

A Influência do Macrófago na Resposta Imune

Diego de Sousa*

RESUMO

Objetivo: estudo descritivo sobre a contribuição do macrófago durante o processo da resposta imunológica em seres humanos. **Método:** pesquisa do tema em fontes bibliográficas nas diversas bases de dados de arquivos online e livros consagrados. **Conclusões:** os macrófagos concorrem para a realização tanto da resposta inata quanto para a adaptativa, atua na linha de frente do combate imunológico por isso é de grande importância. Os agentes infecciosos conseguem, por vezes, driblar as defesas do corpo e prosperar a invasão.

Palavras-chave: Macrófago. Resposta Imunológica.

INTRODUÇÃO

Os macrófagos são fagócitos teciduais, fruto do comprometimento de células-tronco multipotentes influenciadas pelo fator de célula tronco (SCF) e flt-3 ligante (flt-3L), geradoras de unidades formadoras de colônias de granulócitos, eritrócitos, macrófagos e megacariócitos, identificadas imunologicamente pelas glicoproteínas CD 34 e CD 33, que desenvolvem-se, através da incidência de fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina-3, SCF e flt-3L, em unidades formadoras de colônias de granulócitos e macrófagos que, por sua vez, diferenciam-se em unidades formadoras de colônias de monócitos que, após maturação finalizada, recebem a denominação de macrófagos quando se encontram no tecido. (HENRY, 2008)

O número médio da contagem de células brancas hematológicas é de 7.400, dentre elas situa-se os monócitos, incompletamente diferenciados e precursores dos macrófagos, que

se apresentam com uma média de 300, ambos os dados considerados por microlitro de sangue. (ABBAS et al., 2012)

Uma vez ativados no parênquima, os macrófagos podem apresentar-se com movimentação amebóide ou de natureza fixa com denominações dependentes do órgão em que se encontrem. Padrões residentes revestindo os sinusóides vasculares do fígado são chamados de células de Kupffer, nas vias aéreas pulmonares de macrófagos alveolares, nos ossos de osteoclastos (multinucleados), no sistema nervoso central de micróglia, no tecido conjuntivo de histiócitos, no tecido tegumentar de células de Langherans e no epitélio intestinal, leite materno, placenta e granulomas como células gigantes multinucleadas durante distúrbios fisiológicos, na intenção de efetivar a fagocitose. (LIMA et al., 2007; ABBAS et al., 2012; NAOUM, NAOUM, 2010)

A defesa imunológica nativa conta com o sistema mononuclear fagocitário composto por monócitos e macrófagos. Estas células possuem receptores de membrana com notável competência no reconhecimento de substâncias imunogênicas e rol de especializações incluindo receptores de IgG, IgE, complemento, citocinas, fatores quimiotáticos, hormônios, entre outros. (NAOUM & NAOUM, 2010)

O macrófago reúne, entre suas funções, a capacidade de defesa do hospedeiro a internalização e morte de microrganismos gerando enzimaticamente espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e digerindo proteínas; a ingestão de células mortas após infecções ou lesão tecidual; o englobamento de células apoptóticas (induzidas por desenvolvimento, crescimento ou renovação de tecidos) evitando que seu conteúdo seja exposto e dispare processos inflamatórios; a secreção de citocinas comunicando a receptores de células para contribuir no combate imunológico (aumento do recrutamento de monócitos pelo endotélio vascular estimulado, por exemplo); a ativação de linfócitos T apresentando抗ígenos (durante a fase efetora de defesas envolvendo células T CD4 auxiliares); e a estimulação da angiogênese e produção de matriz extracelular rica em colágeno (fibrose) para reabilitar parênquima destruído através de citocinas atuando em múltiplos componentes teciduais. (ABBAS et al., 2012)

Na imunidade mediada por células, os macrófagos podem ser classicamente ativados (M1) por células Th1 CD4 e induzidos a matar microrganismos por ação principal da citocina IFN- γ que estimula produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e enzimas com seqüente inflamação e possível lesão tecidual. Entretanto a via iniciada pelos linfócitos Th2 CD4 reconhece抗ígenos de helmintos, de outros microrganismos ou ambientais provocadores de alergias, é mediada por IL-4 que altera o isótipo do linfócito B e a produção

de IgE acionando a inflamação por mastócitos, juntamente com a IL-5 que induz resposta degranulativa eosinofílica que pode ser lesiva à tecidos. (ABBAS et al., 2012)

Citocinas são proteínas aproveitadas na mediação da interação entre células da imunidade natural e com outras do sistema imune abrangendo o início ou períodos efetores das defesas naturais e adaptativas. (ABBAS et al., 2012)

Osteoclastos contribuem fisiologicamente na absorção óssea, fagocitose de patógenos e detritos celulares no término de inflamações agudas, reparo tecidual por liberação de citocina indutora de neovascularização e recrutamento de fibroblastos para formação de matriz extracelular. (LIMA et al., 2007)

As respostas imunológicas, buscando um equilíbrio de induções, contam com um sistema de feedback positivo que permite um pequeno número de linfócitos específicos erradicar a infecção e, de forma simultânea, mecanismos de controle que impedem uma ativação exacerbada potencialmente lesiva em tecidos hígidos. (ABBAS et al., 2012)

DESENVOLVIMENTO

Os vírus do dengue têm tropismo por macrófagos que são salvos da invasão por ação de anticorpos específicos para epítopos da proteína E das espículas do envelope viral que, ou impedem, por dissociação do dímero E, a alteração conformacional desta molécula em trímeros (num ambiente ácido, pH < 6,5), que seria fundamental para o processo de fusão com a membrana endossômica e liberação de seu RNA, ou obstruindo o sítio de ligação viral ao receptor de membrana celular. Em contrapartida, os macrófagos se vulnerabilizam no caso de infecções secundárias onde os anticorpos preexistentes não neutralizam os vírus: a porção Fc das imunoglobulinas ligadas ao patógeno facilita a inoculação ao conectar-se em receptores de membrana Fcγ macrofágicos. (FIGUEIREDO, 1999)

Macrófagos fagocitam formas promastigotas de *Leishmania*, presentes na saliva que é regurgitada durante o repasto sanguíneo do vetor, através de adesão protagonizada por moléculas de lipofosfoglicano sintetizadas por esta forma do parasita durante suas transformações morfológicas. (VELASQUEZ, 2014)

O perfil de citocinas produzidas durante o curso de uma infecção por macrófagos M1 e M2 determinam o sucesso da defesa do organismo. Dependendo do tipo de resposta, Th1 ou Th2, uma mesma molécula imunógena pode conduzir a resultados diferentes, como

verifica-se no estudo feito com camundongos C57BL/6 infectados por *L. major* liberavam IFN- γ e IL-12 e sintetizavam óxido nítrico por macrófagos infectados, inibindo divisão celular e exprimindo bom prognóstico diferentemente com outro tipo de animais, os BALB/c, que evidenciavam a produção de IL-4 e IL-10 concludo em evasão imunológica por parte do agressor. (VELASQUEZ, 2014)

O *Histoplasma capsulatum* viola macrófagos seja por fagocitose facilitada por opsoninas, adesinas ou mesmo receptores fagocíticos, como o CR3 e CR4. Para prosperar no ambiente hostil desse fagócito profissional, o patógeno utiliza mecanismos que modulam o potencial hidrogeniônico do microambiente e resistem aos radicais tóxicos de oxigênio, aos metabólitos intermediários de nitrogênio e às enzimas líticas. (LÓPEZ, 2006)

CONCLUSÃO

Demonstra-se evidente, a capacidade das características que envolvem o sistema imunológico humano, em conferir vantagens para defesa do organismo. Considerando os padrões de respostas nativos e adaptativos, os macrófagos possuem ampla munição para contribuir no confronto da evolução patogênica, tendo extensa possibilidade de atuação à mecanismos de comunicação, recrutamento, ativação e efetivação de outros tipos de leucócitos participantes. Em contrapartida, e possível deduzir que, apesar de todas as prerrogativas da resposta imune que beneficiam o hospedeiro, os agentes etiológicos administram em seu favor ao evoluir com mecanismos que evadem os fatores de defesa imunológicos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

FIGUEIREDO, L. T. M. **Patogenia das infecções pelos vírus do dengue**. Medicina, Ribeirão Preto, 32: 15-20, jan./mar. 1999.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais**. 20 ed. Barueri, SP: Manole, 2008.

LIMA, R..R.; COSTA, A. M. R.; DE SOUZA, R. D.; GOMES-LEAL, W. **Inflamação em doenças neurodegenerativas**. Revista Paraense de Medicina, Belém, v. 21, abril-junho. 2007.

LÓPEZ, C. E. **Dimorfismo y patogenia de *Histoplasma capsulatum***. Revista Argentina de Microbiología, Rosário, 38: 235-242, 2006.

NAOUM, F. A. NAOUM, P. C. **Hematologia laboratorial - leucócitos**. 2 ed. São José do Rio Preto, SP: Academia de Ciência & Tecnologia, 2010.

VELASQUEZ, L. G. **Efeitos da resposta imune no curso da infecção de BALB/c, BALB/c nude e C57BL/6 e na expressão de proteínas específicas em formas amastigotas de *L. amazonensis* isolados de BALB/c e BALB/c nude**. Tese (Doutorado em Ciências)-Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.