

Fator Inibidor de Macrófagos e Septicemia

Macrophage Inhibitory Factor and Septicemia

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (1): 19-23

Clarice Alves de Araújo¹, Débora de Oliveira Vasconcelos¹, Denize Campos Cavalcanti¹, Fernanda Moraes Lima e Silva¹, Luciana de Souza², Willma Santana², Henrique Melo Coutinho^{2*}

¹ Discente - Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ, Brasil

² Docente - Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - FMJ, Brasil

RESUMO

O fator inibidor de macrófago (MIF) é um regulador importante da resposta inflamatória e está envolvido no desenvolvimento do choque séptico, artrite e glomerulonefrite. Foi originalmente definido como um elemento que acarreta a inibição de migração de macrófagos durante a resposta de hipersensibilidade tipo I e 2. Várias funções biológicas lhe são atribuídas, tais como: regulação de macrófagos e ativação de células T, síntese de IgE, liberação de insulina e metabolismo de carboidrato, crescimento de células, apoptose, angiogênese de tumor, além de suprimir a resposta antiinflamatória de glicocorticóides, assim exercendo efeitos inflamatórios prejudiciais. O MIF é liberado pela glândula pituitária anterior em resposta a tensão sistêmica (infecção e estresse) e é expressado através de macrófago, células T e eosinófilos depois da ativação da resposta imune inflamatória. Devido a pacientes sépticos apresentarem no soro níveis elevados de MIF, este é um alvo interessante para a intervenção terapêutica na septicemia, a qual constitui um dos problemas mais frequentes e mais sérios, podendo levar a morte. Quando acompanhada de hipotensão e disfunção do órgão, ela é conhecida como choque séptico.

Palavras-Chave: fator inibidor de macrófago, hipotensão, septicemia, choque séptico.

ABSTRACT

The inhibiting factor of macrophage (MIF) is an important regulator of the inflammatory reply and is involved in the development of septic shock, arthritis and glomerulonephritis. Originally it was defined as an element for the inhibition of migration of macrophages during the hypersensitivity reply biological type 1 and 2. MIF is set free for previous the pituitary gland as reply of systemic tension (infection and stress) and is expressed through macrophage T cells, and eosinophils after the activation of the inflammatory immune reply. By the way septic patient present in the serum high levels of MIF, this it is an interesting target for the therapeutical intervention in the septicemia, constituting one of the more serious problems and most frequent, being able to take death. When followed by hypotension and dysfunction of the organ, it is known as septic shock.

Key-Words: macrophage inhibitory factor, hypotension, septicemia, septic shock.

INTRODUÇÃO

Um dos problemas mais frequentes e mais sérios com que os clínicos se deparam é o controle das infecções sérias que provocam uma resposta inflamatória sistêmica, denominado septicemia. Quando associada com hipoperfusão, ela resulta em síndromes de disfunção dos órgãos, tais como oligúria, acidose láctica e função mental alterada, e/ou com hipotensão pode ser conhecida como choque séptico⁶.

Originalmente, a sepse era associada com a presença das bactérias no sangue (bacteremia), e os termos "sepse" e "septicemia" foram frequentemente associados no ajuste clínico. O fato de a incidência estar aumentando tem sido extensivamente discutida, mas uma resposta final não foi encontrada ainda. Interessantemente, o espectro de microorganismos responsáveis parece ter mudado de bactérias predominantemente gram-negativas, nos anos de 1970 a 1980, para bactérias gram-positivas³.

Uma análise atual demonstrou que a severidade da doença e o risco de morte estão correlacionados com a

eficácia do tratamento antiinflamatório. Isto implica a necessidade de uma definição clínica melhor da doença para que pacientes sejam registrados em grupos de tratamento com critérios bem definidos de entrada, ou seja, o estado clínico exato de cada paciente necessita ser estabelecido. Os pacientes sépticos mostram no soro níveis elevados de MIF e são correlacionados com um prognóstico ruim podendo levar a morte. Consequentemente, o MIF é um alvo interessante para a intervenção terapêutica em pacientes sépticos³.

FATOR INIBIDOR DE MACRÓFAGOS (MIF)

MIF é uma citocina pró-inflamatória secretada por linfócitos sensibilizados, pela glândula pituitária, pelas células do cérebro, pelos rins, pelo pulmão, pela próstata e testículos, e pelos macrófagos^{6,15}, podendo desempenhar um papel em diversos estados de doença, incluindo na artrite, na sepse, na doença de Crohn, na rejeição a aloenxertos, na asma e no câncer de próstata. Seu papel no sistema nervoso central falta ser determinado, contudo, os neurônios

no cérebro o sintetizam e o liberam rapidamente enquanto as células da glia parecem armazená-lo¹⁵.

Várias funções biológicas lhe são atribuídas, tais como: regulação de macrófago e ativação de célula T, síntese de IgE, liberação de insulina e metabolismo de carboidrato, crescimento de células, apoptose e angiogênese de tumor, além de suprimir a resposta antiinflamatórias de glicocorticoide, assim exercendo efeitos inflamatórios prejudiciais^{9,8,7}.

Na pituitária, ele é produzido na vizinhança direta do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), que é um hormônio dentro da linha central do estresse do hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Em resposta às citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, e TNF- α , o hipotálamo libera o hormônio corticotrópico, que induz a secreção do ACTH da pituitária. O ACTH por sua vez, induz a liberação dos glicocorticóides da glândula adrenal. Geralmente, os glicocorticóides inibem a circulação dos leucócitos e danificam a ativação dos macrófagos e das células Th1. Assim, os glicocorticóides executam um papel chave na inibição de respostas inflamatórias excessivas e potencialmente prejudiciais. A intercomunicação entre MIF e a linha central de HPA tem conseqüências funcionais diretas. O MIF desempenha um papel crítico na inflamação, sendo sua produção realçada pelos glicocorticóides^{1,6}, visto que MIF pode eficazmente antagonizar os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides nos macrófagos e nas células T sugerido por diversos estudos, onde os anticorpos contra o MIF podem diminuir a inflamação em modelos experimentais de rejeição na glomerulonefrite, na artrite e nos aloenxertos. Estes estudos sugerem que o MIF e os glicocorticóides funcionam como antagonistas fisiológicos⁶.

A exposição a toxinas bacterianas, tais como os lipopolissacarídeos, a toxina-I da síndrome do choque tóxico, e as citocinas (TNF- α e IFN- γ) ativam macrófagos a produzir MIF, que promove a inflamação através da produção dos eicosanóides e do TNF- α . Sua expressão é aumentada nos animais experimentais expostos a bac-

térias gram-negativas e a bactérias gram-positivas. A neutralização ou deleção do gene do MIF podem proteger ratos da endotoxemia letal ou do choque tóxico estafilocócico. Altas concentrações do MIF estão presentes no exsudado peritoneal e na circulação sistêmica dos ratos com peritonite bacteriana, e o anticorpo anti-MIF protege ratos knockout da sepse e do choque séptico. Anticorpos anti-MIF protegem ratos normais da peritonite letal induzida pela ligação cecal, puntura e *E. coli*, mesmo quando são usados 8 horas depois da ligação e puntura cecal⁶.

Concentrações elevadas do MIF foram detectadas no plasma dos pacientes com septicemia e choque séptico, indicando que esta molécula pode ter um papel importante nos seres humanos. Além disso, a sobrevivência melhorada obtida com o anticorpo anti-MIF na sepse e no choque séptico foi associada com uma redução nas concentrações de TNF- α no plasma e baixa concentração de bactérias. Estes dados sugerem que MIF pode aumentar a síntese e a liberação de TNF- α , e que quando este estímulo é removido os níveis de TNF- α no plasma diminuem⁶. Experiências demonstraram que os anticorpos do anti-MIF também podem inibir o crescimento folicular e a ovulação nos ratos⁴.

MIF exhibe ao menos duas atividades catalíticas, isto é, uma tautomerase e uma -tiol-oxidoreductase. As atividades catalíticas têm sido relatadas previamente para determinados mediadores imunes¹². A atividade oxidoreductase é necessária para uma atividade imunológica importante de MIF, como a substituição de Cys57 ou de Cys60 pela serina, acarretando a eliminação parcial ou completa de parasitas de *Leishmania* por macrófagos, mediada por MIF. Assim, uma ligação entre a atividade da oxidoreductase de MIF e sua função fisiológica foi indicada diretamente por estes achados¹³.

Embora as atividades biológicas de MIF, sejam presumidas, requerem um mecanismo de ação baseado no receptor; a proteína tem atividade de tautomerase e tem uma prolina cataliticamente ativa N-terminal, que é invariável em estruturas homólogas das isomerases bac-

terianas. Esta observação levanta a possibilidade que MIF pode exercer sua ação biológica através de uma reação enzimática⁹.

As atividades de regulação da apoptose pelo MIF, envolve a inibição do p53, resultando nos macrófagos na diminuição da acumulação do p53 celular¹⁰.

O MIF também está envolvido na regulação hormonal da inflamação, sendo diminuído pela inibição da resposta inflamatória local causada pelo estrógeno, sugerindo um alvo específico para a intervenção terapêutica futura em estados de ferimentos infectados, além de regular a produção da insulina pelas ilhotas pancreáticas, exercendo um papel importante no metabolismo do hidrato de carbono^{2,11}.

SEPTICEMIA

Bactérias gram-positivas e gram-negativas, o parasita da malária, fungos, endotoxinas, e outros micróbios podem provocar a septicemia. A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias pode exercer um papel importante na geração dos sintomas e da doença^{6,14}. Os microorganismos invasores podem proliferar e produzir a bacteremia, ou podem liberar endotoxinas, exotoxinas e outras toxinas que estimulam os monócitos, os macrófagos, as células endoteliais, os neutrófilos e outras células. Estas, quando estimuladas, liberam mediadores da sepse e do choque séptico, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, fator ativador de plaquetas, endorfinas, vários eicosanóides, óxido nítrico e MIF. Estes têm efeitos profundos no sistema cardiovascular, rins, pulmões, fígado, sistema nervoso central, e no sistema de coagulação. Em consequência de sua ação pode ocorrer falha renal, disfunção miocárdica, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), falha hepática, e coagulação intravenosa disseminada, podendo resultar em morte. A administração da endotoxina e TNF resulta em mudanças da função cardiovascular que são muito similares àquelas vistas na sepse. Nos seres humanos os anticorpos mon-

oclonais dirigidos contra TNF não produzem o benefício substancial, sugerindo que pode haver outros mediadores que possam exercer um papel mais importante na septicemia e em choque séptico⁶.

Nos pacientes com choque séptico são vistos má distribuição do fluxo de sangue, agregação dos neutrófilos e plaquetas, danos ao endotélio e anormalidades da coagulação. Os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio incluindo o ânion do superóxido e o óxido nítrico, que podem danificar células. Os mediadores inflamatórios derivados do ácido aracônico tal como as prostaglandinas e os leucotrienos são liberados também das várias células, e destas têm efeitos na microvasculatura, tendo por resultado a falha desta. TNF- α e IL-1 β pode estimular a produção de radicais livres, óxido nítrico e eicosanóides por várias células, que podem também produzir diversas mudanças fisiopatológicas vistas durante a sepse e choque séptico. Em vista disto, acredita-se que TNF- α e IL-1 β podem ser os mediadores críticos do choque séptico. Ao contrário deste, o anticorpo anti-TNF e o antagonista monoclonal do receptor IL-1 não beneficiam pacientes com sepse severa. Isto conduziu a estudos adicionais que revelaram que o MIF poderia ser um mediador principal da sepse e do choque séptico⁶.

As células mononucleares dos pacientes com queimaduras ou trauma reduziram os níveis de citocinas Th1 mas, aumentam níveis de Th2, IL-4 e IL-10. A reversão da resposta Th2 melhora a sobrevivência entre pacientes com sepse. Outros estudos demonstraram que o nível de IL-10 está aumentado nos pacientes com sepse e que este nível prediz a mortalidade⁵.

Fatores Genéticos

Os polimorfismos em genes de citocinas podem determinar as concentrações das citocinas inflamatórias e antiinflamatórias produzidas e podem influenciar as pessoas a apresentarem respostas hiperinflamatórias ou hipoinflamatórias à infecção. O risco de morte em pacientes com sepse foi ligado aos polimorfismos genéticos para TNF- α e TNF- β . Os polimorfismos podem ser usa-

dos para identificar pacientes com risco elevado de desenvolvimento de disfunção da sepse e do órgão durante a infecção. Assim, os médicos podem, no futuro, usar a informação genética para ditar a terapia imune que modulará a resposta em um dado paciente⁵.

Tratamento da Sepse

O diagnóstico precoce da sepse é uma chave para o tratamento bem sucedido. As manifestações adiantadas da sepse incluem mudanças súbitas no estado mental, alterações na contagem de células brancas ou a porcentagem de neutrófilo, ou níveis elevados da glicose no sangue⁶.

A proteína C, um anticoagulante, é o primeiro agente antiinflamatório que provou ser eficaz no tratamento da sepse. O tratamento pode também incluir terapia intensiva de insulina para hiperglicemia, reposição de volume e corticoesteróides⁶.

As aplicações terapêuticas potenciais que envolvem estratégias baseadas em MIF são indicadas por um número de estudos que demonstram que este é um mediador importante de choque causado por bactérias gram-negativas e gram-positivas, da síndrome da aflição respiratória do adulto, e de determinadas doenças imunes e auto-imunes¹³.

Contacto:

Prof. Doutor Henrique Melo Coutinho
Universidade Federal da Paraíba - UFPB
Centro de Ciências Exatas e da Natureza - CCEN
Departamento de Sistemática e Ecologia - DSE
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas
Cep: 58051-900. Brasil
E - mail: hdouglas@zipmail.com.br; h-douglas@bol.com.br

BIBLIOGRAFIA

- Albertus B, Lambertus GT, Clemens H, István V. Macrophage Migration Inhibitory Factor and Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function during critical illness. *J Clin Endocr Metabolism*. 2001; 86(6):2811-6.
- Gillian SA, Stuart JM, Kejian L et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Investigation*. 2003; 111(9):1309-18.
- Niels Cr, Ren-Feng G, Peter AVW. The enigma of sepsis. *J Clin Investigation*. 2003; 112(4):460-7.
- Toshiki M. Anti-macrophage inhibitory factor antibody inhibits PMSG-hCG-Induced follicular growth and ovulation in mice. *J Assisted Reprod Gen*. 2002; 19(12):591-5.
- Richard SH, Irene EK. Medical Progress: The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(2):138-50.
- Undurti N. Critical advances in septicemia and septic shock. *Critical Care*. 2000; 4(5):290-6.
- Calandra T, Lori AS, Christine NM, Richard B. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95(19):11383-8.
- Kolbernack H, Leander G, John RD et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against *Salmonella typhimurium*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(21):13681-6.
- Senter PD, Yousef AA, Christine NM et al. Inhibition of macrophage migration factor (MIF) tautomerase and biological activities by acetaminophen metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99(1):144-9.
- Mitchell Ra, Hong L, Jason C et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: Regulatory role in the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99(1):345-50.
- Waeber G, Thierry C, Raphael R et al. Insulin secretion is regulated by the glucose-dependent production of islet β cell macrophage migration inhibitory factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 94(9):4782-7.
- Kleemann R, Hans R, Evald R, Ralf M, Nguyen TM, Jürgen B. Dissection of the enzymatic and immunologic functions of macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Biochem*. 2000; 267(24):7183-93.
- Kleemann R, Aphrodite K, Ralf M, Jürgen H, Jürgen B. Characterization of catalytic centre mutants of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and comparison to Cys81Ser MIF. *Eur J Biochem*. 1999; 261(3):753-66.
- Clark IA. Tissue distribution of migration inhibitory factor and inducible nitric oxide synthase in falciparum malaria and sepsis in African children. *Malaria Journal*. 2003; 2(1):6.
- Verax PL, Meyer-Siegler KL. Anatomical location of macrophage migration inhibitory factor in urogenital tissues, peripheral ganglia and lumbosacral spinal cord of the rat. *BMC Neuroscience*. 2003; 4(1):17.

