resistência a reinfecção (o bem), estimularam a engenhosidade humana. Sobre o mal, conhecimento das doenças, sobre o bem, porque recuperados são resistentes a reinfecção. Ao longo dos 300 anos decorrentes das observações de Edward Jenner, as doenças infecciosas têm sido abordadas com tentativas de imunizações. Conhecimentos obtidos em áreas correlatas como biologia molecular, química de proteínas, interferências genômicas, são experimentalmente ensaiadas visando construção de material vacinal. Materiais vacinais cientificamente aprovados em publicações específicas, se possível patenteados, devem ser submetidos a ensaios clínicos em animais de experimentação. Caso a eficiência imunizante se comprove serão submetidos aos ensaios clínicos em seres humanos (vacinas humanas) ou em animais para os quais a vacina está direcionada. Somente serão utilizadas para vacinação depois de aprovadas pelas respectivas agências regulatórias.

A produtiva interação entre pesquisas básica e aplicada está contribuindo para a qualificação de materiais vacinais. Neste processo estão inclusos a redução de toxicidade, incremento da imunogenicidade, direcionamento da resposta imune ao desenvolvimento de anticorpos ou linfócitos T, ou de ambos, com alta avidéz, afinidade, sobretudo potência.

Técnicas de DNA recombinante. Nesta abordagem, o material genético responsável por produzir antígenos já usados em vacinação é incorporado no aparelho genético de outro ser vivo (vírus, bactéria, fungo ou célula animal). O organismo resultante, um híbrido, que replique e produza o antígeno desejado é expandido para produzir o antígeno em larga escala resultando na vacina correspondente. Um exemplo já em uso é a sequência de DNA codificante da proteína da superfície do vírus hepatite B (vírus HBV da família *Hepadnaviridae*) incorporada em um fungo e ativada para sintetizar o antígeno, a seguir purificado. Estudos preliminares sugerem que o produto é eficiente para vacinar seres humanos (**Jilg, W. et al. 1984**).

Técnicas de Polipeptídios sintéticos. Técnicas desenvolvidas em química de proteínas permitem definir precisamente as sequências peptídicas presentes nos epítomos antigênicos. Essas

sequências podem ser obtidas e usadas como antígenos. Conquanto os peptídeos obtidos nem sempre sejam suficientemente antigênicos, estudos estão sendo conduzidos visando ultrapassar esta dificuldade, como o desenvolvimento de novos adjuvantes imunológicos, por exemplo, o uso de sílica mesoporosa (**Scaramuzzi K., 2011**).

Técnicas de Atenuação do Patógeno. O poliovírus vivo e atenuado é um exemplo clássico da atenuação de patógenos. Inconveniente, pode conter partículas potencialmente reversíveis da atenuação, gerando infecção ao invés de vacinação. Estudos estão sendo dirigidos visando impedir este acontecimento.

De acordo com a natureza do material vacinal há, correntemente, quatro tipos de vacinas: #1 microrganismos vivos ou atenuados; #2 microrganismos mortos; #3 proteínas ou polissacarídeos purificados; e #4 microrganismos geneticamente modificados.

Vacinas Desenvolvidas: Nome, Data, Natureza do material vacinal, Referência autoral

1. Smallpox; atenuada; **[Jenner, E. 1798; Fenner, F. et al; 1988]**.
2. Raiva; atenuada; **[Pasteur, L. 1885]**.
3. Tuberculose; atenuada; **[Calmette, A., 1927; Parish, H. J. "1965; Behr, M. A., Small, P. M 1999; Behr, M. A., and Small, P. M. 1999]**.
4. Febre amarela (vírus atenuado, cepa 17DD) **[Sellards A W, Laigret J, 1932]**.
5. Poliomielite (vacina atenuada) **[Sabin, A. B. 1957]**; ou vírus inativado **[Salk D. et al. 1984]**.
6. Sarampo (Measles) (vacina atenuada) **[Katz S L. et al; 1960]**.
7. Caxumba (Mumps) (vacina atenuada) **[Hilleman M R, et al. 1969]**.
8. Rubéola (Rubella) (vacina atenuada) **[Plotkin S A, et al; 1969; Fenner, F. et al; 2001]**.
9. Varicela (Varicella) (vacina atenuada) **[Takahashi M, et al. 1975; [World Health Organization. 2001]**.
10. Rotavírus (vírus expressando segmentos trocados no genoma (Reassortment process) **[Bernstein D I et al; 1998]**.
11. Cólera atenuada (Cholera attenuated). **[Salmon, D. E. and Smith, T. 1886; Cholera (Killed organisms) [Holmgren J. et al, 2010; Graves P M et al. 2010]**.
12. Influenza (Cold adapted influenza) **[Lewnard, J. A. 2013]**.
13. Influenza (A vacina produzida no Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil, usa vírus trivalente, composta pelos vírus H1N1, H3N2 e a cepa B, atenuados por incubação em

ovos embrionados de galinha) [Hoffmann E. et al.2000]. [Wong, S. S., and R. J. Webby. 2013].

14. Rotavirus (attenuated and new reassortants) [Kapikian AZ et al.1989; Clark H F et al.2006].

15. Zoster. [Hayward A R, et al. 1996].

16. Febre tifoide -*Salmonella typhi*- (polissacarídeos como antígenos) [Wright A F, 1983].

17. Febre tifoide (*Salmonella typh.* Microorganismos mortos. Fabricada pela SANOFI) [Wright A

18. Praga (*Yersinia pestis* (Microorganismos mortos). [Hafkine W M. 1899; Bramanti B. et al; 2016].].

19. Coqueluche (*Bordetella pertussis* (Microorganismos mortos). [Madsen, T., 1933; Edwards, K. M., et al. 1999; Shapiro-Shapin ,2010; Cainelli G. V. C. et al. 2006].

20. Febre Maculosa. (bactéria do gênero *Rickettsia*) [Osterloh A. 2021].

21. Poliomielite. (Polio (injected) poliovirus) [Robins, F. C. and Daniel, T. M. 1997], causada por um enterovirus da família *Picornaviridae*, vacina desenvolvida por Jonas Salk usando vírus inativado em 1955 [Salk D. et al. 1984].

22. Raiva. (Rabies cell culture). [Sanson K S. 2013]. [Vacina (inativada): Pó liofilizado injetável e diluente para suspensão injetável 2,5 UI. Aprovada pela ANVISA, Ministério da Saúde, Brasil].

23. Japanese encephalitis (mouse brain) [Yamashita T, et al. 1970; [Heinz F X et al. 1970].

24. Hepatite A (Hepatitis A). [Provost P J et al. 1986; Chang M H et al. 1997. Ramon, G.1923].

25. Hepatitis B surface Ag recombinant. Terrault N A, et al. 2018.

26. Tétanus (toxoid). [Samon, G. and Zoeller, C. 1926].

0027. *Bacillus anthracis* (Anthrax (secreted protein). [Tournier J. N., Ulrich R. G. 2009].

28. *Neisseria meningitidis*-Meningococcus (polissacarídeo. [Gotschlich E C,et al. 1969].

29. Pneumococcus (polysaccharide). [Heidelberger M, Macleod C M, Di Lapi M M. 1948; Austrian R. 1989].

30. *Haemophilus influenzae* type B (polissacarídeo). [Schneerson R, et al. 1980].

31. BCG expressando *Escherichia coli* BfpA e Intimina [Vasconcellos HLF et al. 2012; Vasconcellos HLF et al. 2017. Patente: Vasconcellos HLF et al. Register of the patent recombinant bacillus Calmette–Guerin and *Mycobacterium smegmatis* expressing BfpA and intimin: BR 102012024276-1. 05/08/2014.

Tópico # 3. Tipos de imunidade.

A resistência observada depois de infecções e após vacinações varia entre os diferentes patógenos e com a natureza das vacinas. Componentes do soro de pessoas ou animais recuperados de infecções que aglutinam bactérias (corpúsculos) são denominados de Anticorpos (**Acs**) (**Bhering, E., Kiatasato, S. 1890**) e componentes de patógenos indutores de Antígenos (**Ags**) (**Pancer, Z., Cooper, M. D., 2006**). **Ags** ativam a resposta imune e **Acs** regulam infecção (**Medzhitov, R. 2007**).

Estudos iniciados há cerca de 500 milhões de anos, associando métodos diversos e intensivamente continuados e implementados, contribuíram para o vasto e integrado conhecimento atual da Imunologia. Duas formas de imunidade foram então identificadas, Imunidade Inata (**INa**) e Imunidade adquirida (**IAd**).

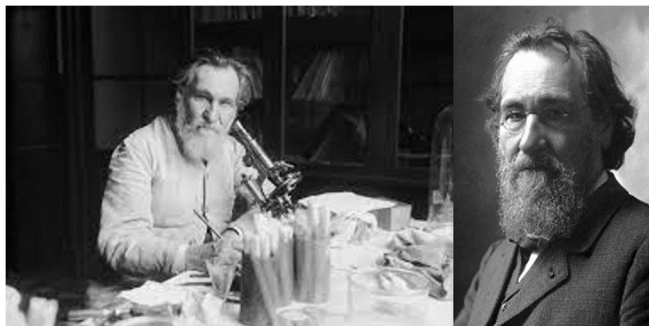
INa. Pacientes infectados apresentam alterações locais, às vezes gerais, que começam com a infecção e desaparecem com a cura. Essas observações começaram no segundo milênio a.C. com a descrição em papiro Egípcio do pus, então considerado o demônio da doença. Com o agravamento do processo surgiam abscessos e úlceras. Hipócrates e sua escola adicionaram os termos erisipelas, englobando além da coloração vermelha, a febre e o edema. Observações mais detalhadas permitiram doutrinar inflamação nos seus quatro sinais cardinais: hiperemia, edema, calor e dor (Celsus 30-38 a.C.). Cerca de ca 129- 199, Galeno introduziu o quinto sinal, perda de função. Estudos posteriores mostraram que INa, desenvolvida cedo em procariontes (**Medzhtov, R., 2007**), depois em vertebrados (**Hirano, M. et al; 2011**), caracteriza-se pela expressão na superfície de células para-ímmunes dos receptores PRRs (do inglês: *pattern-recognition receptors*) que reconhecem PAMPs (do inglês: *pathogens-associated molecular patterns*) expressos na superfície de certos patógenos. Os complexos resultantes (PRRs-PAMPs) estimulam mecanismos efetores como fagocitose, ativação do **SCm** e síntese de moléculas antimicrobianas.

Esses conhecimentos, no começo bem gerais do processo inflamatório, tornaram-se progressivamente mais objetivos associando histopatologia, sintomas clínicos, identificação de mediadores inflamatórios e desenvolvimento de drogas anti-inflamatórias, colocaram inflamação no caminho da imunologia. Exemplos: viroses (gripe, encefalite, poliomielite, hepatites), micoses, bacterioses (diarreias, tuberculose, gripe), parasitoses (malária, doença de Chagas, esquistossomose), reações alérgicas (anafilaxia). Os conhecimentos no assunto expandiram-se associando-se estudos farmacológicos aos estudos macroscópicos e histopatológicos. Pesquisadores brasileiros, notoriamente Maurício da Rocha e Silva, Wilson Teixeira Beraldo e Gastão Rosenfeld, durante experimentos em animais injetados com veneno

de serpente do gênero *Bothrops*, nos testes de amostras de soro coletadas antes (controles) e depois (experimentais) e testadas no íleo isolado de cobaia, verificaram que nas amostras de soro experimentais, porém não nas amostras controles, havia um componente que induzia contração lenta do íleo, diferente da contração rápida de histamina, nomeado Bradicinina **(Rocha e Silva, M., Beraldo, W. T., Rosenfeld, G., 1949)**. Foi rapidamente demonstrado que a bradicinina é um importante mediador da hipotensão. Maurício da Rocha e Silva, além de cientista, desenvolveu importantes atividades acadêmicas colaterais fundando sociedades e estimulando a criação de fundações de apoio à pesquisa científica. Ele e Antônio Carlos Chagas Filho, como veremos mais adiante, médico responsável pelo conhecimento da Tripanosomíase Americana, injustamente não foram laureados com o Prêmio Nobel.

Mais tarde, Wilmar Dias da Silva e Irving H. Lepow descreveram a anafilatoxina C3a, outro mediador da inflamação aguda **(Dias da Silva, W., Lepow, I. H., 1966; Dias da Silva., Lepow, I. H., 1967 a; Dias da Silva., Lepow, I. H., 1967b; Lepow, I. H., Dias da Silva, W., Eisele, 1968)**, mostrando que sistema complemento **(SCm)** participa da inflamação. Os estudos correspondentes estão descritos no **Tópico #4**.

Na conceituação da Imunologia, como defesa, não se pode ignorar a identificação dos fagócitos, células que reconhecem patógenos invasores, os engolfam e a seguir os destroem **(Metchnikoff E. 1984a; 1893b)**. Como será descrito nos **Tópicos # 4, 5, 6**, uma subpopulação diferenciada de células apresentadoras de Ags originam-se de monócitos precursores de fagócitos.



Ilya Ilyich Mechnikov ou Élie Metchnikoff (1845-1916).
(fotografias copiadas: Wikipédia, a enciclopédia livre).

Estudos indicando participação de células na inflamação e na identificação inicial de componentes desenvolvidos pelos agentes infecciosos e reconhecidos por células inflamatórias mostram a existência da INa.

IAd, sucede INa na evolução, organizando no genoma das células-tronco pré-B, através de processo recombinação somática, um a um, de segmentos gênicos presentes em células

linfóides de linhagens germinativas (SGPCLGs) **(Tonegawa, S., 1983)**. SGPCLGs induzem receptores na superfície das células linfóides, sequencialmente organizados para componentes aleatórios presentes na superfície de células não homólogas (patógenos e/ou células alteradas), os Ags. A organização dos receptores para Ags acontece ao longo da vida. Em vertebrados sem mandíbula, a IAd é mediada por dois tipos de linfócitos, B e T **(Boehm, T., 2012 [A Review])**. Em vertebrados com mandíbula, linfócitos pré-B e pré-T são diferenciados, respectivamente, a partir de células multipotentes em diferenciação na medula óssea e no timo **(Boehm, T., 2012 [A Review])**. Ao longo do processo, linfócitos pré-B expressam receptores BCrs e pré-T receptores TCRs na superfície celular.

Linfócitos B e T reconhecem fragmentos de Ags processados nas células apresentadoras de antígenos, e expressos na sua superfície associados, porém não combinados com moléculas de MHC (do inglês: *Major Histocompatibility Complex*). Mudanças de classe de imunoglobulinas (Igs) acontecem **(McHeyser-Williams, L. J. et al. 2015)**. A associação de fragmentos de Ags com o MHC ocorre durante a biossíntese simultânea de ambos. O MHC consta de duas cadeias peptídicas (α e β), e duas classes (I e II). MHC de classe I é formado por parte da β I e por uma β -microglobulina. MHC de classe II é formado por cadeias α e β integrais. O MHC de classe I apresenta peptídeos antigênicos a linfócitos B **(Fagraeus, A. 1947; Fagraeus, A. 1980; Cooper. M. D., 2015)** enquanto o MHC de classe II apresenta peptídeos antigênicos a linfócitos T **(Miller, J. F. A. P., 2011)**. Células B e T colaboram na geração de Acs específicos **(Claman, N. H. 2014)**. Acs reconhecem epítomos e células T reconhecem carreadores de epítomos **(Mitchison, N. A. 2014)**.

Genes codificadores de MCH estão localizados, em humanos, no cromossoma 6, e em camundongos no cromossoma 17. Ocupam cerca de 4 “centimorgans” de DNA, 4×10^6 pares de bases, correspondendo em humanos, a ± 200 genes. Este alto polimorfismo gênico explica o elevado padrão de reconhecimento de peptídeos que oferece aos linfócitos na indução da resposta imune. Em 2019, os pesquisadores Zinkernagel R. M. e Peter Doherty demonstraram que o reconhecimento específico de Ags dispostos na superfície de células apresentadoras por células T depende da ligação a componentes de MCH **(Zinkernagel R M, Doherty P C, 1979)**.

Proteínas antigênicas fagocitadas entram no citosol das células apresentadoras de Ag onde são digeridas, liberando peptídeos. Peptídeos resultantes são internalizados no canal TAP do retículo endoplasmático onde se associam com moléculas MHC recentemente sintetizadas. Complexos MHC/peptídeos entram no aparelho de Golgi onde são glicosilados e liberados para entrarem nas vesículas secretórias, onde fundem-se com a membrana celular e são oferecidos aos linfócitos T. Complexos MHC-I/peptídeos são reconhecidos por resíduos carboxila ou amina.

Complexos MHC-II fundem-se com resíduos carboxila ou amino terminais dispostos ao longo do esqueleto molecular.

Peter Doherty e Holf Zinkernagel usaram em seus estudos células T específicas para vírus. Com justiça, foram laureados com o Prêmio Nobel em 1996 (**Doherty P, Zinkernagel R M, 2019**). A produção de Acs anafiláticos foi desenvolvido primeiro em animais de experimentação (**Mota I et al; 1961a; 1963b; Binagh, R., Benacerraf, B. 1964**), e posteriormente em humanos (**Ishizaka, K., Ishizaka, T. 1966; Zvaifler, N. J., Becker, E. L. 1969**).

Experimentos recentes baseados nos mecanismos moleculares e celulares conhecidos sobre a resposta imune acima referenciados, orientam que esquemas de imunização sejam realizados com doses reduzidas de Acs intercaladas em maiores tempos, o que permite obter Acs antitoxinas com alta avidéz, afinidade e potência neutralizante (**Guidolin F R et al; 2013; Guidolin et al. 2016**). Visando reduzir contaminações dos Acs obtidos com proteínas distintas de Igs, a etapa precipitação negativa de Acs foi feita utilizando ácido caprílico como reagente precipitante (**Dos Santos, M. C. et al.1989**). Nesta linha, o Ac antitoxina de alta qualidade mAc anti-African fosfolipase A₂ da serpente *Bitis arietans* foi desenvolvido (**Alencar-Couto, M. N. et al; 2019**).

A IAd é dividida em dois compartimentos funcionais: 1# IAd humoral a cargo de linfócitos B produtores de Igs. Paratopos que reconhecem, especificamente, sequências de Acs (epítapos); e 2# IAd celular a cargo de dois subtipos de linfócitos T, linfócitos T CD4⁺ participantes na ativação de linfócitos B, e linfócitos T citotóxicos que reconhecem e destroem células portadoras de Acs. Células apresentadoras de Acs originadas de monócitos, funcionam nos dois compartimentos. Detalhes: **Tópicos # 4, 5 e 6**.

Tópico # 4. Fundamentos biomoleculares.

A descrição da molécula “*The Double Helix*” (DNA) (**Watson, J. D, and Crick, F. H. C. 1953**), rotulada “*The Secret of Life*”, através de sua caprichosa dupla hélice Td, cada uma organizada pela ligação canônica de duas das quatro bases nitrogenadas, Adenina (**A**), Timina (**T**), Guanina (**G**), Citosina (**C**), a um esqueleto desoxirribose-fosfato (**dRiboseP**). De acordo com Richard Dickerson e Horace Drew, o formato repetido curvilíneo-retilíneo das duas hélices baseia-se na estrutura Raios-X do decâmetro d (**CGCG AATT CGCG**). Neste formato, o esqueleto desoxi-ribose-fosfato enrola-se na periferia da molécula com as duas hélices em direções opostas. As bases ocupam o cerne formando ligações de hidrogênio uma com a outra, (A-T e G-C). A estrutura molecular da molécula de DNA foi delineada por Watson e Crick (**Watson, J D, Crick F H c, 1953**). Esta, ontem e hoje, germinativa contribuição para a biologia baseou-se, também, na estrutura Raios-X da molécula cristalizada de DNA obtida por Rosalind Franklin. A

Figura 1, fornece informação chave sobre a estrutura molecular da molécula DNA. O X central da estrutura Raios-X indica a hélice, enquanto os arcos negros no topo e em baixo correspondente a distância que a estrutura molecular se expande a cada $3,4\text{Å}$ ao longo do eixo central alongado (descrição feita por Maurice Wilkins, Kings College, London).

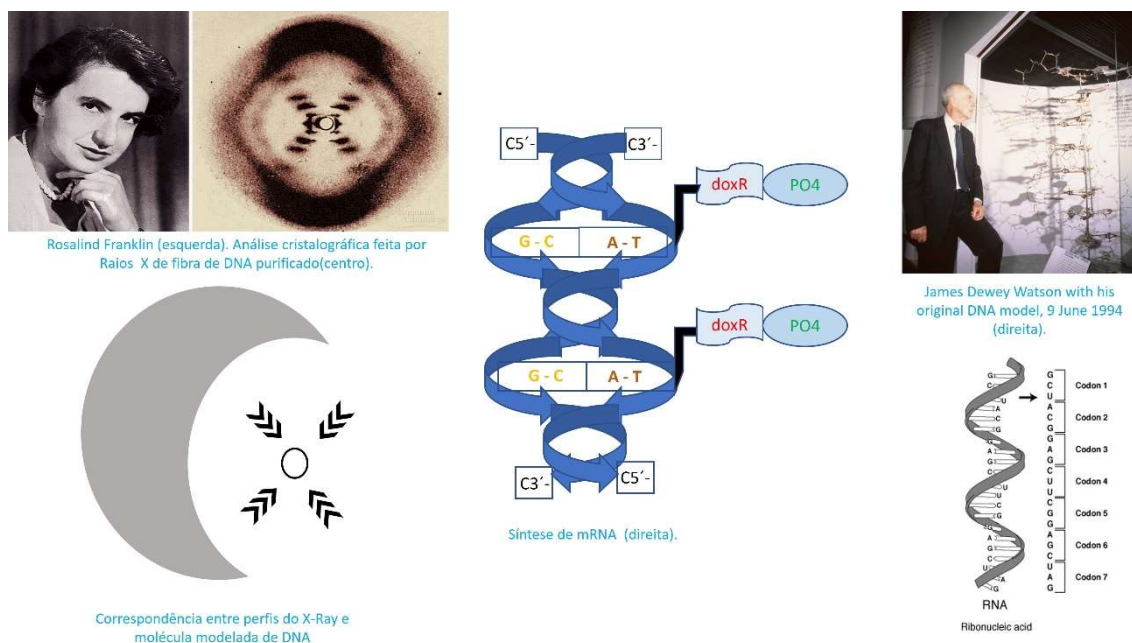
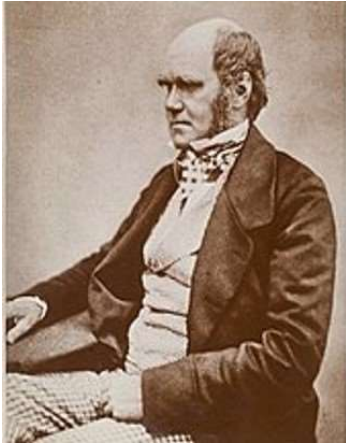


Figura 1. Modelagem da estrutura molecular de DNA. Acima (à esquerda), fotografia da pesquisadora Rosalind Franklin, realizadora dos experimentos de difração de Raios X da molécula cristalizada de DNA (detalhes sobre episódios sub experimentais descritos em item logo a seguir); (ao meio) difração de Raios X da molécula DNA; (à direita) Watson J. D. ao lado da macroestrutura do DNA modelada na difração Raio-X. Em baixo (à esquerda), indicação de quatro detalhes estruturais baseados na difração de Raios X da molécula de DNA.

Rosalind Franklin faleceu de câncer de ovário aos 37 anos antes da conclusão do modelo final da molécula DNA fundamentado na difração em Raios X da molécula de DNA experimentalmente por ela determinada. Rosalind Franklin não foi citada entre os autores (Anne Piper, 1998). *“This article, which was originally presented as a lecture to the Wimbledon Literary and Scientific Society, is dedicated to her, either as woman herself and more of her work”*. Watson J. D. e Crick J. H. C. foram laureados com o Prêmio Nobel em 1962.

Estabeleceu-se suporte molecular para duas importantes propostas:



Charles Darwin (1766-1848). “Darwin C. *The Origin of Species*”, 1859), edição publicada em 1998 pela Wordsworth Editions Limited-Cumberland House, Crib Street, Ware, Hertfordshire SG129ET. **“AUTHORS’ INTRODUCTION: Charles Darwin Final Statement, pg. 7: I am fully convinced that species are not immutable; but that those belonging to what are called the same genera are lineal descendants of some other and generally extinct species, in the same manner as the acknowledged varies of any one species are the descendants**

of that species. Furthermore, I am convinced that Natural Selection has been the main but not exclusive means of modification”. Fotografia copiada de Wikipédia.



Gregor Mendel (1822-1884) - Genética. Em 1866 publicou resultados de cruzamentos de ervilhas (*Pisum sativum*) que diferiam em características morfológicas bem definidas, por ele notadas como forma das sementes (arredondadas **X** enrugadas), cor das sementes (amarela **X** verde), cor da flor (vermelho **X** branca). Na primeira geração, **F1**, por exemplo no cruzamento arredondadas **X** enrugadas, todas expressavam sementes arredondadas. Intercruzando plantas desta geração **F1**, na geração **F2**, 3/4 eram de ervilhas arredondadas e 1/4 enrugadas.

Concluiu que “semente arredondada” era caractere dominante. Resultados semelhantes foram obtidos em cruzamentos com os outros caracteres. Os resultados publicados permaneceram ocultos por cerca de 35 anos quando Hugo de Vries, Carl Correns e Erich Tschermak-Seysenegg, de maneira independente, redescobriram-nos. A proposta de Mendel de como as características eram transmitidas aos descendentes estava correta, sendo cientificamente aceita. As leis da genética fundamentam leis da resposta imune. Essas duas contribuições servem, agora, como suporte para o desenvolvimento de metodologias de alta performance. Em relação à Imunologia, as leis da genética fundamentam mecanismos da resposta imune. Fotografia copiada de Wikipédia.

Moléculas de DNA protegem a informação genética desenvolvida e induzem síntese de RNA em que cadeia suporte dRibose fosfato é substituída por Ribose fosfato. Logo que sintetizadas deixam o núcleo, entram no ribossoma e sintetizam, simultaneamente, RNA transferidor e codificador de proteínas. De imediato, o gene e a molécula RNA se estabelecem como responsáveis pela síntese de proteínas. Segundo Grant Brown, professor de Bioquímica

(*University of Toronto's Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research*), uma célula contém em média 42 milhões de proteínas.

Esta revolução no campo da Biologia coincidiu, nos anos 1950s, com duas marcas contribuições científicas: (a) toda informação pode ser codificada em dígitos binários “bitis” (Matemáticos Claude Shannon e Alan Turing); (b) o código genético ACTGGTAGATTACA... pode ser indicado por 0100110111001... Por volta dos anos 1980s, Thomas Cech e Sidney Altman, independentemente, demonstraram que algumas formas de RNA também são enzimas (riboenzimas). Essas informações fundamentam experimentos que pavimentam novos caminhos para Imunologia: identificação da sequência CRISPR transportadora simultânea de regiões RNA antivirais **(Tópico #7)**.

Tópico #5. Abordagens experimentais.

Notáveis cientistas participaram: (a) Heidelberger e Kendall com a interação molecular entre Ags e Acs **(Heidelberger M and Kendall, F. E. 1936)**; (b) Astrides Fagraeus com a produção de Acs por plasmócitos **(Fagraeus, A, 1947; Fagraeus A, 1980)**; (c) Estrutura molecular das imunoglobulinas **(Al-Lazikani B, 1997; Chothia, C. and Lesk, A.M. 1987)**; (d) Desenvolvimento de Acs monoclonais **(Köller, G.; Milstein, C, 1975; Köller G and Milstein C, 1982)**; (e) Acs monoclonais introduzem revolução na biotecnologia de Acs **(Milstein, C. 1999; Alencar-Couto, M. N. et al; 2017)**; (f) Identificação dos peptídeos de Acs (CDRs) que interagem com peptídeos (epítomos) expressos nos Ags **(Wu, T. T, Kabat, E. A, 1970; Rodrigo, G., 2015)**; (g) Descrição da geração somática da imunodiversidade de Acs **(Tonegawa S. 1983)**.

Reação de Precipitinas (M. Heidelberger and Kendall, F. E. 1936).

A interação molecular entre Ags e Acs foi estudada em uma série de estudos relacionados. Em um desses estudos **(Heidelberger M. and Kendall F E, 1935)** foi demonstrado que a reação de precipitinas pode ser resultante de uma série de reações biomoleculares, como o aspecto quantitativo advindo das relativas proporções em que os reagentes, nos experimentos usando antipolissacarídeos de pneumococos como Acs e polissacarídeos purificados como Ags são misturados e que a interação específica entre os dois reagentes ocorre pela lei ação das massas. Em outro estudo usando como Ag “*Rsalt-azo-biphenyl-azocrystalline egg albumin*” e analisando os resultados pelas leis da química clássica, surgiu a teoria quantitativa da reação de precipitinas. Equações derivadas da teoria permitiram calcular o comportamento do Ac antioalbumina na maioria das reações após titulação do N total nos precipitados. O uso do Ag

ovalbumina marcada em vermelho na reação facilitou a quantificação dos precipitados, por conseguinte da reação. Amostras de soro de um mesmo animal coletadas em tempos diferentes depois da imunização exibiram diferenças quantitativas nas quantidades de precipitados, sugerindo aumento na produção e ou qualidade dos Acs (**Heidelberger M. and Kendall F E, 1935, 62**). Interações Ag-Ac envolvem forças não covalentes (**Mariuzza R A et al; 1994**). As características gerais da reação de precipitinas estão resumidas na **Tabela 1**. As leis observadas na reação de precipitinas descritas nesses artigos universalizaram as interações entre Ags e Acs.

1- Ag (μg)	2- Ac (μg)	3- Relação Ag/Ac ponderal	4- Relação Ag/Ac molar	5- Testes dos sobrenadantes
9	147	16.2	4	Excesso de Ac
40	486	12.2	3	Excesso de Ac
50	582	11.6	2.9	Excesso de Ac
74	720	9.7	2.4	Nem de Ac, nem de Ag
82	748	9.1	2.3	Traços de Ag
90 (87)	739	8.5	2.1	Excesso de Ag
98 (89)	731	8.2	2	Excesso de Ag
124	643	7.4	1.8	Excesso de Ag
307				Excesso de Ag
490				Excesso de Ag

Tabela 1. Resultados da reação de imunoprecipitação entre ovalbumina (Ag) e anti-ovalbumina (Ac). Itens 1 e 2: concentração dos reagentes. Itens 3 e 4: relação Ag/Ac. Item 5: destaque das regiões de excesso de Ac, equivalência e excesso de Ag.

Geração de plasmócitos e direcionamento à produção de Acs.

A geração de plasmócitos e o simultâneo direcionamento molecular específico ao reconhecimento de Ags compartilham mecanismos moleculares. Linfócitos B virgens associam, somaticamente, regiões gênicas V, D e J (processo descrito abaixo), que se expressam como moléculas de Ig pBCR na superfície dos plasmócitos (**Rajewsky K, 1996: Review Article; Fagraeus A, 1913-1997**). O processo de diferenciação de linfócitos B é minuciosamente controlado por uma rede molecular complexa. Da interconexão entre os ramos desta rede resultam genes que sintetizam proteínas responsáveis pelo estabelecimento das diferentes fases evolutivas (**McHeyser-Williams, L. J. et al. 2015**). Células B em evolução, como demais

células nesta fase, adquirirão tolerância imunológica (Nemazee, D. 2017). Uma vez maduras as células caem na circulação e se estabelecem nos órgãos linfoides. Não sendo reconhecidas pelos Ags específicos, degeneram-se. Sendo reconhecidas, interagem, multiplicam-se formando clones produtores de Acs ou de linfócitos TCD4⁺. Componentes desses clones ao recombinar com o mesmo Ag sofrem mutações somáticas nas cadeias L, transformam-se em células de memória produzindo Acs ou linfócitos TCD4⁺ de alta afinidade (McHeyser-Williams, L. J. et al. 2015). Acs foram isolados, purificados, e a estrutura molecular e funções dos domínios moleculares caracterizados. Principais contribuições incluídas em artigo de revisão (Hirano, M., Das, S., Guo, P., Cooper, M. D. 2011).

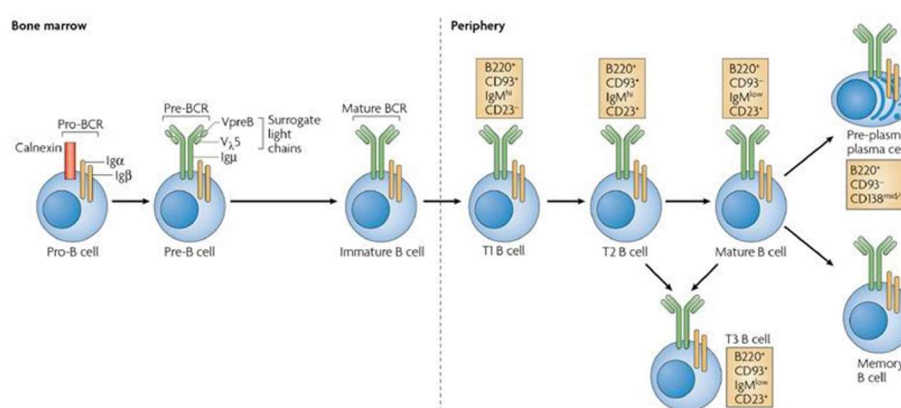


Figura 2. Estágios de diferenciação de linfócitos B. A diferenciação de linfócitos B é rigorosamente controlada por uma rede de regulação. Envolve a coordenação de vários fatores de transcrição para promover a expressão da secreção de anticorpos e genes relacionados às células plasmáticas, e diminuir a regulação dos genes de identidade dos linfócitos B.

Estrutura molecular das imunoglobulinas (IGs).

IGs são proteínas de massa molecular de 150-190 kDa produzidas pelos linfócitos B. São formadas por dois tipos de cadeias polipeptídicas, uma cadeia **H** (do inglês: *Heavy*) de massa molecular 55-77 kDa, e uma cadeia **L** (do inglês: *Light*) de massa molecular 25 kDa. Na cadeia **L** há uma região em que a sequência de aminoácidos varia de Ac para Ac, denominada **V_L**, e uma região em que a sequência de aminoácidos é constante em todos Acs, denominada **C_L** (Porter R R 1991; Edelman G M 1991; Chothia, C.; Lesk, A.M. 1987; Palan, A.1994; Al-Lazikani B. et; 1997; Alzari PM, 1988).

Na cadeia **H** existe uma região em que a sequência de aminoácidos varia de Ac para Ac, denominada **V_H**, e três regiões denominadas **C_{H1}**, **C_{H2}** e **C_{H3}**, em que as sequências de aminoácidos são constantes em todos os Acs. Duas cadeias **L** e duas **H** se associam por meio de pontes dissulfeto, ligando: (a) uma cadeia **H** e uma cadeia **L** entre os domínios

moleculares C_L e C_{H1} . O polipeptídeo resultante é denominado **Fab**; (b) duas cadeias **H** entre os correspondentes domínios C_{H2} e C_{H3} . O polipeptídeo resultante é denominado **Fc**. Entre os dois polipeptídios **Fab** e **Fc** há duas pontes dissulfeto formando a hinge region. Essa região confere flexibilidade aos dois **Fab** em relação ao **Fc**. Tal flexibilidade permite acomodação dos **Fab** da mesma molécula de **Ig** a epítomos iguais, porém, dispostos em diferentes regiões da molécula de Ag. Assim, cada molécula tetramérica de **Ig** consta de 12 a 14 domínios: 4V ($2V_L$ e $2C_L$) e de 8 a 10 domínios V_H ($2V_H$ e 6-8 C_H). A clivagem de IgG com pepsina resulta em um fragmento bivalente contendo dois fragmentos **Fab**, e com papaína, em três fragmentos, dois **Fab** e um **Fc**.

Nos **Fab** há uma sub-região em que a sequência de aminoácidos varia de Ig para Ig, referida como *sub-região hipervariável*. Dentro das regiões variáveis das cadeias **H** e **L** há três segmentos curtos responsáveis pela hipervariabilidade. Cada segmento consta de 5 a 7 aminoácidos que conferem a estrutura tridimensional que acomoda rigidamente a imagem especular fornecida pelo epítomo para o qual foi selecionada. Para cada configuração de epítomo, foi ou será selecionada no processo de indução da resposta imune a sequência de pares de bases que codifica ou codificará o segmento hipervariável. Esse processo, origem da diversidade dos Ac, atende ao vasto repertório de diversidades das **Ig** necessário para reconhecer qualquer molécula no universo de antígeno. Por se tratarem de estruturas complementares às estruturas dos epítomos, essas regiões foram designadas "*complementarity-determining regions*", abreviadamente CDRs, descritos no item abaixo.

Proteínas em solução, maneira natural de exercer suas atividades biológicas, assumem configurações tridimensionais. Entretanto, encontrar todas as conformações que sequências de resíduos de amino ácidos podem assumir não é trivial. Flavielle Blanco Marques em sua Tese de Mestrado, submetida a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em 2021, introduziu modificações no método CReF (*Central Residue Fragment-based method*) (**Dorn, M. e de Souza, O. N. (2008). CReF: A central-residue-fragment-based method for predicting approximate 3-d polypeptides structures. In: Proceedings of the ACM Symposium on Applied Computing, pp. 1261–1267, Fortaleza, BRA. ACM**) que prediz possíveis conformações 3D. Primeiro, criou um "*RMSDpredict model*" que usa contatos potenciais atômicos curtos, médios e longos entre resíduos; segundo, criou modelo simulado, baseado no enovelar dos segmentos. Associando as preditas conformações, uma nova versão de CReF foi modelada. Introduzir as configurações 3D de Ags e Acs no entendimento do processo de interação entre Ag e Ac parece promissor (**Lesk, A. M. 2001**). A **Figura 3A** sumariza a estrutura das IGS.

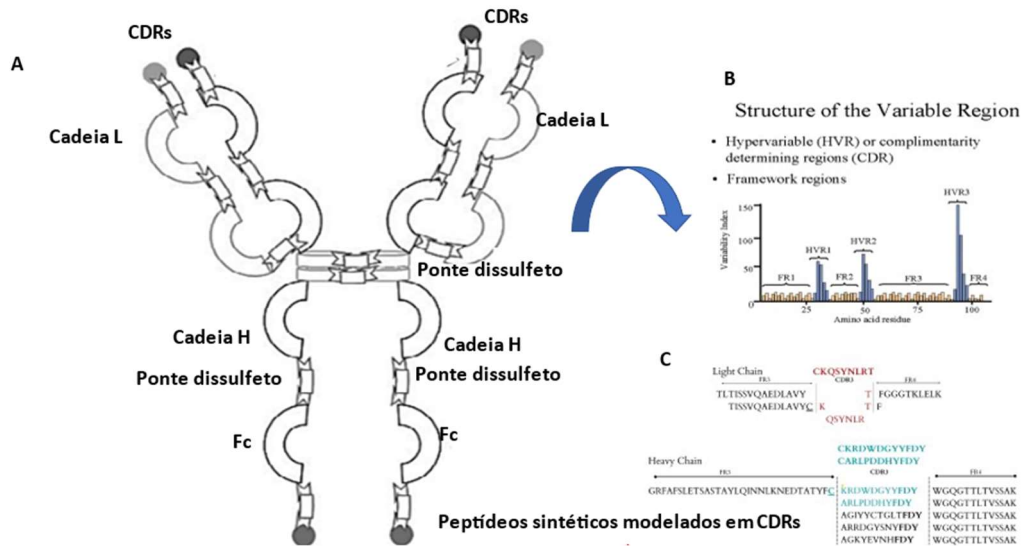


Figura 3. Molécula de Imunoglobulina. (A) IgG; (B) CDRs; (C) CDRs sintéticos.

Identificação dos peptídeos de Acs (CDRs) que interagem com peptídeos (epítopos) expressos nos Ags.

Informações importantes foram obtidas com o sequenciamento de aminoácidos das regiões variáveis de proteínas Bence Jones e de cadeias L de mieloma alinhadas e confrontadas. Essas regiões localizam-se nas porções V das cadeias L e H. As regiões V foram designadas CDRs (CDR1, CDR2 e CDR3), intercalados com regiões de baixa variabilidade sequencial, os “framework regions” (FR1, FR2, FR3 e FR4) (Figura 3B) (Wu, T. T, Kabat, E. A, 1970; Alzari, P M et al; 1988; Rodrigo, G., 2015). Baseado nessas estruturas isoladas e sequenciadas, peptídeos sintéticos correspondentes estão sendo modelados e testados (Figura 3C).

Descrição da geração somática da imuno-diversidade de Acs.

O genoma dos precursores de linfócitos B (Cooper, M. D. 2015) contém as seguintes sequências de bases codificantes para as regiões V (variabilidade): cadeia L: 30 Y e 300 K, e cadeia H: 1000; região D (diversidade) 5; e região J (junção) 4. Seguem-se as sequências para regiões C isotipos IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 e IgM. Conceitos em geral aceitos: especificidade do Ac é gerada somaticamente por junção aleatória de um gene V, um D, um J, a célula B resultante produzindo um Ac específico; contato da célula B resultante com o Ag específico resulta em expansão, hipermutação somática e substituição da cadeia L que era provisória pela definitiva. A célula B mutada inicia o processo de maturação sintetizando e

expressando, simultaneamente, na superfície celular moléculas do Ac mutado já como isotipo desenvolvido e de proteínas que orientam sua migração e estacionamento em sítios adequados dos órgãos linfoides. Processo semelhante ocorre no timo com precursores de linfócitos T. Ao contrário dos linfócitos B, o Ac resultante permanece ligado na superfície através do fragmento Fc. De acordo com a função que desempenharão, diferenciam-se em linfócitos TCD4⁺ ou T citotóxicos (Tonegawa, S., Prêmio Nobel em 1987 (on line: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1987/summary>) (Figura 4) (Tonegawa, S., 1983).

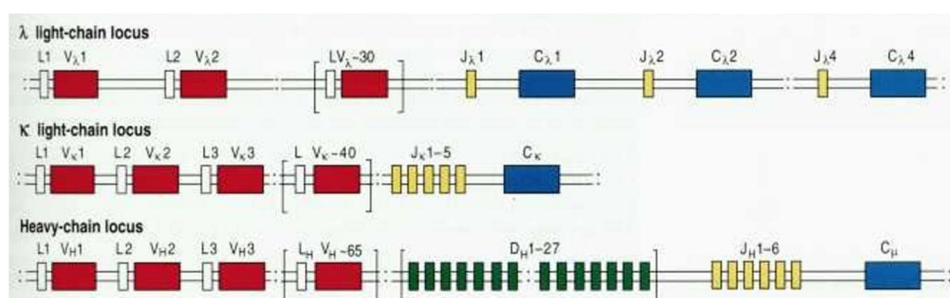


Figura 4. Geração somática da diversidade dos anticorpos. Regiões V, D e J se associam resultando somaticamente interligada em uma região V-D-J. A célula portadora desta sequência migra para o órgão linfóide, onde aguarda por cerca de 2 dias o encontro com o possível Ag específico. Não havendo encontro, morrem. Havendo, sua cadeia L então provisória sofre hipermutação, a célula B multiplica-se e formam-se clones estáveis (células de memória) que produzem o Ac específico de alta afinidade.

A História da Imunologia já estava contada em capítulos ainda não interconectados. Esperavam Godot? A lógica científica conectou os dados obtidos nestas e em um vasto arranjo de publicações. Ao contrário do que esperavam Estragon, Vladimir, Pozzo, Lucky (Beckett, S. En Attendant Godot, 1961), Godot apareceu, Imunologia tornou-se Ciência.

Tópico # 6. Interferências no genoma produtor de Acs.

O Sistema **CRISPR** (do inglês: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), são regiões curtas de DNA bacteriano interpostas entre regiões não-codificantes referidas como “DNA proespaçadores”. CRISPR resulta do contato com genomas invasores de bacteriófagos ou plasmídeos. Na transcrição do locus CRISPR formam-se pequenos fragmentos de RNA que reconhecem DNA exógeno e servem de guia para a nuclease Cas. Caso ocorra nova invasão pelo mesmo DNA invasor, o complexo **CRISPR/Cas** promoverá clivagem e eliminação do DNA invasor (Haurowitz, R. et al. 2010; Bhaya, D .et al; 2011; Wiedenheft, B., Samuel, H., 2012; Sander, J D, Keith, J., 2014). Duas revisões reúnem observações concretas e perspectivas sobre o uso desta metodologia. Uma, com enfoque preferencial em saúde, cânceres, HIV,

terapia genética (**Mengstie, M. A., Asmamaw M et al; 2021**), chamando atenção para dificuldades, como na expressão da imunotividade de certos produtos e nos aspectos éticos decorrentes da interferência genômica. Outra, enfatiza, como descrito por Antonio Alvaro Corsetti Purcino (chefe-geral da Embrapa Milho e Sorgo) *“As projeções para o futuro próximo indicam o uso de CRISPR/Cas para transferência de genes, tolerância aos estresses bióticos e abióticos, modulação da transcrição, melhoramento do sistema fotossintético de plantas, engenharia de receptores, produção de plantas haploides e a criação de novas espécies para cultivo”* (**Vasconcelos, M. J. V.; Figueiredo, J. E. F., 2015**). Doenças genéticas raras decorrentes de mutações em DNA afetam milhares de pessoas ocorrem no mundo inteiro. *“DNA-base-editing system”* baseado em nCas9 expressando nCas9 (*nikase activity*) ou dCas9 (*a catalytically inactive DNA-targeting Cas9 enzyme*) permite editar o DNA sem a quebra das duas alças. A potência terapêutica dessas abordagens moleculares está sendo constantemente melhorada. Recente artigo de revisão aborda esta tecnologia (**Reshetnikov V. V. et al., 2022**).

Essas abordagens fornecem dados correntes sobre fundamentos e tecnologias experimentais. Em obra abrangente associando informações pessoais e profissionais, o autor fornece visão rica sobre o que aconteceu nas últimas décadas nesta etapa moderna do processo associativo entre pesquisa básica e tecnologia (**Walter Isaacson, 2-21**). A **Figura 5** é cópia desta obra (pag. 133).

Na essência da emergente tecnologia CRISPR, como referido, está a utilização de enzimas para cortar DNA e promover alterações em pontos específicos do genoma. O fantástico progresso científico, infelizmente, associa benefícios e anti-benefícios. Este contraste foi recentemente abordado (**Queiroz, C.; Leopardi, H. PESQUISA FAPESP, 2023**). Progresso científico nas possibilidades médicas de invasão do genoma humano, foram abordados por especialistas brasileiros. Norton Nohama (Universidade Católica do Paraná), salienta a necessidade de um debate sobre interferências no genoma humano. O agrônomo Alexandre Nepomuceno (EMBRAPA), ressalta necessidade de um rigoroso controle no desenvolvimento de organismos geneticamente modificados. As geneticistas Daiane Priscila Simão e Cilla Tech Park, sugerem uma rigorosa análise de projetos submetidos a Conep. O biólogo Arcadi Navarro Cuartiellas (Universidade Pompeu Fabra – Espanha), com veemência, recorda que 169 países aprovaram o direito das pessoas se beneficiarem com os avanços da ciência (**ONU,1948**). A geneticista brasileira Mayana Zatz (IB-USP) defende a importância da pesquisa com embriões que não serão implantados.

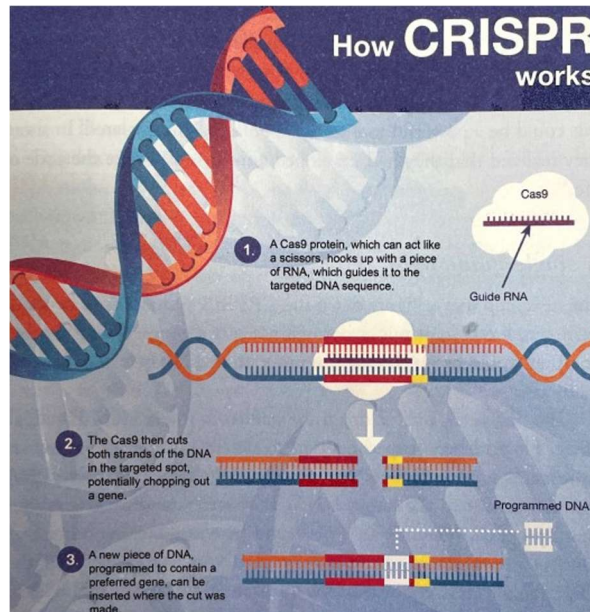


Figura 5. Início da introdução da edição gênica na Imunologia. A estrutura **CRISPR/Cas** foi editada pela integração de dados obtidos experimentalmente associando técnicas usadas na edição genômicas. **(A)** Ameba social exibe, normalmente, atividade fagocítica parecida com a imune (**Chen, G. et al; 2000**); **(B)** Sequência e estrutura de RNA específico processados pela CRISPR endonuclease (**Haurowitz, R. et al., 2010**); **(C)** Produção de RNAs versáteis em bactérias e arqueas (Archaea) (**Bhaya, D. et al; 2011**); **(D)** Um guia programável para orientar edição genômica foi montado (**Jinek M, et al; 2012**); **(E)** CRISPR/Cas foi editado em *Escherichia coli* (**Redding, S. et al; 2015**); **(F)** Modelo fundamental para os experimentos acima registrado foram modelados sobre espaços entre introns (**Szostak, J., 1986**); **(G)** Edição genômica de CRISPR/Cas-9 tem ampla aplicação em muitas áreas incluindo medicina, agricultura e biotecnologia. Em medicina, na investigação de cânceres, HIV, e terapia gênica; na tecnologia é usada na regulação de genes específicos através de modificações da proteína Cas-9. Apesar deste amplo quadro de possibilidades, são ainda necessárias novas aquisições (**Asmamaw, M, Zawdie, B. 2021**). Cópia da figura publicada na obra Walter Isaacson, 2021.

Tópico # 7. Vias de entrada no Brasil.

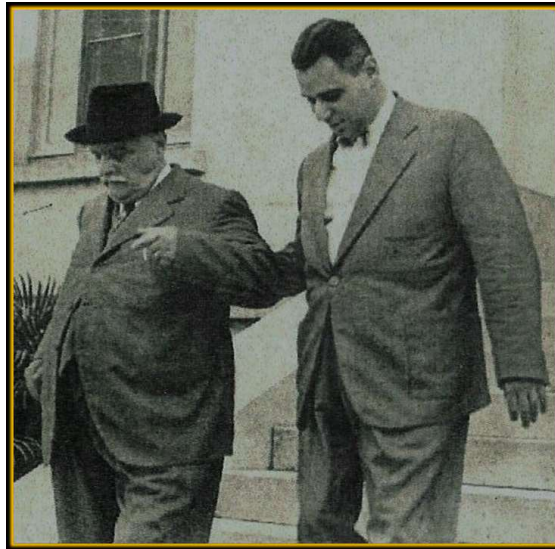
Envenenamentos causados por acidentes com animais peçonhentos.

A grande e variada fauna de animais peçonhentos existentes no Brasil, associada a heterogeneidade de habitats da população brasileira, concorrem para ocorrência de vasto número de envenenamentos. Iniciativa oportuna, sobretudo competente de especialistas brasileiros, concretizou-se na produção da obra hoje referencial “Animais Peçonhentos no Brasil - Biologia, Clínica e Terapêutica Dos Acidentes” (**APB**).

Obs: Na descrição de fatos imunológicos decorrentes de envenenamentos, restringiremos ao imunológico, referenciando os suportes descritos na **APB**.

Acidentes causados por serpentes.

Aspectos gerais de acidentes causados por serpentes no Brasil estão descritos nos Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 da **APB**. Aspectos imunológicos serão focos deste item.



Vital Brazil (*esquerda*) e **Otto G. Bier** (*direita*). Última visita ao Instituto Butantan em 1945. Arquivo pessoal Dr. Osvaldo Augusto Brazil Esteves Sant'Anna.

Vital Brazil em sua ida a França contatou médicos que iniciavam estudos em ofidismo e recebeu informações de que soros de animais sobreviventes de injeções com venenos de serpentes europeias neutralizavam a toxicidade do mesmo veneno (**Calmette, A. 2007**). Vital Brazil injetou um grupo de animais com veneno de serpentes do gênero *Bothrops* sp e outro grupo com veneno de serpentes do gênero *Crotalus* sp. Surpreso, constatou que soros recuperados de animais de um grupo neutralizavam o veneno usado naquele grupo, porém não o outro veneno, e vice-versa. Teve o mérito em demonstrar a especificidade de antivenenos (**Brazil, V., and Maibon., J. 1914**). Ao assumir a direção da Fazenda Butantan, Vital Brazil além de iniciar estudos da infecção peste bubônica, causada por *Pasteurella pestis*, iniciou a produção de soro antipestoso. Impressionado com a incidência de acidentes ofídicos no Brasil e estimulado por suas observações sobre a especificidade de soros antivenenos de serpentes *Crotalus* sp e *Bothrops* sp, decidiu desenvolver métodos de produção de soros antipestoso e antivenenos de serpentes brasileiras. Em 1901 foi nomeado Diretor do Instituto Serumtherápico. A semente do Instituto Butantan estava plantada.

Acidentes causados por artrópodes.

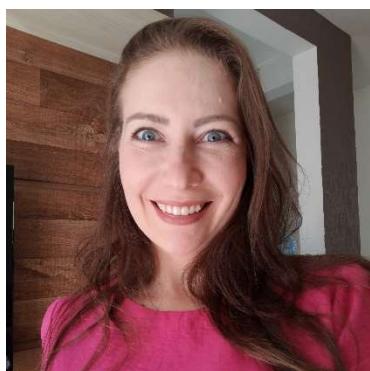
Vasta informação sobre envenenamentos causados por artrópodes com ênfase em toxinas, encontra-se publicada (Lima, M E et al; 2009).

Acidentes causados por Escorpiões. (Espécies e morbilogia descritas em 46 artigos na APB, pags.182-197).

Espécies de escorpiões encontrados na fauna brasileira: *Tityus stigmurus*, *Tityus serrulatus*, *Tityus lamottei*, *Tityus bayensis*, *Tityus costatus*, *Tityus trivittatus*, *Tityus metuendus*, *Tityus brasiliensis*, *Tityus cambridgei* e *Tityus fasciolatus*. Dados sobre epidemiologia, mecanismos de ação do veneno, identificação e purificação de toxinas, análises clínicas gerais, electrocardiograma e ecograma estão publicados no capítulo 19 de APB (Referências Bibliográficas, pgs. 196-197), capítulo 20 (Referências Bibliográficas, pgs. 207-208) e capítulo 19 (Referências Bibliográficas, pgs. 196-197).

Acidentes causados por insetos.

Acidentes causados por insetos foram abordados na APB nos capítulos 21, (Lepidópteros de Importância Médica, pgs. 211-219); 22 Erucismo e Lepidopterismo (pgs. 220-223); Acidentes por *Lonomia* (pgs. 224-232); Paramose (pgs. 233-236); Himenópteros de Importância Médica (pgs. 237-242); Acidentes por Abelhas e Vespas (pgs. 243-251); Acidentes por Formigas (pgs. 237); Lepdópteros, *Lonomia obliqua*, *Premolis semirufa*, Himenópteros, Formigas, Coleópteros vesicantes (pgs. 252-257); Coleópteros Vesicantes e outros Artrópodes (pgs. 258-264).



Isadora Maria Villas Boas.

Acidentes causados por pararama. Encontrada na floresta Amazônica, quase que exclusivamente na seringueira *Hevea brasiliensis*, alimentando-se de suas folhas, está a lagarta da mariposa *Premolis semirufa*, que pertence à família Erebidae, e é conhecida popularmente como pararama. O contato com as cerdas da pararama ou do casulo causa prurido intenso, seguido de sintomas de inflamação aguda como dor, calor e vermelhidão, que se resolvem em horas ou dias. No entanto, esse processo inflamatório pode se cronificar, caracterizado por espessamento da membrana sinovial articular com deformidades articulares, comum às sinovites crônicas. O processo inflamatório crônico é chamado paramose (Costa et al., 1993; Villas-Boas et al., 2012, Villas-Boas et al, 2013).

A análise do extrato bruto das cerdas de pararama mostrou que ele é capaz de induzir um intenso processo inflamatório, caracterizado pela presença de neutrófilos, nos tecidos da pata de camundongos injetados, e uma forte e específica resposta de anticorpos (**Villas-Boas et al., 2012**). Além disso, em estudo posterior, os autores confirmaram que a intensa resposta imune celular e humoral induzida pelos componentes das cerdas, em modelo murino, consistiam em alto infiltrado de neutrófilos e macrófagos no local do envenenamento. Observou-se também proliferação/migração e ativação de linfócitos T e B para os linfonodos drenantes e níveis plasmáticos elevados de IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 e IL-23 (**Villas-Boas et al, 2013**). Posteriormente, foi demonstrado que o extrato das cerdas ativa o sistema complemento humano, gerando fragmentos biologicamente ativos, como as anafilatoxinas C3a, C4a e C5a, e que contém uma serino protease, que reproduz a atividade do extrato total (**Villas-Boas et al, 2015**).

Erucismo. Acidentes causados por insetos *Lepdoptera*. Informações descritas no capítulo 22 de APB. Tratamento local e oral com antihistamínicos.

Lonomismo. Acidentes causados por insetos *Lonomia*. Informações descritas no capítulo 23 de APB. Toxinas já foram detalhadamente descritas em artigos sobre produção de antivenenos (**Dias da Silva, W. et al. 1996; Rocha-Campos, A. C., 2001; Fan, H. W., 2002**). Soros antilonomia eficientes na normalização dos sintomas resultantes da redução de protrombina e fibrinogênio plasmáticos e normalização do tempo de coagulação sanguínea, foram aprovados pela ANVISA para imunoterapia do lonomismo.

Doenças causadas por protozoários.

Doença de Chagas.

Doença identificada há cerca de um século, predominante em populações de baixa renda, afeta ± 6 milhões de pessoas e induz ± 14.000 mortes por ano. É endêmica em 21 países das Américas. É causada pelo protozoário *Trypanossoma cruzi*. A infecção começa com a deposição das formas tripomastigotas pelo barbeiro, hospedeiro intermediário, na pele de humanos e animais susceptíveis. Circulam e entram nas células cardíacas e intestinais onde se coalescem, multiplicam-se e transformam-se em formas amastigotas. Na interação entre trypomastigotas e células hospedeiras há o recrutamento de lisossomas para a membrana plasmática, onde dão origem ao compartimento que facilita entrada do parasito (**Burleig, B. A.,**

2000). A sinalização dentro da célula hospedeira é ativada pela enzima oligopeptidase B que aumenta concentração de Ca^{++} livre. Para deixarem a membrana celular, as amastigotas liberam moléculas que dissolvem a membrana do parasitóforo, permitindo a entrada do parasita no citoplasma.

No contato inicial entre as formas infectantes (tripomastigotas) prevalece a INa. Dois mecanismos, um celular mediado por fagócitos, histiócitos e macrófagos, e um humoral mediado pelo SCm, participam nesta etapa da infecção.

O SCm reconhece e interage com componentes expressos na superfície do parasita, em geral glicoproteínas (GLps) ativando as vias lectinas (VL-SCm) e alternativa (VA-SCm). Após interação entre GLps e lectinas, o complexo GLps/lectina ativa os componentes C1 (q, r, s), C4 e C2 da resultando na formação da enzima C4b/C2a. Alternativamente, as GLps interagem com moléculas de C3 emergentes, expondo sua ligação tio éster rica em energia química. Apesar de protegida dentro da alça hidrofóbica da cadeia- α que incorpora os resíduos Cys998 e Gln 991, cerca de 0,005% das moléculas de C3 espontaneamente incorporam uma molécula de água por minuto, na proporção de uma molécula de água por molécula de C3. A ligação tio éster é hidrolisada liberando energia. A energia liberada fica disponível para construir ligações covalentes éster ou amida, desde que estruturas contendo grupos -OH ou -NH estejam disponíveis e suficientemente próximas. As formas epimastigotas de *Trypanossoma cruzi* interagem-se via GLps com moléculas nascentes de C3 reativo (C3*). Cada GLps/C3* associa-se com uma molécula do componente fator B do SCm, que expõe sítios de clivagem pelo fator D, liberando Ba e permanecendo Bb enzimaticamente ativo e unido com C3*. A enzima C3*/Bb é estabilizada por uma molécula de properdina (P). O complexo enzimático C3*/Bb/P é a enzima da VA-SCm. As enzimas C4b/C2a e C3*/Bb/P clivam C5 em C5a e C5b (C5 convertase). As enzimas são estabilizadas com agregação de uma molécula de P. A seguir, forma-se o complexo C5b/C6/C7/C8/C9 (Complexo de ataque a membrana - MAC) que adere na superfície da célula ativadora resultando em lise celular. Com a clivagem de C4, C3 e C5, além dos fragmentos C4b, C3b e C5b, resultam peptídeos mediadores da inflamação, as anafilatoxinas C4a, C3a e C5a (**Dias da Silva, W., Lepow, I. H. 1966; Dias da Silva, W., Eisele, J, Lepow, IH. 1967a; Dias da Silva., Lepow, I. H. 1967b).**

Formas infectantes de *Trypanossoma cruzi* não ativam VL-SCm nem VA-SCm. A via clássica (VC-SCm) é ativada por complexos Ag-Ac. Complexo Ag-Ac interage com C1(qrs) através do subcomponente C1q, o que ativa as proenzimas C1r e C1s. C1r ativado ativa C1s que na presença de Mg^{++} cliva simultaneamente o componente C4, liberando C4b e C4a, e o componente C2, liberando C2b e C2a. Ambos processos são biologicamente controlados pela proteína inibidora de C1 (PI-C1). Na ausência genética desta proteína, o descontrole da ativação

de C1s produz mediadores de inflamação indutores do edema angioneurótico hereditário. O mediador do edema angioneurótico hereditário, um peptídeo bradicinina-símile, foi farmacologicamente identificado **(Donaldson, V. H. et al. 1969)**. Ativação da VC-SCm ainda não foi detectada por tripomastigotas.

Ao longo da evolução, o *Trypanosoma cruzi* para sobreviver no sangue circulante do hospedeiro, fonte natural de SCm, desenvolveu um seguro mecanismo de escape. Incorporou no seu genoma genes codificadores da proteína humana DAF (do inglês: *Decay Accelerating Factor*), proteína que protege as células humanas da autoativação da VA-SCm. Experimentos *in vitro* mostraram que formas tripomastogotas tratadas com tripsina por curto tempo tornavam-se susceptíveis a destruição mediada pela VA-SCm. Após incubação adequada, as tripomastigotas recuperavam resistência ao SCm **(Kipnis, T. L. et al. 1969; Kipnis T L et al; 1981; Tambourgi, D. V. et al. 1993; Joiner, K. A. et al. 1988)**.

Durante a infecção a imunidade adquirida é ativada resultando na produção de linfócitos TCD4 Th1 e CD8 expressando receptores de superfície específicos para antígenos do parasita. Linfócitos B são também diferenciados e produzem anticorpos circulantes específicos. Atribui-se ao médico sanitaria Carlos Chagas o haver, em 1909, descoberto a Doença de Chagas que recebeu seu nome em sua homenagem. Em homenagem ao sanitaria Oswaldo Cruz, deu o nome *Trypanosoma cruzi* ao protozoário causador da doença que usa insetos barbeiros como hospedeiro. 14 espécies já foram identificadas no território brasileiro (*Triatoma infestans; Panstrongylus megistus; Triatoma brasiliensis; Triatoma maculata; Triatoma pseudomaculata; Triatoma rubrovaria; Triatoma sórdida; Triatoma tibiamaculata; Triatoma vitticeps; Panstrongylus geniculatus; Panstrongylus lutzi; Rhodnius neglectus; Rhodnius pictipes; Rhodnius robustus*) **(Boletim da Saúde, Estado do Paraná, Secretaria da Saúde)**. **As espécies indicadas predominam em diferentes regiões do País**". *Trypanosoma cruzi* induz resposta imune nos hospedeiros **(Brener Z, 1980; Dias da Silva, W. 1977)**.

Esquistossomose.

Doença comum no Brasil e em outros em países tropicais e subtropicais da África Subsaariana, Oriente Médio, Sudeste Asiático, Caribe. É causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*. A contaminação ocorre nos lagos de água doce contendo o hospedeiro intermediário, caramujos, que previamente se infectaram com larvas de *Schistosoma mansoni*, resultantes de ovos aí depositados pelas fezes de humanos infectados. As larvas abandonam o caramujo na forma de cercarias e ficam livres nas águas naturais. O ser humano adquire a doença pelo

contato com cercarias presentes nessas águas. Cercarias para sobreviverem em meio hipotônico (água), desenvolveram envoltório protetor de glicoproteína. No processo de penetração na pele humana durante a infecção, desfazem-se do envoltório glicoproteico para sobreviverem no agora meio isotônico. Glicoproteínas do envoltório são potentes ativadores da VA-SCm, responsável pela destruição lítica de cerca de 90% das cercarias durante a penetração da pele **(Machado, A. J. et al. 1995)**. Em paralelo, a ativação da VA-SCm, formam-se anafilatoxinas **(Gazzinelli, J. W. 1969)**. Cercarias sobreviventes ($\pm 10\%$) transformam-se em esquistossômulos, não ativadores de VA-SCm, caem na circulação, atingem os pulmões onde evoluem para as formas adultas, que acasaladas migram para vasos intestinais. Depositam ovos que caem nas fezes, daí para água-doce e se transformam em novos contingentes de larvas. Fecha-se o ciclo evolutivo. A fase aguda da doença é caracterizada por coceiras e dermatites, febre, inapetência, tosse, diarreia, enjoos, vômitos e emagrecimento, enquanto a fase crônica é caracterizada pela presença de diarreia intercalada com prisão de ventre, alterações hepáticas, esplenomegalia, rompimento de veias esofagianas, e às vezes ascite.

Malária.

Causada pelo parasita *Plasmodium sp* (*falciparum*, *vivax*, *malariae* ou *ovale*) é importante problema de saúde pública em países situados entre Trópicos de Câncer e Capricórnio, com incidência estimada em mais de 2 milhões de casos. Esporozoítos inoculados pelo mosquito *Anopheles*, após circulação na corrente sanguínea por cerca de 30 min, invadem hepatócitos onde originam formas intermediárias, cujo amadurecimento origina cerca de 10.000- 40.000 merozoítos. Merozoítos rompem hepatócitos e invadem eritrócitos. Inicia-se o ciclo eritrocitário culminando com eritrocitose e infecção de outros eritrócitos potencializando $\pm 10-20$ vezes a infecção. Assenta-se a doença malária. O ciclo e fecha com a gametogênese intra-eritrocitária com produção de novas populações de esporozoítos que ingeridos pelo mosquito reiniciam ciclo no portador intermediário.

A variabilidade nas formas sexuais e assexuais do *Plasmodium spp* expressa-se na variabilidade das proteínas produzidas, conseqüentemente, repercutida na especificidade na antigenicidade. Por exemplo, PfEMP1, expressas na superfície de eritrócitos, é codificada por 50-100 distintos genes **(Duffy, P. E. et al; 2001)**.

Tópico # 8. Iniciativas institucionais e não institucionais importantes para o desenvolvimento da imunologia no Brasil.

Iniciativas governamentais como a criação do CNPq, CAPES e FAPs nos estados da federação, estimularam projetos de pesquisa em diferentes áreas, incluindo imunologia.



CENTRO de IMUNOLOGIA OMS-PAHO: 40 anos depois. **A.** Prédio Lemos Monteiro - Instituto Butantan. Em homenagem ao Pesquisador Lemos Monteiro, especialista na produção de vacinas. Faleceu por contaminação com um dos agentes usados na produção de vacinas. **B.** Ivan Mota (à esquerda) segundo diretor do **CENTRO de IMUNOLOGIA OMS-PAHO**, Osvaldo Augusto Esteves de Sant'Anna (à direita), um dos primeiros alunos do curso ministrado no **CENTRO de IMUNOLOGIA OMS-PAHO**. **C.** **Guido Biozzi**, Institute Pierre Marie Curie, France, Paris, responsável pelo desenvolvimento de cepas de camundongos de alta e baixa capacidade produtora de Acs. Colaborou com o grupo de jovens pesquisadores brasileiros interessados em imunogenética. Este grupo expandiu-se, tornando-se referência nesta área da Imunologia. **D.** Otto Guilherme Bier, idealizador do **CENTRO de IMUNOLOGIA OMS-PAHO**. Primeiro diretor. **E.** **Elvin A. Kabat**, médico e professor de Microbiologia, implantou o "**CENTRO de IMUNOLOGIA OMS-PAHO**", do qual foi Diretor e Professor. **F.** Grupo de estudantes do curso de 1970. **Otto G. Bier**, à esquerda.

Observação: A contribuição dos cursos ministrados está descrita no documento "**Centro de Imunologia – OMS-PAHO: 40 anos depois**", registrado nos arquivos do Instituto Butantan. Efetiva contribuição para entrada da Imunologia no Brasil. Iniciativas de grupos de pesquisa interessados em imunologia aconteceram. Implantação no Instituto Butantan (1970-1945) e do já referido Curso OMS-PAHO de Imunologia, através da iniciativa do Prof. Dr. Otto G. Bier. Imunologistas estrangeiros em evidência ministravam cursos teóricos e práticos. Jovens estudantes do Brasil e de outros países da América do Sul frequentaram os cursos. Lideranças atuais em pesquisa e docência em imunologia foram estudantes no Curso OMS-PAHO de Imunologia.

Implantação da Reforma Universitária.

Em 1968 a proposta inicial de Darcy Ribeiro foi implantada. Disciplinas básicas das diferentes áreas acadêmicas tradicionalmente pertencentes às faculdades seriam transferidas para institutos básicos. A imunologia foi desmembrada da microbiologia. Departamentos de Imunologia foram criados nos emergentes Institutos Centrais e tornou-se cientificamente independente, fazendo com que grupos de imunologistas se expandissem. Projetos de intercolaboração foram estabelecidos entre universidade e institutos de pesquisa nacionais e estrangeiras. A produção científica potencializou-se em quantidade, sobretudo qualidade. Antes, professores catedráticos escolhiam por decisão própria seus colaboradores. Com a reforma, os cargos de professor passaram a ser escolhidos por concursos públicos.

Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI).

A SBI foi criada pelo, então, cerca de duas dezenas. grupo de imunologistas. Deve-se destacar que esta iniciativa foi liderada por Dr. Antônio de Oliveira Lima, eminente médico alergista nunca oficialmente ligado a qualquer instituição de ensino ou pesquisa, mas que antecipou a importância que a Imunologia viria a ter quando ainda fazia parte da Microbiologia como disciplina secundária.

Até então, estudantes brasileiros de cursos de graduação em áreas da biologia e medicina não dispunham de livros de imunologia em idioma português. Restavam-lhes anotar informações oferecidas nas aulas teóricas. A visão de dois profissionais, Dr. Otto G. Bier e Dr. Antônio de Oliveira Lima, permitiu oferecer a esses estudantes dois livros textos. Dr. Otto G. Bier, dentro de seu espírito, convocou os imunologistas emergentes, Ivan Mota, Wilmar Dias da Silva e Nelson Monteiro Vaz para redigirem, cada um, quatro capítulos considerados importantes do livro texto, e buscou a concordância da “Editora Guanabara Koogan” do Rio de Janeiro em publicar. A obra “Imunologia Básica e Aplicada” foi bem aceita pelos estudantes, e traduzida para outros idiomas, existiu até a 5ª Edição (**Bier, O.G.; Mota, I.; Dias da Silva; Vaz, N. Imunologia Básica e Aplicada. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1ª Edição - 1972; 2ª Edição – 1976**). A obra foi traduzida para o idioma inglês em 1981 (**Bier, O. G., Dias da Silva, W., Götze, D., I. Fundamentals of Immunology, 1981. Springer-Verlag-New York, Heidelberg, Berlin**). Com o objetivo de disponibilizar para executores de testes de laboratório que estavam começando a usar dados clínicos de imunologia, a obra contendo a metodologia até então

vigente foi preparada e também publicada pela Editora Guanabara Koogan (**Oliveira Lima, A. & Dias da Silva, W. Métodos em Alergia e Imunopatologia. Editora Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1970**).

Tópico # 9. Contribuições de pesquisadores brasileiros e estrangeiros.

Sem dúvida, pesquisadores brasileiros e estrangeiros foram os responsáveis pela introdução, manutenção e progresso da Imunologia no Brasil. Contribuições consideradas representativas de suas colaborações para a introdução da Imunologia no Brasil foram identificadas nos respectivos Currículo Lattes - CNPq. Os organizadores deste texto decidiram recuperar integralmente o histórico acadêmico e um máximo de 12 publicações que estão direta e indiretamente ligadas à Imunologia para serem usadas no texto **Introdução Da Imunologia no Brasil – Uma Breve História**. Participação em eventos acadêmicos e científicos e demais informações estão disponíveis nos respectivos Currículo Lattes.

Observação: Visando padronizar a citação de artigos selecionados decidiu-se usar padrão utilizado pela revista.



André Kipnis

Possui graduação em Medicina Veterinária e Zootecnia pela Universidade de São Paulo (1989), mestrado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade de Brasília (1997) e PhD em Microbiologia pela Colorado State University (2004). Atualmente é professor titular da Universidade Federal de Goiás e editor associado da Revista de Patologia Tropical do IPTSP-UFG. Bolsista de produtividade CNPq desde 2006. Tem experiência na área de Microbiologia com ênfase em Biologia Molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: Micobacterioses, engenharia genética, agentes bacterianos infecciosos, desenvolvimento de vacinas BCG recombinantes e estudo de homeostasia de ferro em micobactérias atípicas.

Publicações relevantes.

1. **Kipnis, A**, Borges, K. C. M, Da Costa, A. D. C, De Souza, B. L. C, Ribeiro, K. M, Dos Anjos, L., R. B, Junqueira-Kipnis, A. P. Tuberculosis, BCG Vaccination and COVID-19: Are They Connected. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2022; 22: 1631-1647. doi: 10.2174/1389557522666220104152634.

2. **Kipnis, A**, Alonso L, Pimenta L K L, Alonso A. Mycobacterium abscessus cell wall and plasma membrane characterization by EPR spectroscopy and effects of amphotericin B, miltefosine and nerolidol. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes* 2022; 1864:183872-183881.
3. **Kipnis, A**, Lopes-Luz, L, Mendonça M, Bernardes-Fogaça, M, Bhunia, A. K, Bühner-Sécula, S. *Listeria monocytogenes*: review of pathogenesis and virulence determinants-targeted immunological assays. *Critical Reviews in Microbiology* 2021; 47: 1-20.
4. **Kipnis, A**, Junqueira-Kipnis A. P., Trentini R, Monalisa M, Marques Neto M. Live Vaccines Have Different NK Cells and Neutrophils Requirements for the Development of a Protective Immune Response Against Tuberculosis. *Frontiers in Immunology* 2020; 11:1-16.
5. **Kipnis, A**, Castilho S. R. A., Godoy, C. S. M, Guilarde, A. O,Cardoso J. L. Andre M. C. P, Junqueira-Kipnis, A.P. *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients in intensive care units in Goiânia, Brazil: Molecular and drug susceptibility profiles. *PLoS One* 2017; 12: e0176790.
6. **Kipnis, A**, De Paula O. S. B. Trentini M. M. Machado R. B. RÚBIA N. C. M. Petrovsky N. Junqueira-Kipnis A. P. Advax4 delta inulin combination adjuvant together with ECMX, a fusion construct of four protective mTB antigens, induces a potent Th1 immune response and protects mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017; 13: 2967-2976.
7. **Kipnis, A**, Trentini M. M. Oliveira F. M, KIPNIS, A. Junqueira-Kipnis, A. P. The Role of Neutrophils in the Induction of Specific Th1 and Th17 during Vaccination against Tuberculosis. *Frontiers in Microbiology* (Online 2016; 7- 898).
8. **Kipnis, A**, Dábilla N. V. A., Tâmera Â. N, Rebouças O. et al; Norovirus in feces and nasopharyngeal swab of children with and without acute gastroenteritis symptoms: First report of GI.5 in Brazil and GI.3 in nasopharyngeal swab. *Journal of Clinical Virology* 2016; 87: 60-66.
9. **Kipnis, A**, Andrade, A. L, Ternes Y. M. Vieira M. A., Moreira W. G., Lamaro-Cardoso, J. Cardoso M. R., Brandileone M. C., Moura I., Pimenta F. C.; Da Gloria C. M., Saraiva F. O., Toscano C. M., Minamisava R. Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. *Plos One*,2014;9: e98128.
10. **Kipnis, A**, Beer J. L.; Kodmon C.; van Ingen J.; Supply, P.; van Soolingen D. Second worldwide proficiency study on variable number of tandem repeats typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* (Online) 2014;18: 594-600.
11. **Kipnis A**. Irwin S.; Izzo, A.; Basaraba R. J.; Orme I. Memory T Lymphocytes Generated by *Mycobacterium bovis* BCG Vaccination Reside within a CD4 CD44^{lo} CD62 Ligand^{hi} Population. *Infection and Immunity, Estados Unidos* 2005; 73:11-7759-7764.
12. **Kipnis, A**, Vasconcellos, H.L. F, Dias da Silva, W., Nascimento, I. P. Vaccine against enteropathogenic *E. coli*: A systematic review. *Vaccine Research* 2017; 2: 1-8.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Ana Maria Caetano de Faria

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (1984), mestrado em Microbiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1989), doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1994) e pós-doutorado pela Harvard Medical School, Boston, EUA (1998-1999 e 2003). Foi Pesquisadora Visitante na Università di Bologna, Itália, em 2011 e na Rockefeller University, NY, EUA em 2016. Foi membro da diretoria da Sociedade Brasileira de Imunologia, SBI (2011-2013), da Câmara de Assessoramento de Ciências Biológicas e Biotecnologia da FAPEMIG (2011-2013), do Comitê de Assessoramento de Imunologia do CNPq (2012-2015) e é coordenadora do Sub-committee of Mucosal Immunology Nomenclature da IUIS desde 2019. Atualmente é Professora Titular de Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais e Presidente da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI). Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunobiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Imunologia de Mucosas, Imunobiologia da Nutrição, Tolerância oral, Imunobiologia do Envelhecimento. **(Texto informado pelo autor).**

Publicações relevantes.

1. **Faria A M C**, Torres, L. **Faria, A. M. C.** GATA4 as a maestro of gut regionalization. *Immunity* 2033; 56: 1.
2. **Faria A M C**, Guimarães M A F, Pinheiro-Rosa N, Oliveira R P, Aguiar S L F et al *CELLULAR IMMUNOLOGY*, v. 384, p. 104661, 2023.
3. **Faria A M C**, Oliveira L M, Nogueira D S, Geraldi R M, Barbosa F S et al; Genetic Background Affects the Mucosal Secretory IgA Levels, Parasite Burden, Lung Inflammation, and Mouse Susceptibility to *Ascaris suum* Infection. *Infection and immunity* 2022; 90: e0059521.
4. **Faria A M C**, Lemos L, Helder C A, Reis J L et al; Neuroimmune circuits involved in β -lactoglobulin-induced food allergy. *Brain, Behavior, & Immunity – Health* 2022; 23:100471.
5. **Faria A M C**, Avelar A C S, Oliveira M N, Caixeta F et al; Gestational Diabetes Mellitus Changes Human Colostrum Immune Composition. *Frontiers in Immunology* 2022; 13: 910807.

6. **Faria A M C**, Ramos A C S, Oliveira L M; Santos Y L D C O et al; The role of IgA in gastrointestinal helminthiasis: A systematic review. *Immunology Letters* 2022; 249: 12-22.
7. **Faria A M C**, Canesso M C C, Moreira T G, Thais G et al; Compartmentalization of gut immune responses: Mucosal niches and lymph node peculiarities. *Immunology Letters* 2022; 251-252: 86-90.
8. **Faria A M C**, Guerra P V, Andrade C M, Andrade C M et al; Oral Tolerance Induced by Heat Shock Protein 65-Producing *Lactococcus lactis* Mitigates Inflammation in *Leishmania braziliensis* Infection. *Frontiers in Immunology* 2021;12: 647987.
9. **Faria A M C**, Pinheiro N, Torres L, Oliveira M A et al; Oral tolerance as antigen-specific immunotherapy. *Immunotherapy Advances* 2021; 1:32.
11. **Faria A M C**, Gusmão G, Aguiar S F, MIRANDA, M. G. ; GUIMARÃES, MAURO A. F.; ALVES, J. L. ; VIEIRA, ANGÉLICA T. ; CARA, D. C. ; Miranda M A et al; HSP65-producing *Lactococcus lactis* prevents antigen-induced arthritis in mice. *Frontiers in Immunology*2020; 11; 562905.
12. **Faria A M C**, Batista M A, Calvo-Fortes F, Silveira-Nunes et al; Inflammaging in Endemic Areas for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*2020; 11: 21-39.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Ana Maria Moro

Bióloga pela Universidade de São Paulo, completou o mestrado pela Universidade de Brasília (Biologia Molecular) e o Ph.D. pela Universidade de São Paulo (Genética). Durante o mestrado trabalhou com duas enzimas: Esterase D e Anidrase Carbônica II. Após defender o mestrado, desenvolveu projeto como Assistente de Pesquisa Honorário na University College London (Dept. of Genetics and Biometry) quando caracterizou a enzima humana fosfoserina fosfatase em uma variedade de tecidos, descobrindo variantes alélicas e diversidade de expressão nos tecidos. Seu primeiro contato com a Imunologia ocorreu durante seu doutorado, desenvolvido no Laboratório de Parasitologia da UNIFESP na época em que lá trabalharam os Profs. Erney Camargo, Luiz Travassos e Daniel Lopes. Ana Maria trabalhou com dois modelos no seu doutorado: a atividade pró-coagulante de monócitos isolados de pacientes chagásicos e a resposta eosinofílica a helmintos com parasitemia extra intestinal. Ao final do doutorado ela iniciou carreira como pesquisador científico no Centro de Biotecnologia do Instituto Butantan,

liderado por Isaias Raw. Nessa época, começou a trabalhar com anticorpos monoclonais produzidos por hibridomas, primeiro o anti-CD3, depois o anti-CD18. Seu interesse sempre esteve ligado aos anticorpos monoclonais com potencial terapêutico. Seguindo a tendência de humanização de anticorpos monoclonais, devido ao risco de respostas imunogênicas aos anticorpos murinos, Ana Maria atuou em projetos de transplante de CDR e caracterização dos anticorpos resultantes. Teve uma posição de pós-doc no Laboratório de Biologia Celular da Universidade de Turim, trabalhando com células B derivadas de um baço humano removido por esplenectomia. As células B isoladas foram transformadas com EBV e os anticorpos testados contra uma variedade de linhagens celulares humanas com a finalidade de identificar possíveis marcadores. Foi possível identificar um anticorpo contra o antígeno Tn, presente na superfície de células Jurkat. Devido a sua projeção na área de anticorpos monoclonais, foi convidada a participar da empresa ReceptaBio (em parceria com o Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer/NY) para desenvolver anticorpos monoclonais humanizados para o tratamento de câncer. Esse trabalho formou a base para a geração de linhagens celulares estáveis expressando anticorpos recombinantes e seleção de clones, com base na caracterização da função efetora (citotoxicidade em linhagens de células de câncer). Esse trabalho resultou em dois prêmios, um do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (Prêmio Octavio Frias de Oliveira) e o segundo da Fundação Butantan. Após essa etapa, Ana Maria iniciou os projetos de descoberta de novos anticorpos monoclonais humanos neutralizantes, a partir do sangue de pessoas infectadas ou vacinadas. Foram obtidos anticorpos que protegem animais injetados com a toxina tetânica, e mais recentemente, descoberta de anticorpos humanos que neutralizam SARS-CoV-2, inclusive as variantes ômicron. Em resumo, seu trabalho no campo da imunologia foi dedicado à aplicação dos conceitos imunológicos, na expectativa de traduzir conhecimento em imunobiológicos. Nesse contexto, muitos estudantes foram guiados sob sua supervisão.

Publicações relevantes.

1. **Moro A M**, Andrade S A, Batalha-Carvalho J. V; Curi R, et al; Equine anti-SARS-CoV-2 serum (ECIG) binds to mutated RBDs and N proteins of variants of concern and inhibits the binding of RBDs to ACE-2 receptor; *Frontiers in Immunology* 2022; 13: 871-874.
2. **Moro A M**, Manieri T M, Takata D Y, Targino R C et al; Characterization of Neutralizing Human Anti-Tetanus Monoclonal Antibodies Produced by Stable Cell Lines. *Pharmaceutics* 2022; 22:1985.
3. **Moro A M**, Tsuruta L R, Tambourgi D V, Sant´Aanna O A. Oral tolerance induction by *Bothrops jararaca* venom in the murine model and cross- reactivity analysis to toxins of other snake venoms. *Toxins* 2021; 13:865-876.

4. **Moro A M**, Aliprandini E, Takata D Y, Lepique A, et al; Na oligoclonal combination of human monoclonal antibodies able to neutralize tetanus toxin in vivo. *Toxicon*: X, 2019; 2: article ID 100006.
5. **Moro A M**, Santos M L, Quintilio W, Manieri T M et al; Advances and challenges in therapeutic monoclonal antibodies drug development. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (online) 2018; 54:78-92.
6. **Moro A M**, Lindegren S, Andrade L N S, Bäck T et al; Binding Affinity, Specificity and Comparative Biodistribution of the Parental Murine Monoclonal Antibody MX35 (Anti-NaPi2b) and Its Humanized Version Rebma200. *Plos One* 2015; 10: e0126298.
7. **Moro A M**, Smaletz O, Diz M D P E, Do Carmo C C, Sabbaga J et al; A phase II trial with anti-Lewis-Y monoclonal antibody (hu3S193) for the treatment of platinum resistant/refractory ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma. *Gynecologic Oncology* (Print) 2015; 138: 272-277.
8. **Moro A M**, Santos K S, Stephano M A, Marcelino-Ferreira V M R et al; Production of The First Effective Hyperimmune Equine Serum Antivenom against Africanized Bees. *Plos One* 2013; 8: p. e79971.
9. **Moro A M**, Dos Santos M L, Yeda F P, Tsuruta L R et al; Rebma200, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting the Sodium Phosphate Transporter NaPi2b Displays Strong Immune Mediated Cytotoxicity against Cancer: A Novel Reagent for Targeted Antibody Therapy of Cancer. *Plos One* 2013; 8: e70332, 2013.
10. **Moro A M**, Serpieri F, Inocencio A, Oliveira J M, et al; Comparison of Humanized IgG and FvFc Anti-CD3 Monoclonal Antibodies Expressed in CHO Cells. *Molecular Biotechnology*,2010; 45: 218-225.
11. **Moro A M**, Lemos F, Rodrigues M T A, Garbuio A, et al; A utilização do anti-CD3 Butantan no transplante renal. *JBT. Jornal Brasileiro de Transplantes* 2006; 9: 572-578.
12. **Moro A M**, Bonino L D, De Monte L B, Spagnoli G C, et al; Bispecific monoclonal antibody anti-CD3 X anti-tenascin: An immunotherapeutic agent for human glioma. *International Journal of Cancer* (Print) 1995; 61: 509-515.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Adolfo Lutz (*In memoriam* – 1855-1940)

Filho de pais suíços, Lutz nasceu em 1855 no Rio de Janeiro. Formou em Medicina pela Universidade de Berna. Depois da graduação, Lutz estudou técnicas de medicina experimental nos melhores centros médicos da Inglaterra, Alemanha, Áustria, República Tcheca e França, onde conheceu Louis Pasteur. Ao regressar ao Brasil em 1881, passou a atuar como clínico geral em Limeira, no interior de São Paulo, onde se dedicou aos estudos sobre parasitoses em animais silvestres. Lutz voltou ao Brasil com um conhecimento sólido num momento de novas descobertas. O conhecimento que trouxe da Europa, passou adiante formando nova geração de cientistas. Em 1886, voltou à Alemanha para se aprofundar no estudo da hanseníase, a seguir, dirigir o leprosário de Molokai, no Havaí. Lutz retornou ao Brasil em 1892, quando foi convidado pelo governo do estado São Paulo a dirigir o Instituto Bacteriológico. Nessa época, Lutz trabalhou com Emílio Ribas e Vital Brazil, quando a cidade de Santos, no litoral paulista, sofria uma epidemia de peste bubônica. Em 1908, Lutz foi convidado para trabalhar no Instituto Oswaldo Cruz, em Manguinhos, no Rio de Janeiro, onde permaneceu até a sua morte. Para muitos especialistas, seria o mais importante da história da ciência brasileira. Pioneiro da Medicina Tropical (início do século 20), Lutz transformou a medicina tradicional, à época baseada em retórica e conceitos vagos, numa ciência apoiada na observação experimental dos fatos. Fez importantes descobertas sobre insetos vetores, como da malária silvestre. Em 2017, seu sobrenome foi homenageado a partir da nomeação da espécie de perereca *Aplastodiscus lutzorum*. Em outubro de 1940, a comunidade científica não teve dúvidas ao nomear o novo instituto criado a partir da fusão do Instituto Bacteriológico com o Laboratório Bromatológico de Instituto Adolfo Lutz. “O nome dele veio à tona, porque Lutz era a maior inspiração para o trabalho do novo instituto”, diz Adriano Abbud, diretor de Respostas Rápidas do Instituto Adolfo Lutz. Na emergência da Covid-19, o Estado de São Paulo já estava com a tecnologia preparada para diagnosticar os primeiros casos pandemia. Contribuiu para introduzir a Imunologia no Brasil. **Possui pesquisadores credenciados ativamente envolvidos em diferentes aspectos de doenças infecciosas e parasitárias.**



Antônio Coutinho

Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, obteve o grau de doutor em Microbiologia Médica pelo Instituto Karolinska na Suécia. Organizou e liderou o Departamento de Imunologia do Instituto Pasteur em Paris. Em 1980 integrou os quadros científicos do Centro Nacional de Investigação Científica francês III (CNRS), para criar a Unidade de Imunobiologia no Instituto Pasteur em Paris, que dirigiu de 1982-1998, como Diretor de Investigação do CNRS e Professor, exercendo o cargo de Diretor do Departamento de Imunologia entre 1991 e 1994. Foi Professor Visitante no MIT (USA), na USP (São Paulo), Professor de Patologia Geral da Universidade de Geneva (1982), Professor de Imunologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Lund (1987), cargos que não chegou a ocupar. 450 publicações sendo, segundo dados do Institute for Scientific Information, um dos 100 imunologistas mais citados do mundo. Estimulou Thereza L. Kipnis a liderar no Brasil, Cursos de Imunologia, efetivamente presenciais, patrocinados pela empresa Yakult [30 Years Yakult Immunology Symposia & Courses]. Encaminhou estudantes brasileiros para estágios, em geral de curta duração sobre aspectos específicos de seus projetos, em instituições europeias. Contribuiu para introdução da Imunologia no Brasil.



Ana Paula Junqueira Kipnis

Possui graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Goiás (1989), mestrado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1991) e doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1998). Pós- doutorado (2001-2003) na Colorado State University- CO- USA, sendo bolsista do NIH. Estágio senior/ pos Doc no Einstein Hospital of Medicine, New York, USA (2012). Atualmente é professor Titular da Universidade Federal de Goiás. Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Aplicada, atuando principalmente nos seguintes temas: Biotecnologia para o desenvolvimento de novas vacinas e drogas contra *Mycobacterium tuberculosis*, e outras micobacterioses. Resposta imune na obesidade e os fatores de risco que associam diabetes, obesidade e tuberculose.

Publicações relevantes.

1. **Junqueira-Kipnis A P**, Oliveira C A, De Oliveira, F. M. Almeida, V. P. et al; 2022. Protease-Based Subunit Vaccine in Mice Boosts BCG Protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccines*,10:306.
2. **Junqueira-Kipnis A P**, Trentini M M, Marques Neto L M, Kipnis A. Live Vaccines Have Different NK Cells and Neutrophils Requirements for the Development of a Protective Immune Response Against Tuberculosis. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: p. 00741.
3. **Junqueira-Kipnis A P**, Dos Anjos L R B, Lília C S, Da Costa A C et al; BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020; 21: 881.
4. **Junqueira-Kipnis A P**, Bocca A L., Souza A. Silva-Pereira I et al; Peptides ToAP3 and ToAP4 decrease release of inflammatory cytokines through TLR-4 blocking. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 118:109152-109163.
5. **Junqueira-Kipnis A P**, Marques Neto L M, Zufelato Neto JR, A, Trentini M M, et al; Specific T cell induction using iron oxide-based nanoparticles as subunit vaccine adjuvant. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018; 14:1-56.
6. **Junqueira et al; -Kipnis A P**, Marques Neto L M, Kipnis A. Role of Fused *Mycobacterium tuberculosis* Immunogens and Adjuvants in Modern Tuberculosis Vaccines. *Frontiers in Immunology (Online)* 2014; 5:1-9.
7. **Junqueira-Kipnis A P**, Costa A C, Rabahi M F. IL-6 and IL-8 blood levels poor association with the severity and clinical profile of ex-smokers with Chronic Obstruction Pulmonary Disease (COPD). *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Print)* 2014; 9: 735-743.
8. **Junqueira-Kipnis, A P**, Oliveira F M, Trentini M M, Silva B D S, eta al; Prime-Boost with *Mycobacterium smegmatis* Recombinant Vaccine Improves Protection in Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis* 2013; *Plos O* 8: e78639.
9. **Junqueira-Kipnis A P**, Lavado-Valenzuela R, José Bravo M., Ramos de Souza, et al; Distribution of the HLA class II frequency alleles in patients with leprosy from the mid-west of Brazil. *International Journal of Immunogenetics (Print)* 2011; 38: 255-258.
10. **Junqueira-Kipnis A P**, Martins de Sousa E, Bonfim de Bortoli F, Amaral E P, et al; Acute Immune Response to *Mycobacterium massiliense* in C57BL/6 and BALB/c Mice. *Infection and Immunity (Print)* 2010; 78:1571-1581.
11. **Junqueira Kipnis A P**, Basaraba R J, Gruppo V, Palanisamy G, Turner O C. eta al; *Mycobacteria* lacking the RD1 region do not induce necrosis in the lungs of mice lacking interferon-? *Immunology* 2006; 119:224-231.

12. **Junqueira Kipnis A P**, Kipnis A, Goncalvez-Juarrero M, Basaraba R J, et al; Interleukin-10 production by lung macrophages in CBA xid mutant mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Immunology (Oxford. Print) Inglaterra 2005; 115:246-252.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.

Antônio de Oliveira Lima (*In memoriam* - ????-???)

Médico alergista, antevendo a importância da emergente imunologia para alergia clínica, procurava contato com jovens iniciantes nesta ciência. Conheceu W.D.S, recém-Doutor, então pesquisador no Laboratório de Fisiologia da Escola de Medicina de Belo Horizonte, futura Faculdade de Medicina da agora UFMG. Apesar de não pertencer oficialmente a nenhuma instituição pública, como notável clínico alergista, além de eficiente atendimento aos seus clientes, participava de reuniões científicas relacionadas com alergia. Nesses encontros, sugeria projetos específicos e gerais. Surgiu a necessidade de divulgar conhecimentos esparsos de métodos baseados em imunologia nos exames de laboratório. Publicaram dois textos indicados referenciados no item "Referências Bibliográficas". Sugeri a criação da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI). Sugestão aceita pela então reduzidíssima comunidade de imunologista. A SBI foi criada. incentivava submissão de projetos às emergentes instituições de apoio à pesquisa (CNPq, FAPs, etc). **Contribuiu para introdução da Imunologia no Brasil.**

Autor de livros e artigos relevantes.

1. **Oliveira Lima A**, Dias da Silva W. Imunologia, Imunopatologia, Alergia: Métodos. 1970. Editora Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro.
2. **Antônio Oliveira Lima**, Luiz Fernando Jobim, Nelson Figueiredo Mendes. Imunologia Clínica.1980. Editora Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro.



Denise Vilarinho Tambourgi

Liderança Científica, Instituto Butantan/Fundação Butantan, Pesquisadora, Nível A, aposentada, Pesquisadora Científica, CNPq Nível VI. Durante sua pós-graduação participou de estudos do mecanismo de escape à ativação do sistema complemento desenvolvido pelas formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Durante Desenvolveu e desenvolve projetos de alto nível com venenos de aranhas. Destacam-se, identificação molecular da toxina de *Loxocles muta*, resultados publicados em revistas de alto conceito. Fundamentando nos resultados, desenvolveu produto farmacêutico destinado à terapia cutânea do loxocelismo. Estudantes de Pós-Graduação incluídos nas publicações. O espírito de liderança a indicou Diretora do “Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan”, onde permaneceu até aposentar-se. Reconhecida pelo que produziu, atualmente é Editora da Revista Toxicon.

Publicações relevantes.

1. **Tambourgi D.** Gabrili J. J M, Villas-Boas I M, Pidde G, et al; Complement System Inhibition Modulates the Inflammation Induced by the Venom of *Premolis semirufa*, an Amazon Rainforest Moth Caterpillar. *Int J Mol Sci* 2022; 23:13333. doi: 10.3390/ijms232113333.
2. **Tambourgi D.** Leonel TB, Gabrili J J M, Squaiella-Baptistão C C et al; *Bothrops jararaca* Snake Venom Inflammation Induced in Human Whole Blood: Role of the Complement System. *Front Immunol.* 2022 Jun 2; 13:885223. Doi: 10.3389/fimmu. 2022.885223.
3. **Tambourgi D.** Silva de França F, Villas-Boas IM, Cogliati B, et al; C5a-C5aR1 Axis Activation Drives Envenomation Immunopathology by the Snake *Naja annulifera*. *Front Immunol.* 2021 Apr 15; 12:652242. doi: 10.3389/fimmu.2021.652242.
4. **Tambourgi D.,** Villas-Boas I M, Pidde G, Lichtenstein F, et al; Human Chondrocyte Activation by Toxins from *Premolis semirufa*, an Amazon Rainforest Moth Caterpillar: Identifying an Osteoarthritis Signature. *Front Immunol.* 2020 Sep 18; 11:2191. doi: 10.3389/fimmu.2020.02191.
5. **Tambourgi D.** Luchini L S G, Pidde G, Squaiella-Baptistão C C. Complement System Inhibition Modulates the Pro-Inflammatory Effects of a Snake Venom Metalloproteinase. *Front Immunol.* 2019 May 22; 10:1137. doi: 10.3389/fimmu.2019.01137.
6. **Tambourgi D.** Manzoni-de-Almeida D, Squaiella-Baptistão C C, Lopes P H, et al; *Loxosceles* venom Sphingomyelinase D activates human blood leukocytes: Role of the complement system. *Mol Immunol.* 2018 Feb; 94:45-53. doi: 10.1016/j.molimm.2017.12.009.

7. **Tambourgi D.** van den Berg C W, Gonçalves-de-Andrade R M, Okamoto C K. C5a receptor is cleaved by metalloproteases induced by sphingomyelinase D from *Loxosceles* spider venom. *Immunobiology*. 2012 Sep; 217(9):935-41. doi: 10.1016/j.imbio.2012.01.005.
8. **Tambourgi D.** Paixão-Cavalcante D, van den Berg C W, Gonçalves-de-Andrade RM, et al; *Tetracycline protects against dermonecrosis induced by Loxosceles spider venom. J Invest Dermatol*. 2007 Jun;127(6):1410-8. doi: 10.1038/sj.jid.5700688.
9. **Tambourgi D V,** Paixão-Cavalcante D, Gonçalves de Andrade R M, Fernandes- Pedrosa M de F, et al; *Loxosceles sphingomyelinase induces complement-dependent dermonecrosis, neutrophil infiltration, and endogenous gelatinase expression. J Invest Dermatol*. 2005 Apr;124(4):725-31. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23654. x.
10. **Tambourgi D.** Van Den Berg C W, De Andrade R M, Magnoli F C, et al; *Loxosceles spider venom induces metalloproteinase mediated cleavage of MCP/CD46 and MHCI and induces protection against C-mediated lysis. Immunology*. 2002 Sep 107(1):102-10. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01468. x.
11. **Tambourgi D V,** Morgan B P, de Andrade R M, Magnoli F C, van Den Berg C W. *Loxosceles intermedia* spider envenomation induces activation of an endogenous metalloproteinase, resulting in cleavage of glycoporphins from the erythrocyte surface and facilitating complement-mediated lysis. *Blood*. 2000 Jan 15;95(2):683-91. PMID: 10627480.
12. **Tambourgi D V,** Magnoli F C, Von Eickstedt V R, Benedetti Z C, et al; *Incorporation of a 35-kilodalton purified protein from Loxosceles intermedia spider venom transforms human erythrocytes into activators of autologous complement alternative pathway. J Immunol*. 1995 Nov 1;155(9):4459-66.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Edécio Cunha Neto

Professor Associado do Dep. Clínica Médica, e Pesquisador do Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pesquisador 1A do CNPq. Chefe do Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia (LIM-60), Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia-FMUSP. É vice coordenador do Núcleo de Apoio à Pesquisa do Instituto de Investigação em

Imunologia-iii/INCT/USP, e pesquisador do iii/INCT. Graduado em Medicina pela Universidade de Brasília (1988), é doutor em Ciências (Imunologia) pela Universidade de São Paulo (1994) e Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP, 2001). Foi pesquisador visitante nas Universidades de Stanford -EUA (1991) e Harvard -EUA (2002) e no Instituto Roche Milano Ricerche na Itália (1996) e na Aix-Marseille Université / INSERM (2012 e 2017). Atua em pesquisa translacional nas áreas de Imunologia celular e molecular de doenças humanas, com ênfase na imunopatologia da cardiopatia chagásica crônica, e na pesquisa de vacinas. Também realiza pesquisa em outras doenças infecciosas, autoimunes e alérgicas. Recentemente, a ênfase tem sido em inflamação, dano mitocondrial e genética na a doença de Chagas, novos tratamentos para o *Trypanosoma cruzi*, e desenvolvimento de vacinas e biomarcadores para COVID-19. Em agosto de 2021, tinha 149 artigos publicados em periódicos científicos indexados e com seletiva editorial. Até a mesma data, a produção foi citada 4754 vezes, com índice h de 38 (ISI/WoS). Obteve uma patente de vacina para o HIV capaz de induzir resposta potente e a múltiplos epitopos CD4, concedida pelo USPTO (EUA) e EPO (Comunidade Européia) e depositada no INPI. Orientou/coorientou 8 Pós-Doutorados, 13 Doutorados, 10 Mestrados e 15 alunos de iniciação científica/aperfeiçoamento. Recebeu os prêmios científicos de alcance nacional Roche (1994), Santista-Juventude (1998), e Jairo Ramos (2002).

Publicações relevantes.

1. **Cunha-Neto E**, Silva M A, Da Silva M T, Fuzo C A, et al; Polymorphism in the catalytic subunit of the PI3K gene is associated with *Trypanosoma cruzi*-induced chronic chagasic cardiomyopathy. *Infection Genetics and Evolution* 2021; 88:104671.
2. **Cunha-Neto E**, Ouarhache, M, Marquet, S. et al. Rare Pathogenic Variants in Mitochondrial and Inflammation-Associated Genes May Lead to Inflammatory Cardiomyopathy in Chagas Disease. *J. of Clin. Immunol.* 2021; 41:1048-1063.
3. **Cunha-Neto E**, Teixeira A, Reis, A A, Carneiro L R K et al; A refined genome phage display methodology delineates the human antibody response in patients with Chagas disease. *Science* 2021; 24:1048- 1063.
4. **Cunha-Neto E**, Naslavsky M S, Vidigal M, Matos L R B et al; 2021; Extreme phenotypes approach to investigate host genetics and COVID-19 outcomes. *Genetics and Mol. Biol. ENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY* (online version) 2021; 44: p. I.

5. **Cunha-Neto E**, Casares-Marfil D, Strauss M, Bosch-Nicolau P et al; A genome-wide association study identifies novel susceptibility loci in chronic Chagas cardiomyopathy. Clin. Infect. Dis.2021; 73: 672-79.
6. **Cunha-Neto E**, Frade A F, Chevillard C. 2020; Polymorphisms in Genes Affecting Interferon-Production and Th1 T Cell Differentiation Are Associated with Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. Frontiers in Immunol. 11, p. 1.
7. **Cunha-Neto E**, Herst C V, Burkholz S, Sidney, J, et al; 2020; An effective CTL peptide vaccine for Ebola Zaire Based on Survivors? CD8+ targeting of a particular nucleocapsid protein epitope with potential implications for COVID-19 vaccine design. 2020; Vaccine, 38: 4464-4475.
8. **Cunha-Neto E**, Santos A S, Fukui R T, Ferreira L R P et al; Increased Expression of Circulating microRNA 101-3p in Type 1 Diabetes Patients: New Insights Into miRNA-Regulated Pathophysiological Pathways for Type 1 Diabetes.2019; Frontiers in Immunology,10:1637, 2019.
9. **Cunha-Neto E**, Apostólico J S, Lunardelli V A S, Yamamoto M M et al; Poly(I:C) Potentiates T Cell Immunity to a Dendritic Cell Targeted HIV-Multiepitope Vaccine 2019; Frontiers in Immunol.gy, 10: 843.
10. **Cunha-Neto E**, Cabral A, Da Silva C D, Monteiro S M, et al; Differential microRNA Profile in Operational Tolerance: A Potential Role in Favoring Cell Survival, 2019; Frontiers in Immunol. 10: 740.
11. **Cunha-Neto E**, Silvia M C, Davoli-Ferreira M, Medina T S et al; Canonical PI3K signaling in myeloid cells restricts *Trypanosoma cruzi* infection and dampens chagasic myocarditis. Nature Communications 2018; 9:1513.
12. **Cunha-Neto E**, Teixeira D, Ishimura M, Mayari E et al; Propionibacterium acnes Enhances the Immunogenicity of HIVBr18 Human Immunodeficiency Virus-1 Vaccine 2018; Frontiers in Immunol; 9:77.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Elena B. Lassunskiaia

Médica formada na Rússia, fez parte do grupo de professores e pesquisadores russos que, a convite, emigrou para o Brasil no começo da organização da UENF, Projeto Darcy Ribeiro. Como Prof.^a titular (LBR-CBB-UENF) orientou estudantes de pós-graduação e se tornou pesquisadora reconhecida e respeitada. Coincidindo com sua chegada, pesquisadores brasileiros acabavam de demonstrar que o fator de virulência BfpA isolado de *Escherichia coli* Enteropatogênica induziam *in vitro* a apoptose sobre células epiteliais. Elena A. Lassunskiaia ingressou no projeto. Demonstrou que a indução de apoptose por BfpA, independia de ativação Nf-KB (Melo, A.R. et al; 2005). Experimentos usando amostras caracterizadas de BCG indicavam necessidade de se usar imunizações repetidas para indução de potente resposta imune humoral (Da Silva, M., et al. 2013). Observações iniciais sobre interação intracelular entre BCG (Dias da Silva W. et al. 2000), estimularam estudos refinados nas interações patógenos e células alvo, seu tema original de pesquisa. Zoulphia A. Darieva, sua colega russa, com experiência em sinalização celular, envolveu-se no projeto sobre *Mycobacteria*. Demonstraram potenciação da ativação de phosphatidylinositol 3-kinase e c-Jun-N-terminal kinase cascatas por NF-kB-dependent gene transcription em macrófagos estimulados por BCG (Darieva, Z. A., et al. 2004). Demonstrou que *Mycobacteria* diretamente induz modificações no citoesqueleto de macrófagos (Lassunskiaia E B et al; 2006). A proteína Apa foi identificada em secreções de *Mycobacterium avium* subespécie *Paratuberculosis*, tornando-se biomarcador da Doença Johnes (Souza, G. S. et al. 2018). Bases nitrogenadas da cepa Beijing de *Mycobacterium tuberculosis* prevalente em São Paulo, Brasil, foram identificadas (Gomes, L. L., 2015). Compartilhamento sequencial dos segmentos de bases nitrogenadas entre diferentes amostras isoladas de *Mycobacterium avium* foi determinado usando metodologia de “DNA Fingerprint” (Amaral, E. P. et al. 2011). Experimentos direcionados demonstraram rearranjos no citoesqueleto de macrófagos infectados com *Mycobacterium*, perceptíveis na polarização de TLR2 dependente de PI3K (Lassunskiaia, E.B et al. 2006). Conquanto seu foco sejam micobactérias comuns em não-humanos, fornecem dados importantes para *Mycobacterium tuberculosis* (Rodrigues, L. C., and Smith, P. G., 1990). Mais recentemente estudou o genoma de cepa ancestral de *Mycobacterium tuberculosis* da linhagem Beijing de São Paulo comparando isolados ancestrais com modernos (Gomes, L. L., et al; 2015). Continua contribuindo para entrada da Imunologia no Brasil, pesquisando, ensinando e formando novos cientistas (Lassunskiaia, E. B. et al. 2010). Nesta linha de pesquisa identificou a proteína Apa secretada por *Mycobacterium avium* subespécie *Paratuberculosis*, como novo biomarcador para doença de

Johne na tuberculose bovina (Souza, G. D. S. 2018).

Observação: Algumas das referências citadas foram incluídas no item a seguir.

Publicações relevantes.

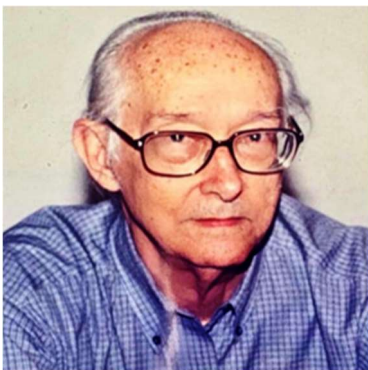
1. **Lassunskaiia E B.** Souza G S, Rodriguez A B F, Ronário N I, et al; Identification of the Apa protein secreted by *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis as a novel fecal biomarker for Johne's disease in cattle. *Pathogen and Disease*,2018; 76. Doi:10.1093/femspd/fty 063. 2018.
2. **Lassunskaiia E B,** Da Silva M, Dias da Silva W. Repeated inoculations of *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin (BCG) are needed to induce a strong humoral immune response against antigens expressed by the bacteria. *Open Journal of Immunology* 2013; 03:71 - 81.
3. **Lassunskaiia E B.** Amaral E P, Kipnis T L, De Carvalho, E, et al; Difference in Virulence of *Mycobacterium avium* Isolates sharing Indistinguishable DNA Fingerprint Determined in Murine Model of Lung Infection. *Plos One* 2011; 6 :21673.
4. **Lassunskaiia E B,** Ribeiro S C M, Manicheva, O, Omes O L M, et al; Emerging multidrugresistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genoty pecirculating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes and Infection* 2010; 12 ;467 - 475.
5. **Lassunskaiia E B,** Campos M N M, DaMatta R A, Kipinis T L, et al; Mycobacteria directly induce cytoskeletal rearrangements for macrophages spreading and polarization through TLR2-dependent PI3k signaling. *Journal of Leukocyte Biology* 2006;80 :1480 - 1490.
6. **Lassunskaiia E B.** Dias da Silva W, Almeida C M C, Schiriefer A, Kipnis T L. Expression of the virulence factor, BfpA, by enteropathogenic *Escherichia coli* is essential for apoptosis signaling but not for NF-KB activation in host cells. *Scandinavian Journal of Immunology (Print)* 2005; 61: 511 - 519.
7. **Lassunskaiia E B.** Darieva Z A, Campos M N, Kipnis T L, et al; Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and c-Jun-N-terminal kinase cascades enhances NF-kB-dependent gene transcription in BCG-stimulated macrophages through promotion of p65/p300 binding. *The Journal of Leucocyte Biology*2004; 75: p.689 - 697.
8. **Lassunskaiia E B.,** Melo A R, Almeida C M C, Schriefer A, et al; Expression of the virulence factor, BfpA, by enteropathogenic *Escherichia coli* is essential for apoptosis signaling but not for NF-KB activation in host cells. *Scand J Immunol* 2005; 61:511–610.
9. **Lassunskaiia E B,** Dias da SILVA, W, Darieva Z A, Kipnis T L. Two BCG vaccine formulations prepared from the same strain with different J774 macropahage activation capacities and pattern of NF- kB induction. *International Journal of Molecular Medicine* 2000; 6:575 - 580. 10.

10. **Lasunskaja, E.** Ribeiro S. C, Manicheva O, Gomes L. L, et al; Emerging multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect*, 2010, 12: 467- 7.

11. **Lassunskaja E B.** Mussi V O, Simão Thatiana L B V, Almeida F M et al; A Murine Model of *Mycobacterium kansasii* Infection Reproducing Necrotic Lung Pathology Reveals Considerable Heterogeneity in Virulence of Clinical Isolates. *Frontiers in Microbiology* 2021; **JCR** 12:1-13.

12. **Lassunskaja E B,** Santiago-Carvalho I, Simão T L B V, Calixto S D, De Albuquerque T C, et al; Antitubercular and immunomodulatory activities of *Eugenia astringens* n- hexane fraction. *Phytomedicine plus*, 2022, no-2, pp.100236. Doi:10.1016/j.phyplus.2022.100236.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Giovanni Gazzinelli (1927-2020): In memoriam.

Possuía graduação em Medicina pela UFMG, (1955), especialização em Bioquímica pela University of Utah (1962), doutorado em Medicina pela UFMG (1965) e em Bioquímica e Imunologia pela mesma universidade. Foi Pesquisador do CNPq e Professor Titular do Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte. Tinha experiência na área de Imunologia Aplicada, cercárias de *Schistosoma mansoni* como foco obtendo e publicando dados significativos.

2007 Homenagem no Evento comemorativo dos 80 da UFMG, UFMG.

2007 Pesquisador Emérito da Fiocruz, Centro de Pesquisas René Rachou.

2004 Membro titular da Academia Mineira de Medicina, Academia Mineira de Medicina.

2004 Homenagem no Encontro de Estudantes de Pós-graduação "Professor Giovanni Gazzinelli", Departamento de Bioquímica e Imunologia, ICB, UFMG.

2004 Personalidade Médica Mineira 2004, Associação Médica de Minas Gerais.

2001 Grã Cruz - Ordem Nacional do Mérito Científico, Presidência da República.

1997 DIPLOMA DE HONRA AO MÉRITO, CENTRO DE PESQUISAS RENÉ RACHOU.

1996 PROFESSOR EMÉRITO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

1996 MEMBRO HONORÁRIO, AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE.

1994 MEDALHA DA INCONFIDÊNCIA, GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS.

1991 MEMBRO, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGIST - desde 1991.

1991 MEDALHA CARLOS CHAGAS, GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS.

1989 MEMBRO DO COMITÊ ASSESSOR. (1985-1986 E 1989), CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO.

1989 VICE-PRESIDENTE. 1987-1989, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA..

1984 MEMBRO TITULAR, ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS.

1982 'TEMPORARY ADVISER'. (1982-1983), ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.

1980 PRESIDENTE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOQUÍMICA - 1980-1981.

1977 PRÊMIO SILVA LIMA, ACADEMIA BRASILEIRA DE MEDICINA.

Publicações relevantes.

1. Tereza C.A. Ferrari; Gazzinelli, G.; Correa-Oliveira, R. Immune response and pathogenesis of neurochistosomiasis. *Acta Tropica*, v. 108, p. 83-88, 2008.

2. Carneiro CM; Martins-Filho, O. A.; Reis AB; Veloso VM; Araujo, FM; Bahia, MT; Lana, M.; Machado-Coelho, G. L.; Gazzinelli, G.; Correa-Oliveira, R.; Tafuri, W. L. Differential impact of metacyclic and blood trypomastigotes on parasitological, serological and phenotypic features triggered during acute *Trypanosoma cruzi* infection in dogs. *Acta Tropica*, v. 101, p. 120-129, 2007.

3. Campi-Azevedo AC; Gazzinelli, G.; Bottazzi, M. E.; Teixeira-Carvalho, A.; Correa-Oliveira, R.; Caldas, I. R. In vitro cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic *Schistosomiasis mansoni* show immunomodulation of cyclin D1,2,3 in the presence of soluble egg antigens. *Microbes and Infection*, v. 9, p. 1493-1499, 2007.

4. Alves-Oliveira, Lúcia Fraga; Moreno, E.; GAZZINELLI, G.; Martins-Filho, O. A.; Silveira, A. M. S.; Gazzinelli, A.; L.C. Malaquias; Loverde, P.; Leite, M. L. C.; Correa-Oliveira, R. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. *Infection and Immunity*, Estados Unidos, v. 74, n.2, p. 1215-1221, 2006.

5. Ferrari, T. C. A.; Moreira, P. R. R.; Sampaio, M. J.; Cunha, A. S.; Oliveira, J. T. Gazzinelli, G.; Correa-Oliveira, R. Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *Journal of Neuroimmunology*, v. 177, p. 136-141, 2006.

6. Magalhaes, T. V.; Gazzinelli, G.; Alvarez, M. C. B.; Lima-Silva, F. C.; Oliveira-Fraga, L. A.; Silveira, A. M. S.; Gazzinelli, A.; Bethony, J.; Loverde, P.; Caldas, I.R. Comparative clinical and ultrasound study of egg-negative and egg-positive individuals from *Schistosoma mansoni* low morbidity endemic areas, and hospitalized patients with hepatosplenic disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasil, v. 38, n.1, p. 33-37, 2005.

7. Silveira, A. L. M. S.; Gazzinelli, G.; Alves-Oliveira, L. F.; Bethony, J.; Gazzinelli, A.; Carvalho-Queiroz, C.; Prata, A.; Correa-Oliveira, R. Loverde, P.; Lima-Silva, F. C. Human Schistosomiasis

mansoni: Intensity of Infection Differentially Affects the Production of IL-10, IFN γ and IL13 by eggs or Adult Worms Antigen Stimulated Cultures. Trans. Royal Society Trop. Med. Hyg., England, 2004.

8. Souza-Fagundes, E. M.; Gazzinelli, G.; Parreira, G. G.; Martins-Filho, O. A. Amarante-Mendes, G. P.; Correa-Oliveira, R.; Zani, C. In vitro activity of labdane diterpene from *Alomia myriadenia* (Asteraceae): immunosuppression via induction of apoptosis in monocytes. International Immunopharmacology, Estados Unidos, v. 03, p. 383-392, 2003.

9. Gomes, J. A. S.; Bahia-Oliveira, L. M. G.; Rocha, M.O.C.; Martins-Filho, A. O.; Gazzinelli, G.; Correa-Oliveira, R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in Human Chagas Disease is due to a non-balanced Th-1 specific immune response. Infection and Immunity, Estados Unidos, v. 71, p. 1185-1193, 2003.

10. Dutra, W. O.; Profeta, D. A.; Luz, Z. M.; Cançado, J. R.; Pereira, M. E.; Nunes, R. M. B.; Galvão, L.; Colley, D. G.; Brener, Z.; Gazzinelli, G.; Carvalho, J. Influence of the parasite presence on the immunologic profile of peripheral blood mononuclear cells from chagasic patients after specific drug therapy. Parasite Immunology, v. 18, p. 579-585, 1996.

11. Moyes, R. B.; Alves-Oliveira, K. F.; Parra, J. C.; Gazzinelli, G.; Doughty, B. L. Hplc fractionated soluble egg antigen from *Schistosoma mansoni* elicits a heterogeneous human immune response. Parasite Immunology, v. 18, p.625-633, 1996.

12. Souza-Fagundes, E.; A.B. Queiroz ; Martins-Filho, O. A. ; Gazzinelli, G. ; Correa-Oliveira, R. ; T.M. Alves, C.L. Zani, Screening and fractionation of plant extracts with antiproliferative activity on peripheral blood mononuclear cells. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v. 97, n.8, p. 1207-1212, 2002.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Ivan da Motta e Albuquerque (*In memoriam – 1920-2014*)

Prof. Ivan da Mota e Albuquerque faleceu em 26 de outubro de 2014. Depois de graduar-se em medicina pela Faculdade de Medicina, Universidade de Recife, Pernambuco, aceitou convite para ser professor/pesquisador no Departamento de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Inicialmente foi Professor Assistente, a seguir promovido Professor Adjunto, mais tarde Professor Titular. A

imediate repercussão internacional de seus trabalhos de pesquisas foi responsável pelos convites que recebeu: *Honorary Research Assistant* (University College of London, UK [1957-1958]), *Fellow of Department of Microbiology and Immunology* (School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA), *Research Associate* (Division of Research in Biology and Medicine, Argonne National Laboratory, University of Chicago, USA [1962-1963]), *Visiting Professor* (Department of Medicine, School of Medicine, Georgetown University, USA) e *Research Associate* (Department of Immunochemistry, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, USA). Em 1968 aceitou convite para pesquisador, logo a seguir Diretor do Centro PAHO/WHO Immunology Research – Training Center, implantado no Instituto Butantan com apoio da PAHO/WHO e FAPESP. O objetivo deste centro seria identificar e estimular jovens candidatos a cientistas. Numerosas turmas frequentaram esses cursos. Aulas tradicionais, seminários, trabalhos de laboratório, principalmente o contato diário com cientistas nacionais e internacionais permitiram a formação das primeiras gerações de imunologistas brasileiros e de outros países sul-americanos. Com a reforma universitária implantada no começo dos anos setenta, as disciplinas básicas de biomedicina ministradas em faculdades isoladas foram transferidas para institutos básicos. Na Universidade de São Paulo foi criado o Instituto de Ciências Biomédicas. Prof. Ivan Mota, cada vez mais envolvido no estudo de mastócitos decidiu integrar o grupo de docentes encarregados de ministrar a disciplina de Imunologia. Com a criação do Departamento de Imunologia em 1980 tornou-se por concurso, Professor Titular de Imunologia. Em 1986 passou a ser *Liderança Científica* (Instituto Butantan, São Paulo), posição que ocupou até aposentar-se. Prof. Ivan Mota, como cientista, contribuiu com trabalhos fundamentais para o conhecimento dos mecanismos inflamatórios envolvidos na anafilaxia e alergia. Ainda como histologista escolheu mastócitos como motivo de seus estudos. Introduziu método para quantificar essas células ricas em grânulações metacromáticas (**Mota, I., 1951**). Em publicações subsequentes demonstrou que as grânulações dos mastócitos armazenam histamina (**Mota. et I. et al. 1954**), e que no choque anafilático experimental há extrusão das grânulações metacromáticas e liberação de histamina (**Mota I., 1958**). Duas perguntas

ocorreram: “É necessário que o anticorpo mediador da extrusão de grânulações esteja presente na superfície do mastócito antes do contato com o antígeno?” e “Além do anticorpo, outros fatores seriam também necessários?”. Para responder a essas perguntas, submeteu mastócitos isolados da cavidade peritoneal de ratos imunizados e não imunizados ao contato com o antígeno. Observou, em microscopia de contraste de fase, que extrusão de grânulações ocorria somente em mastócitos de ratos imunizados. Sim, para a primeira pergunta, não para a segunda **(Mota, I.; Dias da Silva W. 1960)**. Decidiu obter informações sobre o anticorpo mediador da extrusão de grânulações de mastócitos. A habilidade de dois adjuvantes imunológicos então disponíveis, adjuvante completo de Freund e *Bordetella pertussis*, foi comparada usando como parâmetros a produção de anticorpos sensibilizantes de mastócitos e produção de anticorpos precipitantes. Títulos elevados de anticorpos sensibilizantes de mastócitos em animais imunizados com antígeno *B. Pertussis* e muito baixos quase ausentes em animais imunizados com o antígeno adjuvante completo de Freund. Títulos elevados de anticorpos precipitantes em animais imunizados com o antígeno adjuvante completo de Freund e muito baixos quase ausentes em animais imunizados com antígeno *B. Pertussis*. A existência de anticorpos que sensibilizam mastócitos para extrusão de grânulações e liberação de histamina “*mast cell lytic antibody*” foi sugerida **(Mota I. 1961)**, e logo confirmada por outros pesquisadores **(Binagh R and Benacerraf B. 1964)**. Verificou a seguir que mastócitos no processo de extrusão são ativados e não lisados e passou a designá-los “*mast cell sensitizing-antibody*” **(Mota I. 1963; Mota I. 1994)**. Continuando a caracterização desses anticorpos verificou que a habilidade desses anticorpos para sensibilizar mastócitos era destruída ao aquecimento a 56°C **(Mota I. and Peixoto JM. 1966)**, propriedade logo confirmada em anticorpos indutores de anafilaxia produzidos em coelhos **(Zvaifler NJ and Becker EL. 1969. Rabbit anaphylactic antibody. J. Exp. Med. 123:935-950)**. Anticorpos termolábeis a 56°C com propriedades de sensibilizar mastócitos para liberação de histamina foram descritos em humanos **(Ishizaka K and Ishizaka T. 1966)**. Este anticorpo, seguindo as normas da nomenclatura das imunoglobulinas, foi designado IgE. Inexplicavelmente, as contribuições do Prof. Ivan Mota não foram contempladas na autoria da IgE **(Artigo publicado nos Anais da ABC: Dias da Silva, W., 1914)**.

Prof. Ivan Mota ao assumir a posição de *Liderança Científica* (Instituto Butantan) em atenção ao foco da instituição dedicou parte substancial de sua atividade científica ao estudo de venenos animais e anticorpos antivenenos. Publicou trabalhos importantes sempre tendo estudantes como colaboradores **(Barbaro KC, et al;1994)**. Prof. Ivan Mota em reconhecimento de suas contribuições como cientista, professor e orientador de estudantes, recebeu diversas homenagens, entre elas *Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências, Prêmio Moinho*

Santista de Imunologia (Moinho Santista Immunology Award") e *Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico*.

Publicações relevantes.

- 1-**Mota I.** A method for quantitative estimation of mast cells in the bone marrow of the rat, 1951.
2. **Mota I,** Junqueira L C U, Beraldo W T, and Ferri A G. Intracellular distribution of histamine. *Nature* 1954; 174: 698-699.
3. **Mota I.** Mast cell lytic antibodies. *Nature* 1961; 192:1201.
4. **Mota I.** Biological characterization of "mast cell sensitizing "antibodies". *Life Sciences* 1963; 1:465-474.
5. **Mota I.** The mechanism of anaphylaxis. I. Production and biological properties of mast cell sensitizing antibodies. *Immunology* 1963; 7:681-699.
6. **Mota I.** and Peixoto J M. A skin-sensitizing and thermolabile antibody in the mouse. *Life Sci.* 1966; 5:1723-172.
7. **Mota I.** Barbaro K C, Eicksted V R D. Adjuvant effect of *Loxosceles gaucho* (South American Brown Spider, venom). *Toxicon* 1994; 32:687-693.
8. **Mota I.,** Fernandes, I, Gourmont F, Latinne D, Basin H, Takehara H A. A rapid and efficient purification, method for horse IgG(T) using rat monoclonal antibody. *Braz. J. Med. Biol* 1994; Res.27:2599-2606.
8. **Mota I.** The discovery of the relationship between mast cells, histamine and IgE. *Immunology Today* 1994; 15:242-245.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (8 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Isaias Raw (*in memoriam* – 1927-2022)

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ex-Professor de Bioquímica. No pós-doutorado feito nos Estados Unidos, aperfeiçoou-se em bioquímica com ênfase em metabolismo. Emigrou para os Estados Unidos em 1965 e iniciou atividades particulares dirigidas para educação e ciência. Seu Currículo Vitae é rico em publicações sobre temas variados de bioquímica e vacinas (**Cainelli Gebara, V.C.B.et al. 2007**). Sua contribuição para

imunologia sobressaiu-se como Pesquisador Diretor do Instituto Butantan. Com sua larga visão recuperou e modernizou a produção de soros e vacinas. À época do convite para ingressar no Instituto Butantan, então em franca decadência, como publicado enfaticamente na imprensa leiga, a produção de soros e vacinas não atendia as necessidades da sociedade. Com apoio do recente nomeado Diretor Dr. Willy Beçak, certamente participou na indicação de algumas lideranças científicas para colaborar no processo de recuperação do parque industrial (**Raw, I. et al., 1996**). Dr. Willy Beçak propôs também a criação da *Fundação Butantan* objetivando agilizar a produção de soros e vacinas. Com algumas resistências foi aprovada. Dr. Isaias Raw sem dúvida colaborou para a introdução da Imunologia no Brasil.

Publicações relevantes.

1. **Raw, I.**, Gebara, VCBC, Petricevich, VL, Raw, I, Dias da Silva, W. Effect of saponin from *Quillaja saponaria* (molina) on antibody, tumor necrosis factor and interferon-gamma production. And Igm-Gama Production. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 1995; 22: 31 - 37.
2. **Raw I.**, Elizabeth A. L. Martins. *Medicina Molecular*. Segunda Edição. Editora RocaLtda, 2006.
3. **Raw I.**, Gebara, V C B, Risoléo, L.; Lopes, A P Y et al; Adjuvant and immunogenic activities of the 73 kDa N-terminal a-domain of BrkA autotransporter and Cpn60/60 kDa chaperonin of *Bordetella pertussis*. *Vaccine (Guildford)*2007; 25: 621 - 629.
4. **Raw, I.**, Higashi, H G, Kelen, A M A. Antivenom production and organization of the public health system for the treatment of envenoming in Brazil. *Envenomings and their Treatments*, Edited by C. Bon and M. Goyffon, Editions Foundation Marcel Mérieux, Lyon, and Pasteur Mérieux, 1996.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (3 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Jorge Kalil Filho

Jorge Kalil é Professor Titular de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Diretor do Serviço de mesmo nome no Hospital das Clínicas e Diretor do Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração. É professor adjunto das Faculdades de Medicina das Universidades George Washington (DC) e Case Western Reserve (Cleveland), ambas nos EUA. Representa o Brasil no Instituto de Engenharia Genética e

Biotecnologia (ICGBE), órgão da ONU. Desde 2001, coordena o III - Instituto de Investigação em Imunologia, um dos INCTs (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia). É pesquisador 1A do CNPq. Além disto, é Codiretor do Centro de Excelência da FOCIS/EUA (Federação das Sociedades de Imunologia Clínica) em São Paulo e membro do Conselho da Plataforma USP/Instituto Pasteur. É membro titular da Academia Brasileira de Ciências, da Academia Nacional de Medicina e da Academia Líbano-Brasileira de letras, Artes e Ciências. É também membro do CTAI /PNI (Comitê Técnico Assessor de Imunizações) do MS. Atualmente é Presidente do Conselho Científico do Instituto de Ensino e Pesquisa da DASA, e também membro dos conselhos diretores das empresas de biotecnologia francesas Diaccurate e Spikimm.

Graduado em Medicina (UFRGS/1977), é mestre em Imunologia e Imunogenética e Doutor em Ciências em Biologia Humana (Imunologia), ambos pela Universidade de Paris. Os títulos foram obtidos trabalhando no laboratório de Jean Dausset (Prêmio Nobel 1980 pela descoberta do sistema HLA). Kalil é dedicado ao estudo dos mecanismos de reconhecimento imunológico e distinção do próprio e não próprio. Ele contribuiu para a compreensão dos mecanismos de rejeição e tolerância dos transplantes de órgãos. Ele descreveu como microrganismos induzem a quebra de tolerância levando à Febre Reumática, contribuição inédita do mecanismo das doenças autoimunes. Como evolução destas descobertas passou a interessar-se por vacinas. Ele atualmente desenvolve vacinas contra estreptococo, HIV, dengue e COVID em estágios científicos avançados. Sua produção científica registra mais de 770 entradas no Web of Sciences (ISI) e várias patentes. Foi professor visitante e codiretor do laboratório HLA em Stanford School of Medicine (1991-1992) e International Scholar do Howard Hughes Medical Institute (1991-1995). De setembro de 2018 a setembro de 2019 foi *Distinguished Visiting Professor* da Harvard Medical School. Ele foi Presidente do InCor (2006-2008) e Presidente do Conselho da Fundação Zerbini (2006-2017) tendo recuperado a Instituição que estava em enormes dificuldades organizacionais e financeiras. Foi Diretor do Instituto Butantan (2011-2017) e Presidente do Conselho da Fundação Butantan (2012-2015). No Butantan lançou a produção da vacina influenza, desenvolveu a vacina da dengue até início de ensaio clínico fase 3 e reformulou toda gestão da Fundação Butantan tendo multiplicado por seis o seu faturamento. Foi Presidente da IUIS - International Union of Immunological Societies (2013-2016), fundador e primeiro Presidente da Associação Brasileira de Transplantes de Órgão - ABTO, fundador e primeiro Vice-Presidente da ALAI (Associação Latino Americana de Imunologia), Presidente da Sociedade Brasileira de Imunologia e membro da diretoria da FOCIS Federation of Clinical Immunology Societies (2010-2016). Foi chefe do Departamento de Clínica Médica da FMUSP, Vice-Diretor Clínico do Hospital das Clínicas e Presidente do Comitê de Ética em pesquisa (CAPPesq). Ele presidiu o XIII Congresso Internacional de Imunologia no Rio (2007).

Na administração da Ciência Brasileira, Kalil serviu no Programa Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT) do Banco Mundial como Coordenador do Grupo Técnico de Biotecnologia e no Comitê de Gestão. No CNPq foi Coordenador do Comitê de Biomedicina, Coordenador do Comitê de Avaliação do PRONEX e membro do Conselho Consultivo da FINEP. Foi criador e primeiro Diretor Presidente do Instituto Todos pela Saúde (ItPS). Foi Assessor em Imunobiológicos do Ministro Adib Jatene (1993-1995). Foi membro do Data and Safety Management Board do governo norte-americano para supervisão de todas vacinas anti-COVID-19 testadas nos EUA e do IPG, Independent Production Group da iniciativa COVAX, OMS, CEPI e GAVI para aceleração de vacinas anti-COVID no mundo. Foi condecorado por Presidentes do Brasil, primeiro como Comendador, depois com a Grã-Cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico e, como Grande Oficial da Ordem do Mérito Médico, e, ainda pelo Presidente da França como Cavaleiro da Ordem Nacional do Mérito.

Dentre os vários prêmios recebidos no Brasil e exterior, destaca-se o da Academia Mundial de Ciências (TWAS) em 2005, pela quebra de tolerância por agentes microbiológico, o Primeiro Prêmio Unibanco pelo trabalho sobre Febre Reumática (1997) e o Prêmio de Ciência da Fundação Conrado Wessel, pela sua contribuição a transplantes. Em 2013 foi agraciado com a Medalha do Mérito Legislativo, concedida pela Câmara dos Deputados. Recebeu a Medalha da Vitória do Ministro de Defesa, o Prêmio Biotech-Space Award concedido pela escolha de uma rede de biotecnologia composta por mais de 2000 pesquisadores e estudantes além do Título de “Médico do Ano” pela Hospitalar. Foi-lhe outorgado a distinção de “Imunologista do Ano” por suas contribuições científicas pela Sociedade Brasileira de Imunologia. Recebeu o prêmio DocTalks por sua trajetória como pesquisador. É Doutor Honoris Causa pela Universidade Paris Sorbonne Universités, França, e pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Recebeu o título de membro do Colégio Real de Medicina do Reino Unido (Fellow of the Royal College of Physicians – London - FRCP). Foi Diretor-Proprietário do laboratório de Patologia Clínica do Hospital Sírio Libanês, membro do conselho médico do hospital e criador e primeiro Presidente do Conselho de Ensino e Pesquisa do mesmo hospital. Dirigiu laboratórios clínicos, também, no Hospital Mãe de Deus em Porto Alegre e Santa Helena em São Paulo. Criou e coordenou o Conselho Médico-Científico da EMS, principal empresa farmacêutica do Brasil. Atuou ativamente durante a pandemia em estudos científicos, mas também no combate à desinformação e notícias falsas.

Publicações relevantes.

1. Kalil J, Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, et al; Autoimmunity in Chagas’ disease. Identification of cardiac myosin-B13 *Trypanosoma cruzi* protein crossreactive T cell clones in

heart lesions of a chronic Chagas's cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996; 98 (8), 1709-1712. doi: 10.1172/JCI118969.

2. **Kalil J**, Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V et al; Human heart-infiltrating T-Cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*, 1995; 92 (3), 415-420. doi: 10.1161/01.cir.92.3.415.3.

3. **Kalil J**, Abel L C J, Rizzo L V, Albuquerque I B et al; Chronic Chagas's disease cardiomyopathy patients display an increased IFN- γ response to *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of Autoimmunity*, 2001; 17 (1), 99-107. doi: 10.1006/jaut.2001.0523.

4. **Kalil J**, Guilherme L, Cury P, LMF Demarchi L M F et al; Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *The American Journal of Pathology*, 2004; 165 (5), 1583-1591. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63415-3.

5. **Kalil J**. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *Journal of Clinical Immunology*, 2010; 30, 17-23. doi: 10.1007/s10875-009-9332-6.

6. **Kalil J.**, Guilherme L, Ramasawmy R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2007: 66 (2-3), 199-207. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.01974. x.

7. **Kalil J.**, Guilherme L, Weidebach W, MH Kiss M H et al; Association of human leukocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. *Circulation*, 1991; 83 (6), un;83(6):1995-8. doi: 10.1161/01.cir.83.6.1995.

8. **Kalil J**, Poland G A, Kennedy R B, Ovsyannikova I G et al; Development of vaccines against Zika virus. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018; 18 (7), e211-e219. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30063-X.

9. **Kalil J**, Guilherme L, Oshiro S E, KC Faé K C et al; T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infection and Immunity*, 2001; 69 (9), 5345-5351. doi: 10.1128/IAI.69.9.5345-5351.2001.

10. **Kalil J**, Silva H M, Takenaka M, Moraes-Vieira P M M et al; Preserving the B-cell compartment favors operational tolerance in human renal transplantation. *Molecular Medicine*, 2012; 18 (5), 733-743. doi: 10.2119/molmed.2011.00281.

11. **Kalil J**, Fae K C, da Silva D D, Bilate A M B et al; PDIA3, HSPA5 and vimentin, proteins identified by 2-DE in the valvular tissue, are the target antigens of peripheral and heart infiltrating T cells from chronic rheumatic heart ... *Journal of Autoimmunity*, 2008; 31 (2), 136-141. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.023.

12. **Kalil J**, Kallas E G, Precioso A R, Palacios R et al; Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial.... *The Lancet Infectious Diseases*, 2020; 20 (7), 839-850. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30023-2.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores, difusão científica, implantação de metodologias clínicas.



Lourdes Isaac

Bióloga e Biomédica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Doutorado em Patologia Experimental e Comparada pela Universidade de São Paulo. Pós-doutorado em Bioquímica pela Universidade de Toronto, Canadá. Professora associada do Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo onde exerce a função de chefe do Departamento. Membro da Comissão do Curso de Ciências Biomédicas e da Comissão de Cultura e Extensão. Ex-presidente da Comissão de Graduação do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e ex-coordenadora do Curso de Ciências Biomédicas da USP. Tem experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunoquímica, atuando principalmente em temas relacionados com Sistema Complemento. Dedicou-se a estudos sobre a resposta imune e mecanismos de evasão do Sistema Complemento na leptospirose, além de imunodeficiências em pacientes ou em modelos animais experimentais.

Publicações relevantes.

1. **Isaac L**, Santiesban-Lores, L E, Amamura, T K, DA SILVA, T F et al; A double edged-sword - The Complement System during SARS-CoV-2 infection. *Life Sciences*, 2021; 272: 119245.
2. **Isaac L**, Santiesban-Lores, L E, Carneiro, M C, Bavia, Loren. Complement System in Alcohol-Associated Liver Disease. *Immunology Letters* 2021; 236:37-50.
3. **Isaac L**, Alves da Silva, P Y O, Midon, I M, Heinemann, M B et al; Contribution of Complement System pathways to the killing of *Leptospira* spp. *Microbes and Infection*, 20120; 22:550-557.
4. **Isaac L**, Martinez A P G, Abreu P A S, De Arruda V et al; The Role of Properdin in Killing of Non-Pathogenic *Leptospira biflexa*. *Frontiers in Immunology* 2020; 11:572562.
5. **Isaac, L**, Barbosa A S. Strategies used by *Leptospira spirochetes* to evade the host complement system. *FEBS Letters*; 2020; 16:2633,

6. **Isaac L**, Lorena; De Castro I A, Amano M T, et al; DA SILVA, ANA MARIA GONÇALVES; VASCONCELLOS, SILVIO ARRUDA; **Isaac, Lourdes**. Cytokine Profile in Early Infection by *Leptospira interrogans* in A/J Mice. *Journal of Immunology Research*, v. 2019, p. 1-13, 2019.
7. **Isaac L**, Castro I A, Bavia L, Fraga T, et al; Role of Murine Complement Component C5 in Acute in Vivo Infection by Pathogenic *Leptospira interrogans*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2018; 8:8.
8. Chura-Chambi R M; Fraga T R; Silva Y B.; **Isaac L.**; Barbosa A S; Morganti L. *Leptospira interrogans* thermolysin refolded at high pressure and alkaline pH displays proteolytic activity against complement C3. *Biotechnology Reports* 2018;19: e00266.
9. **Isaac L**, Breda L C D, Vasconcellos S A, Vasconcellos D. M. Binding of human complement C1 sterase inhibitor to *Leptospira* spp. *Immunobiology* 2017;183-190.
10. **Isaac L**, Bavia L, Castro I A, Cogliati B et al; Complement C5 controls liver lipid profile, promotes liver homeostasis and inflammation in C57BL/6 genetic background 2016; *Immunobiology (Jena. 1979)*, p. S0171-2985.
11. **Isaac L**, Castiblanco-Valencia M M, FRAGA, T. R, Abreu P A E et al; Plasmin cleaves fibrinogen and the human complement proteins C3b and C5 in the presence of *Leptospira interrogans* proteins: A new role of, LigA and LigB in invasion and complement immune evasion 2016; *Immunobiology (Jena. 1979)*: 2971-2980.
12. **Isaac L**, Macedo A C L Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway. *Frontiers in Immunology (Online)* 2016: 55-59

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Luiz Vicente Rizzo

Luiz Vicente Rizzo, médico pela Universidade de Brasília, doutor e livre-docente em imunologia pela Universidade de São Paulo. Hoje conto com mais de 200 trabalhos publicados em revistas indexadas e quase 10 mil citações. Das colaborações que considero as mais significativas para a imunologia estão a descrição de linfócitos CD4+ respondedores à miosina cardíaca em camundongos infectados com o *Trypanosoma cruzi* (Autoimmunity in Chagas; disease: specific inhibition of reactivity of CD4+ T cells against myosin in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi* LV Rizzo, E Cunha-Neto, AR Teixeira

Infection and Immunity 57 (9), 2640-2644). A descrição de células T reguladoras no 8º Congresso Internacional de Imunologia em Budapest, 1993 (Proceedings of the 8th International Congress of Immunology, Budapest 1992 [print] editors, J. Gergely ... [et al.]. Berlin; New York: Springer-Verlag, 1993). Também a descrição de que tanto células Th1 como Th2 induziam proveem auxílio para a produção de anticorpos, apesar de que de isotipos diferentes (Generation of B cell memory and Affinity maturation. Induction with Th1 and Th2 T cell clones. LV Rizzo, RH DeKruyff, DT Umetsu. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950) 148 (12), 3733-3739). Também esteve envolvido na demonstração de que IL-2 é fundamental na indução de tolerância imune (Interleukin-2 treatment potentiates induction of oral tolerance in a murine model of autoimmunity. LV Rizzo, NE Miller-Rivero, CC Chan, B Wiggert, RB Nussenblatt, et al. The Journal of Clinical Investigation 94 (4), 1668-1672), e na criação do primeiro modelo de conjuntivite alérgica induzida por ácaros. O modelo tem grande aplicação no desenvolvimento de novas terapias visto que é o único que usa como agente indutor uma alérgeno que tem importância epidemiológica na patologia humana (A novel murine model of allergic conjunctivitis. MTMagone, CC Chan, LV Rizzo, AT Kozhich, SM Whitcup. Clinical immunology and immunopathology 87 (1), 75-84). As importantes contribuições durante a pandemia descreveram uma droga amplamente eficiente para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas responsável por uma grande parte das mortes causadas pelo SARS-CoV 2 (Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. PO Guimarães, D Quirk, RH Furtado, LN Maia, JF Saraiva, MO Antunes, et al. New England Journal of Medicine 385 (5), 406-415) e os estudos em vacinas (Effectiveness of two COVID-19 vaccines (viral vector and inactivated viral vaccine) against SARS-CoV-2 infection in a cohort of healthcare workers. AR Marra, JL Miraglia, DT Malheiros, Y Guozhang, VD Teich, et al. Infect Control Hosp Epidemiol, 1-20). Orientou 13 teses de mestrado e 17 de doutorado, sendo que os alunos hoje distribuem-se entre a iniciativa privada e a pública, mas sempre em pesquisa. De pesquisadores na FIOCRUZ no Brasil até a Universidade McGill no Canadá, professores na Universidade de São Paulo, Universidade de Massachussetts, King's College, Siemens, Biogen, Novartis, Alcon, Johnson & Johnson, entre outras.

Publicações relevantes.

1. **Rizzo L V**, Marrams Alexandre R M D, Kobayashi T, Suzuki H et al; Short-term effectiveness of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients: a systematic literature review and meta-analysis. Journal of Infection 2022; 84:297-310.

2. **Rizzo L V**, Yokoyama A P H, Wendel S B, Fachini C et al. 19 convalescent plasma cohort study: evaluation of the association between both donor and recipient neutralizing antibody titers and patient outcomes. *Transfusion* 2021; 61:2295-2306.
3. **Rizzo L V**, Giavina-Bianchi, M, Giavina-Bianchi P. Severe atopic dermatitis: Dupilumab is not just safer, but more efficient 2020; *Allergologia et immunopathologia*, 2020; 48:792-797.
4. **Rizzo L V**, Dos Santos L M, Commodaro A G, Vasquez A R R et al; Intestinal microbiota regulates tryptophan metabolism following oral infection with. *Parasite Immunol.*2020; 42: e12720.
5. **Rizzo L V**, Furtado R H M B, Fonseca O, Corrêa H et al; Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 959-967.
6. **Rizzo L V**, Panis, Carolina; Victorino V J, Tatakihara V L H et al; Differences in cNOS/iNOS Activity during Resistance to *Trypanosoma cruzi* Infection in 5-Lipoxygenase knockout mice. *Mediators of Inflammation* 2019; 1-14.
7. **Rizzo L V**, Costa D F, Fowler F, Silveira C et al; Prevalence of *Toxoplasma gondii* DNA in Processed Pork Meat. *Foodborne Pathogens and Disease* 2018; 15:734-736.
8. **Rizzo L V**, Papotto P H, Marengo E B, Sardinha L R et al; Novel CD28 antagonist mPEG PV1-Fab? mitigates experimental autoimmune uveitis by suppressing CD4+ T lymphocyte activation and IFN- production. *Plos One*, 2017: 12: e01718227.
9. **Rizzo L V**, Severino P, Palomino D T, Alvarenga H, et al; Human Lymph Node-Derived Fibroblastic and Double-Negative Reticular Cells Alter Their Chemokines and Cytokines Expression Profile Following Inflammatory Stimuli. *Frontiers in Immunology*, 2017; 8: p. 141.
10. **Rizzo L V**, Vamhove B, Poirier N, Fakhouri F et al; Antagonist Anti-CD28 Therapeutics for the Treatment of Autoimmune Disorders. *Antibodies* 2017; 6:19.
11. **Rizzo L V**, De Barros I B L, Malvezzi H, Gueuvoghlian-Silva, B Y et al; Corrigendum to -What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review- *J. Reprod. Immunol.* 120 (April) (2017) 48-55.
12. **Rizzo L V**, Papotto P H, Maeda S, Tomimori et al; New Players in the Same Old Game: Disturbance of Group 2 Innate Lymphoid Cells in HIV-1 and *Mycobacterium leprae* Co-infected Patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Online) 2015; 9: p. e0004030.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Manoel Barral Netto

Prof. Dr. Manoel Barral Netto, boa tarde. Ao ser convidado para escrever a **INTRODUÇÃO DA IMUNOLOGIA NO BRASIL: Uma Pequena História**, logo relutei, fiquei não sou historiador. Refletindo depois aceitei. Afinal participei, continuo participando, direta e indiretamente do processo. Aceitei. O texto foi preparado e Prof. Manoel Barral Netto, por todas as razões, foi incluído entre os pesquisadores que contribuíram para que a Imunologia, hoje, já está implantada no Brasil. Segue o texto para sua apreciação. Já recebi apreciações de outros pesquisadores. Atenciosamente, Prof. Wilmar Dias da Silva.

Manoel Barral-Netto (Médico, Faculdade de Medicina da Bahia -UFBA, 1976; obteve Doutorado em Patologia Humana em 1988) é membro titular da Academia Brasileira de Ciências e Comendador Grã-Cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico. Atualmente é pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-Bahia). Sua principal atividade de pesquisa é na área de imuno-regulação de doenças parasitárias (principalmente leishmanioses e malária) e em vacinas e vacinação. Foi Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da UFBA e Diretor da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA). Foi Diretor de Programas Temáticos e Setoriais do CNPq (2003 a 2006) e Diretor de Cooperação Institucional do CNPq de março de 2011 a maio de 2013. Foi Diretor do Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-Bahia) de 2013 a janeiro de 2017 e Vice-Presidente de Educação, Informação e Comunicação da Fiocruz em 2017 e 2018.

Publicações relevantes.

1. **Barral-Netto M.** Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas* 2022; 6:1001-54.
2. **Barral-Netto M,** Cerqueira-Silva T, Andrews J R, Boaventura V et al; Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study; *Lancet Infectious*, 2022; 22: 1.
3. **Barral-Netto M,** Paixão E S, Wong K L M, Alves F J O et al; CoronaVac vaccine is effective in preventing symptomatic and severe COVID-19 in pregnant women in Brazil: a test-negative case-control study. *BMC Medicine*, 2022; 20:146.

4. **Barral-Netto M**, Buss F L P, Abraham C A, Mendrone C M M et al; Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*, 2021; 371: 288-292.
5. **Barral-Netto M**, Nicacio J M, Khouri, R; Da Silva, A M L et al; Anti-chikungunya virus seroprevalence in Indigenous groups in the São Francisco Valley, Brazil. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021;15: e0009468.
6. **Barral-Netto M**, Vinhais C L, Carmo T A, Queiroz T L et al; Dissecting disease tolerance in *Plasmodium vivax* malaria using the systemic degree of inflammatory perturbation. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021, 15: e0009886.
7. **Barral-Netto M**, Ramos P I P, Cristal J R, Khouri, R et al; Selective Suppression of Cellular Immunity and Increased Cytotoxicity in Skin Lesions of Disseminated Leishmaniasis Uncovered by Transcriptome-Wide Analysis; *Journal of Investigative Dermatology* 2021; 141: 2542-2546.e5.
8. **Barral-Netto M**, Katikireddi S R V, Cerqueira-Silva T, Vassileiou E et al; Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil 2021; *Lancet*, 399: 11.
9. **Barral-Netto M**, Nascimento L F M, Miranda D F H, Moura L D et al; Allopurinol therapy provides long term clinical improvement, but additional immunotherapy is required for sustained parasite clearance, in *L. infantum*-infected dogs. *Vaccine*, 2020; 4: 100048.
10. **Barral-Netto M**, De Moraes L, Cerqueira-Silva T, Nobrega V et al; A clinical scoring system to predict long-term arthralgia in Chikungunya disease: A cohort study. *PLoS Neglected Tropical Disease*, 2020; 14: p. e0008467.
11. **Barral-Netto M**, Zorgi N E, Arruda L V, Paladime I et al; *Leishmania infantum* transfected with toxic plasmid induces protection in mice infected with wild type *L. infantum* or *L. amazonensis* . *Molecular Immunology*, 2019; 127:95-106.
12. **Barral-Netto M**, Cruz L A B, Moraes M, O A et al; Chronic hepatitis B virus infection drives changes in systemic immune activation profile in patients coinfecting with *Plasmodium vivax* malaria. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2019; 13: e0007535.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Maria Siqueira Pinheiro (*In memoriam* - 1924 - 2015)

Graduação, Universidade de São Paulo (1945), especialização em Imunoquímica, Instituto Pasteur (1953), especialização em Evolução e Citogenética, Universidade de São Paulo (1946), pós-doutorado, Yale University (1958). Tinha experiência na área de Imunologia, com ênfase em Imunologia Celular. Orientou 17 estudantes, alguns se tornando pesquisadores

altamente credenciados, com destaque para Osvaldo Augusto Brasil Esteves Sant`Anna, Orlando Garcia Ribeiro Filho e Olga Célia Martinez Ibañez. Inflamação, controle monogênico e poligênico da resposta imune, identificação das funções de células *T-helper* na produção de anticorpos, foram temas principais de suas pesquisas, resultados publicados em 84 artigos de revistas especializadas. Vínculos profissionais: Instituto Biológico, 1968-1989 (Pesquisador Científico, Nível VI, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva). Instituto Butantan, 1989-1994 (Servidor público ou celetista, Enquadramento Funcional: Pesquisador Científico Nível VI, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva). Ao transferir-se para o Instituto Butantan, levou consigo o grupo de jovens pesquisadores implantando o atual “Laboratório de Imunogenética”, referencial no Brasil e no exterior. Conseguiu associar ao seu perfil científico, mantendo sua própria personalidade, perfis Otto Guilherme Bier e Guido S. Biozzi. Contribuiu e contribui através de seus estudantes, hoje pesquisadores independentes, para introduzir a Imunologia no Brasil. Competência notória na convivência institucional.

Publicações relevantes.

1. **Pinheiro M S**, Vigar N D, Cabrera W H K, Araújo L M M et al; Pristane-induced arthritis in mice selected for maximal or minimal acute inflammatory reaction. *Eur J Immunol*, 2000, 30:431-437.
2. **Pinheiro M S**. Low antibody responsiveness is found to be associated with resistance to chemical skin tumorigenesis in several lines of Biozzi Mice. *Cancer Letters*, 1999; 136:153-158.
3. **Pinheiro M S**. Biozzi G, Ribeiro O G, Saran A et al; Effect of Genetic modification of acute inflammatory responsiveness on tumorigenesis in the mouse. *Carcinogenesis*, Inglaterra, 1998; 19: 337-346.
4. **Pinheiro M S**. Araújo M L, Ribeiro O G, Franco M et al; Innate resistance to infection by intracellular bacterial pathogens differs in mice selected for maximal or minimal acute inflammatory response. *European Journal of Immunology*, Alemanha, 1998; 28; 1-10.

5. **Pinheiro M S.** Franco M, Massa S, Vassão R et al; Polygenic control of antibody production and correlation with vaccine induced resistance to rabies virus in high and low antibody responder mice. *Archives of Virology, Austria*,1996; 141: 1397-1406.
6. **Pinheiro M S.** Cabrera W H, Takahashi N S H, Ribeiro O Get al; Specific and nonspecific T cell activation in high and low antibody producing mice (Selection Iv A). *Scandinavian Journal of Immunology, Escandinavia*,1995; 41:293-297.
7. **Pinheiro M S.** Prado E B A, Cabrera W H K, Nicastrí A L et al; Reduced humoral immunity in uremic mice genetically selected for high antibody response. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Brazil*,1995; 28: 1081-1087.
8. **Pinheiro M S.** Santa'Anna O A, Ibañez O M, Franco, M et al; Genetic control of innate and acquired immunity. *Ciência e Cultura, Brasil, BRASIL*,1994; 46: 363-367.
9. **Pinheiro M S.** Catapani W R, Parise E R, Mor M M B L et al; Parasite and egg pattern of liver granulomas In Selection Iii high and low antibody responder mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Brasil*, 1994; 89: 63-67.
10. **Pinheiro M S.** Reis M. H, Ibañez O M, Cabrera W H et al; T helper functions in lines of mice selected for high or low antibody production (Selection Iii) modulation by Anti Cd4⁺ monoclonal antibody. *Immunology*, 1992; 75: 80-85.
11. **Pinheiro M S.** Ibañez O M, Stiffel C, Ribeiro O G et al; Genetics of nonspecific immunity: I Bidirectional selective breeding of lines of mice endowed with maximal or minimal inflammatory responsiveness. *European Journal of Immunology*,1992; 22: 2555-2563.
12. **Pinheiro M S.** Biozzi G, Mouton D, Sant'Anna O A et al; Genetics of -immunosensitivity to natural antigens in the mouse. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1979; 85: 31-98.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Mário Mariano (*In memoriam* - ????-2020)

Possuía graduação em Medicina Veterinária pela Universidade de São Paulo (1965), mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária pela Universidade de São Paulo (1966) e doutorado em Patologia pela Universidade de São Paulo (1968). Foi pesquisador 1D do CNPq. Coordenou programas de pós-graduação em Imunopatologia Veterinária (Mestrado), Imunopatologia (Doutorado) na Universidade Paulista. Foi Professor Afiliado da Universidade Federal de São Paulo. Possuía experiência na área de Imunologia, com ênfase em Patologia, atuando principalmente nos seguintes temas: inflamação, macrófagos e células B-1. Número grande de publicações tendo como tema fundamental inflamação.

Publicações relevantes.

1. **Mariano M**, Butin L, Ishimura M E, Popi A F et al; *Propionibacterium acnes* induces an adjuvant effect in B-1 cells and affects their phagocyte differentiation via a TLR2-mediated mechanism. *Frontiers in Immunol.*2016; (08/58561-0, 15/01986-2).
2. **Mariano M**, Tavares N, Campos M, Osugui L, et al; Blockage of Wnt/beta-catenin signaling by quercetin reduces survival and proliferation of B-1 cells in vitro. *Immunobiology*2016; 221: 1001-101.
3. **Mariano M, Thies F G**, Lucatelli L, Laurindo M F et al; *Immunobiology* 2015; 220: 60-67.
4. **Mariano M**, Popi A F, Osugui L, Perez K R et al; Could a B-1 Cell Derived Phagocyte "Be One" of the Peritoneal Macrophages during LPS-Driven Inflammation?. *PLoS One*, 2012, 7: e34570.
6. **Mariano M**, Popil A F, Motta F L T.; Mortara R A, et al; Co-ordinated expression of lymphoid and myeloid specific transcription factors during B-1b cell differentiation into mononuclear phagocytes in vitro. *Immunobiology*,2010; 215: 3, 215-222.
7. **Mariano M**, De-Gennaro L A, Popi A F, De Almeida S R et al; B-1 cells modulate oral tolerance in mice. *Immunology*,2009; 126:114-122.
8. **Mariano M, Lopes D**. GP43 from *Paracoccidioides brasiliensis* inhibits macrophage functions. An evasion mechanism of the fungus. *Cellular Immunology* 2002; 218: 87-94.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (08 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Maurício Rocha e Silva (*In Memoriam* – 1910-1983)

Prof. Titular de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Publicou 99 artigos em jornais e revistas destacando a existência da bradicinina, mediador da hipotensão arterial, mais tarde reconhecida como importante mediador da inflamação (**Rocha e Silva, M. et al. 1949**). Outra contribuição relacionada: demonstração original que histamina é liberada durante anafilaxia. Sua forte personalidade contribuiu para a fundação de instituições financiadoras de pesquisa e criação de sociedades. Orientou estudantes. **Face a importância de suas contribuições merecia ser laureado com o Prêmio Nobel, injustamente não reconhecidas.**

Publicações relevantes.

1. **Rocha e Silva, M.** Beraldo, W. T., Rosenfeld, G. Bradykinin, hypotensive and smooth muscle stimulant factor released from plasma globulin by snake venoms and trypsin 1949; M. J. Physiol., 261-273.
2. **Rocha e Silva, M.,** Bier, O., Aronson, M. Histamine release by anaphylaxis 1951; Nature, 168: 465- 466.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (02 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Momtchilo Russo

Graduação em Medicina pela Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (1972), mestrado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (1978) e doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1982). Pós-doutorado na New York University (NY-USA) e no Instituto Pasteur (Paris-França). Professor Titular da Universidade de São Paulo desde 2003. Presidente da Sociedade de Imunologia (2004-2006). Formou vários profissionais sendo que maioria dos alunos de Pós-Graduação estão inseridos em Instituições de Ensino, Pesquisa e Biotecnologia no Brasil e no exterior. Suas áreas de interesse são Inflamação e imunidade. Trabalha com modelos experimentais de infecções e patologias humanas como SARS-CoV-2 e asma e sua modulação por agonistas de Toll-like receptors.

Publicações relevantes.

1. **Russo M**, Alberca R W, Gomes E, Moretti E H, et al; Naturally occurring hypothermia promotes survival in severe anaphylaxis. *Immunology Letters*,2021; 237:27-32.
2. **Russo M**, Alberca R W, Gomes E. CpG-ODN Signaling via Dendritic Cells-Expressing MyD88, but Not IL-10, Inhibits Allergic Sensitization. *Vaccines* 2021, 9: (13/24694-1, 19/02679-7).
3. **Russo M**, Alberca-Custodio R W, Faustino L D, Gomes E et al; Allergen-Specific Immunotherapy with Liposome Containing CpG-ODN in Murine Model of Asthma Relies on MyD88 Signaling in Dendritic Cells. *Frontiers In Immunology*, 2020; 11: (15/25364-0, 15/16728-9, 14/19906-2, 13/24694-1, 17/05264-7, 16/16602-8).
4. **Russo M**, Nunes F P B, Alberca-Custodio R W, Gomes E et al; TLR9 agonist adsorbed to alum adjuvant prevents asthma-like responses induced by *Blomia tropicalis* mite extract. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019; 106: (15/16728-9, 15/25364-0, 13/24694-1, 16/16602-8).
5. **Russo M**, Alberca-Custodio R W, Mirotti L, Luciana G, et al; Dendritic Cells Expressing MyD88 Molecule Are Necessary and Sufficient for CpG-Mediated Inhibition of IgE Production In Vivo. *CELLS*, 2019; 8: (15/16728-9, 14/19906-2, 13/24694-1, 16/16602-8).
6. **Russo M**, Mirotti L C, Alberca-Custodio R W, Gomes E, et al; CpG-ODN Shapes Alum Adjuvant Activity Signaling via MyD88 and IL-10. *Frontiers In Immunology*, 2017; 8: FEB 3 2017. (10/11071-8, 16/16602-8, 13/24694-1).
7. **Russo M**, Barros M S, Gomes E, Gueroni D, et al; Exposure to iBites Induces a Mixed-Type Allergic Response following Salivary Antigens Challenge in Mice. *PLoS One*,2016; 11: (11/06626-3, 11/15569-3, 10/18216-1, 09/09892-6, 09/07208-0, 09/12247-5, 11/22669-4).
8. **Russo M**, Nascimento F R F, Gomes E A. Interferon Regulatory Factor (IRF)-1 Is a Master Regulator of the Cross Talk between Macrophages and L929 Fibrosarcoma Cells for Nitric Oxide Dependent Tumoricidal Activity. *PLoS One*, v. 10, n. 2, FEB 6 2015. (13/24694-1, 10/20010-2).
9. **Russo M**, Barbosa R, Saraiva C, Niels O et al; Endotoxin Exposure during Sensitization to *Blomia tropicalis* Allergens Shifts TH2 Immunity Towards a TH17-Mediated Airway Neutrophilic Inflammation: Role of TLR4 and TLR2. *PLoS One*,2013; 8: (07/03031-3, 11/17880-8).
10. **Russo M**, Ligeiro O A O, Schatzmann P, Pierre J et al; Ovariectomized OVA-Sensitized Mice Display Increased Frequency of CD4(+)Foxp3(+) T Regulatory Cells in the Periphery. *PLoS One*,2013; 8: (09/51886-3, 09/07208-0, 11/18703-2).
11. **Russo M**, Ligeiro de Oliveira A P, Lino-Dos-Santos- Franco A et al; Long-term amphetamine treatment exacerbates inflammatory lung reaction while decreases airway hyper-responsiveness after allergic stimulus in rats. *International Immunopharmacology*, 2012; 14: 523-529, (08/50766-1, 09/07208-0, 09/51886-3, 07/55631-4).

12- **Russo M**, Costa-Pinto F A, Basso A. Role of mast cell degranulation in the neural correlates of the immediate allergic reaction in a murine model of asthma. *Brain Behavior and Immunity*, 2007; 21: 783-790. (04/14297-6, 04/14128-0, 05/55966-0).

Patente depositada: COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA E USO DA COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA BR1020180703390 - Universidade de São Paulo (USP). RICARDO WESLEY ALBERCA CUSTÓDIO; MOMTCHILO RUSSO - 02 de outubro de 2018

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados um Registro de Patente), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Nelson Monteiro Vaz

Graduado em Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), iniciou-se na ciência no Instituto Manguinhos (Fiocruz), Rio de Janeiro, sob a supervisão do Prof. Haity Moussatché, especializou-se em Imunologia na Universidade de New York (NYU) e doutorou-se em Imunologia na UFMG. Pós-doutorado, Instituto Pasteur de Paris. Carreira docente, Universidade de Brasília (UNB) (1970s), exonerou-se por incompatibilidade com então Presidência da República. Cientista visitante e pesquisador, NYU e (National Jewish, Center), Denver, EUA, cujo Departamento de Imunologia chefiou por cerca de 5 anos. Professor Titular de Imunologia, UFF, a seguir UFMG. Publicou em periódicos nacionais e internacionais, cerca de 100 artigos completos, 16 capítulos de livros e 6 livros. Em sua notável produção científica-intelectual faz questão de imprimir a necessidade de uma compreensão mais clara da complexa organização do sistema imune, integrando-a à dinâmica do organismo. Ideias convergentes com as do biólogo e filósofo chileno Humberto Maturana. Na Imunologia experimental, suas contribuições abrangem vários campos: MHC e resposta imune; anafilaxia; tolerância oral; sistema imune associado a mucosas; imunoparasitologia; atividades naturais (não induzidas) do sistema imune, entre outros. Desenvolver espírito crítico e criativo sempre foi orientação da docência de Nelson Vaz também nos cursos de graduação. Essa conduta contribuiu para despertar a vocação de vários de seus estudantes para a investigação científica e certamente influenciou vários outros que, não escolhendo a carreira científica, tornaram-se profissionais com atividade intelectual mais acurada. Destacam-se, entre os que escolheram, Ana Maria Caetano Faria e Cláudia Rocha Carvalho, que contribuem para amplitude do campo de pesquisa imunológica no Brasil. Seu

vasto CNPq-CV-LATTES acomoda as atividades resumidas neste texto. Aposentou-se em 2004. Eleito Professor Titular Emérito da Universidade Federal de Minas Gerais.

Publicações relevantes.

1. **Vaz, N. M.** Maturanian Observer-Dependent Immunology. *Constructivist Foundations* 2022;18: 69-77.
2. **Vaz, N. M.** Further Reflections on the Language of Immunology. *Constructivist Foundation*, 2022; 18: 90-93.
3. **Vaz, N. M.**, Cantaruti T, Costa, R A; Franco-Valencia K, et al; Parenteral re-exposure to an immunologically tolerated protein up to 6h after skin injuries improves wound healing in diabetic mice. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*, 2019; 6: 100022.
4. **Vaz, N. M.**, Cantaruti T A, Costa R A, De Souza K S et al; Carvalho, Cláudia Rocha. Indirect effects of immunological tolerance to a regular dietary protein reduce cutaneous scar formation. *IMMUNOLOGY*,2017;151: 314-323.
5. **Vaz, N. M.**; Andrade L A B. The Epigenetic Immune Network. *Constructivist Foundations*, 2017; 13: 141-146.
6. **Vaz, N. M.**, Costa R A, Matos L B O, Cantaruti T A et al; Systemic effects of oral tolerance reduce the cutaneous scarring. *Immunobiology*, 2016; 221: 475-485.
7. **Vaz, N. M.**, Carvalho C R. On the origin of immunopathology. *Journal of Theoretical Biology* 2014, 14: pii: S0022-5193.
8. **Vaz, N. M.**, De Souza K S, Cantaruti T A, Azevedo-Junior G M et al; Improved Cutaneous Wound Healing After Intraperitoneal Injection of alpha-Melanocyte Stimulating Hormone. *Experimental Dermatology*,2014; n/a-n/a.
9. **Vaz, N. M.**, Ramos G C, Dalbó S, Leite D P et al; The autoimmune nature of post-infarct myocardial healing: oral tolerance to cardiac antigens as a novel strategy to improve cardiac healing. *Autoimmunity (Amsterdam. Print)*, 2012 **Vaz, N. M.**: 1-1.
10. **Vaz, N. M.**, Azevedo G M, Costa R A, Resende M A et al; Indirect Effects of Oral Tolerance Inhibit Pulmonary Granulomas to *Schistosoma mansoni* Eggs. *Clinical & Developmental Immunology (Print)*, 2012: 1-11.
11. **Vaz, N. M.**, Castro-Junior A B, Horta B C, Gomes-Santos A C et al; Oral tolerance correlates with high levels of lymphocyte activity. *Cellular Immunology (Print)*, 2012; 280:171-181.
12. **Vaz, N. M.**, Costa R A, Ruiz-de-Souza V, Azevedo Jr G M et al; Indirect effects of oral tolerance improve wound healing in skin. *Wound Repair and Regeneration*,2011;19: 487-49.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Olga Ibanez

Olga Celia Martinez Ibanez concluiu o doutorado em microbiologia e imunologia pela Universidade Federal de São Paulo em 1979. Atualmente é Pesquisador Científico-VI do Instituto Butantan, professor credenciado da Universidade de São Paulo e professor credenciado da Universidade Federal de São Paulo. Publicou 71 artigos em periódicos especializados e 66 trabalhos em anais de eventos. Possui 1 item de produção técnica. Orientou 6 dissertações de mestrado e 7 teses de doutorado na área de imunologia. Atua na área de imunologia, com ênfase em imunogenética. Em suas atividades profissionais interagiu com 161 colaboradores em coautorias de trabalhos científicos. Em seu currículo lattes os termos mais frequentes na contextualização da produção científica, tecnológica e artístico-cultural são: camundongos biozzi, anticorpos, inflamação, seleção genética, polimorfismo genético, carcinogênese.

Publicações relevantes.

1. **Ibanez, O. M.** et al. Genetics of nonspecific immunity: I. Bidirectional selective breeding of lines of mice endowed with maximal or minimal inflammatory responsiveness. *Eur. J. Immunol.*, 1992; 22, 2555–2563.
2. **Ibanez, O. M.**, Borrego M, JENSEN A, Ricardo J. et al; Mapping of novel loci involved in lung and colon tumor susceptibility by the use of genetically selected mouse strains. *Genes and Immunity*, 2022; 23: 23–32. doi: 10.1038/s41435-021-00159-z.
3. **Ibanez, O. M.**, De Souza J G, Starobinas N, Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC. *Immunology*, 2021; 163:377-388.
4. **Ibanez, O. M.**, Borrego A, Cabrera W H K, Jensen J R et al; Germline control of somatic Kras mutations in mouse lung tumors. *Molecular Carcinogenesis*, 2018; 57:745-751.
5. **Ibanez, O. M.**, Jensen J R, Galvan A, Borrego A et al; Genetic control of renal tumorigenesis by the mouse Rtm1 locus. *BMC Genomics*, 2013;14: 724 [tp://www.biomedcentral.com/1471-2164/14/724](http://www.biomedcentral.com/1471-2164/14/724).
6. **Ibanez, O. M.**, Galvan A, Vorraro F, Cabrera Wt al; Association study by genetic clustering detects multiple inflammatory response loci in non-inbred mice. *Genes and Immunity* 2011; 12:390-394.

7. **Ibanez, O. M.**, Vorraro F, Galvan A, Kouri C et al; Genetic Control of IL-1 beta Production and Inflammatory Response by the Mouse Irm1 Locus. J. Immunol. 185(3):1616-21.

doi: 10.4049/jimmunol.1000358.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (07 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Orlando Garcia Ribeiro Filho

Pesquisador Científico-VI do Laboratório de Imunogenética (Instituto Butantan). Linha de pesquisa, desenvolvida desde 1968, relacionada à regulação genética da imunidade inata e adquirida, foi elaborada e implantada pela Dra. Maria Siqueira Pinheiro e Dr. Guido Biozzi pesquisadores do Instituto Biológico e Instituto Curie de Paris, respectivamente. Formaram, juntamente com a Dra. Maria Brazil Esteves, um novo grupo de pesquisa com os estudantes Vera Cecília Ferreira, Moema Reis, Amadeu Bandieri, Osvaldo Sant'Anna e Olga Célia Ibañez. Do grupo inicial destaco a Dra. Olga e o Dr. Osvaldo dois pesquisadores científicos que foram e continuam sendo fundamentais para o desenvolvimento e continuidade dessa linha de pesquisa desenvolvida pelo atual grupo de Imunogenética no Instituto Butantan. O programa científico consiste no estudo da regulação genética dos componentes específicos e não-específicos da imunidade por meio de experimentos de seleção fenotípica bidirecional de camundongos. Diferentes processos seletivos foram desenvolvidos desde então, visando a obtenção de linhagens de camundongos com características imunológicas opostas para a alta ou baixa produção quantitativa de anticorpos contra imunógenos naturais complexos^{1,2} e para máxima ou mínima reatividade inflamatória aguda. Graças à constatação de independência entre os controles genéticos desses dois componentes da imunidade¹, foi possível iniciar o processo seletivo para a obtenção das duas novas linhagens com fenótipos de alta ou baixa reatividade inflamatória aguda. Como integrante do grupo desde 1984, participo desde o início do estudo sobre a regulação genética da resposta inflamatória aguda (AIR) que, por seleção fenotípica bidirecional, visou obter camundongos com potencial em desenvolver máxima (AIRmax) ou mínima (AIRmin) reatividade inflamatória aguda a corpo estranho (Biogel). Assim, com base em cruzamentos equilibrados, a partir de 8 linhagens isogênicas de origens filogenéticas diferentes, o processo seletivo teve seu início considerando como parâmetros fenotípicos selecionadores a concentração celular e o conteúdo proteico no exsudato em resposta à injeção subcutânea de

biogel (partículas de poliacrilamida). Durante as 20 gerações iniciais de seleção, houve uma gradativa separação entre as duas linhagens até ser atingido o limite de seleção momento em que os genes reguladores do caráter de máxima e mínima reatividade inflamatória aguda fixaram-se em homozigose nas respectivas linhagens. Por meio de cálculos genéticos chegou-se à participação de cerca de 12 loci gênicos reguladores do fenótipo³⁻⁵. Estudamos nestas linhagens três aspectos decorrentes do processo seletivo: 1) mecanismos submetidos à divergência fenotípica entre as linhagens selecionadas, células e mediadores⁶⁻¹¹; 2) pesquisa de genes candidatos por marcadores polimórficos, desequilíbrio de ligação e perfil de expressão gênica¹²⁻¹⁸ e 3) significado biológico, no que concerne à resistência natural a infecções^{12-16,19}, à susceptibilidade a doenças auto-imunes^{12-17,20} e à carcinogênese^{4,21-27}.

As linhagens selecionadas têm sido utilizadas como modelo para o estudo de eficácia de vacinas e de ações modulatórias de moléculas de origem animal, venenos e respectivas frações de interesse médico. No primeiro campo, estudamos a eficácia de vacinas por antígenos de interesse²⁸, incorporados ou não a nanopartículas de sílica (SBA-15)²⁹. Na segunda abordagem avaliamos os efeitos biológicos de venenos^{10,30,31} ou modulatórios como no caso da Crotoxina, fração majoritária do veneno da *Crotalus durissus terrificus*, como um possível agente protetor em doenças inflamatórias intestinais como colite ulcerativa experimental e como modulador da carcinogênese de pele e de pulmão induzidas quimicamente (estudos em desenvolvimento). Nossas principais colaborações internacionais, foram firmadas, inicialmente, com o grupo do Service d'Immunogénétique Institute Curie, Paris formado por Guido Biozzi, Denise Mouton, Claude Stiffel e Jacques Couderc; em continuidade com Michel Seman, Laboratoire d'Immunodifférenciation Université Denis Diderot-Paris 7, Boris Vargaftig Institut Pasteur Unité de Pharmacologie Cellulaire e mais recentemente, com Tomaso Dragani do Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy. Atualmente, os estudos relacionados aos mecanismos genéticos e moleculares que diferenciam as linhagens continuam em andamento, em especial aqueles relacionados às características de resistência ou susceptibilidade à carcinogênese e a doenças inflamatórias intestinais, com avaliação simultânea do papel modulador da Crotoxina nestes processos. Estas abordagens estão inseridas na missão institucional do Laboratório de Imunogenética e constituem os diferentes projetos de alunos em nível de pós-graduação *stricto sensu* em programas do Instituto Butantan e da Universidade de São Paulo.

Publicações relevantes.

1. **Ribeiro, O. G**, Stiffel C, Ibanez O I, C. Decreusefond C et al. Genetic regulation of the specific and non-specific component of immunity. *Immunol. Lett.* 1987; 16: 205-217.

2. **Ribeiro, O. G**, Araujo, L. M, Siqueira M, De Franco M et al. Innate resistance to infection by intracellular bacterial pathogens differs in mice selected for maximal or minimal acute inflammatory response. *Eur. J. Immunol.*1998; 28: 2913-2930.
3. **Ribeiro O. G**, Ibanez O. M, Cabrera W K et al; Genetics of nonspecific immunity: I. Bidirectional selective breeding of lines of mice endowed with maximal or minimal inflammatory responsiveness. *Eur. J. Immunol.*1992; 22: 2555-2563. Doi: 10.1002/eji.1830221014.
4. **Ribeiro O. G**, Biozzi, G, Saran A, Araújo MI et al. Effect of genetic modification of acute inflammatory responsiveness on tumorigenesis in the mouse. *Carcinogenesis*, 1998; 19: 337-346. Doi:10.1092/carc/19.2.337.
5. **Ribeiro O. G**, Stiffel C, Ibanez O. M, Decreusefond C et al; Genetics of acute inflammation: inflammatory reactions in inbred lines of mice and in their interline crosses. *Exp. Clin. Immunogenet.*1990; 7: 221-233.
6. **Ribeiro, O. G**. Durvanei A M, Sahil Adriouch S P et al. Convergent alteration of granulopoiesis, chemotactic activity, and neutrophil apoptosis during mouse selection for high acute inflammatory response. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74: 497-506.
7. **Ribeiro, O. G.**, Katz, I. S. S., Albuquerque LL. 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced myelotoxicity differs in mice selected for high or low acute inflammatory response: relationship with aryl hydrocarbon receptor polymorphism, 2014; 33: 130-142.
8. **Ribeiro, O. G**. Katz, I. S. S., Albuquerque L L, Suppa AP et al. 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced genotoxicity on bone marrow cells from mice phenotypically selected for low acute inflammatory response. *DNA Repair*,2016; 37: 43- 52. doi: 10.1016/j.dnarep.2015.11.006.
9. **Ribeiro, O. G**. Fernandes, J. G. et al. Distinct gene expression profiles provoked by polyacrylamide beads (Biogel) during chronic and acute inflammation in mice selected for maximal and minimal inflammatory responses. *Inflamm. Res.*2016; 65, 313–323.
10. **Ribeiro, O. G**. Kondo, F. V. et al. Pain and Cellular Migration Induced by Venom in Mice Selected for an Acute Inflammatory Response: Involvement of Mast Cells. *Front. Immunol.*2021; 12, 779473).
11. **Ribeiro, O. G**. Borrego, A. et al. and Candidate Genes of Locus Modulate Inflammasome Activation for IL-1 β Production. *Front. Immunol.* 2022; 13, 899569.
12. **Ribeiro, O. G**. Vorraro, F. et al. Genetic control of IL-1 beta production and inflammatory response by the mouse *Irm1* locus. *J. Immunol.*2010; 185, 1616–1621.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Oswaldo Cruz (*In memoriam* – 1872-1917)

Oswaldo Cruz foi um médico sanitarista que ficou marcado na história pelo combate de epidemias no Brasil. Ele atuou no começo do século XX no combate a epidemias de febre amarela, peste bubônica e varíola. Enfrentou negacionistas ao propor vacinar a população. A vacina anti-febre amarela desenvolvida com metodologia tradicional, estava disponível.

Lutou e venceu. Vacinou a população e amenizou a endemia. Esta vacina, mais tarde ficou constado, ser uma das mais imunizantes, requerendo única dose e imunizando por cerca de 10 anos. Seu gigantismo na luta contra a febre amarela permitiu-lhe criar o Instituto Oswaldo Cruz, atual Fundação Oswaldo Cruz, magnífica instituição de pesquisa e produção de vacinas. Esta instituição, através de seus reconhecidos pesquisadores respondeu/responde significativamente pela introdução da Imunologia no Brasil.

Publicações relevantes dispersas em anais institucionais.



Oswaldo Augusto Brazil Esteves Sant'Anna

Liderança Científica do Instituto Butantan. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (1971), tem especialização em Imunologia pela Organização Mundial da Saúde/Organização Pan-Americana de Saúde (1971); Mestrado (1973) e, Doutorado (1979) em Microbiologia e Imunologia pela UNIFESP/Escola Paulista de Medicina; Pós-Doutorado pelo Institut Curie, Paris (1980/1981). Tem experiência na Área de Imunologia, com ênfase em Imunogenética, e estudos com Toxinas, Venenos, Autoimunidades, Adjuvantes, Genética da Resistência a Infecções Virais e Bacterianas. Desde 1976 é Professor/Orientador em Programas de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Campinas, Universidade de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo. É membro do Conselho Editorial da Revista Científica EINSTEIN. Assessor Científico do CNPq, FAPESP, FINEP, FACEPE, FAPESC, FAPERJ. Coordenador do CA-IMUNOLOGIA do CNPq de dezembro de 2006 a novembro de 2009. De 2003 a 2007 foi Vice-Diretor e, posteriormente, Diretor Científico do Centro de Toxinologia Aplicada, Programa CEPID/FAPESP. Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Toxinas (INCTTOX). Pesquisador Principal do CeTICS/CEPID-FAPESP, de 2013 a 2015 com o Projeto ENTROPIA, TOXINAS e IMUNIDADE. Em junho de 2012, recebeu a Homenagem do Laboratório Cristália pelo desenvolvimento da Sílica Mesoporosa como Adjuvante Vacinal. A ideia,

inovadora, inaugura um novo conceito em vacinação e trará enormes avanços para a saúde pública mundial (Placa entregue pelo Ministro Alexandre Padilha). Em março de 2013, recebeu do Governo do Estado de São Paulo, a Medalha "Instituto Butantan", por sua contribuição ao Progresso das Ciências Biomédicas.

Publicações relevantes.

1. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Rasmussen M K, Bordallo H N, Birdalli M A et al; Assessing the efficiency of SBA-15 as a nanocarrier for diphtheria anatoxin. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2021; 312: 110763.
2. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Santa'anna M B, Giardini A C, Ribeiro M A et al; The Crotoxin: SBA-15 Complex Down-Regulates the Incidence and Intensity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Through Peripheral and Central Actions. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 10.3389.
3. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Rasmussen M K, Pereira J E M, Berg M C et al; Dynamics of encapsulated hepatitis B surface antigen. *European Physical Journal-Special Topics*, 2019; 227: 2393-2399.
4. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Rasmussen M K, Kardjilov N, Oliveira C L P et al; 3D visualisation of hepatitis B vaccine in the oral delivery vehicle SBA-15. *Scientific Reports* 2019; 9: 6106.
5. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Lopes J L S, Oliveira D C A, Utescher C L A et al; Antigenic and physicochemical characterization of Hepatitis B surface protein under extreme temperature and pH conditions. *VACCINE* 2019; 37:6415-6425.
6. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Sant'Anna M B; Lopes F S R, Kimura L F et al; Crotoxin Conjugated to SBA-15 Nanostructured Mesoporous Silica Induces Long-Last Analgesic Effect in the Neuropathic Pain Model in Mice. *Toxins* 2019; 11: 679.
7. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Squarella-Baptistão C C, Marcelino J R, Tambourgi, D V. The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil. *Toxicon* 2018; 150:86-95.
8. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Trindade R A, Rescia V C, Faccioli R C et al; PLGA Microspheres as New Strategy to Improve the Efficiency of Venom Immunotherapy. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2017; 9: 197.
9. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Monte E R, Crossato C, Llanos R P et al. Interferon-gamma activity is potentiated by an intracellular peptide derived from the human 19S ATPase regulatory subunit 4 of the proteasome. *Journal of Proteomics* 2017; 151: 74-82.
10. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Silva J A F, Biancardi M F, Syach-Machado D R et al; The origin of prostate gland-secreted IgA and IgG. *Scientific Reports* 2017; 7:16488.

11. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Scara Muzzi K, Tanaka G D, Neto F M et al; Nanostructured SBA-15 silica: An effective protective vehicle to oral hepatitis B vaccine immunization. *Nanomedicine* 2016; 12: 2241-2250.

12. **Sant'Anna, Osvaldo A**, Mariano-Neto F, Matos J R; Cides da Silva L C et al; Physical properties of ordered mesoporous SBA-15 silica as immunological adjuvant. *Journal of Physics. D* 2014; *Applied Physics (Print)*, 47: 425402.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Otto Guilherme Bier (*In memoriam* - 1906-1985)

Prof. Catedrático de Microbiologia, antiga Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP. Como docente, ministrou cursos de graduação, publicou livro didático. Com ampla visão do futuro, ocupou cargos administrativos importantes (Diretor do Instituto Butantan e Diretor Geral dos Institutos de Saúde de São Paulo). Ainda com esta visão idealizou, implantou e dirigiu por certo tempo o “Centro de Imunologia OMS-PAHO, no Instituto Butantan, responsável por cursos anuais da então emergente imunologia ministrados por imunologistas em evidência de diferentes países para jovens estudantes do Brasil e de outros países sul-americanos. Lideranças em imunologia ocupando posições de destaque na imunologia mundial foram preparadas nesses cursos. Participou como pesquisador, professor e diretor institucional na introdução da imunologia no Brasil.

Publicações relevantes.

1. **Bier O G**, Dias da Silva, W., Götze, D., and Mota, I. 1981. *Fundamentals of Immunology*. Springer-Verlag-New York, Heidelberg, Berlin.
2. **Bier O G**, Mota, I., Dias da Silva, W., and Vaz, N. 1977. *Imunologia Básica e Aplicada* 2nd ed. Guanabara-Koogan Publishing Company, Rio de Janeiro. Chapters 7, 12, 14, 15 and 16.
3. **Bier O G**, Pinheiro M S, Siqueira M. Anticorpos de Wasseman Em Soros Animais I Comportamento Frente Às Provas de Verificação de Kahn. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 1955; 27: 441-446. 1955.
4. **Bier O G**, Pinheiro M S, Siqueira M, Furlanetto R S. Quantitative complement fixation as a statistically controlled assay. *Journal of Immunology*, 1954; 74: 51-56.

5. **Bier O G**, Pinheiro M S, M S, Siqueira M. Passive reversed cutaneous anaphylaxis to protein antigens. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 1954 6: 391-395.
6. **Bier O G**, Pinheiro M S, Siqueira M, Furlanetto R S. Amboceptor titration as a statistically controlled assay. *Journal of Immunology*, 1952; 69: 241. 7.
7. **Bier O G**, Siqueira M s, Pinheiro M S. Prevention by intravenous infection of antigen and antibody of passive Arthus Reaction to an unrelated immune system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1959; 101: 502-503.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Ricardo Tostes Gazzinelli

Ricardo Tostes Gazzinelli é professor da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pesquisador Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e pesquisador 1A do CNPq. É professor visitante da Universidade de Massachusetts (UMASS) e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Fez contribuições importantes na área de imunologia das doenças parasitárias. É coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Vacinas/MCT, e tem contribuído para o desenvolvimento de vacinas contra as doenças negligenciadas, mais precisamente a leishmaniose, doença de Chagas, malária e mais recentemente COVID19. É membro da Academia Brasileira de Ciências, da The World Academy of Sciences (TWAS), da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) e da American Association of Microbiology (ASM). Recebeu as seguintes distinções: Biotechnology Fellowship from Rockefeller Foundation (1995-1998); Prêmio FUNDEP, área ciências biomédicas (2002); fellowship da John Simon Guggenheim Memorial Foundation (2004); prêmio CAPES/ELSEVIER, área Bioquímica (2007); prêmio Marcos Mares-Guia da FAPEMIG/SESTEC (2009); Comendador (2007) e Grã-Cruz (2010) da Ordem de Mérito Científico; Orientador - Grande Prêmio de Teses CAPES Ciências da Vida (2012), prêmio tese nas áreas Bioquímica (2012) e Medicina (2011 e 2017); Cátedra CAPES/Harvard (2013-2014); Prêmio Confap Ciência, Tecnologia e Inovação, Categoria Ciências da Vida (2021), e Grande Medalha da Inconfidência (2022). Recebeu o Prêmio de Ciências Médicas (2009) da TWAS por estudos pioneiros sobre os mecanismos celulares e moleculares pelos quais os receptores da imunidade inata promovem a resistência e patogênese nas infecções com protozoários. Na área de desenvolvimento de vacinas, recebeu os prêmios Banco Santander-Universidade/Biotecnologia

(2013) pela prova de conceito do uso de uma cepa do *Trypanosoma cruzi* atenuada como vetor de uma vacina contra melanoma; Péter Murányi/Saúde (2014) pelo desenvolvimento da LeishTec, uma vacina recombinante contra a leishmaniose visceral canina que é distribuída comercialmente; e Bunge/Ciências Biológicas, Ecologia e Saúde (2021) por suas contribuições na prevenção de doenças infecciosas. É cofundador do Centro de Tecnologia de Vacinas (UFMG-Fiocruz) e Detechta Biotecnologia, S.A.

Publicações relevantes.

1. **Gazzinelli R T**, Junqueira C, Polidoro R B, Castro G, Absalon S et al; T cells suppress Plasmodium falciparum blood-stage infection by direct killing and phagocytosis. *Nature Immunology* 2021; 22: 347-357. doi: 10.1038/s41590-020-00847-4.
2. **Gazzinelli R T**, Figueiredo M M, Dos Santos A R R, Godoi L C et al; Improved Performance of ELISA and Immunochromatographic Tests Using a New Chimeric A2-Based Protein for Human Visceral Leishmaniasis Diagnosis. *Journal of Immunology Research* 2021; 28:1-15, 2021. doi: 10.1155/2021/5568077.
3. **Gazzinelli R T**, Muglia A, Mittereder L, Carltti A et al; IFNs Reset the Differential Capacity of Human Monocyte Subsets to Produce IL-12 in Response to Microbial Stimulation. *Journal of Immunology*, 2021; 24: j2001194.
4. **Gazzinelli R T**, Moraschi B F, Noronha I H, Ferreira C P et al. Rapamycin Improves the Response of Effector and Memory CD8+ T Cells Induced by Immunization with ASP2 of *Trypanosoma cruzi*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2021;11. <https://doi.org/10.3389>
5. **Gazzinelli R T**, Rodrigues C, Macêdo G, Azevedo M A et al -Gal immunization positively impacts *Trypanosoma cruzi* colonization of heart tissue in a mouse model. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15: e0009613-e0009613.
6. **Gazzinelli R T**, Almeida G G, Costa P A C, Da Silva M et al; Asymptomatic Plasmodium vivax malaria in the Brazilian Amazon: Submicroscopic parasitemic blood infects *Nyssorhynchus darlingi*. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15: e0009077-e0009077.
7. **Gazzinelli R T**, Osier F T, Jenny P Y, Fraser J L et al; The global response to the COVID-19 pandemic: how have immunology societies contributed. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20: 594-602.
8. **Gazzinelli R T**, Ferreira C P, Cariste L M, Moraschi B F et al; CXCR3 chemokine receptor contributes to specific CD8⁺T cell activation by pDC during infection with intracellular pathogens. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2020; 14: e0008414.
10. **Gazzinelli R T**, Antonelli L R, Junqueira C, Vinetz J M et al; The immunology of Plasmodium vivax malaria. *Immunological Review* 2019; 293:163-189.

11. **Gazzinelli R T**, Galvão-Filho B, De Castro J T, Figueiredo M M R et al; *The emergence of pathogenic TNF/iNOS producing dendritic cells (Tip-DCs) in a malaria model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is dependent on CCR4*. *Mucosal Immunology* 2018; 312-322. Doi: 10.1038/s41385-018-0093-5.

12. **Gazzinelli R T**, Schrum J E, Crabtree J N, Dobbs K R et al; *Cutting Edge: Plasmodium falciparum Induces Trained Innate Immunity*. *Journal of Immunology* 2018; 200: 1243-1248.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Vera Lúcia Garcia Calich

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (1969) e doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (1973). Pós Doutorado no Center for Blood Research da Harvard Medical School (1977) Professora Titular (aposentada) do Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo. Exerceu cargos de Chefia de Departamento, Coordenadoria de Pós-Graduação, Coordenadoria de Graduação e no Conselho de Pesquisa da USP. Coordenou e participou da Comissão de Avaliação Docente do ICB. Foi representante da Congregação do ICB junto ao Conselho Universitário da USP. Tem experiência na área de Imunologia de Doenças Infecciosas, com ênfase em Imunogenética, atuando principalmente nos seguintes temas: paracoccidiodomicose experimental, mecanismos de imunidade inata, imunidade adaptativa. Caracterização de mecanismos imunorreguladores e imunoprotetores. Publicou cinco diferentes edições do livro Imunologia Básica. Atuou como editora de periódicos científicos nacionais e internacionais. Foi membro do Comitê Assessor de Imunologia do CNPq e da Coordenadoria de Saúde da Fapesp. Presta assessoria ad hoc a várias instituições de pesquisa e periódicos nacionais e internacionais de divulgação científica. Organizou congressos e proferiu palestras em congressos nacionais e internacionais.

Publicações relevantes.

1. **Calich V L G**, Nogueira-Neto J, Loures F V, Schnoski A S et al; *Invariant natural killer T Cells as key players in host resistance against Paracoccidiodoides brasiliensis*. *Journal of Immunology Research* 2021; Article ID 6673722 | <https://doi.org/10.1155/2021/6673722>.

2. **Calich V L G**, De Araújo E F, Loures F V, Preite N W et al; AhR ligands modulate the differentiation of innate lymphoid cells and T Helper Cell subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: p. 630938
3. **Calich V L G**, Manganeli P C, Longo de Freitas C, Garcia de Oliveira M et al; Murine endometrial-derived mesenchymal stem cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis depending on indoleamine-2,3-dioxygenase expression. *Clinical Science* 2021: 135:1065-1082.
4. **Calich V L G**, Freire P P, Marques A H C, Baiocchi G C et al; The relationship between cytokine and neutrophil gene network distinguishes SARS-CoV-2-infected patients by sex and age. *Jci Insi* 2021; 6: e147535.
5. **Calich V L G**, Salgado R C, Fonseca D L M, Marques A H C et al. The network interplay of interferon and Toll-like receptor signaling pathways in the anti-Candida immune response. *Scientific Reports* 2021; 11(1):20281. Doi: 10.1038/s41598-021-99838-0.
6. **Calich V L G**, De Araújo E F, Preite N W, Veldhoen M et al; Pulmonary paracoccidioidomycosis in AhR deficient hosts is severe and associated with defective Treg and Th22 responses. *Scientific Reports* 2020; 11:11312.
7. **Calich V L G**, Preite N W, Feriotti C, Souza de Lima D et al; The Syk-Coupled C-Type Lectin Receptors Dectin-2 and Dectin-3 are involved in *Paracoccidioides brasiliensis* recognition by human plasmacytoid dendritic cells. *Frontiers in Immunology* 2018; 9:464.
8. **Calich V L G**, Cabral-Marques O T F, Ashraf F L K, Tsj A F et al; CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN-. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141:1-65.
9. **Calich V L G**, Mamoni R L, Loures, F V. Regulatory T cells in paracoccidioidomycosis. *Virulence* 2018; 9:1-12.
10. **Calich V L G**, Galdino N A L, Loures, F V.; De Araújo E F et al; Depletion of regulatory T cells in ongoing paracoccidioidomycosis rescues protective Th1/Th17 immunity and prevents fatal disease outcome. *Scientific Reports* 2018; 8: 16544, 2018.
11. **Calich V L G**, Mirotti L C, Alberca C, Wesley R, et al. CpG-ODN Shapes Alum Adjuvant Activity Signaling via MyD88 and IL-10. *Frontiers in Immunology* 2017; (Online),8: 47.
12. **Calich V L G**, Feriotti C, De Araújo E F, Loures F V et al; NOD-Like Receptor P3 Inflammasome Controls Protective Th1/Th17 Immunity against Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Frontiers in Immunology* 2017; 8:1/786-15.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Thereza Liberman Kipnis (*In memoriam* – 1938-2008)

Professor Titular do Laboratório de Biologia do Reconhecer (LBR), Centro de Biociências e Biotecnologia (CBB), Universidade Estadual do Norte Fluminense-Darcy Ribeiro (UENF), Campos dos Goytacazes, RJ, (1995-2008), Coordenadora do Curso de Pós-Graduação, UENF (1995-2000), Diretora do LBR, CBB, UENF (1995-2008). Pesquisadora visitante em diversas instituições, contribuiu com estudos originais na indução experimental de anticorpos anafiláticos (tese de doutorado), na identificação do mecanismo molecular desenvolvido por formas infectantes do *Trypanosoma cruzi*, tripomastigotas, escaparem da ação lítica do SCm naturalmente presente no sangue circulante de mamíferos, incluindo humanos (**Kipnis, T. L. et al. 1981**) identificando o componente responsável do SCm na superfície do protozoário DAF (*decay-accelerating factor*) (**Joiner, K. A. et al. 1988**), por homologia designado T-DAF, mostrando a seguir, que o protozoário durante sua evolução copiou o gene humano codificante de DAF, o inseriu em seu próprio genoma (**Tambourgi, D. V. et al. 1993**). Intensamente inconformada com diferenças econômicas entre populações, levantou dados epidemiológicos sobre a incidência de hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ (**Anexo #1**).

Na época, biotérios disponíveis eram precários. Os animais em uso eram geneticamente heterogêneos. Resultados experimentais obtidos raramente satisfaziam os testes estatísticos de avaliação. Decidiu implantar no Departamento de Imunologia (ICB-USP) um *Biotério para Camundongos Isogênicos*. Organizou projeto e obteve recursos da FINEP. O projeto arquitetônico foi preparado pelo Arquiteto Sérgio Kipnis. Durante a construção viajou aos Estados Unidos para estagiar no *Jackson Laboratory, Bar Harbor (Maine USA)*, onde aprendeu a produzir, manter e usar camundongos isogênicos. Ao regressar, o biotério estava construído (**Anexo #1, à esquerda**), e iniciou produção de isogênicos BALB/c (**Anexo #1, ao centro**), aprendeu como desenvolver camundongos isogênicos (**Anexo #1, à direita**). Outras instituições brasileiras construíram biotérios semelhantes. Utilizar animais geneticamente modificados atualmente é rotina em projetos brasileiros. Em decorrência, animais geneticamente modificados passaram a ser utilizados em projetos brasileiros. Estudantes orientados por Thereza L. Kipnis, sob condições éticas, produziram no Brasil camundongos transgênicos (**Massironi, S. M. G. et al. 1994**). Seu intenso envolvimento nas práticas de laboratório estimulou colaborar na preparação do *Manual de Biossegurança, Hirata & Mancini Filho (2002)*, atualmente base dos “CUABS” institucionais. Suas atividades com animais de experimentação e em segurança laboratorial a recomendaram ser oficialmente incluída no *CEDATE/PPD - Ministério da Educação (Advisory Board)*. Nessas atividades introduzia estudantes de iniciação

científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado, sempre olhando para o estudante, a instituição, e principalmente a ciência como focos. Alguns deles se destacaram pelo talento comprovado pela qualidade do que produzem. Publicações referenciadas no texto.

Publicações relevantes.

1. **Kipnis, T L.**, Gomes G I, Pellegrini E, Santos R et al; American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2008; 78-4: 605-610.
2. **Kipnis, T L.** França K M, Verícimo M A, Retamal C et al; B1 Cells contribution to susceptibility in experimental *Paracoccidioidomycosis*: Immunoglobulin isotypes and repertoire determination. Medical Mycology (Oxford) 2006; 44: 755-766.
3. **Kipnis, T L.** Verícimo M A, França K M, Arnholdt A et al; Increased apoptosis during the early phase of experimental *paracoccidioidomycosis* as a phenotypic marker of resistance. Microbes and Infection, 2006; 8: 2811-2820.
4. **Kipnis, T L.** Rodrigues F G, Flavia G, Petretski J H et al; The complement system is involved in acute inflammation but not in the hemorrhage produced by a *Bothrops atrox* snake venom low molecular mass protein. Molecular Immunology, Estados Unidos, 2004; 40: 1149-1156.
5. **Kipnis, T L,** Machado O L T, J. A. Marcondes J A, De Souza-Silva et al; Characterization of allergenic 2S albumin isoforms from *Ricinus communis* seeds. Allergologie, München 2003;2: 45-50, 2003.
6. **Kipnis, T L.** Kanashiro M M, Petretski J H, Dias da Silva W et al; Biochemical and biological properties of phospholipase A2 from *Bothrops atrox* snake venom. Biochemical Pharmacology, USA 2002; 64: 1179-1186.
7. **Kipnis, T L.** Petretski J H, Kanashiro M M, Rodrigues F G et al; Edema formation by the disintegrin-like / cysteine-rich domains from a *Bothrops atrox* hemorrhagin. Biochemical and Biophysical Research Communications 2000; 276 n.000: 29-34.
8. **Kipnis, T L,** Barros S F, Lansunskiaia E, Petricevich V. Local inflammation lethality and cytokine release in mice injected with *Bothrops atrox* venom. Mediators of Inflammation, Holanda 1998; 7: 339-346.
9. **Kipnis, T L.** Cavinato R A, Remold H. Purification and variability of thrombin activity from *Bothrops atrox* venom from different geographic regions. Toxicon, Grã Bretanha 1997; 36: 257-267.
10. **Kipnis, T L,** Garcia I E, Dimpério-Lima M R, Marinho C R F. Role of membrane-bound IgM on *Trypanosoma cruzi* on evasion from immune clearance. The Journal of Parasitology, Estados Unidos 1997; 83: 230-233.

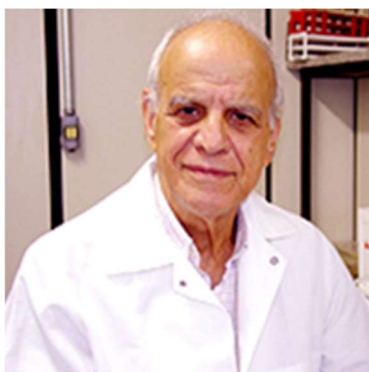
11. **Kipnis, T. L.**, Tambourgi D V, Dias da Silva W, Joiner, K. A partial cDna clone of T-DAF (Trypanosme decay accelerating factor), a developmentally regulated complement inhibitor of complement activation of *Trypanosoma cruzi*, has genetic and functional similaryties to the human complement Inhibitor DAF. *Infection and Immunity*, EUA, 1993; 61: 3565-3663.

12. **Kipnis, T. L.**; Sher A, Alper C, David J R et al. Dias da Silva W. Enzymatic treatment transforms trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* into activators of the alternative complement pathway and potentiates their uptake by macrophages. *PNAS. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, USA, 1981, 78. 602-605.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.



Figura 5. Comemoração do aniversário, 30 anos, Cursos Yakult (Organizadores: Thereza L Kipnis e Antônio Coutinho).



Wilmar Dias da Silva

Como estudante recebeu o Prêmio "HERTAP" (1956); Liderança Científica, Instituto Butantan/Fundação Butantan; Professor Titular, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, UFMG (1975), UENF (1997), USP (1982), UENF (1997), Professor Emérito, UENF (2018); Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências (1990); Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico (1995); Prêmio Life-time Achievement, concedido pela SBI (2016). Medalha do Governo do Estado de São Paulo, por sua contribuição ao Progresso das Ciências Biomédicas (2013). **Atividades Administrativas:** Chefe, Seção de Imunologia,

Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais (1969-1971); Diretor, Laboratório Especial de Imunobiologia, Instituto Butantan, São Paulo (1972-1976); Chefe do Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo (1983-1986 e 1987-1988); Diretor, Laboratório Especial de Imunoquímica, Instituto Butantan (1988); Diretor de Divisão de Desenvolvimento Científico do Instituto Butantan (1992); Diretor do Centro de Biociências e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense (1996-2003). **Atividades científicas.** (a) anti-histamínicos em experimentos usando mastócitos isolados de cobaia (*Cavia porcellus*) e anti-histamínicos em doses dependentes bloqueiam ativação de mastócitos por complexos Ag-Ac (doses medianas) ou ativam mastócitos na ausência complexos Ag-Ac liberando histamina (**Mota, I., Dias da Silva, W., 1960**); (b) Ag-Ac medeia lise de *Trypanosoma cruzi* (**Dias da Silva, W. 1977**); (c) BCG ativa macrófagos através de Nf-KB (**Dias da Silva, W. et al. 2000**); (d) polissacarídeos ricos em hexoses interagem com receptores para glicose e ativam mastócitos (**Beraldo W T et al; 1962; Dias da Silva, W, Fernandes, A. D. L. 1962; Dias da Silva, W, Fernandes, A. D.L. 1965**); (e) a clivagem do componente C3 do SC resulta o peptídeo C3a mediador dos eventos iniciais do processo inflamatório agudo (**Dias, da Silva, W, Lepow, I. H. 1967; Dias da Silva, W., et al. 1967**); (d) SCm medeia destruição de cercarias e esquistossômulos jovens na fase inicial da infecção por *Schistosoma mansoni* (**Machado, A. J, et al. 1975**); (e) métodos destinados à melhoria da qualidade e produção de novos antivenenos e identificação de epitopos bacterianos imunologicamente relevantes (**Caricatti, C. P. et al. 1993**); (f) identificação de toxinas em cerdas de larvas de *Lonomia obliqua* e desenvolvimento do método de produção de soro antilonômico (**Dias da Silva, W. et al., 1996**); (g) identificação de etapas no esquema de produção de antivenenos adequadas à introdução de modificações pontuais permitindo melhoria na potência neutralizante de antitoxinas (**Guidolin, F. R, et al. 2013; Guidolin, F.R, et al. 2016**); (h) introdução do ácido caprílico na metodologia de purificação de Acs (**dos Santos et al. 1989**); identificação de CDRs antitoxinas e síntese de peptídeos-símiles modeladas sobre essas estruturas (*Evaluation of the inhibitory potential of synthetic peptides homologous to CDRs 3 regions of a monoclonal antibody against bothropic venom serine peptidases: searching for a support to serotherapy* - Manuscrito em preparação); (i) construção de recombinantes de fatores de virulência de *Escherichia coli* enteropatogênicas (EPEC) expressos em BCG (candidatos a vacina anti-EPEC) (**Vasconcellos, H. L. F. et al. 2012a, b**); (i) desenvolvimento de anticorpos antivenenos de serpentes africanas *Bitis* spp e *Naja* spp. **Contribuições Educacionais:** (a) Capítulos de livros de imunologia básica; (b) Orientação de estudantes de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado em temas de imunologia básica e aplicada; (c) Organização de programas de pós-graduação em imunologia (ICB-UFMG, ICB-USP); (d) Organização de disciplinas de imunologia e ministração de cursos teórico-práticos (ICB-UFMG,

ICB-USP, LBR-CBB-UENF, Seção de Soros IBu); (e) Ministração de cursos de imunologia em outras universidades brasileiras e estrangeiras (Instituto de Patologia Tropical UFG, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo, Moçambique, UF-Paraná, UFRGN. Responsável pelo Projeto Integrado - Anticorpos CeTICS/CEPID-FAPESP; (f) Orientou modelagem do “Vídeo” mostrando como Acs interagem com bactérias, ativam SCm induzindo lise bacteriana, construído pelos técnicos do Museu de Microbiologia, IB, para demonstração aos visitantes.

Publicações relevantes.

1. **Dias da Silva W**, Mota I. Antigen induced damage to isolated sensitized mast cells. *Nature*, 186 1960; 145: 6.
2. **Dias da Silva W**, Fernandes, A D. Inhibitor effects of carbohydrates on histamine release and mast cells disruption by dextran. *Brit. J. Pharmacol.*1962; 405 – 413.
3. **Dias da Silva W**, Lepow, I H. Anaphylatoxin formation by purified human C’1-esterase. *J. Immunol.*1966; 95: 1080 – 9.
4. **Dias da Silva W**, Lepow, I H. Complement as a mediator of inflammation. II. Biological properties of anaphylatoxin prepared with purified components of human complement. *J. Exp. Med.* 1967; 125: 921 – 46, 1967
5. **Dias da Silva W**, Eisele, J, Lepow, I H. Complement as mediator of inflammation. III. Purification of the activity with anaphylatoxin properties generated by interaction of the first four components of complement and its identification as cleavage product of C’3. *J.Exp.Med.* 1967; 126: 1027 – 48.
6. **Dias da Silva W**, Donaldson, H V, Ratinoff O D, Rosen F S. Permeability increasing activity in heredity angioneurotic edema plasma. *J. Clin.Inv.* 1069; 48: 642 – 55.
7. **Dias da Silva W**, Machado A J, Gazzineli, G, Pelegrino J. The role of C3 - activating system in the cercaricidal action of normal serum. *J. Exp. Parasitol* 1974; 38: 20 - 29.
8. **Dias da Silva W**, Jancar S, Akimura O K, Formation of slow reacting substance by guinea-pig immunoglobulins. *Am. J. Pathol.*1976; 85:531 - 548.
9. **Dias da Silva W**, Motta O V, Medina-Acosta E, Ribeiro P D. IRNA II inhibiting peptide (RIP) inhibits agr-regulated toxin production. *Peptides (New York)*2001;.22:1621 - 162.
- 10., **Dias da Silva W**, Campos A C M R, Gonçalves L R, Higashi I G, Fernandes I, Spencer I, Ribela M, Souza Silva, M, Spencer I, Spencer J. Specific heterologous F(ab’)₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars 2001. *The American journal of Tropical Medicine and Hygiene.* .64:283 - 289.
11. **Dias da Silva W**, Vasconcellos H L F, Scaramuzzia K, Nascimento P. et al; Generation of recombinant bacillus Calmette–Guerin and *Mycobacterium smegmatis* expressing BfpA and

intimin as vaccine vectors against enteropathogenic *Escherichia coli*; *Vaccine* 2012; 30:5999-6005.

12. **Dias da Silva W**, de Godoi, S. K., Guidolin, F. R., Portaro, F. C. V, Spencer, P. J. Anti-Metalloproteases: Production and Characterization of Polyclonal IgG Anti-F2 Fraction Antibodies Purified from the Venom of the Snake *Bitis arietans*. *Toxins*, 2023, 25. <https://doi.org/10.3390/toxins15040264>

Patente registrada - *Data de depósito*: 09/05/2012; *Data de Registro*: 21/01/2021; *Patente número*: BR 102012024276-1.

Objetivo da solicitação: Preservar direitos da Instituição Proprietária e dos Inventores com Registo de Patente” sobre “Recombinantes BfpA e Intimina, Fatores de Virulência da Bactéria *Escherichia coli* Enteropatogênica (EPEC) Expressos em *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)”.

Propriedade (Titular): Instituto Butantan

Inventores: Wilmar dias da Silva; Halyka Luzorio Franzotti Vasconcellos; Karina Scaramuzzi; Ivan Pereira Nascimento; Jorge M. da Costa Ferreira Junior; Cecilia M. Abe; Roxane M. F. Piazza; André Kipnis.

Título do Projeto Global: Ensaios Pré-Clínico e Clínico dos “Recombinantes BfpA e Intimina, Fatores de Virulência da Bactéria *Escherichia coli* Enteropatogênica (EPEC) Expressos em *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)”.



Homenagem recebida da Empresa Yakult.

Observação: Além de importantes artigos científicos, muitos em temas imunológicos (12 selecionados), seu vasto Currículo Lattes inclui eclética atividade acadêmica dirigida para formação de pesquisadores e difusão científica.

AGRADECIMENTOS

- Aos pesquisadores direta ou indiretamente envolvidos em temas de Imunologia que concordaram participar deste texto;
- Á Profa. Ana Caetano, Presidente da SBI, pelo convite para produzir este texto sobre a **“INTRODUÇÃO DA IMUNOLOGIA NO BRASIL - Uma breve história”**;
- Á Profa. de Língua Portuguesa, Ângela Padovani, pela revisão da linguagem;
- Á Doutoranda Kemily Stephanie de Godoi, pela cuidadosa editoração do texto;
- Aos Funcionários do Laboratório de Imunoquímica, Instituto Butantan, pelo constante, sobretudo eficiente apoio.

Tópico 3 # 10. Adições correntes.

Três materiais vacinais anti-Covid-19 construídos com a colaboração de pesquisadores brasileiros com testes em animais de laboratório realizados, aguardam início do ensaio clínico **(Zorzetto R. PESQUISA FAPESP, 321:40-43)**:

1. SpiN-Tec-MCTL-UFMG, desenvolvido integralmente no Brasil pelo imunologista Ricardo Gazzinelli. Conta com a colaboração de pesquisadores da USP-Ribeirão Preto, SP, imunologista João Santana da Silva e virologista Luiz Tadeu Figueiredo.
2. RNA-MCTI-Cimatec-HDT. Construída pela empresa norte-americana HDT-Biotech Corporation, Seattle com a participação de pesquisadores do Senai-Cimatec, Bahia.
3. Butan Vac. Concebida por equipes da rede de hospitais Monte-Sinai, NY. Conta com a participação de pesquisadores do complexo Instituto Butantan-Fundação Butantan.

Expectativas

Que a Imunologia continue implantada, sobretudo crescendo no Brasil.

BIBLIOGRAFIA

Formato padrão: The Journal of Immunology- Revisão: 12/08/2023

Formato padrão: The Journal of Immunology

Exemplos:

Revistas: Wells, A. D., M. C. Walsh, D. Sankaran, and L. A. Turka. 2000. T cell effector function and anergy avoidance are quantitatively linked to cell division. *J. Immunol.* 165: 2432–2443.

Livros: McIntyre, T. M., and W. Strober. 1999. Gut-associated lymphoid tissue: regulation of IgA B-cell development. In *Mucosal Immunology*, 2nd ed. P. L. Ogra, J. Mestecky, E. Lamm, W. Strober, J. Bienenstock, and J. R. McGhee, eds. Academic Press, San Diego, CA. p. 319–356.

Nesta edição procurou-se respeitar, de um lado, o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa e, de outro, o padrão de descrição de fatos científicos.



Al-Lazikani B, Lesk AM, Chothia C. "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins". *Journal of Molecular Biology.* 1997; 273 (4): 927–48. [doi:10.1006/jmbi.1354](https://doi.org/10.1006/jmbi.1354). PMID 9367782.

Alencar-Couto, M. N.; Megale, A. A. A.; Magnoli, F. C.; Magalhães Junior, M. J.; De Souza, G.; Kanashiro, M. M.; Dias da Silva, W. Development of monoclonal antibody anti-African *Bitis arietans* snake toxin phospholipase A₂. *Toxins*, 2017.4, Issue 1.

Alzari PM, Lascombe M B, Poljak R J. Three-dimensional structure of antibodies. *Annu Rev Immunol.* 1988; 6: 555–580.

Anders, W., u. E. Meier: Epidemiologische Jahresübersicht 1955 (bzw. 1956, 1957, 1958) für das Bundesgebiet und West-Berlin. *Zbl. Bakt., I.* 1957; Abt. Orig. 168, 61).

Anne Piper, Light on a dark lady, *Trends in Biochemical Sciences*, Volume 23, Issue 4, 1998, Pages 151-154, ISSN 0968-0004, [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(98\)01194-3](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(98)01194-3).

Amaral, E. P., Kipnis, T. L., De Carvalho, E., Dias da Silva, W., Leão, S. C., Cardoso, J. L., and Lassunskaiia, E. B. Difference in Virulence of *Mycobacterium avium* Isolates Sharing Indistinguishable DNA Fingerprint Determined in Murine Model of Lung Infection. *Plos One.* 2011; 6: 21673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021673>

ANIMAIS PEÇONHENTOS NO BRASIL- BIOLOGIA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA DOS ACIDENTES (APB) (VII PARTES (capítulos) escritos por reconhecidos especialistas, 468 pgs). Editores: João Luiz Costa Cardoso, Francisco Oscar de Siqueira França, Fan Hui Wen, Ceila Maria Sant´Ana Málaque, Vidal Haddad Jr. 1º Edição, Sarvier-FAPESP. 2003.

Arcieri G P. Agostino Bassi in the history of medical thought: A. Bassi and L. Pasteur. *Riv Stor Sci Mediche Nat*, 1956; 47(suppl.1-40).

Asmamaw M, Zawdie B. 2021. Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics.* 2011; 15: 353–361. doi: 10.2147/BTT.S326422.

Austrian R. Pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev. Infect. Dis.* 1989. 11:5598-5602].

Barbaro KC, Eicksted VRD, and Mota I. 1994. Antigenic cross-reactivity of venoms from medically important *Loxosceles* (Araneae) species in Brazil. *Toxicon* 1994; 32: 113-120. doi: 10.1016/0041-0101(94)90027-2.

Behr, M. A., and Small, P. M. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine*.1999; 17: 915–922. doi: 10.1016/s0264-410x (98)00277-1.

Bernstein DI et al; Safety and immunogenicity of live attenuated human rotavirus vaccine, 1998; 16:381-387.

Beckett S. En attendant Godot, 1961. Tradução e prefácio: Fábio de Souza Andrade, São Paulo; Cosac Naif, 2005. 244 pp. 18 ilis. [Coleção Prosa do Mundo].

Beraldo, W. T., da Silva, W. D., and Fernandes, A. D. Inhibitor effects of carbohydrates on histamine release and mast cells disruption by dextran. *Br. J. Pharmacol. Chemothor.* 1962; 19: 405–413. doi: 10.1111/j.1476-5381. 1962. tb01445. x.

Bhaya, D., Davison, and M., Barrangou, R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annu. Rev. Genet.* 2011; 273: 297. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132430.

Bhering, E. Kitasato, S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie - Immunität und der Tetanus -Immunität bei Thieren. *Dt med Wochenschrift*, 1890; 49:113-114.

Bier, O. G., Dias da Silva, W., Götze, D., and Mota, I. 1981. *Fundamentals of Immunology. Springer-Verlag-New York, Heidelberg, Berlin.*

Bier, O. G., Mota, I., Dias da Silva, W., and Vaz, N. *Imunologia Básica e Aplicada* 2nd ed. Guanabara-Koogan publishing company, Rio de Janeiro. Chapter 7, 12, 14, 15 and 16, 1977.

Binagh, R., Benacerraf, B. The production of anaphylactic antibody in the rat. *J. Immunol.* 1964; 92:920–926.

Boehm, T. Evolution of Vertebrate Immunity (a Review): *Current Biology* 22, R722–R732, September 11, 2012, Elsevier Ltd All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.003>.

Boletim da Saúde do Estado do Paraná, Brasil: Espécies do inseto transmissor da Doença de Chagas, “barbeiros” encontradas no território brasileiro.

Bramanti, B; Stenseth, NC; Walløe, L; et al. «Plague: A Disease Which Changed the Path of Human Civilization». Advances in Experimental Medicine and Biology. 2016; 918: 1–26. ISBN 978-94-024-0888-1. ISSN 0065-2598. PMID 27722858.

Brazil, V., and Maibon., J. 1914. *La Défense Contre L’ophidisme*, 2nd ed.; Saint-Paul, Impr. Poci-Weiss, São Paulo, Brazil, n, I. A.

Brener, Z. Immunity to *Trypanosoma cruzi*. *Adv. Parasitol.*1980; 18:247-292. doi: 10.1016/s0065-308x (08)60401-7.

Burleigh, B. A. 2000. Lysosome exocytosis and invasion of non-phagocytic host cells by *Trypanosoma cruzi*. In C. Tschudi and E. P. Pearce (ed). *Biology of Parasitism*. Kluwer Academic Publishers, Boston, Mass, 2000; p. 195–212.

Cainelli Gebara, V. C., Risoléo, L., Lopes, A. P., Ferreira, V. R., Quintilio, W., Lépine, F., Dias da Silva, W., and Raw, I. 2007. Adjuvant and immunogenic activities of the 73kDa N-terminal alpha-domain of BrkA autotransporter and Cpn60/60 kDa chaperonin of *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 25: 621–629. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.08.033.

Calmette, A. Les Venins, les animaux venimeux et la sorotherapie antivenimeuse. *Masson et C^{is}*. Brazil, V. La defense contre l'ophodisme. Paris, 2^{ème} edition, 200-216, 1914 2007.

Caricatti, C. P., Guidolin, R., Yamaguchi, I., Morais, J. F., Dias da Silva, W., and Higashi, H. G. Esquema de hipermunização equina mais conveniente a produção de plasma antivenenos Botrópico-Crotálico. *Boletim de Biotecnologia*. 1993; 04: 09–12.

Chang M H, Chen C J, Lai M S, Wsu H M, Kong M S, Liang D C, Shau W Y, Chen D S. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England J. Med.* 1997; 26, 336':1855-1859. doi: 0.1056/NEJM199706263362602.

Chen, G., Zhuchenko, O., and Kuspa, A. Immune-like phagocyte activity in the social amoeba. *Science*. 2007;317: 678–681. doi: 10.1126/science.1143991.

Chothia, C., and Lesk, A. M. Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J. Mol. Biol.* 196: 901–917.1987; doi: 10.1016/0022-2836(87)90412-8.

Claman, H. N. On Discovering of thymus-marrow synergism. *Front. Immunol.* 2014; 5: 588. doi: 10.3389/fimmu.2014.00588.

Clark H F, Offit P A, Plotkin S A, Heaton P M. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (Strain WC3) human rotavirus reassortants. *Pediatric InfectDis*.2006; 25: 577-583].

Cooper, M. D. The early history of B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15: 1910197. doi: 10.1038/nri3801.

Costa, R. M., Atra, E., Ferraz, M. B., da Silva, N. P., de Souza, J. M., Batista Júnior, J., and Costa, M. L. 'Pararamose': An occupational arthritis caused by lepidoptera (*Premolis semirufa*). An epidemiological study. *Rev. Paul. Med.* 1993; 111: 462–465.

Crick, F. (Ago, 1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, vol. 227, pp. 561–563.

Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. 1859.

Da Silva, M., Lassunskaja, E. B., and Dias da Silva, W. Repeated inoculations of *Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guérin* (BCG) are needed to induce a strong humoral immune response against antigens expressed by the bacteria. *Open Journal of Immunology*. 2013; 3: 71–81. doi: 10.4236/oji.2013.33011.

Darieva, Z. A., Lasunskaja, E. B., Kipnis, T. L., and Dias Da Silva, W. Two BCG vaccine formulations

prepared from the same strain with different J774 macrophage activation capacities and pattern of NF- κ B induction. *Int. J. Mol. Med.* 2000; 6: 575–580. doi: 10.3892/ijmm.6.5.575.

Darieva Z., Lassunskaia, E. B., Campos, M. N., Kipnis, T. L., and Dias da Silva, W. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and c-Jun-N-terminal kinase cascades enhances NF- κ B-dependent gene transcription in BCG-stimulated macrophages through promotion of p65/p300 binding. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75: 689–697. doi: 10.1189/jlb.0603280.

De Bary, W. T. 1972. Ed. "The Buddhist Tradition in India, China, and Japan". New York, Vintage Books.

Dias da Silva, W. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology.* 1977; 75: 317–323.

Dias da Silva W, Darieva ZA, Lassunskaia EB, Kipnis, TL. Two BCG vaccine formulations prepared from the same strain with different J774 macrophage activation capacities and pattern of NF- κ B induction. *International Journal of Molecular Medicine*, 2000; 6: 575 - 580.

Darieva ZA, Lassunskaia EB, Campos, Kipnis TL, Dias da Silva W. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and c-Jun-N-terminal kinase cascades enhances NF- κ B-dependent gene transcription in BCG-stimulated macrophages through promotion of p65/p300 binding. *The Journal of Leucocyte Biology.* 2004; 75:689 - 697.

Dias da Silva, W. Development and Clinical Use of Antilonomic Serum. *Journal of Toxicology.* 2003; 22: 61–68. doi: 10.1081/TXR-120019562.

Dias da Silva, W. Ciência Perde Ivan Mota e Albuquerque. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Artigo Registrado nos Anais da ABC: 27 de outubro de 1914.

Dias da Silva, W., Fernandes, A. D. L. Study of the mechanism of inhibition produced by hexoses on histamine release activity of dextran. *Experientia.* 1965; 21: 96–99. doi: 10.1007/BF02144764.

Dias da Silva W, Mota I, Antigen induced damage to isolated sensitized mast cells. *Natures* 1960; 86:145 - 146.

Dias da Silva, W., and Lepow, I. H. Anaphylatoxin formation by purified human C'1-esterase. *J. Immunol.* 1966; 95: 1080–1089.

Dias da Silva W, Eisele J, Lepow I H. Complement as mediator of inflammation. III. Purification of the activity with anaphylatoxin properties general by interaction of the first four components of complement and its identification as cleavage product of C'3. *J. Exp. Med.* 1967a; 126:1027 - 1048.

Dias da Silva W, Lepow I H. Complement as a mediator of inflammation. I. Biological properties of anaphylatoxin prepared with purified components of human complement. *J. Exp. Med.* 1967b; 125:921 - 946.

Dias da Silva., Lepow, I. H., Complement as a mediator of inflammation. II. Biological properties

of anaphylatoxin prepared with purified components of human complement. *J. Exp. Med.* 1967; 125(5):921-46. doi: 10.1084/jem.125.5.921.

Dias da Silva, W. Campos, C. M., Gonçalves, L. R., Souza-e-Silva, M. C., Higashi, H. G., Yamagushi, I. K., and Kelen, E. M. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon.* 1996; 34: 1045–1059. doi: 10.1016/0041-0101(96)00052-9.

Dias da Silva, W. Eisele, J. W., and Lepow, I. H. 1967. Complement as mediator of inflammation. III. Purification of the activity with anaphylatoxin properties general by interaction of the first four components of complement and its identification as cleavage product of C'3. *J. Exp. Med.* 126: 1027–1048. doi: 10.1084/jem.126.6.1027.

Doherty P C, Zinkernagel R M. *Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1996*. Available online at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1996/summary/ accessed>.

Donaldson, V. H., Ratnoff, O. D., Dias da Silva, W., and Rosen, F. S. Permeability-increasing activity in hereditary angioneurotic edema plasma. II. Mechanism of formation and partial characterization. *J. Clin. Invest.* 1969; 48: 642–655. doi: 10.1172/JCI106022.

Dos Santos, M. C., D' Império Lima, M. R., Furtado, G. C., Colletto, G. M., Kipnis, T. L., and Dias da Silva, W. Purification of F(ab')₂ anti-snake venom by caprylic acid: a fast method for obtaining IgG fragments with large neutralization activity, purity and yield. *Toxicon.* 1989; 27: 297–303. doi: 10.1016/0041-0101(89)90177-3.

Duffy, P. E., Craig, A. G., and Baruch, D. I. Variant proteins on the surface of malária-infected erythrocytes - Developing vaccines. *Trends. Parasitol.* 2001; 17: 354–356. doi: 10.1016/s1471-4922(01)02022-0.

Edwards, K. M., Decker, M.D., and Mortimer, E.A. Pertussis vaccine. In *Vaccines*, 3rd ed., S. A. Plotkin and W. A. Orenstein, Philadelphia: Saunders.1999.

Edelman, G. M. Antibody structure and molecular immunology. *Scand. J. Immunol.* 1991; 3 4: 4-22.

Fagraeus, A. 1947. Plasma cellular reaction and its relation to formation of antibodies *in vitro*. *Nature.* 159: 499. doi: 10.1038/159499a0.

Fagraeus, A. Antibody-producing cells: a survey of four decades of research development – the tenthannual ernest witebsky memorial lecture. *Scand. J. Immunol.* 1980; 13: 99–104. doi: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00115x.

Fan, H. W. Ensaio clínico para avaliação da eficácia e segurança de um antiveneno específico no tratamento da síndrome hemorrágica causada por lagartas do gênero *Lonomia* (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, 2002; p. 208.

Fenner, F., Henderson, D. A., Arita, I., Jezek, Z., and Ladnyi, I. D. 1988. The intensified smallpox eradication programmed. 1967-1980. In *Smallpox and Its Eradication*, Geneva, Switzerland: World Health Organization, p. 421–538.

Fenner, F., Henderson, D. A., Arita, I., Jezek, Z., and Ladnyi, I. D. 1988. Anti-rubeola e anti-varicela. World Health Organization. 2001.

Florey H W: laureado “Lord”, Provost of the Queen’s College-University of Oxford; Fourth Edition. 1970. Editor: General Pathology” [Lord Florey], 1970 – Chapter 1: The History and Scope of Pathology. W. B. SAUNDERS Company, Philadelp and Philadelphia and London].

Fernandes, I, Gourmont F, Latinned, Basin H, Takehara HA and Mota I. A rapid and efficient purification, method for horse IgG(T) using rat monoclonal antibody. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1994; 27:2599-2606).

Gazzinelli, G.; Ramalho-Pinto, F. J., and da Silva, W. D. *Schistosoma mansoni*: Generation of anaphylatoxin by cercarial extracts. *J. Exp. Parasitol.* 1969; 26: 86–91. doi: 10.1016/0014-4894(69)90098-8.

Gomes, L. L., Marin, M. A., Lassunskaiia, E., Vasconcellos, S. E., Araujo, M. E., de Miranda, A. B., and Suffys, P. N. Genome Comparison of an Ancestral Isolate and a Modern Isolate of *Mycobacterium tuberculosis* of the Beijing lineage from São Paulo, Brazil. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 52: 2615–2624. doi: 10.1128/genomeA.01129-15.

Graves P M, Deeks J J, Demicheli V, Jefferson T. «Vaccines for preventing cholera: killed whole cell or other subunit vaccines (injected)». *Cochrane Database Syst Rev* (2010): CD000974. PMID 20687062. doi: 10.1002/14651858.CD00074.pub.

Gotschlich E C, Liu T Y, Artenstein M S. 1969]. Human immunity to the meningococcus 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1969; 1349:1365.

Guidolin, F. R., Tambourgi, D. V., Guidolin, R., Marcelino, J. R., Okamoto, C.K., Magnoli, F.C., Queiroz, G. P., and Dias da Silva, W. Characterization of anti-crotalic antibodies. *Toxicon.* 66: 7–17. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.015.

Guidolin, F.R., Caricati, C. P., Marcelino, J. R., and Dias da Silva, W. Development of Equine IgG Antivenoms against Major Snake Groups in Mozambique. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10: 4325. doi: 10.1371/journal.pntd.0004325.

Haag F., Adriouch, S. Brafb, A., Jung, C., Möller, S., Scheuplein, F., Bannas, P, Seman, M., Koch-Nolte, F. Extracellular NAD and ATP: Partners in immune cell modulation (Review). *Purinergic Signalling* (2007) 3:71–81. DOI 10.1007/s11302-006-9038-7

Hafkine W M. Protective inoculation against plague and cholera *BMJ*, 1899; 1:35-36.

Haurowitz, R. E., Jinek, M., Wiedenheft, B., Zhou, K., and Doudna, J. A. Sequence- and structure-specific RNA processing by a CRISPR endonuclease. *Science.* 2010; 10: 1355–1358. doi: 10.1126/science.1192272.

Hayward A R, Buda K, Jones M et al; Varicella zoster virus-specific cytotoxicity following secondary immunization with live or killer vaccine. *Viral Immunol.* 1996; 9: 241-245. doi: 10.1089/vim.1996.9.241.

Heidelberger, M., and Kendall F. E. Quantitative studies on antibody purification: I. The dissociation of precipitates formed by *pneumococcus polysaccharides* and homologous antibodies. *J. Exp. Med.* 1936; 64: 161–172. doi: 10.1084/jem.64.2.161. PMID: 19870527.

Heidelberger M, Macleod C M, Di Lapi M M. The human antibody response to simultaneous

injection of six specific polysaccharides of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 1948; 88:369-372.

Heidelberger M, Kendall F E, A quantitative theory of the precipitin reaction III. The Reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. *J. Exp. Med.* 1935; 62:697-720. Doi:10.1084/jem.62.5.967.

*Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 69-76.*

Hirano, M., Das, S., Guo, P., and Cooper, M. D. Chapter 4 – The Evolution of Adaptative Immunity in Vertebrates. *Advances in Immunology.* 2011; 109: 125–157. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387664-5.00004-2>.

Hilleman M R, Buynak E B, Weibel R E, Stokes J Jr. Live, attenuated mumps -virus vaccine. *N Engl. J. Med.* 1969; 100:942-946.

Hoffmann E, Neumann G, Kawacka Y. Hubon G, Webster RG. A DNA transfection system for generation for generation of influenza A virus from eight plasmids. *Proc. Natl. Acad. Sci, USA.*2000; 97:6108-6113.

Holmgren J. et al; An oral B subunit-whole cell vaccine against cholera from concept to succesfull field trial. *ADV Exp. Med. Biol.* 2:16B:1649-1660; *Cholera (WC-rBS)*.

Ishizaka, K., and Ishizaka, T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma A- or gammaG-globulin. *J. Allergy.* 1966; 37: 336–34. doi: 10.1016/0021-8707(66)90091-8.

Jenner discovery the vaccines: [Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings.*2005;18:21-25].

Jilg, W., Lorbeer, B., Schmidt, M., Wilske, B., Zoulek, G., and Deinhardt, F. Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1984; 24: 1174–1175. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92740-5.

Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., and Charpentier, E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science.* 2012; 337: 816–822. doi: 10.1126/science.1225829.

Joiner, K. A., da Silva, W. D., Rimoldi, M. T., Hammer, C. H., Sher, A., and Kipnis, T. L. Biochemical characterization of a factor produced by trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* that accelerate the decay of complement C3 convertase. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 11327–11335.

Kapikian AZ et al. Strategies for the development of a rotavirus vaccine against infantile diarrhea with update on clinical trials of rotavirus vaccines. *Adv. Exp. Med. Biol.*1989.257:67-89.

Katz S, et al; Studies on an attenuated measles-virus vaccine VIII. General summary and evaluation of the results of vaccination. *Am. J. Dis. Child.*1960; 100:942-946.

Kipnis, T. L., David J. R., Alper, C. A., Sher, A., and da Silva, W. D. Enzymatic treatment transforms trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* into activators of alternative complement pathway and potentiates their uptake by macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981;78: 602–605. doi: 10.1073/pnas.78.1.602.

Köller, G.; Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256, 495-497.

Köller, G J F. Hybridomas: The Making of a Revolution. *Science* 1982, vol. 215:1073-1075.

Lascombe, M. B., and Poljak, R. J. Three-dimensional structure of antibodies. PMID,1988; PMID: 2454644. Doi:10.1146/annurev.iy.06040188.003011.

Lasunskaja, E. B., Campos, M. N., de Andrade, M. R., DaMatta, R. A., Kipnis, T. L., Einicker-Lamas, M., and da Silva, W. D. *Mycobacteria* directly induce cytoskeletal rearrangements for macrophages spreading and polarization through TLR2-dependent PI3k signaling. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;80: 1480–1490. doi: 10.1189/jlb.0106066.

Lasunskaja, E. B., Ribeiro, S. C., Manicheva, O., Gomes, L. L., Suffys, P. N., Mokrousov, I., Ferrazoli, L., Andrade, M. R., Otten, T., da Silva, W. D., Vishnevsky, B., Oliveira, M. M., Gomes, H. M., Baptista, I. F., and Narvskaya, Emerging multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect.* 2010; 12: 467–475. doi: 10.1016/j.micinf.2010.02.008.

Lavado-Valenzuela, R., José Bravo, M., Junqueira-Kipnis, A. P., Ramos De Souza, M., Moreno, C., Alonso, A., Liberman-Kipnis, T., da Silva, W. D., and Caballero, A. Distribution of the HLA class II frequency alleles in patients with leprosy from the mid-west of Brazil. *Int. J. Immunogenet.* 2011; 38: 255–258. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00993.

Lesk, A. M. Introduction to Protein Architecture: The Structural Biology of Proteins. 2001; Oxford University Press, Oxford, GBR.

Lewnard, J. A., and Cobey, S. Immune history and influenza vaccine effectiveness. *Vaccines*. 2018; 21: 28. doi: 10.3390/vaccines6020028.

Lima, A. & Dias da Silva, W. Métodos em Alergia e Imunopatologia. Editora Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1970.

Lima M E, Editor-In-Chief, four expertise as Editors, and one Editor Consultant, of the book: Animal Toxins: State of the Art – Perspectives in Health and Biotechnology: 2009.

Lima, A. & Dias da Silva, W. Métodos em Alergia e Imunopatologia. Editora Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1970.

Machado, A. J., Gazzinelli, I. G., Pellegrino, J., and Dias da Silva, W. *Schistosoma Mansoni*: the role of C3 - activating system in the cercaricidal action of normal serum. *Exp. Parasitol.* 38: 1975;20–29. doi: 10.1016/0014-

Madsen, T. Vaccination against whooping cough. *J. Am. Med. Assoc.* 1833; 101: 187–188. doi:10.1001/jama.1933.02740280007003.

Mariuzza, R.A. Poljak R J, Schwarz F P. The energetics of antigen-antibody binding. *Res. Immunol.* 1994; 145:70-72.

Massironi, S. M. G., Dagli, M. L. Z., D'Império Lima, M. R., Alvarez, J. M. M., and Kipnis, T. L.

Description of a new mutant mouse induced by ethylnitrosourea. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1994; 27: 24401–2406.

McHeyzer-Williams, L. J. Milpied, P. J., Okitsu, S. L., and McHeyzer-Williams, M. G. Class-switched memory B cells remodel BCRs within secondary germinal centers. *Nature Immunol.* 2015;16: 296–305. doi: 10.1038/ni.3095.

Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of immune response. *Nature.* 449: 819–826. 2007; doi: 10.1038/nature06246.

Melo, A. R., Lasunskaja, E. B., de Almeida, C. M. C., Schriefer, A., Kipnis, T. L., and Dias da Silva, W. Expression of the virulence factor, BfpA, by enteropathogenic *Escherichia coli* is essential for apoptosis signaling but not for NF-KB activation in host cells. *Scand. J. Immunol.* 2005;61: 511–610. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01626. x.

Mengstie M. A., Wondimu B. Z. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-Mediated genome editing. *Biol. Targets Ther.* 2021; 15, 353–361. 10.2147/BTT.S326422 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

Miller, J. F. The golden anniversary of the thymus. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 489-495. doi: 10.1038/nri2993.

Metchnikoff E. (a). Eine neue Entzündungstheorie. *Allg. Wein Med. Ztg.* 1984; 27:307-332.

Metchnikoff E. (b). Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation. London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co.

Milstein, C. "The hybridoma revolution: an offshoot of basic research". *BioEssays.* 1999; 21, (11)966-973. doi:10.1002/(SICI)1521-1878(199911)21:11<966: AID-BIES9>3.0.CO;2-Z. PMID 10517870.

Mitchison, N. A. The discovery of T cell-B cell cooperation. *Front. Immunol.* 2014; 5: 377. doi: 10.3389/fimmu.2014.00377.

Mota, I. Mast cells and anaphylaxis. *J. Physiol.* 1958; 140: 6: ?.

Mota, I. Mast cell lytic antibodies. *Nature.* 1961; 192: 1201. doi: 10.1038/1921201a0.

Mota, I. Biological characterization of "mast cell sensitizing "antibodies". *Life Sciences.* 1963;465–474. doi: 10.1016/0024-3205(63)90134-6.

Mota, I. The discovery of the relationship between mast cells, histamine and IgE. *Immunol. Today,* 1994; 15: 242–245. doi: 10.1016/0167-5699(94)90250-X.

Mota, I. and Peixoto, J. M. A skin-sensitizing and thermolabile antibody in the mouse. *Life Sciences.* 1966; 5: 1723–1728. doi: 10.1016/0024-3205(66)90108-1.

Mota, I., and Dias da Silva, W. The anti-anaphylactic and histamine releasing properties of the antihistamines. The effect on the mast cells. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1960;15: 396–404. doi: 10.1111/j.1476-5381. 1960. tb01262. x.

Mota, I., Dias da Silva, W. Antigen induced damage to isolated sensitized mast cells, *Nature,*

1960;186:245.

Murray, C. J. L., and Lopez, A. D. In *Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. 1. Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press.

Nemazee, D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17: 281–294. doi: 10.1038/nri.2017.19.

Osterloh A. Vaccine Design and Vaccination Strategies Against Rickettsiae. *Vaccines.* 2021; 9(8), 896; <https://doi.org/10.3390/vaccines9080896>.

Lima, A. & Dias da Silva, W. Métodos em Alergia e Imunopatologia. Editora Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 1970].

Palan, A. Anatomy of the antibody molecule. *Mol. Immunol.* 1994; 31: 169–217. doi: 10.1016/0161-5890(94)90001-9.

Pancer, Z., and Cooper, M. D. The evolution of adaptative immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 24: 497–518. doi: 10.1146/annurev.immunol. 2006; 24.021605.090542.

Parish, H. J. 1965. A History of Immunization. *London: E & S Livingstone*.

Pasteur, L. Méthode pour prevenir la rage après morsure. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1885; 101: 765–772.

Pfeffer R, Kolle W. Experimentelle Untersuchungen zur frage der schtzmpfung des menschen gegen typhus abdominalis. *Dish. Med. Wochenschr.* 1896; 22:735-737.

Plotkin, S. L. and Plotkin, S. 1969. A short history of vaccination. In *Vaccines*, 3rd ed.

Porter R R. Structural studies of immunoglobulins. *Scand J. Immunil.*1991; 34:382-389.

Provost P J et al; An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin. *J. Med. Virol.* 1986; 19:23-31.

Queiroz C e Leopardi H. *PESQUISA FAPESP*, 2023; 321:87-89.

Ramon, G. Sur le pouvoir floculant et sur les proprietés immunisantes dune toxine diphthérique rendu anatoxique. *C. R. Acad. Sci. Paris*,1923: 177: 1338-1340.

Rajewsky K. Each antibody-producing B cell makes antibodies of unique specificity, reflecting a series of ordered gene rearrangements which must be successfully performed if the cell is to survive. *Nature*,1996; 381: 751-758.

Redding, S., Sternberg, S. H., Marshall, M., Gibb, B., Bhat, P., Gueler, C. K., Wiedenheft, B., Doudna, J. A., and Greene, E. C. Surveillance and processing of foreign DNA by the *Escherichia coli* CRISPR-Cas system. *Cell.* 2015; 163: 854–865. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.003.

Reshetnikov V V, Chirinskaite A V, J V, Sopova, J V, Ivanova R A, Leonova E I. Translational potential of base-editing tools for therapy of monogenic diseases. Bioeng Biotechnology, 10:3389/fbioe.2012.942440, doi: [10.3389/fbioe.2022.942440](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.942440).

Robert Koch [Akkermans R. Historical profile: Robert Heinrich Herman Koch. *Lancet Respir Med.* 2014;2(4):264-5].

Robins, F. C. and Daniel, T. M. A history of poliomyelitis. In *Polio*, Daniel, T. M. and Robbins, F. C., Eds. Rochester, N. Y: University of Rochester Press, 1997. 5–22.

Rocha e Silva, M., Beraldo, W. T., and Rosenfeld, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulation factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am. J. Physiol.* 156: 261–273. 1949; doi: [10.1152/ajplegacy.56.2.261](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.56.2.261).

Rocha-Campos, A. C., Gonçalves, L. R., Higashi, H. G., Yamagushi, I. K., Fernandes, I., Oliveira, J. E., Ribela, M. T., Souza-e-Silva, M. C., and Dias da Silva, W. Specific heterologous (Fab')₂ antibodies revert blood incurability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 64: 283–289. doi: [10.4269/ajtmh.2001.64.283](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.283).

Rodrigo, G., Gruvegard, M., and Van Alstine, J. M. Antibody fragments and their purification by protein Affinity Chromatography. *Antibodies.* 2015; 4: 259–277. Doi. [10.3390/antib4030](https://doi.org/10.3390/antib4030).

Rodrigues, L. C., and Smith, P. G. Tuberculosis in developing countries and methods for control. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; 84: 739–744. doi: [10.1016/0035-9203\(90\)90172-b](https://doi.org/10.1016/0035-9203(90)90172-b).

Sabin, A. B. 1957. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *Am Med Assoc.* 164: 1216–1223. 1957. doi: [10.1001/jama.1957.62980110008008](https://doi.org/10.1001/jama.1957.62980110008008).

Salk, D., van Wezel, A. L., and Salk, J. Induction of long-term immunity to paralytic poliomyelitis by use of non-infection vaccine. *Lancet.* 1984; 2: 1317–1321. doi: [10.1016/s0140-6736\(84\)90830-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90830-4).

Saards .., Laigrett .. 1932 Procurar ?

Salmon, D. E. and Smith, T. On a new method of producing immunity contagious diseases. *Am. Vet. Rev.* 1886; 10: 63–69.

Samon, G. Sur la pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique reduée anatoxique (anatoxine). *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1923; 177: 1338–1340.

Samon, G. and Zoeller, C. De la valeur antigénique de l'anatoxine tétanique chez l'homme. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1926; 182: 245–247.

Sander, J. D., and Joung, J. K. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat. Biotechnol.* 2014;32: 357–355. doi: [10.1038/nbt.2842](https://doi.org/10.1038/nbt.2842).

Sanson K S. "EVELOPMENT OF A PROCESS OF RABIES VIRUS PRODUCTION USING BHK-21 CELL LINE ADAPTED TO SUSPENSION IN SERUM FREE MEDIA FOR VACCINE PRODUCTION. Dissertação de Mestrado-Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Setor de Tecnologia da Universidade

Federal do Paraná, Brasil. Orientador: Prof. Dr. Carlos Ricardo Soccol; Co-orientador: Profa. Dra. Vanete Thomaz Socco, 2013.

Scaramuzzi, K., Oliveira, D. C. A., Carvalho, L. V., Tambourgi, D. V., Tenório, E. C. N., Rizzi, M., Mussalem, J., Fantini, M. C. A., Botosso, V. F., and Santanna, O. A. Nanostructured SBA-15 silica as an adjuvant in immunizations with Hepatitis B vaccine. *Einstein*. 2011; 9: 436–441. doi: 10.1590/S1679-45082011AO2162.

Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins J B. Preparation characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J. Exp. Med.* 1980; 152:361-376].

Sellards A W, Laigret. Vaccination de l'homme contre la fièvre jaune. *C. R. Acad. Sci. Paris*. 1932; 194:1609-1611.

Shapiro-Shapin C G. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16:1273-1278. doi: [10.3201/eid1608.100288](https://doi.org/10.3201/eid1608.100288).

Souza, G. D. S., Rodriguez, A. B. F., Romano, M. I., Ribeiro, E. S., Oelemann, W. M. R., Da Rocha, D. G., da Silva, W. D., and Lasunskiaia, E. B. Identification of the Apa protein secreted by *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis as a novel fecal biomarker for Johne's disease in cattle. *Pathog. Dis.* 2018; 76. doi: 10.1093/femspd/fty063.

Shiga K. *Zbl. Bakt.* 1898.; 23:599. Shirai H, Kidera A, Nakamura H. Structural classification of CDR-H3 in antibodies. *FEBS Lett.* 1996. 399: 1–8.

Szostak, J. W. Enzymatic activity of the conserved core of a group of I Self-splicing intron. *Nature*. 1986; 322: 83–86.

Takahashi M, Otsuka O Y, Osame T, Takamizawa A. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J.* 1975; 18:25-33.

Tambourgi, D. V., Kipnis, T. L., da Silva, W. D., Joiner, K. A., Sher A., Health, S., Hall, B. F., and Ogden, G. B. A Partial cDNA cloning of TDAF, a developmentally regulated complement inhibitor of *Trypanosoma cruzi*, has genetic and functional similarities to the human complement Inhibitor DAF. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3656–3663. doi: 10.1128/iai.61.9.3656-3663.1993.

Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, Chang K et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018. Hepatitis B guidance. *HEPATOLOGY*, 7:1560-1599.

Tonegawa, S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*. 1983; 302: 575–581.

Tournier J. N., Ulrich R. G., Quesnel-Hellmann A., Mohamadzadeh M., Stiles B. G. Anthrax, toxins and vaccines. a 125-year journey targeting *Bacillus anthracis*. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2009; 7, 219–236. DOI: [10.1586/14787210.7.2.219](https://doi.org/10.1586/14787210.7.2.219).

Vasconcellos, H. L. F., Scaramuzia, K., Nascimento, I. P., Da Costa Ferreira, J. M., Abed, C. M., Piazza, R. M. F., Kipnis, A., and Dias da Silva, W. Generation of recombinant bacillus Calmette–Guerin and *Mycobacterium smegmatis* expressing BfpA and intimin as vaccine vectors against enteropathogenic *Escherichia coli*. *Vaccine*. 2012; 30: 5999–6005.

Vasconcellos, H. L. F, Dias da Silva, W., Nascimento, P, D., and Kipnis, A. Vaccine Against Enteropathogenic *E. coli*: A systematic Review. *International Journal of Vaccine Research*. 2017; 2:1–8.

Vasconcellos HLF et al. Register of the patent recombinant bacillus Calmette–Guerin and *Mycobacterium smegmatis* expressing BfpA and intimin: BR 102012024276-1. 05/08/2014.

Vasconcelos, M. J. V., and Figueiredo, J. E. F. Tecnologia CRISPR-Cas para Edição Genômica. 2015; Documentos 197 para o ISSN, 1518–4277.

Villas-Boas, I. M. et al. *Premolis semirufa* (Walker, 1856) envenomation, disease affecting rubber tappers of the amazon: Searching for caterpillar-bristles toxic components. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2012; 6: 1531.

Villas Boas, I. M., Pidade-Queiroz, G., Magnoli, F. C., Gonçalves-de-Andrade, R. M., van den Berg, C. W., and Tambourgi, D. V. A serine protease isolated from the bristles of the amazonic caterpillar *Premolis semirufa* is a potent complement system activator. *PLoS ONE*. 2015;10: 1–19.

Villas Boas, I. M., Gonçalves-de-Andrade, R. M., Squaiella Baptistão, C. C., Sant Anna, O. A. and Tambourgi, D. V. Characterization of phenotypes of immune cells and cytokines associated with chronic exposure to *Premolis semirufa* caterpillar bristles extract. *PLoS ONE*. 2013; 8: 2.

Vital Brazil, La Défense contre l'Ophidisme Paris, 2^{ème} edition, 200-16. 1914.

Walter Isaacson, The CODE BREAKER: Jennifer Doudna, Gene Editing, and the Future of the Human Race. Simon & Schuster Paperbacks, 2011; New York-London-Toronto-Sydney New Delhi.

Watson, J. D, and Crick, F. H. C. Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*. 1953; 171: 737–738.

Wiedenheft, B., Samuel, H. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*. 2012; 482: 7385. doi:10.1038/nature10886.

Wright A F, Semple D. Remarks on vaccination against typhoid fever. *Br. Med.J.* 1897; 256–259]. doi: [10.1136/bmj.1.1883.256](https://doi.org/10.1136/bmj.1.1883.256).

Wong, S. S., and R. J. Webby. 2013. Traditional and new influenza vaccines. *Clin. Microbiol. Rev.* 26: 476–492.

World Health Organization. 2001.

Wu TT, Kabat EA. An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J. Exp. Med.* 1970; 132:211-250.

Yamashita T, Ishikawa N, Hojo F, Shimada F, Ono K. Japanese encephalitis purified vaccine. II. Purify of the mouse brain purified by ultracentrifugation. *Bken J.*1970; 13:25-38.

Zinkernagel R M, Doherty P C. Mhc-restricted cytotoxic T cells on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv. Immunol.* 1979; 27: 51-77. Doi: 10.1016/S6500-2776 (08)6026 – X.

Zvaifler, N. J., and Becker, E. L. Rabbit anaphylactic antibody. *J. Exp. Med.* 1969; 123: 935–950.