

**CROMATINA E IMUNIDADE: O PAPEL DOS PATÓGENOS INTRACELULARES
NA MODULAÇÃO DAS CÉLULAS IMUNES**

**CHROMATIN AND IMMUNITY: THE ROLE OF INTRACELLULAR
PATHOGENS IN MODULATING IMMUNE CELLS**

**CROMATINA E INMUNIDAD: EL PAPEL DE LOS PATÓGENOS
INTRACELULARES EN LA MODULACIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.020-029>

Marcela Aldrovani Rodrigues

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5734-3042>

E-mail: marcela.rodrigues@unifran.edu.br

Caio Rafael Siqueira Vasconcelos

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-9189-9677>

E-mail: siqueiravasconcelos@hotmail.com

Maysa Barbosa de Almeida

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8729-1311>

E-mail: maysaalmeida31@gmail.com

Jhuan Luiz Silva

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0144-0775>

E-mail: jhuanls90@gmail.com

Caroline Pedroso de Oliveira

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-9161-6638>

E-mail: carolineoliveira614@gmail.com

Fernanda Gosuen Gonçalves Dias

Universidade de Franca

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6072-4789>

E-mail: fernanda.dias@unifran.edu.br

RESUMO

Este capítulo aborda os mecanismos moleculares da remodelação da cromatina e as modificações epigenéticas induzidas por patógenos intracelulares obrigatórios, com foco em seus efeitos sobre a morfologia, funcionalidade e resposta imune adaptativa dos linfócitos. Explora como esses patógenos modulam a ativação, sobrevivência e função das células imunes, subvertendo processos fisiológicos para garantir sua persistência no hospedeiro. São discutidos os aspectos estruturais da cromatina, as principais modificações epigenéticas que regulam a expressão gênica e a dinâmica temporal dessas alterações durante a infecção. O capítulo destaca tecnologias emergentes, como ATAC-seq, ChIP-seq



e sequenciamento de célula única, que possibilitam análise detalhada desses processos. Além disso, enfatiza a inter-relação entre metabolismo celular e epigenética na modulação da resposta imune, bem como o impacto da variabilidade genética do hospedeiro na heterogeneidade das respostas clínicas. Por fim, exemplifica com patógenos veterinários como *Rickettsia*, *Anaplasma* e *Ehrlichia*, ilustrando estratégias epigenéticas sofisticadas de subversão imunológica. O conhecimento integrado desses mecanismos fornece base para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas e inovadoras no enfrentamento das infecções por patógenos intracelulares obrigatórios.

Palavras-chave: Modificações epigenéticas. Patógenos intracelulares obrigatórios. Remodelação da cromatina. Resposta imune adaptativa.

ABSTRACT:

This chapter addresses the molecular mechanisms of chromatin remodeling and epigenetic modifications induced by obligate intracellular pathogens, focusing on their effects on the morphology, functionality, and adaptive immune response of lymphocytes. It explores how these pathogens modulate the activation, survival, and function of immune cells, subverting physiological processes to ensure their persistence within the host. The chapter discusses chromatin structure, key epigenetic modifications regulating gene expression, and the temporal dynamics of these changes during infection. Emerging technologies such as ATAC-seq, ChIP-seq, and single-cell sequencing are highlighted for their ability to provide detailed analysis of these processes. Additionally, the interplay between cellular metabolism and epigenetics in immune modulation, as well as the impact of host genetic variability on clinical response heterogeneity, are emphasized. Finally, veterinary pathogens including *Rickettsia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* are presented as examples illustrating sophisticated epigenetic subversion strategies. Integrating knowledge of these mechanisms lays the groundwork for developing innovative, personalized therapeutic approaches to combat infections by obligate intracellular pathogens.

Keywords: Adaptive immune response. Chromatin remodeling. Epigenetic modifications. Obligate intracellular pathogens.

RESUMEN:

Este capítulo aborda los mecanismos moleculares de la remodelación de la cromatina y las modificaciones epigenéticas inducidas por patógenos intracelulares obligados, centrándose en sus efectos sobre la morfología, funcionalidad y respuesta inmunitaria adaptativa de los linfocitos. Explora cómo estos patógenos modulan la activación, supervivencia y función de las células inmunitarias, subvirtiendo procesos fisiológicos para asegurar su persistencia en el huésped. Se discuten los aspectos estructurales de la cromatina, las principales modificaciones epigenéticas que regulan la expresión génica y la dinámica temporal de estas alteraciones durante la infección. El capítulo destaca las tecnologías emergentes, como ATAC-seq, ChIP-seq y la secuenciación unicelular, que permiten analizar en detalle estos procesos. También hace hincapié en la interrelación entre el metabolismo celular y la epigenética en la modulación de la respuesta inmunitaria, así como en el impacto de la variabilidad genética del huésped en la heterogeneidad de las respuestas clínicas. Por último, ejemplifica con patógenos veterinarios como *Rickettsia*, *Anaplasma* y *Ehrlichia*, ilustrando sofisticadas estrategias epigenéticas de subversión inmunitaria. El conocimiento integrado de estos mecanismos proporciona una base para el desarrollo de enfoques terapéuticos personalizados e innovadores para hacer frente a las infecciones por patógenos intracelulares obligados.

Palabras clave: Modificaciones epigenéticas. Patógenos intracelulares obligatorios. Remodelación de la cromatina. Respuesta inmunitaria adaptativa.

1 INTRODUÇÃO

Este capítulo apresenta os mecanismos moleculares que regem a remodelação da cromatina e as modificações epigenéticas desencadeadas por patógenos intracelulares obrigatórios, com ênfase em seus efeitos sobre a morfologia, funcionalidade e resposta imune adaptativa dos linfócitos. Discute-se como esses agentes infecciosos modulam a ativação, sobrevivência e função das células imunes, subvertendo processos fisiológicos para assegurar sua persistência no hospedeiro.

São abordados os aspectos estruturais da cromatina e as principais modificações epigenéticas que regulam a expressão gênica, bem como a dinâmica temporal dessas alterações ao longo do curso da infecção. O capítulo também examina tecnologias emergentes que permitem a análise de tais modificações em alta resolução, as complexas interações entre linfócitos e o microambiente imunológico, além do papel do metabolismo celular na modulação epigenética da resposta imune. Adicionalmente, destaca-se a influência da variabilidade genética do hospedeiro na regulação da remodelação epigenética e na heterogeneidade das respostas clínicas. Por fim, são apresentados avanços recentes no estudo de patógenos veterinários, incluindo *Rickettsia*, *Anaplasma* e *Ehrlichia*, que ilustram estratégias epigenéticas sofisticadas de subversão e fornecem modelos comparativos relevantes.

Este capítulo objetiva fornecer uma visão integrada e atualizada dos processos epigenéticos que regulam a imunidade adaptativa durante infecções intracelulares, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras e personalizadas no enfrentamento dessas doenças.

2 IMPACTO DOS PATÓGENOS INTRACELULARES OBRIGATÓRIOS NA FUNCIONALIDADE DOS LINFÓCITOS E MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Infecções causadas por patógenos intracelulares obrigatórios exercem impacto significativo na funcionalidade dos linfócitos, células centrais na orquestração da resposta imune adaptativa (Elemam et al., 2021; Papet et al., 2022). Esses agentes infecciosos possuem a capacidade de alterar a morfofuncionalidade das células do hospedeiro, o que resulta em mudanças complexas e multifacetadas na resposta imunológica (Vom Werth et al., 2022). Em particular, infecções bacterianas intracelulares comprometem mecanismos essenciais dos linfócitos, como ativação, sobrevivência e função efetora, diminuindo a capacidade do sistema imunológico de eliminar o patógeno e favorecendo a persistência crônica da infecção (Thakur et al., 2019).

A ativação dos linfócitos T e B, fundamental para uma resposta imune adaptativa eficaz, depende diretamente da interação com células apresentadoras de antígenos (APCs), como macrófagos

e células dendríticas (Elemam et al., 2021; Thakur et al., 2019). Entretanto, em infecções por patógenos intracelulares obrigatórios, essa interação frequentemente é comprometida, levando a disfunções importantes (Cassady-Cain et al., 2018; Thakur et al., 2019). De fato, evidências indicam que tais infecções prejudicam a expressão de moléculas coestimuladoras essenciais, como CD80 e CD86, resultando em ativação deficiente dos linfócitos T (Damoiseaux et al., 1998; Moore et al., 2019; Lim, et al., 2012). Especificamente, monócitos infectados por *Ehrlichia* exibem alterações funcionais que comprometem a apresentação antigênica e a ativação subsequente dos linfócitos (McBride & Walker, 2011; Rikihisa, 2022). Ademais, a bactéria interfere nas vias de sinalização intracelular do receptor de células T (TCR), prejudicando o reconhecimento antigênico e a ativação da resposta imune adaptativa (McBride & Walker, 2011; Yager et al., 2005).

Além dessas alterações, esses patógenos modulam vias de sinalização intracelular para suprimir as respostas dos linfócitos T e B, regulando negativamente a expressão de proteínas de superfície, como gp36 e gp40, envolvidas na adesão celular e evasão imunológica (McBride & Walker, 2011). Nesse contexto, a ativação da via NF- κ B, crucial para a transdução de sinais nos linfócitos T, é frequentemente inibida, comprometendo a capacidade dessas células de responder adequadamente ao estímulo patogênico (Anirudhan et al., 2020; Rahman & McFadden, 2011; Vitiello et al., 2012).

Outro mecanismo relevante a ser considerado é a modulação da apoptose celular. A apoptose, essencial para a eliminação de células infectadas e para a manutenção da homeostase imunológica, pode ser suprimida em células hospedeiras infectadas, favorecendo a persistência bacteriana. Durante infecções por *Ehrlichia canis*, observa-se resistência à apoptose em células do hospedeiro, mediada por vias de sinalização como PI3K/Akt, amplamente ativadas por patógenos intracelulares para impedir a morte celular programada (Lina et al., 2016; Liu et al., 2024; Zhang et al., 2014; Patterson et al., 2022). Tal desequilíbrio entre sobrevivência e morte celular contribui para a cronicidade da infecção e para o comprometimento da resolução inflamatória (Behar & Briken, 2019; Carrero & Unanue, 2006; Labbé & Saleh, 2008; Tolomeo et al., 2003). Ainda, patógenos como *Rickettsia* e *Anaplasma* também induzem resistência à apoptose em células imunes, perturbando o controle da proliferação celular e perpetuando o estado inflamatório (Alberdi et al., 2016; Ayllón et al., 2013; Behar & Briken, 2019; Clifton et al., 1998; Joshi et al., 2003).

Ademais, a influência desses patógenos sobre as populações de linfócitos T reguladores (Tregs) é significativa, uma vez que esses linfócitos modulam a resposta imune para evitar danos excessivos ao hospedeiro (Belkaid, 2007; Sabbagh et al., 2018). Vários patógenos intracelulares promovem a expansão de Tregs, que por sua vez suprimem a ativação dos linfócitos T efetores e a produção de anticorpos pelas células B, contribuindo para a evasão imunológica (Benson et al., 2012; Moyé et al., 2018; Oparaugo et al., 2023; Punkosdy et al., 2011; So et al., 2023). Em modelos experimentais com *Rickettsia*, a supressão mediada por Tregs reduz significativamente a eficácia da

resposta imune efetora (Fang et al., 2009). Essa indução de Tregs é atribuída à liberação de citocinas imunossupressoras, tais como interleucina-10 e fator transformador de crescimento beta (TGF- β), que estabelecem um microambiente permissivo para a sobrevivência patogênica (Jameel et al., 2024; Komai et al., 2018).

Por fim, estudos recentes evidenciam que infecções por bactérias intracelulares, como *Chlamydia* e *Mycobacterium*, promovem modificações epigenéticas em células eucarióticas, incluindo células do sistema imune, alterando sua capacidade funcional frente a desafios antigênicos (Del Rosario et al., 2022; Kylaniemi et al., 2009; Sengupta et al., 2023; Stein & Thompson, 2023; Thomas et al., 2024). No caso específico de *Ehrlichia*, o patógeno modifica diretamente a estrutura nuclear e a organização da cromatina das células hospedeiras, afetando a regulação gênica e, conseqüentemente, a funcionalidade celular (Bierne & Cossart., 2012; Green et al., 2020; Kibler et al., 2018). Essas bactérias secretam proteínas efetoras, tais como as proteínas de repetição em tandem (TRPs) — TRP47, TRP120, TRP32 e Ank200 — que atuam como nucleomodulinas, capazes de remodelar a cromatina e modificar a expressão gênica do hospedeiro (Byerly et al., 2021; Farris et al., 2016; Klema et al., 2018).

3 REMODELAÇÃO CROMATÍNICA

A cromatina consiste em um complexo macromolecular presente no núcleo das células eucarióticas, formado por DNA associado a proteínas, principalmente histonas, que são essenciais para a organização estrutural do genoma (Luger et al., 2012; Tremethick, 2007). Essa organização ocorre em unidades repetitivas denominadas nucleossomos, compostos por um octâmero proteico - formado pelas histonas H2A, H2B, H3 e H4 - ao redor do qual o DNA, contendo aproximadamente 146 pares de bases, está enrolado. Assim, a compactação do genoma mediada pela cromatina é fundamental para o armazenamento eficiente do material genético no núcleo celular (Luger et al., 2012).

Além de sua função estrutural, a cromatina desempenha um papel crucial na regulação de processos celulares vitais, incluindo a transcrição gênica e o reparo de danos ao DNA (Kouzarides, 2007). Para fins funcionais, a cromatina pode ser classificada em duas formas principais: eucromatina, que é menos compactada e associada a regiões transcricionalmente ativas, e heterocromatina, que apresenta maior compactação e está relacionada a regiões genômicas silenciadas ou inativas (Tamaru, 2010). Importante destacar que essas formas são dinâmicas e capazes de se converter reciprocamente em resposta a estímulos intracelulares e ambientais (Grunstein et al., 1995; Tamaru, 2010).

Nesse contexto, a remodelação cromatínica refere-se a processos bioquímicos que alteram a estrutura da cromatina, modificando a acessibilidade do DNA e influenciando sua capacidade de ser transcrito, replicado ou reparado (Sinha et al., 2017). Em mamíferos, diversos complexos

remodeladores dependentes de ATP promovem o deslocamento, remoção ou substituição de nucleossomos, modulando a compactação e a acessibilidade do DNA (Centore et al., 2020; Hota & Bruneau, 2016; Becker & Workman, 2013; Feng et al., 2021). Dessa forma, a remodelação cromatínica é essencial para a manutenção da homeostase celular e regula a expressão gênica, especialmente em respostas a desafios externos, como infecções (Morrison, 2020; Hamon & Cossart, 2008; Rennoll-Bankert & Dumler, 2012).

Adicionalmente, patógenos intracelulares, como bactérias e vírus, desenvolveram estratégias sofisticadas para manipular a remodelação cromatínica do hospedeiro, subvertendo a expressão gênica envolvida na defesa imunológica (Dong et al., 2024; Hamon & Cossart, 2008; Rennoll-Bankert & Dumler, 2012; Zhong et al., 2013). Por meio dessas alterações, os patógenos podem silenciar genes essenciais para a resposta imune ou ativar vias que favoreçam sua sobrevivência e evasão (Zhong et al., 2013). Entre os exemplos clássicos estão patógenos como *Helicobacter pylori*, *Shigella flexneri* e *Bacteroides vulgatus*, que modulam a expressão de citocinas inflamatórias e outras moléculas-chave da sinalização imune (Capparelli & Ianelli, 2022; Gomes et al., 2023; Hamon & Cossart, 2008; Pero et al., 2011).

Um modelo extensivamente estudado desse processo é a remodelação cromatínica associada à ativação gênica da resposta imune durante a infecção por *M. tuberculosis*. A detecção do patógeno pelo hospedeiro induz a ativação da via de sinalização mediada pelo interferon-gama (IFN- γ), que, por sua vez, ativa a cascata JAK/STAT1, modulando a transcrição de genes cruciais para a defesa, incluindo o regulador transcricional CIITA (class II transactivator). Este regulador controla a expressão de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC-II) (Kincaid & Ernst, 2003; Ting et al., 1999; Tur et al., 2021). Portanto, a ativação e remodelação cromatínica na região promotora de CIITA são fundamentais para a apresentação antigênica e a efetividade da resposta imune adaptativa (Włodarczyk et al., 2020; Sengupta et al., 2023; Madden et al., 2023).

4 ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA REMODELAÇÃO DA CROMATINA

Além dos complexos remodeladores, a cromatina é alvo de diversas modificações epigenéticas que influenciam diretamente sua estrutura e, conseqüentemente, a regulação da expressão gênica (Li et al., 2002; Raleigh, 2021). Dentre essas alterações, destacam-se a metilação do DNA e as modificações pós-traducionais das histonas, como acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, as quais desempenham papel crucial na modulação da acessibilidade do DNA e da atividade transcricional (Bannister & Kouzarides, 2011; Moore, Le & Fan, 2013)

No contexto das infecções bacterianas, diversos patógenos apresentam a capacidade de manipular essas marcas epigenéticas, silenciando genes envolvidos na resposta imune ou ativando

vias que favorecem sua sobrevivência intracelular (Fol et al., 2020; Hamon et al., 2011). Esse mecanismo emergente de evasão imune oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras. Especificamente, a metilação do DNA, caracterizada pela adição covalente de grupos metil em citosinas (5-metilcitosina), está classicamente associada ao silenciamento transcricional (Breiling & Lyko, 2015; Moore, Le & Fan, 2013). Essa modificação é catalisada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs), que atuam preferencialmente em regiões promotoras, recrutando proteínas repressoras da família MBD (methyl-CpG-binding domain), responsáveis por inibir a transcrição gênica (Philips, 2019). Embora essa modificação seja amplamente estudada em câncer e doenças autoimunes (Li et al., 2021), a metilação do DNA também exerce papel fundamental em infecções bacterianas crônicas. Por exemplo, em infecções persistentes por *H. pylori*, a hipermetilação de genes relacionados à imunidade contribui para a evasão imune e manutenção da inflamação crônica gástrica (Denic et al., 2020; Barbachowska & Arimondo, 2023; Qin et al., 2021)

As histonas, por sua vez, são submetidas a múltiplas modificações pós-traducionais que regulam tanto a conformação da cromatina quanto a atividade gênica (Bannister & Kouzarides, 2011). Um exemplo clássico de manipulação dessas modificações é observado em infecções por *Listeria monocytogenes*, cuja exotoxina Listeriolysin O (LLO) influencia a acetilação e a fosforilação das histonas, resultando em alterações epigenéticas que favorecem a transcrição de genes inflamatórios e facilitam a subversão da resposta imune (Bierne & Hamon, 2020; Eldridge & Hamon, 2021; Hamon & Cossart, 2011; Hamon et al., 2007). Dentre essas modificações, a acetilação das histonas, especialmente em resíduos de lisina nas caudas das histonas, neutraliza as cargas positivas, reduzindo a interação histona-DNA e promovendo uma cromatina aberta, permissiva à transcrição (Grunstein, 1997; Sterner & Berger, 2000). No cenário das infecções bacterianas, a manipulação dessa modificação representa uma estratégia crítica dos patógenos: *Shigella flexneri*, por exemplo, secreta a proteína OspF, que inibe a acetilação das histonas, reprimindo a transcrição de genes cruciais, como o da interleucina-8, fator chave da resposta inflamatória (Schator et al., 2021; Zurawski et al., 2006; Ashida & Sasakawa, 2014; Hamon & Cossart, 2008). Por outro lado, em infecções por *H. pylori*, a acetilação das histonas é necessária para a ativação de genes pró-inflamatórios, como o da IL-6 via via NF- κ B, sugerindo que essa modificação pode exercer efeitos contextuais pró ou anti-inflamatórios (Ding et al., 2010).

Outro importante mecanismo epigenético é a fosforilação das histonas, particularmente da H3 em serina 10 (H3S10), associada à ativação transcricional e recrutamento de fatores de transcrição (Komar & Juszczynski, 2020; Sawicka & Seiser, 2012). Patógenos como *S. flexneri* manipulam essa modificação para suprimir a ativação de genes inflamatórios, favorecendo a evasão imunológica e a persistência da infecção (Harouz et al., 2015; Fischer, 2020). Além disso, metilações específicas nas

histonas desempenham papel crítico na regulação da expressão gênica: a metilação de H3K9 está associada ao silenciamento gênico e à formação de cromatina condensada, enquanto a metilação de H3K4 está relacionada à ativação transcricional e à cromatina descompactada (Greer & Shi, 2012; Padeken et al., 2022; Wang et al., 2009). É relevante destacar que alguns patógenos possuem enzimas capazes de mimetizar ou antagonizar as modificações epigenéticas do hospedeiro. Por exemplo, *M. tuberculosis* recruta complexos de histona desacetilases (HDACs) para remover grupos acetil das histonas, suprimindo a expressão de genes do complexo maior de histocompatibilidade classe II, essenciais para a ativação das células T (Jagannath et al., 2022; Poirier & Av-Gay, 2012). De modo semelhante, *Pseudomonas aeruginosa* secreta a exotoxina ExoT, que possui atividade ADP-ribosiltransferase e modifica proteínas celulares, incluindo histonas, alterando a estrutura da cromatina e suprimindo respostas inflamatórias, favorecendo sua persistência em infecções pulmonares crônicas (Davies, 2022; Maresso et al., 2007; Jouault et al., 2022).

5 DINÂMICA TEMPORAL DA REMODELAÇÃO CROMATÍNICA E DAS MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS DURANTE A INFECÇÃO

A resposta imune adaptativa mediada por linfócitos é um processo altamente dinâmico, caracterizado por modificações temporais e específicas na arquitetura cromatínica e nas marcas epigenéticas que regulam a ativação, proliferação e diferenciação celular em diferentes fases da infecção por patógenos intracelulares obrigatórios (Schwartz et al., 2022).

Nas fases iniciais da infecção, observa-se um aumento da acetilação das histonas e da hipometilação do DNA em regiões promotoras de genes pró-inflamatórios e efetores, o que promove a rápida ativação da maquinaria de transcrição e a mobilização da resposta imune (Wang et al., 2018). Essa abertura da cromatina facilita o acesso de fatores de transcrição e proteínas regulatórias que impulsionam a expressão gênica necessária para conter o patógeno.

À medida que a infecção progride, ocorre um aumento das marcas epigenéticas associadas ao silenciamento gênico, como a metilação de histonas repressorais (por exemplo, H3K9me3) e a hipermetilação do DNA, promovendo a repressão transcricional e a resolução da inflamação. Esse processo é essencial para evitar danos aos tecidos e contribui para a restauração da homeostase imunológica após a fase aguda da resposta.

Todavia, patógenos intracelulares obrigatórios exploram essa plasticidade temporal das modificações epigenéticas para instaurar estados de tolerância imunológica e evasão da resposta imune, favorecendo assim a persistência e cronicidade da infecção (Zhang & Li, 2021). Esse fenômeno pode se manifestar por meio da manutenção prolongada de marcas epigenéticas repressoras em genes-chave da resposta imune ou da indução de padrões epigenéticos que limitam a ativação linfocitária.

6 MODELOS EXPERIMENTAIS E TECNOLOGIAS EMERGENTES NO ESTUDO DA REMODELAÇÃO CROMATÍNICA E MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS

O avanço no entendimento dos mecanismos moleculares de remodelação cromatínica e das modificações epigenéticas induzidas por patógenos intracelulares obrigatórios tem sido amplamente impulsionado pelo desenvolvimento e aplicação de tecnologias experimentais de alta resolução, que possibilitam análises específicas e em escala genômica.

Uma das técnicas mais impactantes nesse contexto é o ATAC-seq (*Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing*), que permite o mapeamento global da acessibilidade da cromatina. A técnica utiliza uma transposase para inserir adaptadores em regiões de DNA abertas e acessíveis, possibilitando a subsequente amplificação e sequenciamento dessas regiões. Dessa forma, é possível identificar promotores, *enhancers* e outras regiões regulatórias que são ativadas ou reprimidas durante a infecção (Buenrostro et al., 2013; Corces et al., 2017).

Outra metodologia crucial é o ChIP-seq (*Chromatin Immunoprecipitation sequencing*), que combina imunoprecipitação com anticorpos específicos para modificações pós-traducionais de histonas, como H3K27ac ou H3K9me3, com sequenciamento em larga escala. Essa abordagem permite o mapeamento detalhado dos perfis epigenéticos ao longo do genoma, revelando como os patógenos alteram o panorama epigenético das células hospedeiras para modular a expressão gênica (Park, 2004; Barski et al., 2007).

O desenvolvimento do sequenciamento de célula única (*single-cell RNA-seq e single-cell ATAC-seq*) revolucionou a compreensão da heterogeneidade celular durante infecções, especialmente em populações complexas como os linfócitos, cujos subtipos celulares podem apresentar diferentes respostas epigenéticas. Essas técnicas permitem a análise simultânea da expressão gênica e do estado da cromatina em células individuais, identificando subpopulações funcionais e suas dinâmicas temporais durante a infecção (Stuart & Satija, 2019; Satpathy et al., 2019).

Além disso, a edição gênica por CRISPR/Cas9 tem se mostrado fundamental para investigar a função causal de proteínas remodeladoras da cromatina e enzimas epigenéticas em modelos celulares infectados. A capacidade de deletar ou modificar genes específicos possibilita desvendar os papéis precisos dessas moléculas na modulação da resposta imune e nos mecanismos de evasão utilizados pelos patógenos (Doudna & Charpentier, 2014; Shalem et al., 2014).

Complementando essas técnicas, abordagens proteômicas e métodos que avaliam a interação proteína-DNA, como espectrometria de massa e tecnologia Hi-C, fornecem evidências valiosas sobre a reorganização espacial do genoma e as redes de interação molecular que influenciam a remodelação cromatínica durante a infecção (Rao et al., 2014; Méndez et al., 2020).

Os modelos experimentais empregados variam desde sistemas *in vitro*, utilizando linhagens celulares imunes infectadas que permitem controle rigoroso das condições experimentais, até modelos

animais que simulam a complexidade do sistema imunológico e do microambiente tecidual. A combinação dessas abordagens tem possibilitado a identificação de vias epigenéticas específicas moduladas durante a infecção, contribuindo para a descoberta de novos alvos terapêuticos para o controle das doenças causadas por patógenos intracelulares obrigatórios (Li et al., 2021; Mukherjee et al., 2022).

7 ASPECTOS METABÓLICOS E IMUNOMETABÓLICOS NA REMODELAÇÃO EPIGENÉTICA DURANTE INFECÇÕES

O metabolismo celular, especialmente nas células do sistema imunológico, está intimamente relacionado à regulação epigenética e à remodelação cromatínica, influenciando diretamente a eficácia da resposta imune durante infecções por patógenos intracelulares obrigatórios (O'Neill et al., 2016; Pearce & Pearce, 2013). Linfócitos em diferentes estados funcionais apresentam perfis metabólicos distintos, que impactam a disponibilidade de metabólitos essenciais para modificações epigenéticas. Durante a ativação, por exemplo, linfócitos T transitam de um metabolismo predominantemente oxidativo para um metabolismo glicolítico acelerado, conhecido como efeito Warburg, aumentando a produção de intermediários como acetil-CoA. Este último serve como substrato para a acetilação de histonas, promovendo a abertura da cromatina e a expressão gênica pró-inflamatória (Buck et al., 2017; Chang et al., 2013).

Além disso, metabólitos como α -cetogluturato e S-adenosilmetionina atuam como cofatores críticos para enzimas que promovem a metilação do DNA e das histonas, modulando assim os padrões epigenéticos (Carey et al., 2015; Lu & Thompson, 2012). Por outro lado, patógenos intracelulares podem induzir reprogramação metabólica nas células hospedeiras, afetando a disponibilidade desses metabólitos epigenéticos e contribuindo para a supressão da resposta imune. Estudos demonstram que agentes como *M. tuberculosis* e *L. monocytogenes* promovem alterações metabólicas que limitam a ativação linfocitária e a expressão gênica relacionada à defesa (Shi et al., 2020; Zhang et al., 2014).

Adicionalmente, a sinalização imunometabólica está associada à indução e manutenção das Tregs, cuja expansão é frequentemente observada em infecções por esses patógenos. As vias metabólicas que favorecem a oxidação de ácidos graxos e a respiração mitocondrial sustentam o fenótipo regulador, facilitando a remodelação epigenética que mantém o estado imunossupressor (Michalek et al., 2011; Angelin et al., 2017). Dessa forma, a inter-relação entre metabolismo celular e epigenética constitui um eixo crucial na modulação da resposta imune adaptativa e representa uma estratégia potencialmente explorada por patógenos para subverter a defesa do hospedeiro.

8 VARIABILIDADE GENÉTICA DO HOSPEDEIRO E SUA INFLUÊNCIA NA REMODELAÇÃO EPIGENÉTICA E RESPOSTA IMUNE A PATÓGENOS INTRACELULARES

Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos moleculares de remodelação cromatínica e das modificações epigenéticas induzidas por patógenos intracelulares, a heterogeneidade clínica observada entre indivíduos infectados por agentes semelhantes evidencia a importância da variabilidade genética do hospedeiro como um determinante crítico da resposta imune adaptativa. Estudos em populações humanas têm demonstrado que polimorfismos genéticos modulam a plasticidade epigenética e a capacidade funcional das células imunes, influenciando a gravidade da doença, a cronicidade da infecção e a eficácia da resposta imunológica (Brodin & Davis, 2017; Quach & Quintana-Murci, 2017).

Em particular, polimorfismos em genes que codificam proteínas envolvidas na sinalização imunológica, remodelação cromatínica e enzimas epigenéticas - como DNMTs e HDACs - alteram a capacidade das células do sistema imunológico de modificar a cromatina em resposta a estímulos infecciosos. Essa variação genética reflete diferenças interindividuais na resistência ou suscetibilidade às infecções (Dawson & Kouzarides, 2012; You & Jones, 2012). Além disso, variações genéticas em receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), incluindo Toll-like receptors (TLRs), modulam a ativação inicial do sistema imunológico e a sinalização subsequente que conduz à remodelação epigenética, afetando diretamente a ativação e a resposta funcional dos linfócitos T e B (Kawai & Akira, 2010; Sallusto et al., 2010). Estudos populacionais, especialmente aqueles que analisam respostas a infecções por *M. tuberculosis* e *C. trachomatis*, têm identificado associações entre variantes genéticas específicas, padrões epigenéticos e resultados clínicos diferenciados. Essas evidências robustas indicam que a interação entre genética e epigenética molda a trajetória da infecção e a resposta imune adaptativa (Li et al., 2021; Nédélec et al., 2016).

Dessa forma, a compreensão integrada da variabilidade genética do hospedeiro e da remodelação epigenética representa um passo crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e eficazes no manejo de infecções por patógenos intracelulares.

9 REMODELAÇÃO CROMATÍNICA E MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS EM INFECÇÕES POR PATÓGENOS VETERINÁRIOS: *RICKETTSIAE*, *ANAPLASMA* E *EHRlichia*

O conhecimento sobre os mecanismos de remodelação cromatínica e alterações epigenéticas induzidas por patógenos intracelulares tem se concentrado majoritariamente em agentes patogênicos de importância humana. No entanto, patógenos de relevância veterinária, como as bactérias dos gêneros *Rickettsia*, *Anaplasma* e *Ehrlichia*, também demonstram estratégias sofisticadas para



manipular a cromatina do hospedeiro, modulando a resposta imune e favorecendo sua sobrevivência intracelular (Diop et al., 2018; Fol et al., 2020; Garcia-Garcia et al., 2009; Lina et al., 2016a; Londoño et al., 2023; Niller & Minarovits, 2024). As *Rickettsiae* são patógenos intracelulares obrigatórios que, ao invadirem o hospedeiro, ativam diversas vias de sinalização celular, incluindo as cascatas NF- κ B e MAPK, conhecidas por promover modificações epigenéticas na cromatina (Sahni & Rydkina, 2009; Fol et al., 2020). Durante a infecção por *R. rickettsii*, observa-se um aumento na fosforilação de histonas, especialmente H3S10 e H2AX, modificações relacionadas à ativação de genes inflamatórios e mecanismos de defesa (Fol et al., 2020). Além disso, *R. conorii* pode alterar os perfis de acetilação e metilação das histonas H3, promovendo a regulação negativa ou positiva de genes imunes, o que facilita a persistência bacteriana no organismo hospedeiro (Abeykoon et al., 2014; Ribet & Cossart, 2010).

Por sua vez, *A. phagocytophilum* apresenta significativa capacidade para modificar a cromatina do hospedeiro por meio de alterações epigenéticas que impactam a ativação de genes imunológicos. Essa bactéria influencia vias de sinalização como NF- κ B, ERK e p38 MAPK, que desempenham papel importante nas modificações das histonas (Choi et al., 2005; Dumler et al., 2020; Rikihisa, 2011). Há evidências de que *A. phagocytophilum* induz mudanças na metilação do DNA, culminando no silenciamento de genes cruciais para a defesa imune (Garcia-Garcia et al., 2009; Sinclair et al., 2015). No caso das *Ehrlichiae*, incluindo *E. chaffeensis* e *E. ewingii*, estudos revelam que essas bactérias reprogramam células imunes por meio de mecanismos epigenéticos sofisticados. A secreção de proteínas efetoras, como a TRP47, possibilita a interação direta com histonas específicas e a modulação de vias de sinalização, como a ativação do complexo NF- κ B, que regula a produção de citocinas inflamatórias (Zhu et al., 2009; Lin & Rikihisa, 2004). Por exemplo, a proteína TRP120 inibe a ativação do NF- κ B, reduzindo a produção de citocinas como TNF- α e IL-6, contribuindo para a evasão da resposta imune e a persistência da infecção crônica (Lina et al., 2016b).

Avanços recentes na caracterização das nucleomodulinas bacterianas - proteínas capazes de translocar-se para o núcleo da célula hospedeira e alterar diretamente a organização da cromatina e a expressão gênica - ampliam a compreensão da subversão epigenética promovida por esses patógenos (Bui et al., 2023; Hanford et al., 2021). Essas interações representam um sofisticado mecanismo coevolutivo que confere vantagens adaptativas aos patógenos, especialmente em ambientes imunologicamente desafiadores, como infecções persistentes em animais domésticos e silvestres.

10 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A remodelação cromatínica e as modificações epigenéticas emergem como mecanismos centrais na regulação da resposta imune adaptativa durante infecções por patógenos intracelulares obrigatórios. Esses microrganismos, por meio de estratégias sofisticadas, manipulam o microambiente



imunológico, as vias de sinalização intracelular, o metabolismo celular e até mesmo o epigenoma das células hospedeiras para garantir sua sobrevivência e persistência. A capacidade de alterar a ativação, a proliferação e a função dos linfócitos, assim como induzir a expansão de populações reguladoras e modular a apoptose, destaca a complexidade da interação patógeno-hospedeiro. Avanços em tecnologias experimentais, como ATAC-seq, CHIP-seq, sequenciamento de célula única e edição gênica por CRISPR/Cas9, têm sido fundamentais para desvendar as nuances desses processos, oferecendo oportunidades para a identificação de novos alvos terapêuticos. Além disso, a interconexão entre metabolismo celular e remodelação epigenética reforça a importância de abordagens multidisciplinares para compreender a imunomodulação patogênica.

A variabilidade genética do hospedeiro e a diversidade epigenética associada constituem fatores determinantes da heterogeneidade clínica observada nas infecções, indicando que estratégias personalizadas e de medicina de precisão serão essenciais para o manejo efetivo dessas doenças. Por fim, embora grande parte do conhecimento atual derive de estudos em patógenos humanos, os patógenos veterinários, como *Rickettsia*, *Anaplasma* e *Ehrlichia*, oferecem modelos valiosos para aprofundar a compreensão dos mecanismos epigenéticos e da remodelação cromatínica em contextos infecciosos diversos.

Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de terapias epigenéticas direcionadas, capazes de reverter os padrões de modulação impostos pelos patógenos, além da integração de dados genômicos, epigenômicos e metabólicos para a criação de intervenções mais eficazes. O desafio reside em traduzir esses avanços moleculares em aplicações clínicas e veterinárias que possam melhorar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de infecções causadas por patógenos intracelulares obrigatórios.



REFERÊNCIAS

- ABEYKOON, A. et al. Multimethylation of Rickettsia OmpB catalyzed by lysine methyltransferases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 289, n. 11, 2014.
- ALBERDI, P.; ESPINOSA, P. J.; CABEZAS-CRUZ, A.; DE LA FUENTE, J. *Anaplasma phagocytophilum* manipulates host cell apoptosis by different mechanisms to establish infection. *Veterinary Sciences*, v. 3, n. 3, 2016.
- ANGELIN, A. et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metabolism*, v. 24, n. 5, p. 682-696, 2016.
- ANIRUDHAN, A. et al. Temporal changes of NF- κ B signaling pathway genes in bacterial stimulated whole blood - a host mechanism associated with sepsis. *Microbial Pathogenesis*, v. 147, 2020.
- ASHIDA, H.; SASAKAWA, C. *Shigella* hacks host immune responses by reprogramming the host epigenome. *The EMBO Journal*, v. 33, n. 22, 2014.
- AYLLÓN, N. et al. *Anaplasma phagocytophilum* inhibits apoptosis and promotes cytoskeleton rearrangement for infection of tick cells. *Infection and Immunity*, v. 81, n. 7, 2013.
- BANNISTER, A. J.; KOUZARIDES, T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, 2011.
- BARBACHOWSKA, M.; ARIMONDO, P. B. To target or not to target? The role of DNA and histone methylation in bacterial infections. *Epigenetics*, 2023.
- BARSKI, A. et al. ChIP-seq for histone modifications reveals global regulation of transcriptional elements in human cells. *Science*, v. 324, n. 5925, p. 92-96, 2009.
- BECKER, P. B.; WORKMAN, J. L. Nucleosome remodeling and epigenetics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 5, n. 9, 2013.
- BEHAR, S. M.; BRIKEN, V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity. *Current Opinion in Immunology*, 2019.
- BELKAID, Y. Regulatory T cells and infection: A dangerous necessity. *Nature Reviews Immunology*, 2007.
- BENSON, A. et al. Microbial infection-induced expansion of effector T cells overcomes the suppressive effects of regulatory T cells via an IL-2 deprivation mechanism. *The Journal of Immunology*, v. 188, n. 2, 2012.
- BIERNE, H.; COSSART, P. When bacteria target the nucleus: The emerging family of nucleomodulins. *Cellular Microbiology*, 2012.
- BIERNE, H.; HAMON, M. Targeting host epigenetic machinery: The *Listeria* paradigm. *Cellular Microbiology*, 2020.
- BREILING, A.; LYKO, F. Epigenetic regulatory functions of DNA modifications: 5-methylcytosine and beyond. *Epigenetics and Chromatin*, 2015.



- BRODIN, P.; DAVIS, M. M. Human immune system variation. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, n. 1, p. 21-29, 2017.
- BUCK, M. D. et al. T cell metabolism drives immunity. *Journal of Experimental Medicine*, v. 212, n. 9, p. 1345-1360, 2015.
- BUENROSTRO, J. D. et al. ATAC-seq: A method for assaying chromatin accessibility genome-wide. *Current Protocols in Molecular Biology*, v. 109, p. 21-29, 2015.
- BUI, T. P. et al. Type 1 secretion system and effectors in Rickettsiales. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, p. 1175688, 2023.
- BYERLY, C. D.; PATTERSON, L. N. L.; MCBRIDE, J. W. Ehrlichia TRP effectors: Moonlighting, mimicry and infection. *Pathogens and Disease*, 2021.
- CAPPARELLI, R.; IANNELLI, D. Epigenetics and Helicobacter pylori. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022.
- CAREY, B. W. et al. Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, v. 518, n. 7539, p. 413-416, 2015.
- CARRERO, J. A.; UNANUE, E. R. Lymphocyte apoptosis as an immune subversion strategy of microbial pathogens. *Trends in Immunology*, v. 27, n. 11, 2006.
- CASSADY-CAIN, R. L.; HOPE, J. C.; STEVENS, M. P. Direct manipulation of T lymphocytes by proteins of gastrointestinal bacterial pathogens. *Infection and Immunity*, 2018.
- CENTORE, R. C. et al. Mammalian SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes: Emerging Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Trends in Genetics*, 2020.
- CHANG, C. H. et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1239-1251, 2013.
- CHOI, K. S.; PARK, J. T.; DUMLER, J. S. Anaplasma phagocytophilum delay of neutrophil apoptosis through the p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway. *Infection and Immunity*, v. 73, n. 12, 2005.
- CLIFTON, D. R. et al. NF- κ B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during Rickettsia rickettsii infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 95, n. 8, p. 4646-4651, 1998.
- CORCES, M. R. et al. The chromatin accessibility landscape of primary human cancers. *Science*, v. 357, n. 6332, p. 1333-1339, 2017.
- DAMOISEAUX, J. G. M. C. et al. Costimulatory molecules CD80 and CD86 in the rat; tissue distribution and expression by antigen-presenting cells. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 64, n. 6, 1998.
- DAVIES, J. C. Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: Pathogenesis and persistence. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 3, n. 2, 2002.
- DAWSON, M. A.; KOUZARIDES, T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Nature*, v. 482, n. 7384, p. 297-303, 2012.



DEL ROSARIO, R. C. H. et al. Histone acetylome-wide associations in immune cells from individuals with active Mycobacterium tuberculosis infection. *Nature Microbiology*, v. 7, n. 2, 2022.

DENIC, M.; TOUATI, E.; DE REUSE, H. Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, v. 25, n. S1, 2020.

DING, S. Z. et al. Helicobacter pylori-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. *PLoS ONE*, v. 5, n. 4, 2010.

DIOP, A.; RAOULT, D.; FOURNIER, P. E. Rickettsial genomics and the paradigm of genome reduction associated with increased virulence. *Microbes and Infection*, v. 20, n. 7–8, 2018.

DONG, W. et al. Virus-induced host genomic remodeling dysregulates gene expression, triggering tumorigenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 14, 2024.

DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014.

DUMLER, J. S. et al. Anaplasma phagocytophilum Activates NF- κ B Signaling via Redundant Pathways. *Frontiers in Public Health*, v. 8, 2020.

ELDRIDGE, M. J. G.; HAMON, M. A. Histone H3 deacetylation promotes host cell viability for efficient infection by Listeria monocytogenes. *PLoS Pathogens*, v. 17, n. 12, 2021.

ELEMAM, N. M. et al. Innate lymphoid cells and natural killer cells in bacterial infections: function, dysregulation, and therapeutic targets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 733564, 2021.

FANG, R. et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁻ T-regulatory cells produce both gamma interferon and interleukin-10 during acute severe murine spotted fever rickettsiosis. *Infection and Immunity*, v. 77, n. 9, 2009.

FARRIS, T. R. et al. Ehrlichia chaffeensis TRP32 is a nucleomodulin that directly regulates expression of host genes governing differentiation and proliferation. *Infection and Immunity*, v. 84, n. 11, 2016.

FENG, Y.; ENDO, M.; SUGIYAMA, H. Nucleosomes and Epigenetics from a Chemical Perspective. *ChemBioChem*, 2021.

FISCHER, N. Infection-induced epigenetic changes and their impact on the pathogenesis of diseases. *Seminars in Immunopathology*, v. 42, p. 375-393, 2020.

FOL, M.; WŁODARCZYK, M.; DRUSZCZYŃSKA, M. Host epigenetics in intracellular pathogen infections. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 13, p. 4573, 2020.

GARCIA-GARCIA, J. C. et al. Epigenetic silencing of host cell defense genes enhances intracellular survival of the rickettsial pathogen Anaplasma phagocytophilum. *PLoS Pathogens*, v. 5, n. 6, 2009.

GOMES, M. C. et al. Shigella induces epigenetic reprogramming of zebrafish neutrophils. *Science Advances*, v. 9, n. 36, 2023.

GREEN, R. S. et al. Ehrlichia chaffeensis EplA Interaction With Host Cell Protein Disulfide Isomerase Promotes Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, 2020.



GREER, E. L.; SHI, Y. Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 2012.

GRUNSTEIN, M. et al. The regulation of euchromatin and heterochromatin by histones in yeast. *Journal of Cell Science*, v. 108, n. SUPPL. 19, 1995.

GRUNSTEIN, M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature*, 1997.

HAMON, M. A. et al. Histone modifications induced by a family of bacterial toxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 33, 2007.

HAMON, M. A.; COSSART, P. Histone Modifications and Chromatin Remodeling during Bacterial Infections. *Cell Host and Microbe*, 2008.

HAMON, M. A.; COSSART, P. K⁺ efflux, is required for histone-H3 dephosphorylation by *Listeria* LLO and other pore forming toxins. *Infection and Immunity*, 2011.

HANFORD, H. E.; VON DWINGELO, J.; ABU KWAIK, Y. Bacterial nucleomodulins: A coevolutionary adaptation to the eukaryotic command center. *PLOS Pathogens*, v. 17, n. 1, e1009184, 2021.

HAROUIZ, H. et al. Targeting of chromatin readers: A novel strategy used by the *Shigella flexneri* virulence effector OspF to reprogram transcription. *Microbial Cell*, 2015.

HOTA, S. K.; BRUNEAU, B. G. ATP-dependent chromatin remodeling during mammalian development. *Development (Cambridge)*, 2016.

JAGANNATH, C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* reduces global histone acetylation in human macrophages which is restored by Sirtuin inhibitors. *The Journal of Immunology*, v. 208, n. 1_Supplement, 2022.

JAMEEL, S. et al. Circulating levels of cytokines (IL-6, IL-10 and TGF- β) and CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg cell population in recurrent pregnancy loss. *Reproductive Biology*, v. 24, n. 1, 2024.

JOSHI, S. G. et al. Nuclear factor κ B protects against host cell apoptosis during *Rickettsia rickettsii* infection by inhibiting activation of apical and effector caspases and maintaining mitochondrial integrity. *Infection and Immunity*, v. 71, n. 7, 2003.

JOUAULT, A.; SALIBA, A. M.; TOUQUI, L. Modulation of the immune response by the *Pseudomonas aeruginosa* type-III secretion system. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2011.

KIBLER, C. E. et al. *Ehrlichia chaffeensis* TRP47 enters the nucleus via a MYND-binding domain-dependent mechanism and predominantly binds enhancers of host genes associated with signal transduction, cytoskeletal organization, and immune response. *PLoS ONE*, v. 13, n. 11, 2018.



KINCAID, E. Z.; ERNST, J. D. Mycobacterium tuberculosis Exerts Gene-Selective Inhibition of Transcriptional Responses to IFN- γ Without Inhibiting STAT1 Function. *The Journal of Immunology*, v. 171, n. 4, 2003.

KLEMA, V. J. et al. Ehrlichia chaffeensis TRP120 nucleomodulin binds DNA with disordered tandem repeat domain. *PLoS ONE*, v. 13, n. 4, 2018.

KOMAI, T. et al. Transforming growth factor- β and interleukin-10 synergistically regulate humoral immunity via modulating metabolic signals. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.

KOMAR, D.; JUSZCZYNSKI, P. Rebelled epigenome: histone H3S10 phosphorylation and H3S10 kinases in cancer biology and therapy. *Clinical Epigenetics*, 2020.

KOUZARIDES, T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell*, 2007.

KYLÄNIEMI, M. K. et al. Gene expression signatures characterizing the development of lymphocyte response during experimental Chlamydia pneumoniae infection. *Microbial Pathogenesis*, v. 46, n. 5, 2009.

LABBÉ, K.; SALEH, M. Cell death in the host response to infection. *Cell Death and Differentiation*, 2008.

LI, E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nature Reviews Genetics*, 2002.

LI, J. et al. Insights Into the Role of DNA Methylation in Immune Cell Development and Autoimmune Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021.

LI, W. et al. Epigenetic regulation of immune responses by chromatin remodeling complexes. *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 4, p. 219-234, 2021.

LI, W. et al. Epigenetic regulation of immune responses by chromatin remodeling complexes. *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 4, p. 219-234, 2021.

LIM, T. S. et al. CD80 and CD86 Differentially Regulate Mechanical Interactions of T-Cells with Antigen-Presenting Dendritic Cells and B-Cells. *PLoS ONE*, v. 7, n. 9, 2012.

LIN, M.; RIKIHISA, Y. Ehrlichia chaffeensis downregulates surface Toll-like receptors 2/4, CD14 and transcription factors PU. 1 and inhibits lipopolysaccharide activation of NF- κ B, ERK 1/2 and p38 MAPK in host monocytes. *Cellular Microbiology*, 2004.

LINA, G. et al. Ehrlichia chaffeensis TRP120 activates canonical Notch signaling to inhibit host cell apoptosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 20, n. 8, p. 1561-1574, 2016.

LINA, T. T. et al. Ehrlichia chaffeensis TRP120 activates canonical notch signaling to downregulate TLR2/4 expression and promote intracellular survival. *mBio*, v. 7, n. 4, 2016a.

LINA, T. T. et al. Hacker within! Ehrlichia chaffeensis effector driven phagocyte reprogramming strategy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016b.

LIU, Y. et al. Application of bacteriophage ϕ PaP11-13 attenuates rat Cutibacterium acnes infection lesions by promoting keratinocytes apoptosis via inhibiting PI3K/Akt pathway. *Microbiology Spectrum*, v. 12, n. 2, 2024.



LONDOÑO, A. F.; SCORPIO, D. G.; DUMLER, J. S. Innate immunity in rickettsial infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023.

LU, C.; THOMPSON, C. B. Metabolic regulation of epigenetics. *Cell Metabolism*, v. 16, n. 1, p. 9-17, 2012.

LUGER, K.; DECHASSA, M. L.; TREMETHICK, D. J. New insights into nucleosome and chromatin structure: An ordered state or a disordered affair? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012.

MADDEN, K. et al. Mycobacterium tuberculosis infection triggers epigenetic changes that are enriched in a type I IFN signature. *MicroLife*, v. 4, 2023.

MARESSO, A. W. et al. Pseudomonas aeruginosa ExoS ADP-ribosyltransferase inhibits ERM phosphorylation. *Cellular Microbiology*, v. 9, n. 1, 2007.

MCBRIDE, J. W.; WALKER, D. H. Molecular and cellular pathobiology of Ehrlichia infection: Targets for new therapeutics and immunomodulation strategies. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, v. 13, 2011.

MÉNDEZ, M. et al. Hi-C and proteomics reveal organization of the human genome. *Cell*, v. 183, p. 1270-1285, 2020.

MICALEK, K. et al. Metabolic regulation of regulatory T cell function. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 3, p. 172-182, 2011.

MOORE, L. D.; LE, T.; FAN, G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 2013.

MOORE, T. C. et al. Effects of friend virus infection and regulatory T cells on the antigen presentation function of B cells. *mBio*, v. 10, n. 1, 2019.

MORRISON, A. J. Chromatin-remodeling links metabolic signaling to gene expression. *Molecular Metabolism*, 2020.

MOYÉ, S. et al. Role of regulatory T-cells (Tregs) in bacterial infection-induced lung fibrosis exacerbation in mice. 2018.

MUKHERJEE, R. et al. Chromatin remodeling and its impact on immune responses in infectious diseases. *Journal of Immunology*, v. 208, n. 6, p. 1063-1073, 2022.

NÉDÉLEC, Y. et al. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2011.

NILLER, H.; MINAROVITS, J. Epigenetics and human infectious diseases. *Epigenetic mechanisms in human disease*. 2. ed. cap. 6. Elsevier, 2024.

O'NEILL, L. A. J. et al. A central role for the transcription factor HIF-1 in the regulation of immune responses. *Cell*, v. 167, n. 3, p. 722-735, 2016.

OPARAUGO, N. C. et al. Human Regulatory T Cells: Understanding the Role of Tregs in Select Autoimmune Skin Diseases and Post-Transplant Nonmelanoma Skin Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.



PADEKEN, J.; METHOT, S. P.; GASSER, S. M. Establishment of H3K9-methylated heterochromatin and its functions in tissue differentiation and maintenance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022.

PAPET, I. et al. Bacterial infection affects protein synthesis in primary lymphoid tissues and circulating lymphocytes of rats. *Journal of Nutrition*, v. 132, n. 7, 2002.

PARK, J. et al. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA binds to granulocyte DNA and nuclear proteins. *Cellular Microbiology*, v. 6, n. 8, 2004.

PARK, P. J. ChIP-seq: Advantages and challenges of a maturing technology. *Nature Reviews Genetics*, v. 10, n. 10, p. 669-680, 2009.

PATTERSON, J. et al. Ehrlichia cell signaling and its role in preventing apoptosis: A comprehensive review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 1539847, 2022.

PEARCE, E. L.; PEARCE, E. J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, v. 38, n. 4, p. 633-643, 2013.

PERO, R. et al. Chromatin and DNA methylation dynamics of *Helicobacter pylori*-induced COX-2 activation. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 301, n. 2, 2011.

PHILIPS, R. L. et al. HDAC3 restrains CD8-lineage genes to maintain a bi-potential state in CD4⁺CD8⁺ thymocytes for CD4-lineage commitment. *Elife*, v. 8, e43821, 2019.

POIRIER, V.; AV-GAY, Y. Mycobacterium tuberculosis modulators of the macrophage's cellular events. *Microbes and Infection*, 2012.

PUNKOSDY, G. A. et al. Regulatory T-cell expansion during chronic viral infection is dependent on endogenous retroviral superantigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, n. 9, 2011.

QIN, W.; SCICLUNA, B. P.; VAN DER POLL, T. The Role of Host Cell DNA Methylation in the Immune Response to Bacterial Infection. *Frontiers in Immunology*, 2021.

QUACH, H.; QUINTANA-MURCI, L. Genetic adaptation and immune response. *Cell*, v. 167, n. 3, p. 643-656, 2016.

RAHMAN, M. M.; MCFADDEN, G. Modulation of NF- κ B signalling by microbial pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 2011.

RALEIGH, S. M. *Epigenetics of exercise and sports: concepts, methods, and current research*. Waltham: Elsevier, 2021.

RAO, S. S. P. et al. A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Science*, v. 372, n. 6541, p. 410-414, 2021.

RENNOLL-BANKERT, K.; DUMLER, J. Lessons from *Anaplasma phagocytophilum*: Chromatin Remodeling by Bacterial Effectors. *Infectious Disorders - Drug Targets*, v. 12, n. 5, 2012.

RIBET, D.; COSSART, P. Post-translational modifications in host cells during bacterial infection. *FEBS Letters*, 2010.



RIKIHISA, Y. Mechanisms of obligatory intracellular infection with *Anaplasma phagocytophilum*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 24, n. 3, 2011.

RIKIHISA, Y. The Biological Weapons of *Ehrlichia chaffeensis*: Novel Molecules and Mechanisms to Subjugate Host Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022.

SABBAGH, P. et al. The significance role of regulatory T cells in the persistence of infections by intracellular bacteria. *Infection, Genetics and Evolution*, 2018.

SAHNI, S. K.; RYDKINA, E. Host-cell interactions with pathogenic *Rickettsia* species. *Future Microbiology*, 2009.

SALLUSTO, F. et al. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2011.

SATPATHY, A. T. et al. A single-cell RNA-seq study of the immune system's cellular response to viral infections. *Nature*, v. 566, p. 146-151, 2019.

SAWICKA, A.; SEISER, C. Histone H3 phosphorylation - A versatile chromatin modification for different occasions. *Biochimie*, 2012.

SCHATOR, D. et al. Patho-epigenetics: Histone deacetylases as targets of pathogens and therapeutics. *MicroLife*, 2021.

SCHWARTZ, R. H. T cell anergy. *Annual Review of Immunology*, v. 21, 2003.

SENGUPTA, S. et al. Epigenetic orchestration of host immune defences by *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiological Research*, 2023.

SHALEM, O. et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. *Science*, v. 343, n. 6166, p. 84-87, 2014.

SHI, L. et al. Metabolic regulation of immune responses in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 7, p. 406-417, 2020.

SINCLAIR, S. H. G.; YEGNASUBRAMANIAN, S.; DUMLER, J. S. Global DNA methylation changes and differential gene expression in *Anaplasma phagocytophilum*-infected human neutrophils. *Clinical Epigenetics*, v. 7, n. 1, 2015.

SINHA, S. et al. Remodeladores da cromatina: alterações moleculares e farmacogenômicas. 2017.

SO, L. et al. Regulatory T cells suppress CD4⁺ effector T cell activation by controlling protein synthesis. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 220, n. 3, 2023.

STEIN, R. A.; THOMPSON, L. M. Epigenetic changes induced by pathogenic *Chlamydia* spp. *Pathogens and Disease*, v. 81, 2023.

STERNER, D. E.; BERGER, S. L. Acetylation of Histones and Transcription-Related Factors. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 64, n. 2, 2000.

STUART, T.; SATIJA, R. Integrative single-cell analysis. *Nature Reviews Genetics*, v. 20, n. 5, p. 257-272, 2019.



TAMARU, H. Confining euchromatin/heterochromatin territory: Jumonji crosses the line. *Genes and Development*, 2010.

THAKUR, A.; MIKKELSEN, H.; JUNGENSEN, G. Intracellular pathogens: Host immunity and microbial persistence strategies. *Journal of Immunology Research*, 2019.

THOMAS, S. S. et al. Epigenetic Mechanisms Induced by *Mycobacterium tuberculosis* to Promote Its Survival in the Host. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 21, p. 11801, 2 nov. 2024.

TING, L.-M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Inhibits IFN- γ Transcriptional Responses Without Inhibiting Activation of STAT1. *The Journal of Immunology*, v. 163, n. 7, 1999.

TOLOMEO, M. et al. Monocyte and lymphocyte apoptosis resistance in acute and chronic brucellosis and its possible implications in clinical management. *Clinical Infectious Diseases*, v. 36, n. 12, 2003.

TREMETHICK, D. J. Higher-Order Structures of Chromatin: The Elusive 30 nm Fiber. *Cell*, 2007.

TUR, J. et al. Induction of CIITA by IFN- γ in macrophages involves STAT1 activation by JAK and JNK. *Immunobiology*, v. 226, n. 5, 2021.

VITIELLO, M. et al. NF- κ B as a potential therapeutic target in microbial diseases. *Molecular BioSystems*, 2012.

VOM WERTH, K. L. et al. Investigating Morphological Changes of T-lymphocytes after Exposure with Bacterial Determinants for Early Detection of Septic Conditions. *Microorganisms*, v. 10, n. 2, 2022.

WANG, P. et al. Global Analysis of H3K4 Methylation Defines MLL Family Member Targets and Points to a Role for MLL1-Mediated H3K4 Methylation in the Regulation of Transcriptional Initiation by RNA Polymerase II. *Molecular and Cellular Biology*, v. 29, n. 22, 2009.

WANG, X. et al. Histone deacetylase 6 inhibitor enhances resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection through innate and adaptive immunity in mice. *Pathogens and Disease*, v. 76, n. 6, 2018.

YAGER, E. et al. Essential role for humoral immunity during Ehrlichia infection in immunocompetent mice. *Infection and Immunity*, Washington, v. 73, p. 8009–8016, 2005.

YOU, J.; JONES, P. E. Genomic insights into immune system regulation by epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Immunology*, v. 12, n. 6, p. 339-345, 2012.

ZHANG, J.-M. and AN, J. Cytokines, Inflammation and Pain, *Int. Anesthesiol. Clin.*, v. 45, n. 2, pp. 27–37, 2014.

ZHANG, Q.; CAO, X. Epigenetic remodeling in innate immunity and inflammation. *Annual Review of Immunology*, v. 39, p. 247-269, 2021.

ZHANG, Z. et al. *Listeria monocytogenes* infection induces metabolic rewiring of the liver. *PLOS Pathogens*, v. 16, n. 2, p. e1009697, 2020.

ZHONG, Y.; KANAGARATHAM, C.; RADZIOCH, D. Chromatin remodelling during host-bacterial pathogen interaction. In: *Chromatin remodelling*. Rijeka: InTech, 2013.



ZURAWSKI, D. V. et al. OspF and OspC1 are *Shigella flexneri* type III secretion system effectors that are required for postinvasion aspects of virulence. *Infection and Immunity*, v. 74, n. 10, 2006.

WŁODARCZYK, M. et al. Chromatin remodeling in immune response regulation during infections. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 569, 2020.