

O PAPEL DAS CITOCINAS NA RESISTÊNCIA GENÉTICA ÀS DOENÇAS

Suelson Pereira dos Santos

suelsonsantos@yahoo.com.br

Médico veterinário, mestre em Ciência Animal pela
Universidade Federal de Goiás (UFG)

Doutorando em Clínica, Patologia e Cirurgia Animal pela UFG

Professor do curso Técnico em Veterinária da ETEC de Barra
do Garças, MT.

Orcid: 0000-0002-6184-7630

Resumo: Citocinas são moléculas que desempenham papel essencial no desencadeamento da resposta imune e seu estudo reveste-se de grande importância no intuito da compreensão da imunidade e da resistência a doenças. O presente trabalho compreende uma revisão de características de organização celular e componentes da resposta imune, em especial, as da resposta imune inata, as células e moléculas envolvidas, bem como aspectos dos mecanismos que ligam esses componentes.

Palavras-chave: Citocinas. Doenças. Resistência. Resposta imune.

Abstract: *Cytokines are molecules that play an essential role in triggering the immune response and their study is of great importance in order to understand immunity and disease resistance. The present work comprises a review of characteristics of cell organization and components of the immune response, in particular, the characteristics of the innate immune response, the cells and molecules involved, as well as aspects of the mechanisms that link these components.*

Keywords: *Cytokines. Diseases. Resistance. Immune response.*

Introdução

As citocinas são proteínas solúveis ou glicoproteínas produzidas por leucócitos e outros tipos celulares. Essas moléculas atuam como mediadores químicos, gerando sinais estimulatórios, modulatórios ou inibitórios, que regulam a duração e a intensidade da resposta imune (Abbas; Litchman; Pober, 2002). Possuem ação autócrina, parácrina ou endócrina, com ação na sua própria célula, em células próximas ou em células distantes, através da corrente sanguínea, respectivamente. Atuam em baixas concentrações e sua síntese ocorre geralmente após estimulação por antígeno (Varella; Forte, 2001).

São produzidas e secretadas pelas células que compõem o sistema de imunidade inato ou adquirido. Assim, os mecanismos de respostas são gerados a partir da interação entre o hospedeiro com um patógeno ou devido a lesões teciduais. Diversos tipos celulares as produzem, incluindo monócitos, astrócitos, neurônios, micróglia e células endoteliais (Abbas; Litchman; Pillai, 2015).

As moléculas recebem denominações específicas relacionadas ao tipo celular que as sintetizam e de acordo com os seus mecanismos de ação. Dessa forma, as citocinas produzidas por monócitos são conhecidas como monocinas e as sintetizadas por linfócitos são denominadas linfocinas. As citocinas que agem na sinalização entre leucócitos são chamadas interleucinas (IL). Estas, especificamente, agem na resposta e na apresentação de antígenos, principalmente pelos linfócitos T auxiliares (Abbas; Lichtman, 2003).

Esse grupo de moléculas é dividido em anti-inflamatórias, compreendendo principalmente IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGF- β e em pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ e FNT-alfa. Essas últimas são responsáveis por ativar a ciclooxigenase-2 (COX-2), causando aumento dos níveis de prostaglandina E2 (PGE2) e ainda ativando células inflamatórias. Podem interagir entre si, promovendo um controle de ações pró ou anti-inflamatórias (Jeon; Kim, 2016).

Além dessas, há também as quimiocinas (ou citocinas quimiotáticas) com função voltada ao controle do tráfego basal e inflamatório de leucócitos através do processo conhecido como quimiotaxia, caracterizado pela migração de células ou moléculas em direção a um gradiente químico (Abbas; Lichtman, 2003). Assim, as quimiocinas são importantes facilitadoras do processo de movimentação das células imunes, fundamental para uma resposta imune adequada. Além da quimiotaxia, essas moléculas também apresentam ação pró-angiogênica e proporcionam a degranulação de leucócitos. A partir da combinação de funções biológicas exibidas, a resposta imune final é propiciada (Vianna *et al.*, 2011).

Assim, as citocinas agem através da resposta do sistema imune ante a exposição do organismo a alguma doença, agentes infecciosos ou injúrias, conduzindo a resposta inflamatória aos locais de lesão ou infecção, favorecendo o “combate” ao agente lesivo e o reestabelecimento da homeostase do organismo. No entanto, algumas doenças podem provocar uma resposta intensa do sistema imune, com a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias, também conhecida como “tempestade de citocinas”. A resposta pode, eventualmente, manifestar-se de forma sistemática, provocando instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Isso pode ser observado como resposta a doenças infecciosas e não infecciosas, como na infecção por influenza aviária H5N1 ou mesmo pelo atual SARS-CoV-2 (Antonio *et al.*, 2020).

Apesar disso, algumas características genéticas podem favorecer a resposta imunológica do organismo, agindo como importantes mecanismos de resistência a doenças. Nesse caso, genes presentes em regiões específicas de cromossomos ativam enzimas que promovem importantes respostas de defesa inata, durante algumas doenças, como a Covid-19. Especificamente para esse caso, o cromossomo 12 humano apresenta uma região codificante de proteínas que ativam enzimas importantes durante infecções por vírus de RNA (Zeberg; Pääbo, 2021).

Compreender esses processos faz-se importante tanto para a identificação de indivíduos com maiores riscos aos efeitos inflamatórios quanto para a elaboração de tratamentos adequados para diversas doenças com essa característica de manifestação sistêmica. Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar o papel das citocinas na resistência genética a doenças, através de uma revisão bibliográfica que aborda sobre a imunidade inata, a ação das principais citocinas na resposta a doenças e a resistência genética a doenças.

1. Desenvolvimento

O Sistema Imunológico ou Sistema Imune é um conjunto de estruturas biológicas, formado por células, tecidos e órgãos, responsáveis pela proteção do organismo a elementos invasores ou infecciosos. Além da defesa, o sistema imune também realiza outras ações no organismo, como a remoção de células mortas, identificação de corpos estranhos, renovação de estruturas específicas ou mesmo eliminação de células com erros de divisão celular (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015). É presente tanto em invertebrados quanto em vertebrados, além de plantas, porém com algumas diferenças associadas às características anatômicas e fisiológicas de cada grupo. Basicamente, o que os distingue é em relação ao tipo de defesa que eles usam.

Os componentes do sistema imunológico agem organizada-mente, de forma a detectar a presença de um agente infeccioso e destruí-lo. Toda essa ação conjunta e coordenada ante a agentes desconhecidos que entram no organismo é conhecida como Resposta Imunológica ou Imune. Aqui é importante destacar que toda substância ou mesmo micro-organismo que adentra o organismo e provoca uma resposta imunológica é chamado de antígeno. Com isso, a cada exposição a uma possível ameaça, as respostas imunes subsequentes se tornam cada vez mais fortalecidas e eficazes contra esse antígeno. Por ser adquirida após a exposição ao agente, essa

resposta é denominada imunidade adquirida, adaptativa ou então específica. Entre as suas principais características está a especificidade em reconhecer diversas substâncias, além de possuir um mecanismo de “memória” que permite uma resposta mais rápida a cada exposição a um mesmo antígeno (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015).

O Sistema Imune adquirido possui alguns componentes exclusivos, incluindo as células conhecidas como linfócitos e seus produtos secretados para destruição de antígenos. Os linfócitos estão classificados em dois tipos: os linfócito B e os linfócitos T. Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, que reconhecem e neutralizam os antígenos, além de ativarem mecanismos para sua eliminação. Já os linfócitos T desenvolvem defesas específicas para antígenos que conseguem adentrar as células, como vírus e bactérias, os quais utilizam as células do hospedeiro para se proliferarem. A sua ação consiste na identificação de antígenos em células fagocitárias ou na destruição de células infectadas, eliminando “reservatórios de infecção”.

Contudo, antes mesmo de uma possível infecção, o organismo já possui mecanismos de defesa celulares e bioquímicos prontos para reagir à entrada de um antígeno. Esse é conhecido como Sistema Imune inato e é inespecífico, ou seja, seus mecanismos não distinguem entre pequenas diferenças nos antígenos e atuam de forma genérica e imediata. Além disso, esse sistema não apresenta resposta de “memória imune” aos ataques prévios. Isso significa que essa resposta é pontual e não desenvolve imunidade a longo prazo ao hospedeiro (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015). Porém, ela atua em conjunto com a imunidade adaptativa e caracteriza-se pela rápida resposta à agressão, sendo a primeira linha de defesa do organismo. As respostas imunes inata (ou natural) e adquirida de forma complementar, em que as células da imunidade inata estimulam a produção da resposta adquirida, que, por sua vez, utiliza os recursos da resposta inata para auxiliar na eliminação do agente intruso no organismo. Devido a sua complexidade e importância para este estudo, essa resposta será abordada de forma mais ampla no próximo tópico.

2. Imunidade inata

A imunidade inata representa uma resposta rápida e praticamente padronizada a um número amplo, porém limitado, de estímulos. É considerada a primeira barreira contra patógenos e, dessa forma, torna-se determinante para a prevenção a infecções e manutenção da homeostase. É representada por barreiras físicas, células efetoras e mecanismos humorais, que estão presentes no organismo mesmo sem contato prévio com imunógenos ou agentes agressores (Cruvinel *et al.*, 2010).

São consideradas barreiras físicas algumas estruturas ou substâncias biológicas e químicas que, em um primeiro momento, impedem ou dificultam a entrada de antígenos no organismo. Assim, a pele íntegra, os mecanismos de defesa do trato gastrointestinal (pH ácido, vômito, diarreia), do respiratório (muco, tosse, espirro) e do urinário (fluxo de urina) são consideradas formas de proteção físicas importantes (Tizard, 2014).

Em relação às células efetoras, as principais que compõem a imunidade inata incluem macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK). Elas estão envolvidas em processos como fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, síntese de citocinas, quimiocinas, lisozimas, peptídeos e ativação de proteínas do sistema complemento. Essas substâncias produzidas pelas células efetoras são os elementos humorais, que são ativados por estímulos específicos (Cruvinel *et al.*, 2010). O Quadro 1 apresenta esses componentes.

Quadro 1 – Componentes celulares e humorais do Sistema Imune inato

Imunidade Inata	
Células	Moléculas
Fagócitos (células dendríticas, neutrófilos e macrófagos)	Complemento
Basófilos, eosinófilos e mastócitos	Citocinas
Células Natural-Killer (NK)	Quimiocinas
	Proteínas de fase aguda

Fonte: Adaptado de Cruvinel *et al.* (2010).

De forma mais específica, as principais células da Imunidade Inata são os neutrófilos, pertencentes à família dos glóbulos brancos ou leucócitos. Esses possuem formato esférico quando em suspensão no sangue, ou ainda, quando estão em atividade, atuando na defesa do organismo diante de um foco de infecção. Nesse último contexto, os leucócitos penetram no tecido conjuntivo atravessando o endotélio dos capilares por um processo denominado diapedese, atraídos por substâncias químicas derivadas do hospedeiro ou dos patógenos, por quimiotaxia (Palomari Spolidorio; Duque, 2013).

Os leucócitos podem ser classificados em granulócitos ou agranulócitos. Os granulócitos, que também são conhecidos como polimorfonucleares (PMN), apresentam grânulos citoplasmáticos e núcleo com lóbulos. Nessa categoria, encontram-se os basófilos/mastócitos, os eosinófilos e os neutrófilos. Já os agranulócitos não possuem grânulos no citoplasma e o núcleo é simples. Nesse tipo celular encontram-se os linfócitos e os monócitos (Palomari Spolidorio; Duque, 2013).

Entre esses, os neutrófilos são os mais abundantes no sangue (mais de 60%) e a sua principal função é a fagocitose ou internalização de microrganismos ou corpos estranhos que adentram o organismo animal. Os neutrófilos conseguem migrar rapidamente para os locais de infecção, realizando uma das primeiras respostas à infecção, contudo, são eliminados naturalmente por apoptose (morte celular programada) ou fagocitados por macrófagos do fígado ou do baço, após cerca de seis horas. Ao contrário disso, os basófilos/mastócitos são os leucócitos menos abundantes (0,5 a 1%). Esses não realizam fagocitose, mas sim produzem histamina ou heparina em processos alérgicos. Já os eosinófilos consistem entre 2 e 4% dos leucócitos presentes no sangue e seu modo de ação é através da liberação de grânulos citoplasmáticos a patógenos grandes, como os vermes, ou mesmo em reações alérgicas.

Os microrganismos ou agentes infecciosos apresentam moléculas em sua superfície celular, tais como lipopolissacarídeos, resíduos

de manose e ácidos teicoicos, que se constituem como elementos que identificam esses agentes como possíveis ameaças ou Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e, então, a resposta imune inata é ativada. Essa interação é possível pela presença de diferentes receptores na superfície dos componentes celulares inatos, conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), dos quais se destaca a família dos receptores Toll-like (TLRs) (Medzhitov; Preston-Hurlburt; Janeway, 1997).

A interação entre PAMPs dos patógenos e os RRP ocorre de forma semelhante aos mecanismos de reconhecimento entre antígeno e anticorpo ou entre antígeno e receptor de linfócitos T (TCR) na imunidade adquirida. Até pouco tempo acreditava-se que a imunidade inata não apresentava capacidade adaptativa para a geração de novos receptores ou reconhecimento de padrões moleculares fora da programação do código genético (Cruvinel *et al.*, 2010). Como resultado, as funções do sistema inato eram consideradas inespecíficas, agindo na eliminação aguda de patógenos tanto por mecanismos como a fagocitose ou processos humorais com o sistema complemento. Contudo, atualmente, a sua capacidade de adaptação a longo prazo e aquisição de resposta a determinados estímulos já é cientificamente conhecida e pode ser denominada como memória imune inata (Domínguez-Andrés; Joosten; Netea, 2018).

A memória do sistema imune inato é baseada na reprogramação genética a longo prazo de seus componentes celulares, devido a diversas exposições a agentes infecciosos ou mesmo à vacinação. Essa resposta imune inata de longo prazo não possui um caráter específico para o antígeno, portanto, não depende de um determinado organismo infeccioso ou estimulante. Isso pode ser explicado pela codificação da imunidade inata realizada pela linhagem germinativa, não sendo capaz de transmitir memória genética através de processos de divisão celular (Domínguez-Andrés; Joosten; Netea, 2018).

As células que fazem parte do Sistema Imune Inato, como monócitos, macrófagos, células dendríticas e células NK também podem ser influenciadas pela interação com diversos antígenos. Assim, elas passam por uma reprogramação metabólica e epigenética, facilitando uma resposta aprimorada a ameaças futuras. Os mecanismos que mediam a indução e a manutenção da memória imune inata envolvem alterações nas vias metabólicas das células de defesa, como na glicólise, fosforilação oxidativa, metabolização de ácidos graxos e de aminoácidos, aumentando a capacidade do sistema imunológico inato células para responder a uma estimulação secundária.

Nesse processo, a reconexão metabólica é uma etapa crucial para a indução da memória imune inata, mas muitas dúvidas para a elucidação de todas as respostas ainda permanecem. Essas incluem a identificação de outras vias metabólicas envolvidas, como o papel da via da pentose fosfato ou metabolismo de espécies reativas de oxigênio, além das especificidades desses efeitos em vários tipos de células, os possíveis desequilíbrios metabólicos em células imunes em doenças autoinflamatórias e autoimunes (Domínguez-Andrés; Joosten; Netea, 2018).

3. Componentes moleculares da Imunidade Inata – Citocinas

Durante uma “invasão” de agentes estranhos ao corpo, diversos sistemas bioquímicos são recrutados, auxiliando na resolução do processo e no reestabelecimento da homeostase. Dessa forma, substâncias solúveis de meia-vida curta são liberadas, exercem sua ação e são degradadas. Dentre essas, as citocinas apresentam um importante papel no envio de sinais modulatórios para que as células do sistema imunológico atuem de forma adequada na defesa do organismo contra patógenos. Elas estão agrupadas em:

interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral (FNT), quimiocinas (citocinas quimiotáticas), interferons (IFN) e fatores de crescimento mesenquimal (Sommer; White, 2010).

Entre as interleucinas, algumas se destacam em relação à sua resposta inflamatória, como a IL-1, IL-2 e IL-10, que serão discutidas aqui, com base em Oliveira *et al.* (2011). A primeira delas, a IL-1, produzida por macrófagos e monócitos, bem como por células não imunológicas, incluindo fibroblastos e células endoteliais ativadas durante uma lesão celular, infecção ou inflamação. As principais atividades biológicas que a IL-1 exerce incluem:

1. a estimulação de células CD4+ para que seja secretado IL-2 e produzidos receptores para a IL-2;
2. ativação e proliferação de neutrófilos, linfócitos B, monócitos/macrófagos, a fim de promover aumento nas atividades fagocitárias e quimiotáticas das células imunes;
3. estimulação da adesão de leucócitos, pelo aumento da expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais;
4. inibição da proliferação das células endoteliais;
5. aumento da atividade de coagulação;
6. estímulo dos hepatócitos para produção de proteínas de fase aguda de inflamação; e
7. estímulo da hematopoese, através da atuação na própria célula ou por aumentar a liberação de mediadores que possuem ação sinérgica às células.

Dois tipos são conhecidos, a IL-1 α e IL-1 β , que atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. A IL-1 α é associada a membranas celulares e age por meio da interação com outras células. Por outro lado, a IL-1 β é sintetizada de forma precursora (Pro-IL-1 β) e é ativada pela enzima caspase-1. Ainda, a IL-1 β é responsável por produzir inflamação sistêmica através da ativação da enzima ciclooxigenase-2, que estimula a formação de prostaglandinas no hipotálamo, causando febre. Além disso, esse tipo de interleucina

também produz alguns componentes, como substância-P, óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial, com importante papel no desenvolvimento e na manutenção da dor, mesmo que sua meia-vida plasmática seja de apenas seis minutos.

A IL-2 é produzida principalmente por células-T-CD4 ou por células-TCD8+, em menor quantidade. A invasão ou infecção por bactérias, parasitas e seus produtos são o principal estímulo para a sua produção, além de outras citocinas como a IL-1. Para a máxima produção de IL-2 são necessários alguns sinais estimulatórios, como a presença de alguns interferons e IL-1. A sua síntese pode ser inibida por alguns medicamentos, como a ciclosporina A e a dexametasona.

Ainda, a IL-2 é o principal elemento que estimula células T, sendo considerado um fator de crescimento e de ativação para os linfócitos T em geral. Dessa forma, essa interleucina é importante para a indução do ciclo celular das células T não ativadas e para a divisão celular delas. Com isso, é considerado um agente proliferativo antígeno inespecífico. Além das células T, também ativa células B, quando associadas a fatores adicionais, como IL-4. Também estimula a proliferação e ativação de células NK, possuindo atividade anti-humoral. Sua ação consiste através da interação com receptores IL-2R α , IL-2R β e IL-2R γ , que induz a produção de citocinas, como a interéferon-gama (IFN γ) e o fator de necrose tumoral-beta (FNT β). Essas são capazes de realizar a ativação de monócitos, neutrófilos e células NK. Devido à sua meia-vida plasmática ser inferior a 10 minutos, a IL-2 geralmente não é detectada em lesões agudas.

Já a IL-10 é um polipeptídeo não glicosilado, sintetizado em células imunológicas e em tecidos neuroendócrinos e neurais. O seu principal efeito é promover a inibição da síntese de outras citocinas, como a IL-2, IL-12, alguns IFN- γ e FNT- β . Ainda, inibe a proliferação de células T auxiliares 1 (Th1), diminuindo a função citolítica e secretora de citocinas por essas mesmas células e facilita as respostas de Th2. A IL-10 também possui função coesti-

muladora para a proliferação de mastócitos e para a maturação de timócitos. Além de tudo, ela também inibe a atividade de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-1, IL-6 e FNTs, produzidas por monócitos e macrófagos, induzindo a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias.

Os FNT são citocinas sintetizadas principalmente por macrófagos, porém, neutrófilos, monócitos, células T e NK também os sintetizam. A sua produção pode ser estimulada por IL-1, IL-2, IFN e outros e, inibida por IL-6, PGE2 e medicamentos, como ciclosporina ou dexametasona. Apresenta duas classes, o TNF- α e o TNF- β , que, inicialmente, ligam-se aos mesmos receptores, porém promovem respostas distintas.

O primeiro tipo, o FNT α , é conhecido também como caquetina. Trata-se de uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos-T, desempenhando importantes funções na hiperalgisia inflamatória ou na neuropática. O FNT α é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória, após a ocorrência de traumas, procedimento cirúrgico ou durante infecções. A sua meia-vida plasmática é em torno de apenas 20 minutos, porém esse tempo é suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes, além de ativar outras citocinas. O FNT α consiste em ativar a coagulação sanguínea, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, como a PGE2, que é um fator ativador de plaquetas, eicosanoides e glicocorticoides e induz a apoptose celular.

Em relação às quimiocinas, estas são polipeptídios responsáveis pela movimentação dos leucócitos, inclusive a sua migração através do sangue, para locais com inflamação. Diversas quimiocinas diferentes já foram identificadas, sendo as duas principais famílias a das quimiocinas CC e a família CXC, como a IL-8. Ainda, as quimiocinas podem ser constitutivas ou induzidas. As primeiras, normalmente são produzidas em diversos tecidos e, na ausência de inflamação, recrutam leucócitos ou linfócitos para atuar no foco de

infecção. Já as quimiocinas induzidas, que também são conhecidas como quimiocinas inflamatórias, são produzidas em resposta a estímulos inflamatórios e recrutam leucócitos para locais de inflamação (Cruvinel *et al.*, 2010).

Esse tipo de citocina contribui de forma importante para a resposta imune adaptativa e/ou patogênese de várias doenças, pela sua influência na movimentação e migração das células mononucleares pelo corpo. As quimiocinas ligam-se em receptores presentes em leucócitos, células dendríticas e células de Langerhans e tal interação pode definir o padrão migratório e/ou facilitar a identificação de certos subtipos de linfócitos T. Dessa forma, a ligação quimiocina-receptor inicia uma resposta em cascata, gerando respostas quimiotáticas, degranulação, alteração na afinidade das integrinas presentes na superfície celular, entre outros (Cruvinel *et al.*, 2010).

Os IFN são produzidos por macrófagos, monócitos, células linfoblásticas, fibroblastos e células infectadas por vírus e dividem-se em IFN- α e IFN- β (tipo 1). O IFN- β interage nos mesmos receptores que IFN- α , porém as atividades biológicas são distintas. Assim, as principais atividades biológicas dos IFN do tipo 1 incluem a limitação da propagação de infecções virais e das parasitoses. Em relação ao modo de síntese e atuação dos IFN, as próprias células infectadas por vírus produzem IFN- e IFN- β e, estes, atuam em outras células também infectadas pelo mesmo vírus, estimulando a síntese de proteínas antivirais. Dessa forma, os IFN atuam basicamente na resposta antiviral de duas formas: a primeira é através da degradação do mRNA-viral e, a segunda, pela inibição da síntese proteica, inibindo a replicação viral (Varella; Forte, 2001).

4. O papel das citocinas na resposta a doenças

As citocinas são polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, produzidas por diversos tipos celulares do

sistema imunológico ou mesmo por células localizadas próximas a uma lesão. As citocinas não são armazenadas como moléculas pré-formadas, diferentemente de algumas substâncias como hormônios, e atuam principalmente por mecanismos parácrinos ou autócrinos. Esses polipeptídios ligam-se a receptores específicos e ativam mensageiros intracelulares, responsáveis por regular a transcrição gênica. Assim, as citocinas podem influenciar a atividade, proliferação, diferenciação e a sobrevivência de células imunológicas, bem como influenciam na atividade e produção de outras citocinas, podendo aumentar ou atenuar a resposta inflamatória.

Alguns processos naturais, como o envelhecimento, podem alterar o balanço e a eficiência das citocinas no organismo animal, possivelmente pela maior dificuldade na sua produção e secreção. Essa deficiência pode ser explicada pela diminuição dos níveis plasmáticos de IL-2 e pelo aumento na produção da IL-6 com o passar dos anos. Como consequência, há a baixa proliferação dos linfócitos T e, então, a diminuição na produção de IL-2, que é um importante fator de crescimento para linfócito T. Esses dados estão relacionados a um processo ou estado de atividade inflamatória basal conhecido como *inflammaging*, que pode ser consequência de uma produção aumentada, com característica idiopática, de citocinas pró-inflamatórias que promovem o desenvolvimento de doenças crônicas. Ainda, o *inflammaging* aparenta apresentar uma propensão progressiva a um estado pró-inflamatório, influenciado pelo estado energético-metabólico do organismo e pela genética. Assim, a progressiva redução da funcionalidade desse tipo celular com o envelhecimento pode justificar a diminuição da eficiência do sistema imunológico, além da reatividade inespecífica e a elevada prevalência de quadros autoimunitários em indivíduos mais velhos (Tonet; Nóbrega, 2008).

A partir disso, é possível identificar que a IL-6 está entre os principais mediadores inflamatórios circulantes, sendo amplamente associada ao envelhecimento, já que os seus níveis séricos geralmente se encontram elevados com o avanço da idade. O aumento dos níveis

dessa citocina também está associado a outras condições clínicas que representam agravos à saúde, principalmente em idosos, incluindo perda de massa magra, osteopenia, diminuição da albumina sérica e aumento de proteínas inflamatórias. Por fim, também é relacionada a doenças degenerativas, como Alzheimer, a desordens linfoproliferativas, diabetes mellitus e até doenças cardiovasculares (Tonet; Nóbrega, 2008).

Além da IL-6, a IL-22 também é considerada uma importante citocina pró-inflamatória produzida por células Th1 e Th17. Seus receptores são presentes em uma variedade de tecidos não imunes, como pele, pulmão, rins ou pâncreas e são expressos em células do sistema imune, como linfócitos B, T e células NK, monócitos, macrófagos, células dendríticas e hepatócitos. Essa citocina pode agir em tecidos não imunológicos e é associada ao desenvolvimento de doenças crônicas como psoríases, doença de Crohn e artrite reumatoide.

Dentro disso, foi demonstrado que a infecção de células dendríticas de medula óssea de camundongos por bacilos de Calmette-Guérin (BCG – bactérias causadoras da Tuberculose) produzem proteínas quimioatratoras CXCL1 e CXCL2, que atuam no recrutamento de neutrófilos para o local da infecção. Os neutrófilos apresentam um papel importante em infecções por microbactérias, pela sua capacidade em transferir bacilos vivos do local da infecção para os nódulos linfáticos drenantes (Resende, 2014).

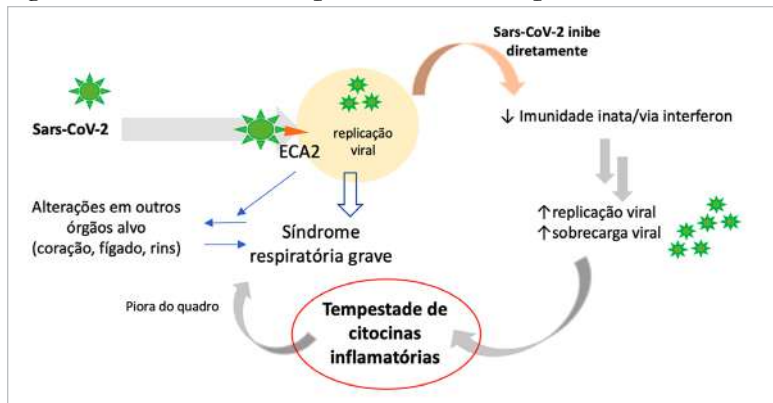
As citocinas também desempenham um papel importante na suscetibilidade à infecção por *Leishmania infantum*, protozoário causador da leishmaniose visceral. Assim, a estimulação da produção de IL-17A desempenha um papel na regulação da resposta imune, por regular o desenvolvimento de Th1 ou Th17 em camundongos com leishmaniose visceral. O reconhecimento do patógeno pelos receptores endossômicos Toll-like desencadeia uma resposta para a produção de IFN do tipo 1, que atua através do seu receptor e do fator regulador de IFN 1 para induzir a produção de IL-27 pelos

macrófagos, controlando a replicação do parasita. Pode haver também uma produção exacerbada de IL-17A nos órgãos infectados, que pode indicar uma ação regulatória direta da IL-27 durante a infecção por *L. infantum*. Como consequência, é possível observar um maior influxo de neutrófilos nos órgãos-alvo, desempenhando papel no controle do parasita (Quirino *et al.*, 2016).

Ante a algumas infecções, o organismo pode reagir de forma explosiva, hiperativada e descontrolada, causando uma intensa liberação de citocinas, também conhecida como “tempestade de citocinas”. Atualmente, isso tem sido observado frequentemente em infecções por SARS-CoV-2, provocando severas manifestações nos pacientes. Em pacientes com Covid-19, esse processo foi observado após a necessidade de cuidados intensivos em casos mais severos da doença. Esses pacientes apresentavam elevados níveis de CXCL10, CCL2 e TNF α , além de um aumento de citocinas orientadas por imunidade à Th2 por secreção, com produção de IL-4 e IL-10, que são interleucinas anti-inflamatórias. Apesar dessa popularidade, esse termo já é utilizado para outras doenças infecciosas e não infecciosas, como na infecção causada pela influenza aviária H₅N₁ (Antonio *et al.*, 2020).

Já para a SARS-CoV-1 e Mers-CoV, há literatura que demonstra o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas, associadas com o processo de inflamação pulmonar, indicando a ativação de células Th1. Dessa forma, a liberação desequilibrada de mediadores inflamatórios precipita e sustenta uma resposta agressiva de inflamação, podendo causar desde desconfortos ou síndromes respiratórias até falência múltipla dos órgãos, resultando em desfechos fatais. Assim, resumidamente, após o vírus interagir com o receptor ECA2 nas células humanas, este libera seu material genético para replicação viral⁷ (Antonio *et al.*, 2020). Durante esse processo, o vírus inibe a imunidade inata e, conseqüentemente, aumenta a carga viral no organismo, provocando a tempestade de citocinas, como mostra a Figura 1.

Figura I – Ocorrência da tempestade de citocinas pelo SARS-CoV-2



Fonte: Antonio *et al.* (2020).

Em pacientes afetados pela Covid-19, pode ocorrer uma excessiva ativação das células Th17, promovendo o aumento da síntese e secreção de IL-6 pelo sistema imune. A IL-6 desempenha um papel fundamental na patogênese da tempestade de citocinas, em que a quantidade de seus níveis circulantes é associada à gravidade da doença. A partir disso, é sugerido que níveis elevados de IL-6 são preditores da severidade que a doença pode atingir. Experimentos em modelos animais mostram que a inibição do fator de transcrição da IL-6 e sua produção são associadas à redução da mortalidade da infecção por SARS-CoV (McGonagle *et al.*, 2020).

5. As citocinas e a resistência genética a doenças

Apesar das complicações que a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias pode promover ao organismo animal, uma parte dos indivíduos é capaz de impedir o surgimento de cascatas inflamatórias. No caso da Covid-19, esse processo protetor se deve à herança genética de Neandertais, de uma região cromossômica codificadora de proteínas, importantes durante infecções. Na verdade, diversas

variantes genéticas herdadas por hominídeos são importantes para a imunidade e a resistência a doenças. Algumas dessas incluem a presença de genes, no material genético atual, envolvidos na imunidade inata, como variantes de genes do receptor *toll-like* que diminuem a suscetibilidade a infecções por *Helicobacter pylori* e o risco de alergias. Assim, os vírus de RNA podem ter causado muitos eventos adaptativos em humanos, pois a existência de proteínas que interagem com os vírus de RNA e são codificadas por regiões de DNA herdadas por ancestrais podem ocorrer com mais frequência do que o esperado (Zeberg; Pääbo, 2021).

Em outras doenças, a ativação de diferentes receptores conduz a expressão de genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, proteínas antimicrobianas, quimiocinas e interferons do tipo I (IFN- α e IFN- β). A resposta inflamatória é promovida por citocinas como TNF- α , IL-1 e IL-6, que, entre outras funções, regulam a morte celular de tecidos inflamados, alteram a permeabilidade endotelial vascular, recrutam células sanguíneas para tecidos inflamados e induzem a produção de proteínas de fase aguda (Rodrigues; Oliveira; Bellio, 2012).

Assim, a análise de deficiência em alguns receptores *toll-like* que desencadeiam a liberação de citocinas, como TLR2, TLR4, TLR7 e TLR9, pode indicar atuação na resistência à infecção por parasitas, como o *Trypanosoma cruzi*, com sinergismo entre eles. Dessa forma, Queiroga (2016) mostrou que a infecção pelo *T. cruzi* leva ao aumento da expressão de RNAm de TLR1, independentemente do padrão de virulência e patogenicidade e a expressão de TLR3, TLR4 e TLR6. Contudo, observou-se grande redução na expressão de TLR2, TLR7, TLR8 e TLR9. Essas vias apresentam importância no mecanismo de controle das infecções pelos protozoários *T. cruzi*, *T. brucei*, *Leishmania spp.*, *Plasmodium spp.* e *Toxoplasma gondii*.

Com isso, diferentes TLRs, como os últimos citados, estão associados ao reconhecimento de moléculas presentes no parasita invasor (PAMPs) e estimulam a produção de citocinas pró-inflama-

tórias. A ausência desses receptores implicaria a também ausência de reação do organismo contra a infecção, ocasionando aumento da parasitemia, com conseqüente destruição tissular e inflamação. Isso também foi corroborado por Queiroga (2016), ao inibir a expressão desses receptores em camundongos.

Outro estudo mostrou que animais com deficiência de TLR2 produzem níveis aumentados de citocinas, indicando que esse receptor pode apresentar um papel imunorregulador fundamental e essencial na regulação da infecção aguda por alguns parasitas. Apesar disso, o mesmo estudo mostrou que animais deficientes de TLR2 não apresentam diferença na parasitemia, embora esse quadro se encontre mais elevado em organismos deficientes de TLR2 e TLR9 (Queiroga, 2016).

Em relação ao receptor TLR4, a sua deficiência está associada à maior parasitemia quando em comparação a quantidades normais. Além disso, a diminuição da expressão de TLR2 e TLR4 na fase aguda de infecções pode causar maior mortalidade, associada a um elevado dano tissular no fígado. Esses resultados demonstraram a importância dessas moléculas no controle da infecção, em que deficiências em receptores específicos promovem menor liberação de mediadores, que, conseqüentemente, levam a uma maior susceptibilidade à infecção. Isso pode ser traduzido em níveis mais elevados de parasitemia, parasitismo de macrófagos e baixa produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ (Queiroga, 2016).

A síntese elevada de TNF- α tem sido associada à fase aguda durante infecções que, ao mesmo tempo, pode apresentar tanto um papel protetor, como causar efeitos deletérios ao próprio hospedeiro. Já a elevada expressão de IL-1 β , observada em pacientes com a forma cardíaca da doença de Chagas, é associada à hipertrofia do coração, além da inibição da proliferação de fibroblastos, indicando uma importância no remodelamento cardíaco (Sousa *et al.*, 2014).

Uma alternativa para a redução do parasitismo celular é a suplementação com IL-1 β , TNF- α e IFN- γ , que promove o aumento da

produção de óxido nítrico. Essa resposta demonstra que as células cardíacas atuam diretamente na resposta contra alguns parasitos que afetam esse órgão, sendo também responsáveis pelo remodelamento tecidual e hipertrofia cardíaca. Contudo, infecções mais virulentas e patogênicas podem levar a uma menor expressão de IL-6 e IL-12, sugerindo que, na ausência da produção de citocinas pró-inflamatórias, ocorre um processo de replicação exacerbada do agente infeccioso, podendo ser fatal ao hospedeiro. Outro importante resultado relativo à IL-12 é que a deficiência dessa citocina promove uma alta susceptibilidade a infecções por alguns patógenos, como o *T. cruzi*, com evolução à infecção aguda (Queiroga, 2016).

Outra citocina que apresenta destaque é a IL-10, em que níveis elevados estão associados a uma maior sobrevivência e níveis de parasitemia menores. A sua expressão de forma elevada aponta a ocorrência de um mecanismo de controle inflamatório, com um balanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Além disso, também indica que a IL-10 estaria regulando a ação de TNF- α , que poderia se encontrar menos expressa nesse contexto. Ainda, outras citocinas, como IL-6, IL-12 e IFN- γ , podem também atuar no mecanismo de controle de replicação do agente infeccioso na fase aguda da infecção. Com isso, animais deficientes de IL-10 podem apresentar uma maior taxa de mortalidade precoce, devido aos efeitos tóxicos consequentes da produção excessiva de IL-12, TNF- α e IFN- γ (Hunter *et al.*, 1997).

As infecções também podem levar a um aumento na expressão de IL-18 e essa resposta é associada a um mecanismo de resistência dos animais infectados contra o agente infeccioso, em que a IL-18 estimula a produção de IFN- γ . Isso mostra que indivíduos infectados produziram IFN- γ e outras citocinas pró-inflamatórias em níveis suficientes, induzindo a produção de óxido nítrico, controlando a infecção na fase aguda e prevenindo fatalidades. O óxido nítrico apresenta uma importância no controle da replicação do agente, especialmente em casos de parasitas. Já o IFN- γ tem papel fundamental no desenvolvimento de respostas eficientes contra

os patógenos, por estar associado a uma expressão aumentada de IL-12 e IL-18 (Meyer Zum Büschenfelde *et al.*, 1997). Por fim, o IFN- γ tem sido associado à baixa virulência de cepas, mostrando que a elevada produção da citocina é importante e suficiente no controle de infecções, especialmente parasitárias, ao evitar a morte do hospedeiro (Rodrigues *et al.*, 2012).

6. Considerações finais

A partir desta pesquisa bibliográfica é possível concluir que a resposta inflamatória mediada pelo Sistema Imune é, em geral, benéfica ao organismo, resultando na eliminação de microrganismos invasores. Contudo, algumas vezes, respostas indesejáveis podem ocorrer, como reações alérgicas e/ou até o desenvolvimento de doenças autoimunes.

A ativação da resposta imune ocorre por meio do reconhecimento de padrões moleculares presentes no agente infeccioso, através de receptores da imunidade inata. Esses induzem a produção de citocinas, ativando a resposta imune adaptativa, eliminando o agente invasor. Assim, em um contexto de infecção, o organismo que sintetiza adequadamente as citocinas e outros moduladores da imunidade inata pode atuar de forma mais eficaz na eliminação de patógenos, com respostas mais rápidas e adequadas.

Ainda, reações inflamatórias excessivas causam a expressão diferenciada dos diversos alvos moleculares, podendo atuar no controle da infecção ou promover um contexto que favorece o patógeno. Quando essas ocorrem devido a citocinas, a resposta é conhecida como Tempestade de citocinas e, geralmente, provocam manifestações prejudiciais ao organismo. Assim, a avaliação do papel de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na resistência ou susceptibilidade a infecções é essencial, de forma a evidenciar as influências sobre as respostas geradas no organismo infectado.

Referências

- ABBAS, A.K.; LITCHMAN, A.H. **Cellular and Molecular Immunology**. 5. ed. Saunders, Elsevier Science. Cytokines. Philadelphia, 2003.
- ABBAS, A.K.; LITCHMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed.. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ABBAS, A.K.; LITCHMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia celular e molecular**. 4. ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2002.
- ANTONIO, M.V.N.; IMPERADOR, C.H.L.; ESPREAFICO-JUNIOR, C.R.; CHIN, C.M.; BOSQUESI, P.L. Tempestade de citocinas na COVID-19. **J Med.**, n.1 (EE), p. 31-40, 2020.
- CRUVINEL, W.M.; MESQUITA-JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J.A.P.; CATELAN, T.T.T. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol.**, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.
- DOMÍNGUEZ-ANDRÉS, J.; JOOSTEN, L.A.; NETEA, M.G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. **Curr Opin Immunol**, n. 56, p. 10-6, 2018.
- HUNTER, C.A.; ELLIS-NEYES, L.A.; SLIFER, T.; KANALY, S.; GRÜNIG, G. *et al.* IL-10 is required to prevent immune hyperactivity during infection with *Trypanosoma cruzi*. **J Immunol.**, v. 158, n. 7, p. 3311-3316, 1997.
- JEON, S.W.; KIM, Y.K. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: ause consequence in that illness? **World J Psychiatry**, v. 6, n. 3, p. 283-93, 2016.
- MEDZHITOV, R; PRESTON-HURLBURT, P; JANEWAY, C.A. JR. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. **Nature**, v. 388, p. 394-7, 1997.
- OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M.; GEROLA, L.R.; SALOMÃO, R. Citocinas e dor. **Rev Bras Anestesiologia** v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.
- PALOMARI SPOLIDORIO, D.M.; DUQUE, C. **Microbiologia e Imunologia Geral e Odontológica**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2013.
- QUEIROGA, T.B.D. **Avaliação da expressão de receptores da imunidade inata durante a infecção experimental pelo Trypanosoma cruzi utilizando cepas/isolados com diferentes graus de virulência e patogenicidade**. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2016.
- QUIRINO, G.F.S.; NASCIMENTO, M.S.L.; DAVOLI-FERREIRA, M.; SACRAMENTO L.A. *et al.* Interleukin-27 (IL-27) Mediates Susceptibility to Visceral Leishmaniasis by Suppressing the IL-17-Neutrophil Response. **Infect Immun.**, v. 84, n. 8, p. 2289-2298, 2016.
- RESENDE, D.P. **Avaliação de recrutamento de células da resposta imune inata por BCG Moreau na ausência de citocinas IL-17 e IL-22**. Dissertação. Universidade Federal de Goiás, 2014.
- RODRIGUES, A.A.; SAOSA, J.S.S.; DA SILVA, G.K.; MARTINS, F.A.; DA SILVA, A.A. *et al.* IFN- γ Plays a Unique Role in Protection against Low Virulent *Trypanosoma cruzi* Strain. **PLOS Negl. Trop Dis**, v. 6, n. 4, p. e1598, 2012.
- RODRIGUES, M.M.; OLIVEIRA, A.C.; BELLIO, M. The immune response to *Trypanosoma cruzi*: role of Toll-Like receptors and perspectives for vaccine development. **J Parasitol Res.**, 2012.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. In: BEAULIEU, P. *et al.* **Pharmacology of Pain**. 1. ed. IASP. Press. Seattle, 2010.

SOUSA, G.R.; GOMES, J.A.S.; FARES, R.C.G.; DAMÁSIO, M.P.S.; CHAVES, A.T. *et al.* Plasma Cytokine Expression Is Associated with Cardiac Morbidity in Chagas Disease. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e87082, 2014.

TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária**. 9. ed. Elsevier, editor. Imunologia Veterinária. Rio de Janeiro, 2014.

TONET, A.C.; NÓBREGA, O.T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Rev Bras Geriatr Gerontol**, v. 11, n. 2, 2008.

VARELLA, P.P.V.; FORTE, W.C.N. Citocinas: revisão. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 24, n. 4, p. 146-154, 2001.

VIANNA, H.R.; SOARES, C.M.B.M.; TAVARES, M.S.; TEIXEIRA, M.M.; SILVA, A.C.S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **J Bras Nefrol**. v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

ZEBERG, H.; PÄÄBO, S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 118, n. 9, p. e2026309118, 2021.