



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

DEISE MALTA CARNEIRO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA USO
EM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS
RESPIRATÓRIAS CAUSADAS POR ÁCAROS DA POEIRA DOMÉSTICA**

SALVADOR - BAHIA

2023

DEISE MALTA CARNEIRO

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA USO
EM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS
RESPIRATÓRIAS CAUSADAS POR ÁCAROS DA POEIRA DOMÉSTICA**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Carina Silva Pinheiro

SALVADOR - BAHIA

2023

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Carneiro, Deise Malta
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA
USO EM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS
RESPIRATÓRIAS CAUSADAS POR ÁCAROS DA POEIRA DOMÉSTICA /
Deise Malta Carneiro. -- Salvador, 2023.
47 f. : il

Orientadora: Carina Pinheiro.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós Graduação em
Biotecnologia) -- Universidade Federal da Bahia,
Instituto de Ciências da Saúde, 2023.

1. Anticorpos monoclonais. 2. Doenças alérgicas
respiratórias. 3. Ácaros. 4. Tratamento. 5.
Diagnóstico. I. Pinheiro, Carina. II. Título.

DEISE MALTA CARNEIRO

Revisão Bibliográfica: Anticorpos Monoclonais para uso em Diagnóstico e Tratamento de Doenças Alérgicas Respiratórias Causadas por Ácaros da Poeira Doméstica

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 02 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Carina da Silva Pinheiro– Orientadora 
Doutora em Biomedicina pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte IEP-SCBH, Brasil.
Universidade Federal da Bahia

Bárbara de Castro Pimentel Figueiredo 
Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Brasil.
Universidade Federal da Bahia.

Emília Maria Medeiros de Andrade Belitardo 
Doutora em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.
Instituto Gonçalo Moniz - FIOCRUZ.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela sua infinita misericórdia e por todo o seu amor. Obrigada por me permitir errar, aprender e crescer.

Aos **meus pais, Carlos e Luciana**, por todos os ensinamentos que me foram dados durante toda a vida, me mostrando sempre o caminho do bem e da honestidade.

Ao meu **esposo, Neidson**, por todo o amor, compreensão e incentivo.

À **minha filha, Maria Eliz**, que mesmo ainda estando no meu ventre já despertou em mim uma vontade ainda mais forte de vencer na vida e superar qualquer desafio.

À **professora Dr^a Carina Pinheiro** pela orientação, dedicação, competência, apoio e todo o conhecimento compartilhado.

Ao **Programa de Pós Graduação em Biotecnologia** da UFBA pela infraestrutura e pela qualidade dos seus professores, pesquisadores e funcionários.

Ao **Laboratório de Alergia e Acarologia**, em especial aos colegas **Marcio e Eduardo** que sempre estiveram disponíveis nos momentos de dúvidas e sempre se colocaram à disposição para o que fosse necessário.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização dessa dissertação, deixo aqui o meu sincero agradecimento.

RESUMO

As doenças alérgicas têm apresentado um significativo aumento em sua prevalência e morbidade nas últimas décadas. Entre elas a rinite e a asma são as manifestações mais comuns, estando relacionadas com a exposição aos aeroalérgenos, em especial aos ácaros presentes na poeira domiciliar. Os alérgenos podem ser provenientes de diversas fontes, sendo biomoléculas proteicas capazes de interagir com anticorpos da classe IgE, desencadeando manifestações clínicas da alergia. Indivíduos que possuem uma predisposição genética para sintetizar altos níveis de anticorpos IgE quando sensibilizados com pequenas doses de alérgenos são aqueles mais acometidos por doenças alérgicas, sendo denominados de indivíduos atópicos. Os estudos voltados ao tratamento e o diagnóstico dessas doenças são de grande relevância, entretanto, antes de qualquer tratamento é muito importante que o diagnóstico seja firmemente estabelecido. Para isso, os pacientes devem ser cuidadosamente examinados para que os alérgenos sensibilizantes para cada caso possam ser identificados e servir de suporte para os testes de diagnóstico. Os anticorpos monoclonais têm sido utilizados em diagnóstico e tratamento de algumas doenças alérgicas e seus mecanismos de ação atuam como agonistas ou antagonistas de receptores, na neutralização de alvos, como toxinas, citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas e o seu uso pode preencher uma necessidade ainda não atendida pelas atuais opções terapêuticas disponíveis.

Palavras chave: anticorpos monoclonais, doenças alérgicas, ácaros, tratamento, diagnóstico

ABSTRACT

Allergic diseases have shown a significant increase in their prevalence and morbidity in recent decades. Among them, rhinitis and asthma are the most common manifestations, being related to exposure to aeroallergens, especially to mites present in household dust. Allergens can come from several sources, being protein biomolecules capable of interacting with IgE class antibodies, triggering clinical manifestations of allergy. Individuals who have a genetic predisposition to synthesize high levels of IgE antibodies when sensitized with small doses of allergens are those most affected by allergic diseases, being called atopic individuals. Studies focused on the treatment and diagnosis of these diseases are of great relevance, however, before any treatment it is very important that the diagnosis is firmly established. For this, patients should be carefully examined so that allergens sensitizing to each case can be identified and serve as support for diagnostic tests. Monoclonal antibodies have been used in the diagnosis and treatment of some allergic diseases and their mechanisms of action act as agonists or receptor antagonists, in neutralizing targets such as toxins, cytokines and cell markers for further destruction of these and their use may fill a need not yet met by the current available therapeutic options.

Keywords: monoclonal antibodies, allergic diseases, mites, treatment, diagnosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo da sensibilização a alérgenos.....	12
Figura 2 - Fase inicial da inflamação das vias aéreas induzida pela segunda exposição a alérgenos.....	13
Figura 3 - Desenho esquemático dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais.....	22
Figura 4 - Produção e uso de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças alérgicas respiratórias	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Anticorpos monoclonais: anti-citocinas e seus resultados no tratamento.....27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac	Anticorpos
AHR	Hiperresponsividade das vias aéreas
BALF	Fluido de Lavado Brônquio Alveolar
Der f	<i>Dermatophagoides farinae</i>
Der f 1	Antígeno de <i>Dermatophagoides farinae</i> do grupo 1
Der f 7	Antígeno de <i>Dermatophagoides farinae</i> do grupo 7
Der p	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Der p 1	Antígeno de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> do grupo 1
Der p 7	Antígeno de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> do grupo 7
FcεRI	Receptor I de Fc épsilon
FcεRII	Receptor III de Fc épsilon
IFN-γ	Interferon gama
Ig	Imunoglobulinas
IgA	Imunoglobulina A
IgD	Imunoglobulina D
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgG1	Subclasse de imunoglobulina do tipo 1
IgM	Imunoglobulina M
IL-13	Interleucina 13
IL-19	Interleucina 19
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
mAb	Anticorpo monoclonal
OVA	Ovalbumina
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
Th	Linfócito T helper
Th 2	Linfócito T helper 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1. Doenças alérgicas	14
2.2. Ácaros da poeira domiciliar	17
2.6. Anticorpos monoclonais	19
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo geral	20
3.2. Objetivos específicos	21
4. METODOLOGIA.....	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO.....	41
7. REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas ocorreu um aumento significativo na prevalência e morbidade das doenças alérgicas (PRESCOTT, 2011), o que as incluem no grupo de doenças crônicas, não transmissíveis e têm se destacado como um importante problema de saúde pública, podendo afetar de 30% a 40% da população mundial, gerando grandes impactos socioeconômicos e de saúde pública (SOARES et al., 2007; RING et al., 2012; PRESCOTT et al., 2013). Alguns fatores como o uso de antibióticos, condições do saneamento básico, campanhas de vacinação, poluição ambiental, dentre outros, estão associados a esse aumento (FIGUEIREDO et al., 2013; ALCANTARA-NEVES et al., 2017).

A etiologia das doenças alérgicas é multifatorial, e relacionam-se com predisposição genética do indivíduo, associada a mudanças no estilo de vida e outros fatores ambientais (PLATTS-MILLS 2005; SOARES et al., 2007).

Das doenças alérgicas, a asma e a rinite alérgica são as que possuem maior prevalência na população em geral, sendo a poeira domiciliar apontada como um dos principais agentes sensibilizantes dentre os vários agentes que desencadeiam ou agravam as doenças alérgicas no mundo (FONSECA, 2008; MEHTA, 2014). Os principais agentes ambientais presentes na poeira domiciliar responsáveis por tais manifestações são os ácaros, esporos de fungos, polens, fibras vegetais, bactérias e baratas. Desses componentes orgânicos, os derivados de ácaros representam os principais fatores etiológicos das alergias, porém, das mais de 30.000 espécies de ácaros, pouco mais de 10 espécies que estão presentes na poeira domiciliar apresentam capacidade alergizante, destacando-se as espécies *Dermatophagoides pteronyssinus* e o *Blomia Tropicalis*, sendo que mais de 50% dos pacientes alérgicos no mundo sofrem de alergias causadas por esses ácaros (TSAI et al., 1998; HOLT et al., 2005; YONG; JEONG, 2009; URREGO, 2017).

Compreendidas clinicamente como alergias respiratórias, a asma e a rinite alérgica se caracterizam, em grande parte, por uma reação de hipersensibilidade tipo I, pois resultam da interação de alérgenos ambientais com anticorpos IgE específicos (GALVÃO, 2005). A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por inflamação das vias aéreas, obstrução ao fluxo de ar e hiperresponsividade brônquica o que leva o paciente a ter recorrentes episódios de sibilância, dispnéia, sensação de aperto no peito e tosse. Mesmo com avanços científicos

atuais, ainda associa-se a altas taxas de morbidade e mortalidade e gera custos econômicos significativos (CORDEIRO & SILVA, 2008). A patogênese da asma é caracterizada por dois endotipos principais, um endotipo T2 alto apresentando inflamação eosinofílica aumentada das vias aéreas e um endotipo T2 baixo apresentando inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica das vias aéreas e mostrando maior resistência a esteróides (SAMITAS et. al, 2017). A rinite, por sua vez, é definida como uma inflamação da mucosa de revestimento nasal e se caracteriza através de sintomas como congestão nasal, coriza, espirros e prurido (GALVÃO, 2005). Antes de qualquer tratamento, é muito importante que o diagnóstico seja firmemente estabelecido. Para isso, os pacientes devem ser cuidadosamente examinados para que os alérgenos sensibilizantes para cada caso possam ser identificados e servir de suporte para os testes de diagnóstico. O diagnóstico preciso com identificação dos alérgenos envolvidos, a intensidade dos sintomas e o conhecimento da fisiopatologia são elementos básicos para se estabelecer o melhor tratamento, entretanto, apesar dos diferentes tratamentos atualmente existentes, muitos pacientes ainda apresentam sintomas incontroláveis (DARVEAUX & BUSSE, 2015).

Nesse contexto, o objetivo da nossa revisão de literatura será abordar o uso dos anticorpos monoclonais (mAb) para o diagnóstico e tratamento das doenças alérgicas causadas pelos ácaros da poeira doméstica. Em relação ao diagnóstico, os anticorpos monoclonais têm sido usados para detectar a presença de alérgenos específicos no sangue, o que pode ajudar a identificar o alérgeno responsável pelos sintomas do paciente. Esses testes, conhecidos como testes de alergia IgE específicos, são mais precisos e menos invasivos do que os testes cutâneos tradicionais e podem ser realizados mesmo em pacientes com condições de pele preexistentes que impedem a realização dos testes cutâneos. No que diz respeito ao tratamento, os anticorpos monoclonais têm sido utilizados para inibir as respostas alérgicas e reduzir os sintomas associados. Os anticorpos monoclonais podem se ligar a moléculas de IgE ou citocinas pró-inflamatórias, bloqueando assim a cascata de eventos que resulta nos sintomas alérgicos. Esses medicamentos são especialmente úteis para pacientes com alergias graves ou refratárias a outras formas de tratamento. O mecanismo de ação pode ser como agonistas ou antagonistas de receptores, atuando na neutralização de alvos, como toxinas, citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas (WEINER, 2006). Portanto, tendo em vista o aumento da prevalência das doenças alérgicas respiratórias, influenciadas em

grande parte pela presença de proteínas alergênicas derivadas de ácaros presentes no meio domiciliar, o uso de anticorpos monoclonais pode preencher uma necessidade ainda não atendida pelas atuais opções terapêuticas disponíveis (CORDEIRO & SILVA, 2008).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Doenças alérgicas

As doenças alérgicas, antes consideradas como doenças do primeiro mundo, hoje, são cada vez mais prevalentes na maioria dos países, em especial nos desenvolvidos, mas também naqueles em desenvolvimento, tendo seu número aumentado constantemente nas últimas décadas (PAWANKAR, 2014; PLATTS-MILLS, 2015; LUNDBACK et al., 2016). Dentre os fatores que contribuem para esse aumento estão: predisposição genética do indivíduo, maior exposição ambiental, poluição ambiental e exposição aos alérgenos (MASOLI et al., 2004; SOARES et al., 2007; D'AMATO et al., 2013). As doenças alérgicas incluem a rinite alérgica, a dermatite atópica, a asma alérgica e também as alergias alimentares (KAY, 2001).

Os alérgenos podem ser provenientes de diversas fontes, sendo biomoléculas proteicas capazes de interagir com anticorpos da classe IgE, desencadeando manifestações clínicas da alergia (ARLIAN, 2002; PLATTS MILLS et al., 2011). As biomoléculas são as principais fontes de alérgenos presentes no ar e são oriundas de fungos, grão de pólen, pelos de animais domésticos, baratas, ácaros da poeira domiciliar, dentre outros, podendo ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças alérgicas se houver exposição continuada a essas partículas (KELLY et al., 2012).

Indivíduos que possuem uma predisposição genética para sintetizar altos níveis de anticorpos IgE quando sensibilizados com pequenas doses de alérgenos são aqueles mais acometidos por doenças alérgicas, sendo denominados de indivíduos atópicos (JOHANSSON et al., 2004; ROLLAND et al., 2009). A palavra atopia vem do grego *Atopos*, que significa “fora de lugar” e sua condição pode ser detectada através de teste cutâneo de punctura (SPT) e através de dosagem de IgE alérgeno-específica no soro (SILVERSTEIN, 2000; JOHANSSON et al., 2001; BROZEK et al., 2010). A alergia, por sua vez, é qualquer resposta imunitária exagerada a um antígeno estranho, independente do mecanismo, logo todas as doenças atópicas são consideradas alérgicas, mas várias doenças alérgicas não são atópicas. Em respostas imunológicas não atópicas, a exposição

a um alérgeno de indivíduos sem predisposição genética pode resultar na tolerância imunológica, enquanto que em indivíduos atópicos resulta em sensibilização (DELVES et al., 2000; PAWANKAR, 2012).

As reações alérgicas, como a rinite e a asma alérgica, são caracterizadas como reações de hipersensibilidade do tipo I, as ditas reações imediatas, com prevalência de 5% a 30% em países industrializados. A hipersensibilidade imediata do tipo I é mediada pela IgE, devido a um aumento das populações de linfócitos T CD4+ (JOHANSSON et al., 2001; TRIDL-HOFFMANN et al., 2009; HOLGATE, 2012). A rinite trata-se de uma inflamação do revestimento das mucosas nas vias áreas superiores, apresentando sintomas como espirros, obstrução nasal, prurido nasal e palatal (JOHANSSON et al., 2004; BEARD, 2014). A asma, por sua vez é uma doença respiratória crônica multifatorial que provoca obstrução do fluxo aéreo, além de inflamação das vias aéreas, induzindo a episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, opressão torácica e tosse (HOLGATE, 2012; WHEATLEY et al., 2015).

A imunopatogênese das doenças alérgicas respiratórias tem início na primeira exposição do indivíduo ao alérgeno via mucosa oral ou respiratória. O antígeno é captado e fagocitado por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas), que passam a desempenhar a função de processar e apresentar o antígeno às células T CD4+ Th0 (células *naive*) específicas para o alérgeno. A apresentação dos alérgenos direciona a diferenciação dos linfócitos T para um perfil Th2, secretando citocinas, tais como a IL-4, IL-5 e IL-13, estas citocinas entram em contato com os linfócitos B produtores de anticorpos, induzindo a mudança de classe das imunoglobulinas para IgE. Estes anticorpos se ligam aos receptores de alta afinidade da IgE (FcεRI) e de baixa afinidade (FcεRIII) dos mastócitos, basófilos e eosinófilos, sensibilizando-os. (Figura 1) (GALLI et al., 2008; SHAMJI et al., 2011).

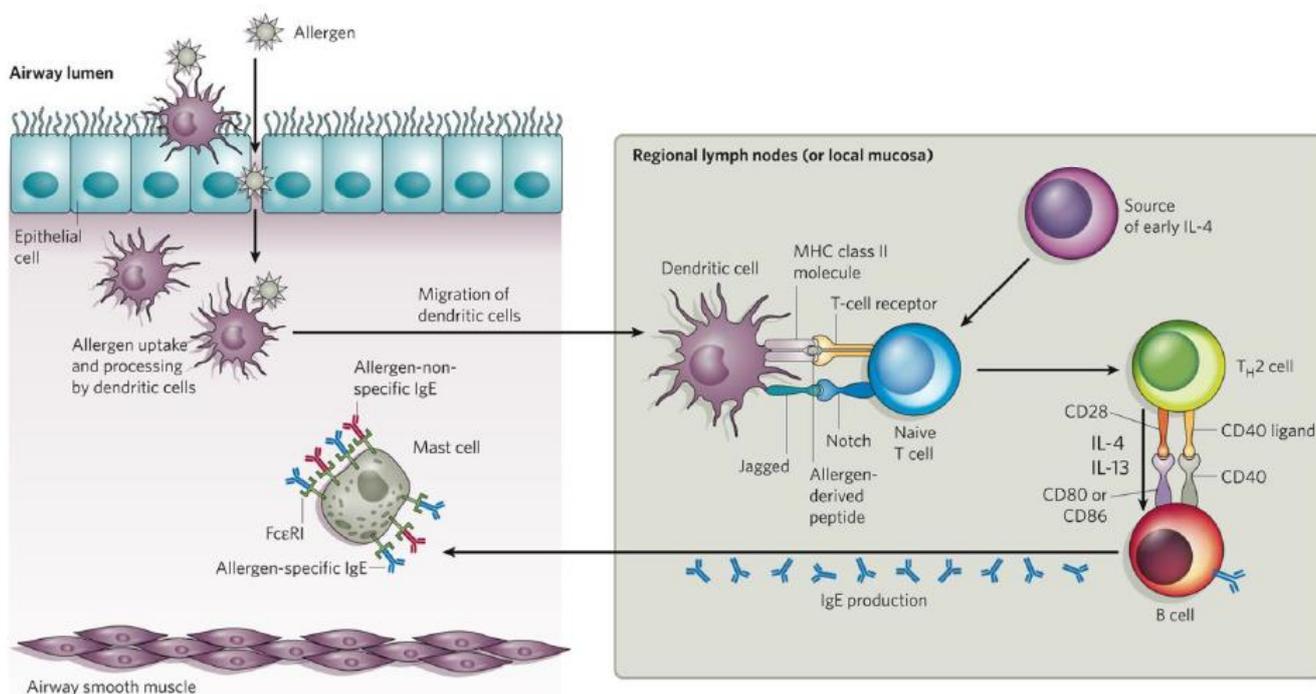


Figura 1. Mecanismo da sensibilização a alérgenos.

Na primeira exposição do indivíduo ao alérgeno através da mucosa oral ou respiratória, ocorre a apresentação desse alérgeno às células dendríticas que fagocitam e processam esse alérgeno. As células dendríticas apresentam esse alérgeno às células T CD4+ Th0 (células *naive*) específicas para o alérgeno, o que direciona uma diferenciação dos linfócitos T para um perfil Th2, secretando citocinas, tais como a IL-4, IL-5 e IL-13 que irão induzir a mudança de classe das imunoglobulinas para IgE. Esses anticorpos IgE se ligam aos receptores de alta afinidade da IgE (FcεRI) dos mastócitos, basófilos, sensibilizando-os. Fonte: GALLI et al., 2008).

A exposição repetida ao alérgeno acarreta uma reação cruzada com IgE ligada a superfície dos mastócitos e de outras células efetoras iniciando a degranulação e síntese de mediadores inflamatórios como a histamina, leucotrienos, prostaglandinas, proteases e citocinas pró-inflamatórias, que quando liberadas promovem a permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa e produção de muco (Figura 2) (GALLI et al., 2008; GOULD et al., 2008; HOLGATE, 2012).

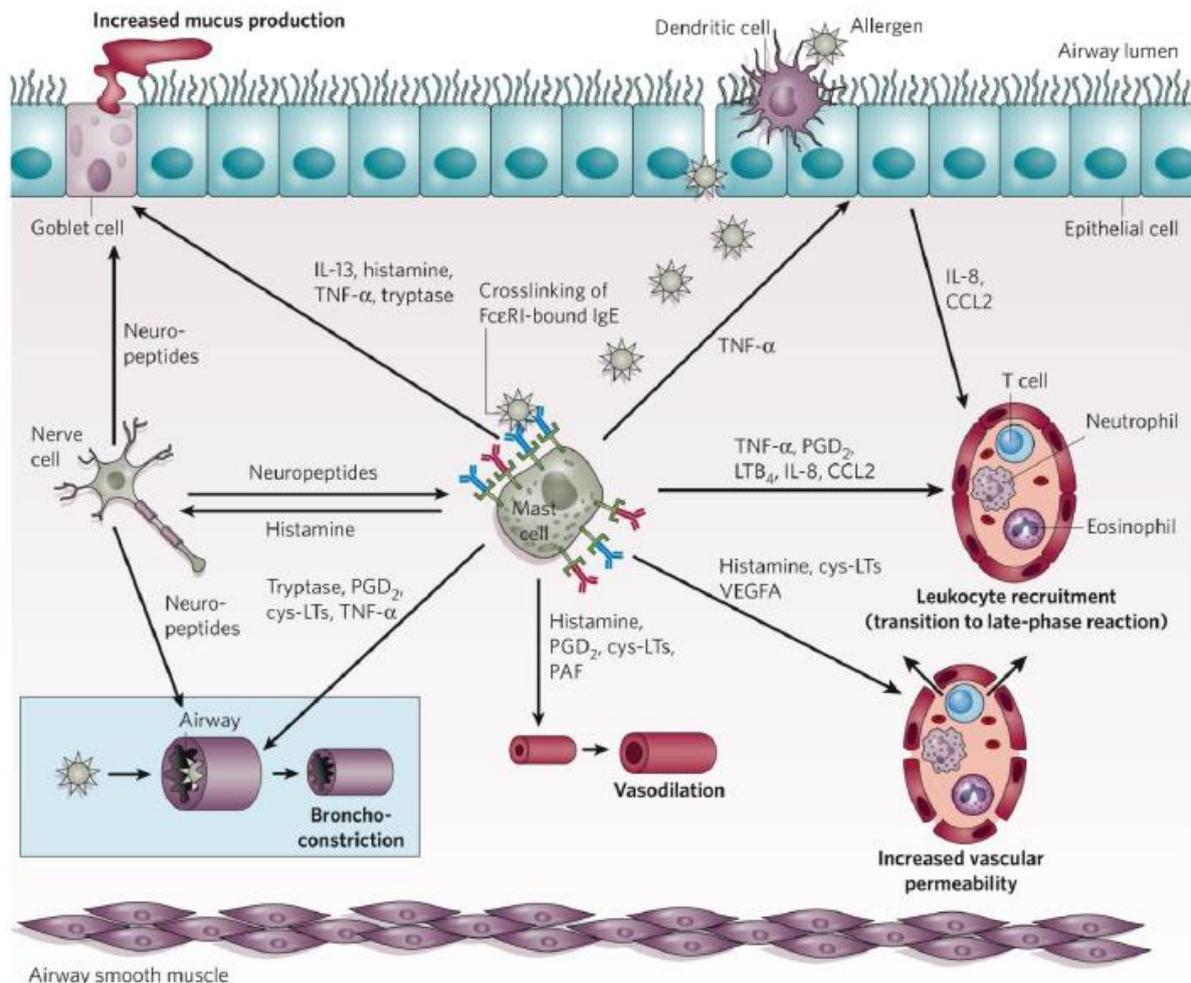


Figura 2. Desenho esquemático representando a fase inicial da inflamação que ocorre nas vias áreas após a repetida exposição ao alérgeno.

Numa segunda exposição do indivíduo ao mesmo alérgeno, ocorre uma reação cruzada do cruzada com IgE ligada a superfície dos mastócitos, iniciando a degranulação e síntese de mediadores inflamatórios que quando liberadas promovem os sintomas, a exemplo de aumento da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, produção de muco, bronco-constricção e vasodilatação.

2.2. Ácaros da poeira domiciliar

Por volta de 1920, após a descoberta de que antígenos presentes na poeira domiciliar produzem uma reação imunológica mediada por IgE, com capacidade de desencadear alergia, muitos estudos estabeleceram relação da exposição a ácaros com a sua influência na prevalência de doenças alérgicas respiratórias (VOORHORST, 1967). Os ácaros da poeira domiciliar desempenham um papel importante na patogênese de doenças alérgicas e possuem grande importância clínica mundialmente, sendo que mais de 50% dos pacientes alérgicos no mundo sofrem de alergias causadas por ácaros (SADE

et al., 2010; THOMAS et al., 2010). Estima-se que a concentração de alérgeno dos ácaros da poeira domiciliar necessária para a sensibilização alérgica do indivíduo seja de 2µg/g de poeira e que ela seja maior ou igual a 10µg/g de poeira para desencadear os sintomas de asma (PLATTS-MILLS & DE WECK, 1988; PLATTS-MILLS et al., 1997).

Ácaros da poeira domiciliar são animais microscópicos, medindo entre 0,1 a 0,6 mm de comprimento, apresentam corpo ovoide não segmentado com quatro pares de pernas articuláveis (nas fases pós-larvais), esqueleto externo e seu ciclo de vida passa pelos estágios de ovo, larva, protoninfa, tritoninfa e adulto (PIKE et al., 2005), podendo sofrer variações de acordo com a espécie e condições abióticas, que influenciam na dinâmica da população (PIKE et al., 2005). A temperatura por volta de 30° C e umidade do ar elevada (entre 75 e 80%) são algumas condições ambientais que favorecem seu crescimento e proliferação, portanto diferenças geográficas e sazonais influenciam na prevalência e concentração de algumas espécies de ácaros (MUNIR et al., 1995; BOQUETE et al., 2006). O hábito alimentar dos ácaros está relacionado à sua presença na poeira, já que algumas espécies se alimentam de restos de pele humana e demais detritos orgânicos que estão no ambiente, logo, locais como colchões, travesseiros, móveis estofados, tapetes e cortinas são habitat ideais para seu crescimento e proliferação devido às condições oferecidas que favorecem a sobrevivência destes organismos (MUNIR et al., 1995; HART, 1998). As proteínas presentes no corpo e nas fezes dos ácaros são capazes de induzir uma resposta imune, causando alergias em indivíduos geneticamente susceptíveis (PLATTS-MILLS & DE WECK, 1989).

Embora a exposição aos aeroalérgenos seja a principal fonte de alérgenos da poeira domiciliar, existem evidências de que a ingestão oral de ácaros também seja uma das fontes de exposição ao alérgeno (SANCHEZ- BORGES et al., 1997; SANCHEZ-BORGES et al., 2012). Para reduzir a exposição de indivíduos alérgicos aos ácaros, existem várias medidas que podem ser tomadas, como o uso de acaricidas e aspiradores de pó, o uso de protetores de colchões e travesseiros e o uso de equipamentos que aumentem a ventilação do ambiente (ARLIAN & PLATTS-MILLS, 2001).

Os ácaros presentes na poeira domiciliar foram descritos a partir das famílias Acaridae, Glycophagidae, Chortoglyphidae, Pyroglyphidae e Echimyopodidae. As espécies *Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentie*, da família Acaridae, são fontes de menor importância entre os alérgenos da poeira doméstica, enquanto que as espécies pertencentes à família Pyroglyphidae, *Dermatophagoides pteronyssinus* e

Dermatophagoides farinae e à família Echimyopodidae, *Blomia tropicalis*, são fontes de alérgenos de maior importância. As espécies *D. pteronyssinus* e *D. farinae* têm grande importância devido a potencialidade alérgica intrínseca que possuem, bem como pela ampla distribuição das mesmas em diferentes regiões climáticas, sendo que *D. pteronyssinus* é encontrada prevalentemente em regiões de clima temperado e tropical, e *D. farinae* predomina em regiões mais secas. *B. tropicalis* tem emergido como um importante ácaro em regiões tropicais e subtropicais, podendo também ser encontrados em regiões de clima temperado (ARLIAN, 2002; CHUA et al., 2007; THOMAS et al., 2007).

2.6. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos (Ac), também chamados de imunoglobulinas (Ig) são moléculas glicoproteicas sintetizadas e excretadas por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B que circulam através do sangue e da linfa sendo responsáveis por detectar, reconhecer, ligar-se e inativar ou dar início ao processo de eliminação de um antígeno, realizando assim, parte importante da defesa do organismo (imunidade humoral) (SILVERTON, 1977; ZANATTA, 2009).

Cada molécula de anticorpo possui uma estrutura única que lhe permite ligar-se especificamente ao seu antígeno correspondente. Essa estrutura, em forma de “Y”, é formada por duas cadeias polipeptídicas denominadas cadeia leve (L) e cadeia pesada (H). Cada imunoglobulina do tipo G (IgG) é formada por duas cadeias leves e duas pesadas idênticas que se ligam através de pontes dissulfeto numa configuração que confere a essa molécula dois sítios idênticos de ligação ao antígeno o que a torna capaz de ligar-se a duas moléculas de antígeno, aumentando a força total de interação (MURPHY, 2014). Ao nível funcional, possuem duas regiões principais: a variável (região V) e a constante (região C). Tanto as cadeias leves quanto as pesadas são constituídas por um domínio variável aminoterminal, porém são diferentes em relação ao número de domínios constantes, sendo 1 para cadeia leve (CL) e 3 para a pesada (CH1, CH2 e CH3). As regiões variáveis e constantes são identificadas através de 3 fragmentos que compõem as imunoglobulinas: 2 fragmentos Fab, assim denominado por conter o sítio de ligação ao antígeno e 1 fragmento Fc que corresponde à parte do anticorpo que interage com as moléculas e células efetoras (TAMASHIRO et al., 2008; AROSA e CARDOSO, 2012; GOMES, 2013). Uma vez que a região variável é responsável pelo

reconhecimento, ou seja, pela ligação específica ao antígeno, isso confere uma grande variabilidade entre as imunoglobulinas. A região constante, por sua vez, não apresenta tal variabilidade mas possui cinco classes principais que definem os isotipos IgM, IgG, IgA, IgD e IgE, cada uma especializada na ativação de mecanismos efetores distintos (SCHROEDER e CAVACINI, 2010).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B que são produzidos para reagir com antígenos específicos de certos tipos de células (MOTA et al., 2014). Antes da década de 60, utilizavam-se apenas anticorpos policlonais, os quais são dirigidos para diversos antígenos ou diferentes partes de um único antígeno, e como não era possível cultivá-los *in vitro*, eram colhidos a partir de soros de animais imunizados (TROIANO, 2009). Em 1975, Köhler e Milstein desenvolveram uma técnica, a tecnologia de hibridomas, que permitia o crescimento de clones celulares que secretam anticorpos com especificidade definida. Nesta técnica, células linfocitárias originárias do baço de um animal previamente imunizado, as células esplênicas ou linfócitos B, que são secretoras de anticorpos e incapazes de sobreviver em cultura por muito tempo, são fundidas com células com características neoplásicas (tumerais), chamadas mielomas, que possuem capacidade de reprodução indefinida, podendo ser cultivadas *in vitro* por longos períodos e sendo incapazes de secretar anticorpos. Após fundidas, estas células híbridas, ou hibridomas reúnem características genéticas de ambas: são capazes de crescer em cultura por longos períodos de tempo e de secretar anticorpos contra o antígeno específico, utilizado previamente na imunização (KOHLER e MILSTEIN, 1975; SILVERTON, 1977; TAMASHIRO et al., 2008). Os hibridomas precisam ser submetidos a um processo de diluição limitante para que haja a seleção de uma única célula do hibridoma (clone) que melhor responde ao antígeno de interesse. Este clone pode ser propagado *in vitro* e os anticorpos produzidos por ele, os anticorpos monoclonais, podem continuar sendo secretados indefinidamente (TAMASHIRO et al., 2008; OLIVEIRA, 2008).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Revisão bibliográfica narrativa sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento e diagnóstico de doenças respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica.

3.2. Objetivos específicos

- 1- Realizar um levantamento bibliográfico narrativo na base de periódicos nacionais e internacionais sobre o uso dos anticorpos monoclonais no tratamento e diagnóstico de doenças respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica.
- 2- Organizar os artigos a partir da data de publicação; dividindo os artigos que abordam temas sobre o uso dos anticorpos monoclonais para diagnóstico e tratamento.
- 3- Descrever o processo de produção dos anticorpos monoclonais.
- 4- Identificar os principais tipos de anticorpos monoclonais e relacionar com a sua aplicação no diagnóstico ou tratamento de doenças respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica.

4. METODOLOGIA

Utilizando as plataformas online PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo Brasil (<https://www.scielo.br/>) e Periódicos Capes (<https://www-periodicos-capes.gov-br.ezl.periodicos.capes.gov.br/index.php?>) foram inseridas no índice de busca as seguintes palavras-chave: “**monoclonal antibodies**”, “**allergic diseases**”, “**diagnosis**” e “**treatment**”. Para seleção dos artigos foram utilizados como critérios de inclusão: ter informações acerca do uso dos anticorpos monoclonais em tratamento e diagnóstico de doenças alérgicas respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica; identificação do anticorpo monoclonal utilizado; identificação sobre o anticorpo monoclonal ter sido produzido ou comercial; identificação sobre a finalidade e os resultados sobre o uso do anticorpo monoclonal; e como critérios de exclusão: artigo escrito em linguagem não

compatível com o inglês; trabalhos que não tivessem relação com ácaros da poeira doméstica; e indisponibilidade do texto completo nas plataformas de pesquisa. A partir desses critérios foi realizada a seleção dos artigos para serem considerados no processo de revisão bibliográfica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, foram selecionados 25 artigos para o levantamento bibliográfico e a partir deste, foi possível desenvolver o manuscrito abaixo:

Título: Anticorpos monoclonais: Uma revisão sobre sua utilização no tratamento e diagnóstico das doenças alérgicas respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica.

Title: Monoclonal antibodies: A review of their use in the treatment and diagnosis of allergic respiratory diseases caused by house dust mites.

Autores: Deise Malta Carneiro¹; Nárriman Maia Rosemberg¹; Carina da Silva Pinheiro^{1#}

¹Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil.

Correspondent author: carina.pinheiro@ufba.br

Resumo

O aumento na prevalência das doenças alérgicas nas últimas décadas se constitui como um grande problema de saúde pública, pois podem afetar de 30 a 40% da população mundial. Os alérgenos podem ser provenientes de diversas fontes, sendo biomoléculas proteicas capazes de interagir com anticorpos da classe IgE, desencadeando manifestações clínicas da alergia e a poeira domiciliar é apontada como um dos principais agentes sensibilizantes dentre os vários agentes que desencadeiam ou agravam as doenças alérgicas no mundo. Clinicamente conhecidas como alergias respiratórias, a asma e a rinite caracterizam-se por uma reação de hipersensibilidade do tipo I pois resultam da interação de alérgenos ambientais com anticorpos IgE específicos. O diagnóstico preciso

é necessário e portanto, para que se estabeleça o melhor tratamento, avaliam-se parâmetros como a identificação do alérgeno envolvido, a intensidade dos sintomas e o conhecimento da fisiopatologia. O uso de anticorpos monoclonais veio pelo menos em parte, para preencher uma necessidade não atendida pelas opções terapêuticas disponíveis até recentemente e os estudos mostram que a sua utilização no tratamento e diagnóstico de doenças alérgicas tem se mostrado positivo, uma vez que seus mecanismos de ação atuam como agonistas ou antagonistas de receptores, na neutralização de alvos, como toxinas, citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas, além de melhorar significativamente os sintomas e controlar a progressão da doença.

Palavras-chave: anticorpos monoclonais, doenças alérgicas, diagnóstico, tratamento, ácaros da poeira doméstica

Abstract

The increase in the prevalence of allergic diseases in recent decades is a major public health problem, as it can affect 30 to 40% of the world's population. Allergens can come from several sources, being protein biomolecules capable of interacting with IgE class antibodies, triggering clinical manifestations of allergy and home dust is pointed out as one of the main sensitizing agents among the various agents that trigger or aggravate allergic diseases in the world. Clinically known as respiratory allergies, asthma and rhinitis are characterized by a type I hypersensitivity reaction because they result from the interaction of environmental allergens with specific IgE antibodies. Accurate diagnosis is necessary and therefore, in order to establish the best treatment, parameters such as the identification of the allergen involved, the intensity of symptoms and knowledge of pathophysiology were evaluated. The use of monoclonal antibodies came at least in part to fill a need not met by the therapeutic options available until recently and studies show that their use in the treatment and diagnosis of allergic diseases has been shown to be positive, since their mechanisms of action act as agonists or antagonists of receptors, in the neutralization of targets, such as toxins, cytokines and cell markers for further destruction of these, in addition to significantly improving symptoms and controlling disease progression.

Keywords: monoclonal antibodies, allergic diseases, diagnosis, treatment, house dust mites

1. Introdução

As doenças alérgicas têm aumentado em prevalência nas últimas décadas e se constituem como um grande problema de saúde pública, podendo afetar de 30 a 40% da população mundial (SOARES et al., 2007; PRESCOTT et al., 2013). Alguns fatores como o uso de antibióticos, condições do saneamento básico, campanhas de vacinação, poluição ambiental, dentre outros, estão associados a esse aumento (FIGUEIREDO et al., 2013; ALCANTARA-NEVES et al., 2017). Essas doenças interferem na qualidade de vida, além de poder levar os indivíduos à morte (EL-KHOULY, 2007). Estão incluídas no grupo de doenças crônicas não transmissíveis e sua etiologia é multifatorial, estando muitas vezes relacionadas à predisposição genética, mudanças no estilo de vida e fatores ambientais (PLATTS-MILLS, 2005; SOARES et al., 2007). Muitos são os agentes que agravam ou desencadeiam as doenças alérgicas (FONSECA, 2008; MEHTA, 2014) como esporos de fungos, pólenes, detritos de fibras vegetais, baratas e ácaros. Sendo que os ácaros são apontados como um dos principais sensibilizantes em todo o mundo (HOLT et al., 2005) e dentre esses podemos destacar as espécies *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* como os principais organismos alergizantes com importância clínica mundialmente, sendo que mais de 50% dos pacientes alérgicos no mundo sofrem de alergias causadas por esses ácaros (URREGO, 2017). Um trabalho realizado pelo nosso grupo mostrou que *B. tropicalis* é um dos ácaros mais frequentes na poeira doméstica, além de ser um dos maiores agentes alergizantes (65%) em indivíduos com asma ou rinite na cidade de Salvador-Bahia (BAQUEIRO et al., 2006; BAQUEIRO et al., 2007).

As doenças alérgicas se caracterizam por um padrão de inflamação impulsionados, em grande parte, por mecanismos dependentes do anticorpo da classe IgE e têm início na primeira exposição do indivíduo ao alérgeno via mucosa oral ou respiratória. O antígeno é captado e fagocitado por células apresentadoras de antígenos (as células dendríticas), que irão apresentá-lo às células T CD4⁺ Th0 (células naive) específicas para o alérgeno. Essa apresentação direciona à diferenciação dos linfócitos T para um perfil Th2, secretando citocinas tais como a IL-4, IL-5 e IL-13 que entram em

contato com os linfócitos B produtores de anticorpos, induzindo a mudança de classe das imunoglobulinas para IgE. Esses anticorpos então se ligam aos receptores de alta afinidade (FcεRI) e de baixa afinidade (FcεRIII) dos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Numa exposição repetida àquele alérgeno ocorrerá uma reação cruzada (crosslinking) com a IgE ligada à superfície dos mastócitos e de outras células efetoras iniciando a degranulação e síntese de mediadores inflamatórios, como a histamina, leucotrienos, prostaglandinas, proteases e citocinas pró-inflamatórias, que quando liberadas promovem a permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa e produção de muco (GALLI et al., 2008; HOLGATE, 2012).

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que, mesmo com avanços científicos atuais, ainda associa-se a altas taxas de morbidade e mortalidade e gera custos econômicos significativos (CORDEIRO & SILVA, 2008). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Mundial da Alergia (OMA), aproximadamente, 334 milhões de pessoas no mundo têm asma. No Brasil, cerca de 23,2% da população apresenta sintomas da doença e o país foi considerado, pela ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), o 8º com maior prevalência de asma mundial (SOLE et al., 2007; PAWANKAR, 2014; BARRETO et al., 2014).

Tendo em vista o aumento na prevalência das doenças alérgicas respiratórias, influenciadas pela presença de proteínas alergênicas, o uso de anticorpos monoclonais veio pelo menos em parte, para preencher uma necessidade não atendida pelas opções terapêuticas disponíveis até recentemente (CORDEIRO & SILVA, 2008). Os anticorpos (Ac), também chamados de imunoglobulinas (Ig) são moléculas glicoproteicas sintetizadas e excretadas por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B que circulam através do sangue e da linfa sendo responsáveis por detectar, reconhecer, ligar-se e inativar ou dar início ao processo de eliminação de um antígeno, realizando assim, parte importante da defesa do organismo (imunidade humoral) (SILVERTON, 1977; ZANATTA, 2009). Em 1975, Kohler e Milstein avaliaram células híbridas formadas a partir da fusão de linfócitos B ativados (células normais) e células do mieloma (células malignas), transformando a célula do mieloma num linfócito B imortalizado, capaz de secretar anticorpos homogêneos. Pela sua capacidade de reagir somente e especificamente a um epítipo, os anticorpos monoclonais (mAbs) podem ser comparados ao conceito proposto por Paul Ehrlich, chamado de “magic bullets”, no qual se usa

componentes para atingir seletivamente um alvo desejado, sem comprometer as células normais do organismo (AGONDI et al., 2012).

2- Produção de anticorpos monoclonais (mAbs)

Os primeiros anticorpos monoclonais foram derivados de hibridomas de linfócitos B de camundongos. Devido à sua origem murina, eles eram tipicamente imunogênicos para humanos, tendo menor habilidade de induzir respostas efetoras imunes, o que limitava o benefício terapêutico, uma vez que o sistema imunológico passou a produzir anticorpos anti-camundongo humanos. A partir dos anos 80, foram iniciados trabalhos que buscavam tornar os anticorpos monoclonais mais humanos e menos imunogênicos. Com o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, engenharia genética e a sua integração com a tecnologia de hibridomas, foi possível proceder com as primeiras tentativas de diminuir a quantidade de proteína murina, passando a serem constituídos por diferentes porcentagens de proteína humana (ROQUE et al., 2004; WEINER, 2006; WEINER et al., 2010).

Os primeiros estudos foram feitos realizando-se a fusão das cadeias variáveis leve e pesada do anticorpo do camundongo com as cadeias constantes humanas formando moléculas quiméricas. Essas moléculas, denominadas de anticorpos quimerizados, eram ainda imunogênicas, constituídas com aproximadamente 65% de proteína humana e 35% de proteína murina, o que ocasionava uma resposta chamada de HACA (*human anti-chimeric antibody* - anticorpo anti-quimérico humano), ou seja, a porção murina ainda estava presente em concentrações suficientes para gerar reação imunogênica no organismo hospedeiro. A partir disso, foi proposto a humanização dos anticorpos, no qual os protocolos mais modernos preconizam o transplante das CDR's murinas (*Complementary Determining Regions* - regiões determinantes de complementaridade) para as cadeias variáveis da estrutura da molécula de um anticorpo humano. Essa molécula possui aproximadamente 95% de proteína humana e se apresenta de forma suficientemente invisível, passando praticamente despercebida para o sistema imune, gerando baixa ou nenhuma reação (MARANHÃO & BRÍGIDO, 2001). Os mAbs então foram evoluindo com redução significativa na concentração de proteína murina, e por fim, foram produzidos os totalmente humanos (com 100% de proteína humana), que são

menos antigênicos, melhor tolerados, além de possuírem maior tempo de meia-vida (AGONDI et al., 2012) (Figuras 1a e 1b).

Eles têm sido utilizados em diagnóstico e tratamento de algumas doenças alérgicas e seus mecanismos de ação atuam como agonistas ou antagonistas de receptores, na neutralização de alvos, como toxinas, citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas (WEINER, 2006). Nesse sentido, esse trabalho traz um levantamento de informações acerca do uso dos anticorpos monoclonais em diversos tipos de diagnósticos e seus usos nos tratamentos de doenças alérgicas respiratórias.

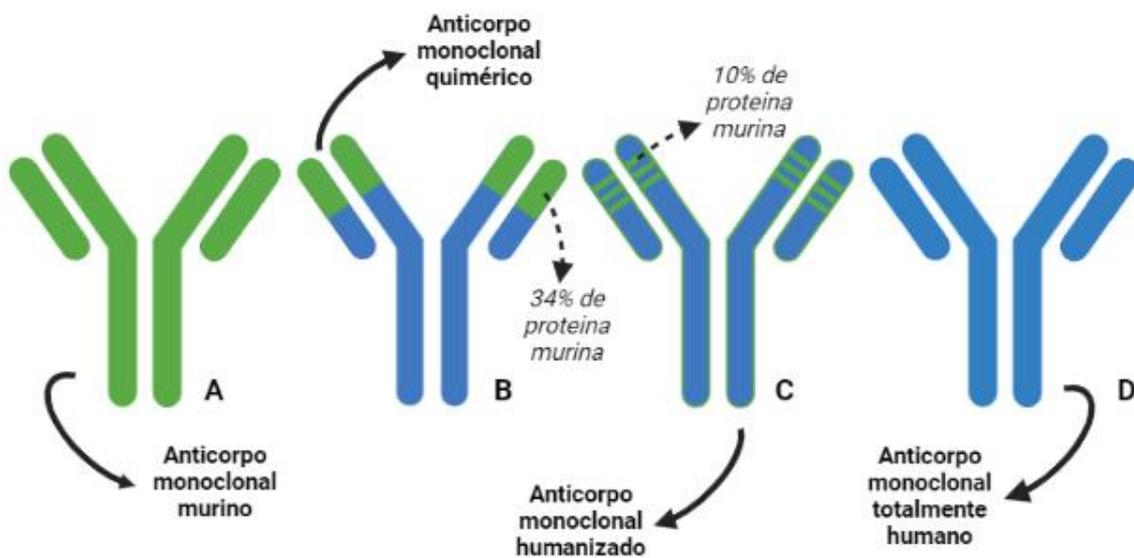


Figura 3. Desenho esquemático dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais.

A: Anticorpo monoclonal murino, contendo a cadeia constante e a variável originadas 100% de camundongos; B: Anticorpo monoclonal quimérico, sendo a cadeia variável constituída de 34% de proteína murina; C: Anticorpo monoclonal humanizado, contendo em sua cadeia variável apenas 10% de proteína murina; D: Anticorpo monoclonal totalmente humano, contendo a constante e a variável originadas 100% de humanos. Fonte: Modificado de Agondi et al., 2012 (Created with BioRender.com)

3- Tratamento das doenças alérgicas

As doenças alérgicas são muito comuns no mundo, podendo afetar de 30 a 40% da população (RING et. al, 2012). Apesar dos diferentes tratamentos, muitos pacientes ainda apresentam sintomas incontroláveis (DARVEAUX & BUSSE, 2015). A asma alérgica tem uma apresentação clínica limitada, mas bastante complexa, caracterizada principalmente por dispneia episódica e sibilos, que é comumente relatada pelos pacientes

como falta de ar e chiado no peito e, para seu tratamento, é de extrema importância o entendimento dos pacientes e familiares de que a crise asmática atua por meio dos gatilhos desencadeados através da inalação de alérgenos, Infecções de Via Aérea Superior (IVAS), mudanças abruptas do clima, exposição à fumaça de tabaco e outros irritantes e estresse (ALWARITH et al., 2020; RODRIGUES et al., 2021).

O tratamento farmacológico da asma é realizado principalmente através da via inalatória visto que permite a ação direta no tecido comprometido cujos medicamentos podem pertencer a dois grupos distintos: os de alívio e os controladores. No primeiro, temos os β_2 agonistas de curta duração e corticosteroides sistêmicos como principais fármacos, enquanto que no segundo são utilizados os β_2 agonistas de longa duração, além dos glicocorticoides inalatórios (LOUREIRO et al., 2018).

Recentemente, avanços no conhecimento e compreensão da fisiopatologia relacionada às doenças alérgicas têm mostrado que, embora os pacientes apresentem as mesmas condições clínicas, os endotipos, fatores biológicos que causam a doença, podem diferir entre os pacientes. Este novo conhecimento revela os potenciais alvos terapêuticos de drogas imunobiológicas para endotipos específicos que geralmente respondem mal aos tratamentos convencionais para doenças como asma e dermatite atópica. Nesse sentido, o uso de anticorpos monoclonais no tratamento dessas doenças tem sido um caminho alternativo e que tem mostrado bons resultados (MANKA & WECHSLER, 2018).

4- Tratamento das doenças alérgicas utilizando bloqueadores de IgE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado da subclasse IgG1 anti-imunoglobulina E (anti-IgE). Sua ação direta é o bloqueio da ligação da IgE com seus receptores de alta afinidade (FceRI) presentes na superfície de mastócitos e basófilos, reduzindo assim a liberação de mediadores como histamina, leucotrienos e prostaglandinas (BUSSE et al., 2001; HUMBERT et. al, 2005), não atuando quando a IgE já se encontra ligada ao mastócito, o que impede a degranulação e evita a ativação do complemento (SARINHO & CRUZ, 2006). Esse mAb foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da asma alérgica grave não responsiva aos tratamentos convencionais (GUIDE, 2019).

A IgE desempenha um papel essencial na mediação de reações alérgicas em humanos e o tratamento com omalizumabe demonstrou reduzir significativamente a concentração sérica de IgE livre no sangue, a expressão de receptores IgE de alta afinidade, os sintomas da asma precoce e suas reações tardias a alérgenos inalados (CORREN, 2004). Esse medicamento foi desenvolvido para o tratamento de doenças alérgicas e é conhecido por ser eficaz no tratamento da asma moderada e grave, bem como da rinite alérgica sazonal ou perene (SARINHO & CRUZ, 2006).

Estudos realizados em pacientes com asma moderada e grave apresentaram redução no uso de corticosteróide e nas exacerbações da asma quando o omalizumabe foi usado por via intravenosa. Quando utilizado de forma subcutânea também demonstrou redução no uso de corticosteróide inalado, dos sintomas e do uso de medicação de resgate, que são definidos como medicamentos de curta duração responsáveis pelo alívio a curto prazo dos sintomas (MILGROM, 1999; SOLER, 2001; BUHL, 2003; GLUCK & GLUCK, 2006; GENNARO et al., 2007). Nos resultados de uma série de estudos relacionados ao controle da asma conduzidos em pacientes com asma grave persistente, os benefícios do tratamento com omalizumabe excederam em muito os benefícios do placebo. A taxa de exacerbação da asma foi reduzida em 38%, a taxa de entrada em pronto-socorros foi reduzida em 47%, melhorando a qualidade de vida relacionada à asma (BOUSQUET et al., 2005; BUSSE et al., 2006; CORDEIRO & SILVA, 2008).

Takaku (2013) mediu as citocinas a partir de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) estimuladas por ácaros da poeira doméstica (*Dermatophagoides farinae*) e encontrou uma redução na produção de Interleucina 5 (IL-5), citocina do perfil Th2, mas não de Interferon γ (IFN- γ), citocina do perfil Th1, em PBMCs de asmáticos graves que foram tratados com omalizumabe. Esses resultados sugerem que o omalizumabe melhora a condição clínica, bem como o estado inflamatório das vias aéreas de indivíduos com asma grave, e ambos os resultados estão provavelmente associados a uma redução sistêmica de citocinas do perfil Th2, o que mostra que o omalizumabe afeta o perfil de produção de citocinas em PBMCs (TAKAKU, 2013).

Outros estudos também demonstraram que a terapia com esse anticorpo é bem tolerada e melhora significativamente os sintomas e o controle de doenças alérgicas, reduzindo as exacerbações de asma e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (CORREN, 2004; D'AMATO et al., 2014). Entretanto, apesar de ter uma significativa redução na expressão de receptores de alta afinidade após 3 meses de tratamento, se

houver interrupção nesse período os níveis de IgE sérico retornam aos valores de pré-tratamento, bem como o número de receptores IgE na superfície dos basófilos (HOLGATE et al., 2005; MOLIMARD et al., 2008). Investigou-se a possibilidade de um tratamento a longo prazo (6 anos) em pacientes depois de 1 ano e 3 anos após a retirada do omalizumabe e o resultado apresentou eficácia na redução de basófilos sensíveis a alérgenos e estabilização dos sintomas da asma (SAINI et al., 1999; NOPP et al., 2007).

Cordeiro e Silva (2008) relatam alguns dos efeitos colaterais decorrentes do uso do omalizumabe, uma vez que, assim como toda forma de imunoterapia, a terapia anti-IgE também pode apresentar riscos. Desses, os mais frequentes são: cefaleia e reações no local da aplicação (dor, eritema, prurido). Alguns dos menos frequentes são: tontura, sonolência, parestesias, hipotensão postural, faringite, broncoespasmo paradoxal, náusea e diarreia (CORDEIRO & SILVA, 2008).

5- Tratamento das doenças alérgicas utilizando anti- citocinas

Os medicamentos biológicos mais usados no tratamento das doenças alérgicas respiratórias têm como principal alvo a citocina IgE, entretanto, os tratamentos mais recentes têm como alvo principal as citocinas e seus receptores associados ao final da via inflamatória, especialmente IL-4, IL-5 e IL-13 (GAUVREAU et al., 2014). As citocinas fazem parte de vários mediadores produzidos por células envolvidas na patogênese dessas doenças e são responsáveis pelas características agudas e crônicas do processo inflamatório, participando de recrutamento e ativação de linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas e células neurais, entre outras, gerando as apresentações clínicas, funcionais e histopatológicas das doenças alérgicas (CHUNG & BARNES, 1999; CAMPOS, 2005). Nesse sentido, os anticorpos monoclonais também são produzidos para atuarem como anti-citocinas e diversos trabalhos relatam esse uso.

A IL-5 é a principal hematopoietina responsável pela diferenciação, maturação, migração, desenvolvimento, sobrevivência, tráfego e função efetora dos eosinófilos circulantes e teciduais, tendo um papel importante na patogênese da asma e outras doenças alérgicas. Pacientes asmáticos apresentam inflamação eosinofílica devido às altas concentrações desta citocina no soro (SANDERSON, 1992; LECKIE et al., 2000;

MOLFINO et al., 2012). Devido a isso, foram desenvolvidos três tipos de mAbs que atuam na neutralização dos efeitos da IL-5, sendo o mepolizumabe e o reslizumabe bloqueadores do IL-5 propriamente dito, e um terceiro tipo, benralizumabe (MEDI-563), cuja função é o bloqueio do receptor IL-5R (MOLFINO et al., 2012).

O anticorpo monoclonal mepolizumabe se mostrou muito eficiente na diminuição da eosinofilia periférica, no escarro, na mucosa brônquica e na medula óssea, reduções que foram significantes, persistentes e dose-dependentes. Observou-se também redução significativa nas taxas de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica refratária a corticosteróide, que parece ser o fenótipo que melhor responde à medicação (HALDAR et al., 2009; BUSSE et al., 2010). Além disso, o reslizumabe também mostrou eficácia num ensaio clínico controlado com placebo na asma não controlada, levando à melhora funcional e redução da eosinofilia no escarro, mas sem melhora significativa nas taxas de exacerbações (CASTRO et al., 2011).

Um estudo de Nagai e colaboradores (1993) testou o efeito do pré-tratamento com anticorpo murino anti-IL-5 em eosinofilia brônquica e reatividade brônquica a acetilcolina em camundongos mostrando que ocorreu inibição eosinofílica induzida pelo desafio de antígeno no Fluido de Lavado Brônquio Alveolar (BALF), porém não afetou a hiperresponsividade das vias aéreas à acetilcolina em camundongos (NAGAI et al., 1993). Estudos similares mostraram que quando administrada uma única infusão intravenosa de anticorpo monoclonal contra IL-5 em pacientes asmáticos, houve uma supressão pronunciada de eosinófilos circulantes em longo prazo e diminuiu muito o grau de eosinofilia no escarro após o estímulo alérgico. No entanto, os autores mostraram que o tratamento não protegeu contra a resposta asmática tardia induzida por alérgeno e não teve efeitos na linha de base ou na hiperresponsividade das vias aéreas após o contato com o alérgeno (LECKIE et al., 2000).

A IL-13 é uma citocina pleiotrópica produzida principalmente por células T. Muitas evidências sugerem que tal citocina desempenha um papel crítico na patogênese da asma, o que a torna um alvo muito atraente para o tratamento da doença. Nesse sentido, um anticorpo monoclonal anti-IL-13 neutralizante pode fornecer benefícios terapêuticos para pacientes asmáticos. De forma a testar esse efeito, Yang e colaboradores (2004) realizaram um estudo em que avaliaram os efeitos de um anticorpo monoclonal anti-IL-13 em modelo de asma crônica em ratos. Para obter uma resposta semelhante à asma, os camundongos foram desafiados com ovalbumina (OVA) intranasal durante algumas

semanas, no qual desenvolveram hiperresponsividade das vias aéreas (AHR), inflamação grave das vias aéreas, hiperprodução de muco e fibrose subepitelial. Os resultados mostraram que o mAb anti-IL-13 suprimiu significativamente todos esses sintomas, indicando que um mAb neutralizante para IL-13 humana poderia potencialmente controlar os sintomas de asma, bem como preservar a estrutura e função normais das vias aéreas (YANG et al., 2004). Um estudo similar de Hacha e colaboradores (2012), demonstrou que a neutralização específica do IL-13 usando um fragmento de mAb de alta afinidade inalado pode ser outro tipo de abordagem eficaz para o tratamento da asma, cujos resultados mostram que a administração anti-IL-13 por inalação impede o desenvolvimento da hiperresponsividade das vias aéreas, inflamação e remodelação brônquica associada à asma experimental e causada pela exposição aguda ou repetida de alérgenos (HACHA et al., 2012).

A IL-4 e a IL-13 são citocinas do perfil Th2 e desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da asma alérgica Th2. Entendendo isso, foi desenvolvido um anticorpo monoclonal humano dirigido contra a subunidade α compartilhada do receptor de IL-4 que bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13, o dupilumabe. Esse mAb se mostrou eficiente no bloqueio dessas citocinas em estudos de fase II de doenças alérgicas, incluindo asma persistente, dermatite atópica, sinusite crônica e polipose nasal, entretanto sua eficácia e segurança ainda estão sendo investigadas em estudos de fase III em pacientes com asma moderada a grave (SANTINI, 2017). Bachert e colaboradores (2016) avaliaram o tratamento de dupilumabe em pacientes com rinosinusite e asma e seus resultados mostraram que, mesmo tendo uma amostra de tamanho reduzido, a resposta ao mAb foi significativa e duradoura, no qual os pacientes apresentaram tamanho do pólipó diminuído, fluxo inspiratório nasal melhorado, sintomas nasais diminuídos, cheiro e função pulmonar melhoradas na asma (BACHERT et al., 2016).

Outra citocina de grande relevância nos tratamentos que fazem uso de anticorpos monoclonais é a IL-19, que induz citocinas T helper 2 (Th2). Sendo assim, pacientes asmáticos apresentam níveis séricos mais elevados da mesma. Um estudo de Weng e colaboradores (2019) avaliou se a inibição de IL-19 e seu receptor (IL-20R1) protegem roedores contra a asma, utilizando ácaros de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) para induzir uma inflamação crônica das vias aéreas em camundongos selvagens e deficientes (knockout) e analisaram também o efeito da deficiência de IL-20R1 na patogênese da asma. Conforme esperado, Der p induziu a produção de IL-19 em células

epiteliais das vias aéreas pulmonares, células alveolares e macrófagos alveolares apenas nos camundongos selvagens, já nos camundongos knockout, a deficiência de IL-20R1 impediu a diferenciação de células Th2 por IL-19. Em camundongos knockout, o grau de inflamação pulmonar, do espessamento da parede brônquica e da fibrose nas vias aéreas foi mais baixo do que nos camundongos selvagens. Além disso, esses últimos apresentaram uma maior quantidade de células imunes em seus BALFs (WENG et al., 2019).

Anti-citocinas	Nomenclaturas do mAb	Resultados do tratamento	Autores
IL-5	Mepolizumabe Reslizumabe Benralizumabe	Redução da eosinofilia periférica, na mucosa brônquica e na medula óssea Redução da exacerbação* Redução da eosinofilia no escarro** Redução de eosinófilos circulantes em longo prazo	LECKIE et al., 2000 HALDAR et al., 2009 BUSSE et al., 2010 CASTRO et al., 2011
IL-13	-	Redução de AHR Redução da inflamação das vias aéreas Redução da hiperprodução de muco e fibrose subepitelial	YANG et al., 2004 HACHA et al., 2012
	Dupilumabe	Redução do tamanho dos pólipos nasais Aumento do fluxo inspiratório nasal Melhora na função pulmonar	BACHERT et al., 2016
IL-4			
IL-19	-	Redução da inflamação pulmonar Redução do espessamento da parede brônquica Melhora da fibrose nas vias aéreas	WENG et al., 2019

Tabela 1. Anticorpos monoclonais: anti-citocinas e seus resultados no tratamento.

*asma eosinofílica refratária; **asma não controlada; AHR: hiperresponsividade

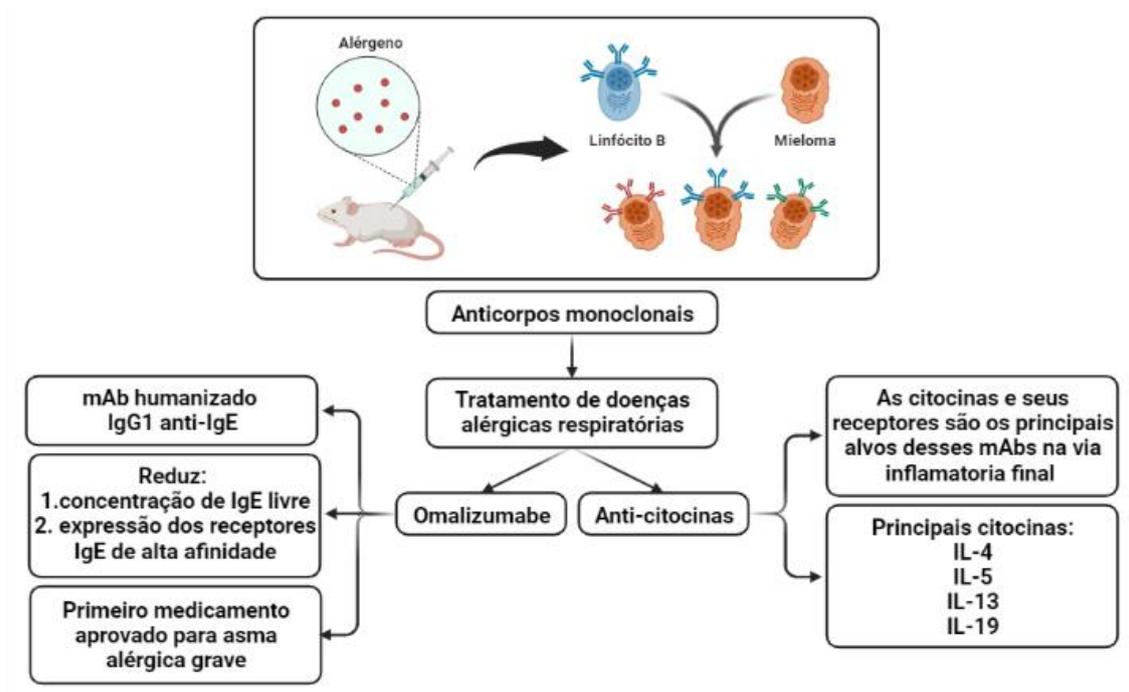


Figura 4. Produção e uso de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças alérgicas respiratórias

A partir da tecnologia de hibridomas foi possível obter anticorpos monoclonais com especificidade definida. Os anticorpos monoclonais são utilizados no tratamento de doenças alérgicas respiratórias e atuam tanto como anti-IgE quanto como anti-citocinas. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado da subclasse IgG1 anti-imunoglobulina E (anti-IgE) e foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da asma alérgica grave não responsiva aos tratamentos convencionais. Sua ação direta é o bloqueio da ligação da IgE com seus receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes na superfície de mastócitos, o que reduz a concentração de IgE livre e a expressão de novos receptores.

Os anticorpos monoclonais também têm como alvo as citocinas e seus receptores associados ao final da via inflamatória, especialmente IL-4, IL-5, IL-13 e IL-19. Fonte: created with BioRender.com

6- Perspectivas para novos usos de anticorpos monoclonais no diagnóstico das doenças alérgicas respiratórias

Além dos vários tratamentos já conhecidos e explorados nesse trabalho, o uso de monoclonais para a asma pode resultar também em uma nova gama de possibilidades. Uma delas é o uso de anticorpos monoclonais para o diagnóstico de doenças alérgicas. Chapman e colaboradores em 1987 realizou um estudo utilizando quatro anticorpos monoclonais para medir e diferenciar alérgenos dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) e *Dermatophagoides farinae* (Der f 1), mostrando serem altamente específicos e muito sensíveis, podendo medir os níveis de alérgenos nos extratos dos ácaros purificados ou nos extratos proteicos de poeira sem a necessidade da purificação dos alergenos (CHAPMAN et al., 1987).

Na década de 90, Shen caracterizou o alérgeno Der p 7, em extratos de ácaros, por meio de anticorpos monoclonais que mostraram reatividade a componentes com

diferentes pesos moleculares (SHEN, 1995). Posteriormente, num estudo similar, produziu um anticorpo monoclonal para caracterização do alérgeno Der f 7 e o comparou com o Der p 7, notando também diferenças de reatividade em alguns pesos moleculares, o que possibilitou a diferenciação desses dois alérgenos (SHEN et al., 1997).

Os anticorpos monoclonais podem se mostrar altamente específicos, como foi visto por Yong num estudo em que desenvolveu quatro anticorpos monoclonais a fim de identificar uma possível reação cruzada em epítomos de alérgenos do grupo 2 do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, porém tais anticorpos produzidos eram altamente espécie-específicos, não apresentando reação cruzada com extratos de outros ácaros (YONG et al., 1999).

7- Conclusão

Os trabalhos citados mostram que anticorpos monoclonais se mostram promissores no tratamento de doenças alérgicas respiratórias, em especial na asma. Os estudos mostraram que tanto os tratamentos com bloqueadores de IgE quanto os com anti-citocinas foram bem tolerados, melhoraram significativamente os sintomas e controlaram a progressão da doença. O uso de anticorpos monoclonais também vem sendo explorado no campo do diagnóstico mostrando resultados positivos para a implementação dessa nova tecnologia permitindo a identificação de biomarcadores específicos para alergia. O desenvolvimento desse novo tipo de ferramenta permitirá um diagnóstico mais preciso e individualizado, possibilitando o monitoramento da resposta do paciente ao tratamento.

- Referências

AGONDI, Rosana C. et al. Anticorpos monoclonais no tratamento da asma. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, p. 177-182, 2012.

ALCANTARA-NEVES, Neuza M. et al. Dissociation between skin test reactivity and anti-aeroallergen IgE: Determinants among urban Brazilian children. **PLoS one**, v. 12, n. 3, p. e0174089, 2017.

ALWARITH, Jihad et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment. **Nutrition Reviews**, v. 78, n. 11, p. 928-938, 2020.

BACHERT, Claus et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 315, n. 5, p. 469-479, 2016.

BAQUEIRO, T. et al. **Asthma and rhinitis symptoms in individuals from different socioeconomic levels in a Brazilian city**. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies, v. 28, n. 3, p. 362-7, 2007.

BAQUEIRO, T. et al. **Dust mite species and allergen concentrations in beds of individuals belonging to different urban socioeconomic groups in Brazil**. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, v. 43, n. 2, p. 101-105, 2006.

BARRETO, Maurício L. et al. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: national adolescent school-based health survey (PeNSE 2012). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 106-115, 2014.

BOUSQUET, J. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. **Allergy**, v. 60, n. 3, p. 302-308, 2005.

BUHL, R. Omalizumab (Xolair®) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. **Respiratory medicine**, v. 97, n. 2, p. 123-129, 2003.

BUSSE, W. et al. Clinically relevant improvements in asthma-related quality of life in patients receiving omalizumab as add-on therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 2, p. S8, 2006.

BUSSE, William et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 108, n. 2, p. 184-190, 2001.

BUSSE, William W. et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 803-813, 2010.

CAMPOS, Hisbello S. Asma: um grande chat celular (cujo conteúdo ainda não conseguimos entender totalmente). **PULMÃO RJ**, v. 14, n. 2, p. 145-157, 2005.

CASTRO, Mario et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 10, p. 1125-1132, 2011.

CHAPMAN, Marin D. et al. Monoclonal immunoassay for major dust mite (Dermatophagoides) allergens, Der p I and Der f I, and quantitative analysis of the allergen content of mite and house dust extracts. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 80, n. 2, p. 184-194, 1987.

CHUNG, K. F.; BARNES, P. J. Cytokines in asthma. **Thorax**, v. 54, n. 9, p. 825-857, 1999.

CONCEIÇÃO, Ana Beatriz Alves da. **Anticorpos monoclonais**. 2021.

CORDEIRO, Nelson Guilherme; SILVA, Eduardo Costa. Terapia anti-igE em alergia respiratória. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 2, 2008.

CORREN, Jonathan et al. Effects of omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, on nasal reactivity to allergen and local IgE synthesis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 93, n. 3, p. 243-248, 2004.

D'AMATO, Gennaro et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2014.

DARVEAUX, Jared; BUSSE, William W. Biologics in asthma—the next step toward personalized treatment. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 3, n. 2, p. 152-160, 2015.

EL-KHOULY, Fátima et al. IgG and IgE avidity characteristics of peanut allergic individuals. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 18, n. 7, p. 607-613, 2007.

FIGUEIREDO, Camila A. et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: new evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 131, n. 4, p. 1064-1068. e1, 2013.

FONSECA, Luís F.. Prevalência de asma brônquica, rinite alérgica e eczema em crianças escolarizadas no concelho de Setúbal. **Rev Port Imunoalergologia**, v.16, p. 553-571, 2008.

GALLI, Stephen J. et al. The development of allergic inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 445-454, 2008.

GALVÃO, Clóvis Eduardo Santos; CASTRO, Fábio F. Morato. As alergias respiratórias. *Revista de Medicina*, v. 84, n. 1, p. 18-24, 2005. GAUVREAU, Gail M. et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. **N Engl J Med**, v. 370, p. 2102-2110, 2014.

GENNARO, D.'Amato et al. A recombinant humanized anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the therapy of moderate-to-severe allergic asthma. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 1, n. 3, p. 225-231, 2007.

GLUCK, Joan C.; GLUCK, Paul A. The effect of pregnancy on the course of asthma. **Immunology and Allergy Clinics**, v. 26, n. 1, p. 63-80, 2006.

GOMES, Carlos Henrique Rodrigues. **Construção de uma biblioteca de anticorpos ScFv dirigidos contra o fator de crescimento vascular (VEGF)**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GUIDE, GINA Pocket. Pocket guide for asthma management and prevention for adults and Children older than 5 years. **A pocket guide for Health Professionals**, 2019.

HACHA, Jonathan et al. Nebulized Anti-IL-13 Monoclonal Antibody Fab' Fragment Reduces Allergen-Induced Asthma. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 47, n. 5, p. 709-717, 2012.

HALDAR, Pranabashis et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 10, p. 973-984, 2009.

HOLGATE, Stephen et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 3, p. 459-465, 2005.

HOLGATE, Stephen T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nat. Med.**, v.18, p.673-683, 2012.

HOLT, P. G. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. **Nat Immunol.** v. 6, n.10, p. 957-60, 2005.

HUMBERT, M. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. **Allergy**, v. 60, n. 3, p. 309-316, 2005.

LECKIE, Margaret J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. **The Lancet**, v. 356, n. 9248, p. 2144-2148, 2000.

LEE, Tak; NAIR, Parameswaran; CORRIGAN, Christopher John. Review of monoclonal antibody therapies in asthma and allergic diseases-a new paradigm for precision medicine. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, v. 38, n. 2, p. 78-90, 2020.

LYLY, Annina et al. Monoclonal antibodies and airway diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9477, 2020.

MANKA, Laurie A.; WECHSLER, Michael E. New biologics for allergic diseases. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 14, n. 4, p. 285-296, 2018.

MARANHÃO, Andréa Queiroz; BRÍGIDO, Marcelo Macedo de. Anticorpos humanizados. **Biociência & Desenvolvimento**, v. 23, p. 38-43, 2001.

MEHTA, Parthiv. Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. **Supplement to Journal of the association of physicians of india**, v. 62, 2014.

MILGROM, Henry et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 26, p. 1966-1973, 1999.

MOLFINO, N. A. et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 42, n. 5, p. 712-737, 2012.

MOLIMARD, Mathieu et al. Effectiveness of omalizumab (Xolair®) in the first patients treated in real-life practice in France. **Respiratory medicine**, v. 102, n. 1, p. 71-76, 2008.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway-8**. Artmed Editora, 2014.

NOPP, Anna et al. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. **Allergy**, v. 62, n. 10, p. 1175-1181, 2007.

PAWANKAR, Ruby. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. **World Allergy Organ J**, v. 7, n. 1, p. 12, 2014.

PLATTS-MILLS, Thomas A. E. et al. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. **J. Allergy Clin Immunol**, v. 106, p.787-803, 2005.

PRESCOTT, Susan L. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 6, n. 1, p. 1, 2013.

RING et al. Davos declaration: allergy as a global problem. **Allergy**. v. 67, p. 141–143, 2012.

RODRIGUES, Amanda Santos et al. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 1, n. 2, p. e9129-e9129, 2021.

ROQUE, A. Cecília A.; LOWE, Christopher R.; TAIPA, M. Ângela. Antibodies and genetically engineered related molecules: production and purification. **Biotechnology progress**, v. 20, n. 3, p. 639-654, 2004.

SAINI, Sarbjit S. et al. Down-regulation of human basophil IgE and FcεRIα surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. **The Journal of Immunology**, v. 162, n. 9, p. 5624-5630, 1999.

SANDERSON, Colin J. **Interleukin-5, eosinophils, and disease**. 1992.

SANTINI, Giuseppe et al. Dupilumab for the treatment of asthma. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 26, n. 3, p. 357-366, 2017.

SARINHO, Emanuel; CRUZ, Álvaro Antonio. Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas a doença alérgica. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. S127-S132, 2006.

SCHROEDER JR, Harry W.; CAVACINI, Lisa. Structure and function of immunoglobulins. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 125, n. 2, p. S41-S52, 2010.

SHEN, H. D. et al. Characterization of the allergen Der f 7 from house dust mite extracts by species-specific and crossreactive monoclonal antibodies. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 27, n. 7, p. 824-832, 1997.

SHEN, H. D. et al. Characterization of the house dust mite allergen Der p 7 by monoclonal antibodies. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 25, n. 5, p. 416-422, 1995.

SILVERTON, E. W. et al. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 11, p. 5140-5144, 1977.

SOARES, Fernanda A. et al. Indoor allergen sensitization profile in allergic patients of the allergy clinic in the University Hospital in Uberlândia, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, p. 25-28, 2007.

SOLÉ, Dirceu et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13–14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. **Journal of tropical pediatrics**, v. 53, n. 1, p. 13-21, 2007.

SOLER, M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 2, p. 254-261, 2001.

TAKAKU, Yotaro et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. **International archives of allergy and immunology**, v. 161, n. Suppl. 2, p. 107-117, 2013.

URREGO, J. R. **Obtenção, caracterização físico-química, imunológica e hipoalergização do alérgeno recombinante Blo t 2 visando o desenvolvimento de imunoterapia para alergia ao ácaro *Blomia tropicalis***. Trabalho de Tese para o Programa de Pós Graduação em Biotecnologia - RENORBIO da Universidade Federal da Bahia, 2017.

WEINER, Louis et al. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 5, p. 317-327, 2010.

WEINER, Louis. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. **Journal of immunotherapy**, v. 29, n. 1, p. 1-9, 2006.

WENG, Yun-Han et al. Blocking IL-19 signaling ameliorates allergen-induced airway inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 968, 2019.

YANG, Gaoyun et al. Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. **Cytokine**, v. 28, n. 6, p. 224-232, 2004.

YONG, Tai-Soon et al. Monoclonal antibodies to recombinant Der p 2, a major house dust mite allergen: specificity, epitope analysis and development of two-site capture ELISA. **The Korean journal of parasitology**, v. 37, n. 3, p. 163, 1999.

ZANATTA, Aline S. et al. **Obtenção de anticorpo monoclonal anti-dengue tipo 2 em diferentes meios e sistemas de cultivo**. 2009. Tese de Doutorado. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.

6. CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica feita através do levantamento desses artigos foi essencial para mostrar a relevância do uso de anticorpos monoclonais no tratamento e diagnóstico de doenças alérgicas respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica, além de relatar aspectos importantes sobre a produção dos diferentes tipos de anticorpos monoclonais que inicialmente possuíam origem exclusivamente murina e foram tornando-se cada vez mais humanizados a fim de poderem ser utilizados sem que gerassem uma resposta imunogênica em humanos.

Essa revisão também possibilitou a produção de um manuscrito que aborda sobre o tratamento de doenças alérgicas utilizando anticorpos monoclonais anti-IgE e anti-citocinas, bem como as suas perspectivas de uso no diagnóstico de doenças alérgicas respiratórias causadas por ácaros da poeira doméstica.

7. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, K. C. et al. Responses of IgE, IgG1 and IgG4 to concavalin A-binding *Blomia tropicalis* antigens in allergic patients. **Bras J Med Biol Res.** v.39, p.1445-54, 2006.

ALVAREZ, J. R. U. **Obtenção, caracterização físico-química, imunológica e hipoalergização do alérgeno recombinante Blo t 2 visando o desenvolvimento de imunoterapia para alergia ao ácaro *Blomia tropicalis*.** 2017. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Renorbio/ Universidade Federal da Bahia.

ARLIAN, L. G. Arthropod allergens and human health. **Annual review of entomology,** v. 47, n. 1, p. 395-433, 2002.

ARLIAN, Larry G.; MORGAN, Marjorie S.; NEAL, Jacqueline S. Dust mite allergens: ecology and distribution. **Current allergy and asthma reports,** v. 2, n. 5, p. 401-411, 2002.

ARLIAN, Larry G.; PLATTS-MILLS, Thomas AE. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology,** v. 107, n. 3, p. S406-S413, 2001.

AROSA, Fernando A.; CARDOSO, Elsa M.; PACHECO, Francisco C. **Fundamentos de imunologia.** 2012.

ARRUDA, et al. Sensitization to *Blomia tropicalis* in patients with asthma and identification of allergen Blo t 5. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 155, p. 343–350, 1997.

ARRUDA, L. K. et al. Identification of *Blomia tropicalis* allergen Blo t 5 by cDNA cloning. **Int Arch Allergy Immunol.** v.107, p.456-457, 1995.

Arruda, L.K., Rizzo, M.C., Chapman, M.D., Fernandez-Caldas, E., Baggio, D., Platts-Mills, T.A., Naspitz, C.K., 1991. **Clin Exp Allergy,** 21, 433-39.

BANNON, G. A. What makes a food protein an allergen? **Current allergy and asthma reports,** v. 4, n. 1, p. 43–46, 2004.

BAQUEIRO, T. et al. Dust mite species and allergen concentrations in beds of individuals belonging to different urban socioeconomic groups in Brazil. **The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma,** v. 43, n. 2, p. 101–105, 2006.

BINOTTI, R. S. et al. Survey of acarine fauna in dust samplings of curtains in the city of Campinas, Brazil. **Brazilian Journal of Biology,** v. 65, n. 1, p. 25-28, 2005.

BOQUETE, M. et al., House dust mite species and allergen levels in Galicia, Spain: a cross-sectional, multicenter, comparative study. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.** v. 16, p. 169-76, 2006.

BROZEK et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: revision.

CARABALLO, L. et al. Cloning and IgE binding of a recombinant allergen from the mite *Blomia tropicalis*, homologous with fatty acid-binding proteins. **Int. Arch. Allergy Immunol.** v.112, n.4, p.341-347, 1997.

CARABALLO, Luis et al. Cloning and expression of complementary DNA coding for an allergen with common antibody-binding specificities with three allergens of the house dust mite *Blomia tropicalis*. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 98, n. 3, p. 573-579, 1996.

CARVALHO, K. dos A. et al. *Blomia tropicalis* Blo t 5 and Blo t 21 recombinant allergens might confer higher specificity to serodiagnostic assays than whole mite extract. **BMC immunology**, v. 14, n. 1, p. 1,2013.

CHAN, S. L. et al. Nuclear magnetic resonance structure and IgE epitopes of Blo t 5, a major dust mite allergen. **J Immunol.** V. 181, p. 2586-2596, 2008.

CHUA, K. Y. et al. The *Blomia tropicalis* allergens. **Protein Pept Lett.** v. 14, p. 325-333, 2007.

D'AMATO, G. et al. Climate change, air pollution and extreme events leading to increasing prevalence of allergic respiratory diseases. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 8, p. 1-12, 2013.

DA SILVA, Eduardo Santos et al. Allergens of *Blomia tropicalis*: an overview of recombinant molecules. **International archives of allergy and immunology**, v. 172, n. 4, p. 203-214, 2017.

DELVES, Peter J.; ROITT, Ivan M. The immune system. *New England journal of medicine*, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000.

DURHAM, Stephen R.; LEUNG, Donald YM. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 1, p. 3, 2011.

Fernandez-Caldas, E., Puerta, L., Mercado, D., Lockey, R.F., Caraballo, L.R., 1993. **Clin Exp Allergy**, 23, 292-97.

FLORES, Idhaliz et al. Cloning and molecular characterization of a cDNA from *Blomia tropicalis* homologous to dust mite group 3 allergens (trypsin-like proteases). **International archives of allergy and immunology**, v. 130, n. 1, p. 12-16, 2003.

FONSECA, L. F. Prevalência de asma brônquica, rinite alérgica e eczema em crianças escolarizadas no concelho de Setúbal. **Rev Port Imunoalergologia.** v.16, p. 553-571, 2008.

GALLI, S. J.; TSAI, M.; PILIPONSKY, A. M. The development of allergic inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 445-54, Jul 24 2008.

GAO, Yun Feng et al. Identification and characterization of a novel allergen from *Blomia tropicalis*: Blo t 21. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 120, n. 1, p. 105-112, 2007.

GOULD, H. J. et al. IgE in allergy and asthma today. **Nat Rev Immunol**. v.8, p. 205-217, 2008.

HART, B. J. Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. **Allergy**, v. 53, p. 13-17, 1998.

HEWITT, C. R. A. et al. A major house dust mite allergen disrupts the immunoglobulin E network by selectively cleaving CD23: Innate protection by antiproteases. **Journal of Experimental Medicine**, v. 182, p. 1537-1544, 1995.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nat. Med.** v. 18, HOLT, P. G. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. **Nat Immunol**. v. 6, n.10, p. 957-60, 2005.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nat. Med.** v.18, p.673–683, 2012.

JOHANNESSEN, B.R.; et al. Structure of the house dust mite allergen Der f 2: Implications for function and molecular basis of IgE cross-reactivity. **FEBS Letters**, v. 579, p. 1208-1212, 2005.

JOHANSSON, S. G. O. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004.

JULIÁ-SERDÁ, Gabriel et al. Prevalence of sensitization to *Blomia tropicalis* among young adults in a temperate climate. **Journal of Asthma**, v. 49, n. 4, p. 349-354, 2012.

KAY, A. B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 1, p. 30–7, 2001.

Kelly, L.A., Erwin, E.A., Platts-Mills, T.A.E., 2012. *Curr Opin Pulm Med*,18, 29-34.
KIDON, Mona I. et al. Mite component–specific IgE repertoire and phenotypes of allergic disease in childhood: The tropical perspective. **Pediatric allergy and immunology**, v. 22, n. 2, p. 202-210, 2011.

KING, T. P. et al. Allergen nomenclature. **Allergy**. v. 50, n. 9, p. 765-774, 1995.

KÖHLER, Georges; MILSTEIN, Cesar. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. **nature**, v. 256, n. 5517, p. 495-497, 1975.

LIDHOLM. J. et al. Componentresolved diagnostics in food allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.6, p.234–240, 2006.

Llerena, L. P., Fernández-Caldas, E., Caraballo Gracia, L.R., Lockey, R.F., 1991. **J Allergy Clin Immunol**, 88, 943-50.

LORENZ, A. R.; LÜTTKOPF, D.; MAY, S.; SCHEURER, S.; VIETHS, S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 148, n. 1, p. 1-17, 2009.

LUNDBACK, B. et al. Is asthma prevalence still increasing? **Expert Rev Respir Med**, v. 10, n. 1, p. 39-51, 2016.

MASOLI et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. **Allergy**, v. 59, p. 469-478, 2004.

MAZZAROTTO, G. A. C. A. **Geração e caracterização de anticorpos monoclonais para dengue e hantavírus – desenvolvimento de insumos com potencial biotecnológico aplicado a saúde**. 2009. Dissertação (Mestrado em Processos Biotecnológicos) – Instituto Carlos Chagas/Fiocruz, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

MEHTA, P. Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. **supplement to Journal of the association of physicians of india**. v. 62, 2014.

MILLS, K. L. et al. Molecular characterization of the group 4 house dust mite allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* and its amylase homologue from *Euroglyphus maynei*. **International archives of allergy and immunology**, v. 120, n. 2, p. 100-107, 1999.

MIRANDA, D. et al. 2011. Serum and Salivary IgE, IgA, and IgG₄ Antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* and Its Major Allergens, Der p1 and Der p2, in Allergic and Nonallergic Children. **Clin Dev Immunol**. p.11, 2011.

Mora C, Flores I, Montealegre F, Diaz A: Cloning and expression of Blo t 1, a novel allergen from the dust mite *Blomia tropicalis*, homologous to cysteine proteases. **Clin Exp Allergy** 2003; 33: 28–34.

MUNIR, A. K. M. et al. Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. **Allergy**, v. 50, n. 1, p. 55-64, 1995.

NAIK, M. T. et al. Roles of Structure and Structural Dynamics in the Antibody Recognition of the Allergen Proteins: An NMR Study on *Blomia tropicalis* Major Allergen. **Structure**, v. 16, n. 1, p. 125–136, 2008.

NOON, Leonard. Prophylactic inoculation against hay fever. **Lancet**, p. 1572-1573, 1911.

Oliveira CZ. **Produção de anticorpos monoclonais para composição de reagents em kits de diagnóstico**. Monografia, Curitiba, UFPR; 2008.

O'NEIL, S. E. et al. The chitinase allergens Der p 15 and Der p 18 from *Dermatophagoides pteronyssinus*. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 36, n. 6, p. 831-839, 2006.

Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. **The World Allergy Organization journal**. 2014; 7(1):12.

PAWANKAR, Ruby. Allergic diseases: a global public health issue. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 30, n. 4 Supplement, p. S3, 2012.

PIKE, A. J. et al. Development of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari:Pyroglyphidae) at constant and 77 simultaneously fluctuating temperature and humidity conditions. **Journal of Medical Entomology**. v. 42, p. 266-269, 2005.

Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. **The Journal of allergy and clinical immunology**. 2015;136(1):3-13.

PLATTS-MILLS, T. A. E. et al. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 100, n. 6, p. S2-S24, 1997.

PLATTS-MILLS, T. A. E. et al. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. **J. Allergy Clin Immunol**. v. 106, p.787-803, 2005.

PLATTS-MILLS, T. A. E.; WOODFOLK, J. A. Allergens and their role in the allergic immune response. **Immunological reviews**, v. 242, n. 1, p. 51-68, 2011.

PLATTS-MILLS, T.A.E; De WECK, A.L. Dust mite allergens and asthma—a worldwide problem. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 83, n. 2, p. 416-427, 1989.

PLATTS-MILLS, T.A.E; De WECK, A.L. REPORT, International Workshop. Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 66, n. 6, p. 769, 1988.

PLATTS-SMITH, A. S. The molecular basis of antigenic cross-reactivity between the group 2 mite allergens. **Journal of Allergy Clinical Immunology**. v. 107, p. 977- 984, 2010.

PRESCOTT, S.; ALLEN, K. J. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. **Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**. v. 22, n. 2, p. 155–60, 2011.

PRESCOTT, Susan L. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. **World Allergy Organization Journal**, v. 6, n. 1, p. 1, 2013.

RADAUER, C. et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 4, p. 847–852, 2008.

RADAUER, C. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 69, n. 4, p. 413–419, 2014.

RAMOS, J. D. A. et al. Peptide mapping of immunoglobulin E and immunoglobulin G immunodominant epitopes of an allergenic *Blomia tropicalis* paramyosin, Blo t 11. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 33, n. 4, p. 511-517, 2003.

RAMOS, John Donnie A. et al. cDNA cloning and expression of Blo t 11, the Blomia tropicalis allergen homologous to paramyosin. **International archives of allergy and immunology**, v. 126, n. 4, p. 286-293, 2001.

REGINALD, Kavita; PANG, Sze Lei; CHEW, Fook Tim. Blo t 2: Group 2 allergen from the dust mite Blomia tropicalis. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.

RING et al. Davos declaration: allergy as a global problem. **Allergy**. v. 67, p. 141–143, 2012.

ROLAND, J.M.et al. Allergen-related approaches to immunotherapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 121, p. 273-284, 2009.

ROSARIO-FILHO, N. A. et al. Pediatric allergy and immunology in Brazil. Pediatric allergy and immunology : official publication of the **European Society of Pediatric Allergy and Immunology**. v. 24, n. 4, p. 402–409, 2013.

SADE, K.; ROITMAN, D.; KIVITY, S. Sensitization to Dermatophagoides, Blomia tropicalis, and other mites in atopic patients. **Journal of Asthma**, v. 47, p. 849–852, 2010.

SAMITAS, Konstantinos; ZERVAS, Eleftherios; GAGA, Mina. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 23, n. 1, p. 48-55, 2017.

SANCHEZ-BORGES, M. et al. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 1, p. 31-35, 2012.

SANCHEZ-BORGES, M. et al. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 99, n. 6, p. 738-743, 1997.

SHAMJI, M., et al. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy. **Immunol Allergy Clin North Am**. v. 31, p. 311–323, 2011.

SHERLYNN CHAN, J. H. et al. Molecular engineering of a therapeutic antibody for Blo t 5 induced allergic asthma. **Immunology**. 2016.

SILVERSTEIN, A M. Clemens Freiherr von Pirquet: explaining immune complex disease in 1906. **Nature immunology**, v. 1, n. 6, p. 453–455, 2000.

SILVERTON, E. W.; NAVIA, Manuel A.; DAVIES, David R. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 11, p. 5140-5144, 1977.

SMITH et al. Is structured allergy history sufficient when assessing patients with asthma and rhinitis in general practice. **J Allergy Clin Immunol**. v. 123, p. 646-650, 2009.

SMITH, A. M. et al. Prevalence of IgG Anti-Der p 2 Antibodies in Children from High and Low Antigen Exposure Groups: Relationship of IgG and Subclass Antibody Responses to Exposure and Allergic Symptoms. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 86, n. 1, p. 102–109, 1998.

SOARES et al. Indoor allergen sensitization profile in allergic patients of the allergy clinic in the University Hospital in Uberlandia, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 53, p. 25-28, 2007.

TAMASHIRO, Dana Ann A.; ALARCÓN, Vernadeth B.; MARIKAWA, Yusuke. Ectopic expression of mouse Sry interferes with Wnt/ β -catenin signaling in mouse embryonal carcinoma cell lines. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1780, n. 12, p. 1395-1402, 2008.

TAN, Kang Wei et al. NMR structure and IgE epitopes of Blo t 21, a major dust mite allergen from *Blomia tropicalis*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 41, p. 34776-34785, 2012.

THOMAS, W. R. et al. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. **Int Arch Allergy Immunol**. v.129, p.1–18, 2002.

THOMAS, W. R.; HALES, B. J.; SMITH, W. A. House dust mite allergens in asthma and allergy. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16, p. 321-328, 2010.

THOMAS, Wayne R. et al. Pyroglyphid house dust mite allergens. **Protein and peptide letters**, v. 14, n. 10, p. 943-953, 2007.

TRAIDL-HOFFMANN, C.; JAKOB, T.; BEHRENDT, H. Determinants of allergenicity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 3, p. 558-566, 2009.

TROIANO, Ludmilla Della Coletta. Produção e caracterização de anticorpos monoclonais anti-gp51 do vírus Leucose Bovina (VLB). 2009. Dissertação (Mestrado em Processos Biotecnológicos) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

TSAI, J. J. et al. Sensitization to *Blomia tropicalis* among asthmatic patients in Taiwan. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 115, n. 2, p. 144–149, 1998.

URREGO, J. R. et al. Physico-chemical and immunological characterization of the recombinant *Blomia tropicalis* allergen Blo t 2: EAACI, OAS 31, abstract 182. 2016.

VOORHORST, R. et al. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. **Journal of Allergy**, v. 39, n. 6, p. 325-339, 1967.

WHEATLEY; TOGIAS. Allergic rhinitis. **N Engl J Med**. v. 372, p.456-63, 2015.

YANG, L. et al. Generation of monoclonal antibodies against Blo t 3 using DNA immunization with in vivo electroporation. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 33, n. 5, p. 663-668, 2003.

YEPES-NÚÑEZ, J. J. et al. Health-related quality of life in children and adults with respiratory allergy in Colombia: Prospective study. **Allergol Immunopathol**, v. 40, p. 379-384, 2014.

YI, F. C. et al. Identification of shared and unique immunoglobulin E epitopes of the highly conserved tropomyosins in *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 32, n. 8, p. 1203-1210, 2002.

YI, F. C. et al. Immunoglobulin e reactivity of native Blo t 5, a major allergen of *Blomia tropicalis*. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 34, p.1762–1767, 2004.

YI, F. C.; SHEK, L. P-C.; CHEONG, N.; KAW, Y. C.; LE, B. W. Molecular Cloning of *Blomia tropicalis* Allergens – A Major Source of Dust Mite Allergens in the Tropics and Subtropics. **Inflammation & Allergy - Drug Targets**, n.5, p. 261-266, 2006.

YONG, S. T.; JEONG, K. Y. Household Arthropod Allergens in Korea. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 47, p.143-153, 2009.

ZANATTA, Aline Stelling et al. **Obtenção de anticorpo monoclonal anti-dengue tipo 2 em diferentes meios e sistemas de cultivo**. 2009. Tese de Doutorado. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos.