

Esclerose múltipla: uma abordagem imunológica

Multiple sclerosis: an immunological approach

Lucas Menezes Silveira¹; André Antunes Coutinho*¹; Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho².

1. Acadêmicos do curso de Medicina Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.
2. Professor adjunto da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

Resumo

Objetivo: Abordar os principais mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da Esclerose Múltipla dando ênfase à neuroinflamação e às intervenções terapêuticas atuais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando-se as bases de dados: Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde e Pubmed. Foram incluídos 55 artigos publicados no período de 2004 a 2019. **Resultados:** A etiopatogenia da Esclerose Múltipla envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que em conjunto, induzem processos de quebra da autotolerância imunológica, lesão neuronal, neuroinflamação e neurodegeneração. A neuroinflamação pode ser iniciada por antígenos próprios ou estranhos que são expostos aos leucócitos do sistema nervoso central. Leucócitos periféricos, especialmente, monócitos e linfócitos T e B, podem se infiltrar no sistema nervoso devido a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica e, juntamente com a micróglia, possuem importante papel na indução de lesões desmielinizantes. A neurodegeneração pode gerar mais estímulos antigênicos. Atualmente existem 17 drogas imunomoduladoras aprovadas pela Food and Drugs Administration para o tratamento da doença, mas diversos estudos estão sendo realizados, visando novas abordagens terapêuticas. **Conclusão:** A etiologia da Esclerose Múltipla mantém-se uma incógnita, apesar de estudos atuais apontarem teorias sobre possíveis desencadeadores, extrínsecos e intrínsecos da autoimunidade na doença e da própria neuroinflamação, sendo a última um importante fator indutor da lesão tecidual e perpetuador da doença. A identificação de antígenos alvo reconhecidos por linfócitos T e B residentes e pelas micróglia, juntamente com a caracterização de mediadores inflamatórios solúveis é fundamental para elucidar a etiopatogenia da doença e sugerir novas propostas terapêuticas.

Abstract

Objective: To address the main immunological mechanisms involved in the pathogenesis of Multiple Sclerosis, emphasizing neuroinflammation and current therapeutic interventions. **Methodology:** This is a narrative bibliographic review, using the databases: Capes Periodicals, Virtual Health Library and Pubmed. 55 articles published in the period from 2004 to 2019 were included. **Results:** The etiopathogenesis of Multiple Sclerosis involves genetic, immunological and environmental factors, which together induce processes of breaking down immune self-tolerance, neuronal injury, neuroinflammation and neurodegeneration. Neuroinflammation can be initiated by specific or foreign antigens that are exposed to leukocytes in the central nervous system. Peripheral leukocytes, especially monocytes and T and B lymphocytes, can infiltrate the nervous system due to changes in the blood-brain barrier permeability and, together with microglia, have an important role in inducing demyelinating lesions. Neurodegeneration can generate more antigenic stimuli. There are currently 17 immunomodulatory drugs approved by the Food and Drugs Administration for the treatment of the disease, but several studies are being carried out, aiming at new therapeutic approaches. **Conclusion:** The etiology of Multiple Sclerosis remains unknown, although current studies suggest theories about possible triggers, extrinsic and intrinsic of autoimmunity in the disease and neuroinflammation itself, the latter being an important factor inducing tissue injury and perpetuating the disease. The identification of target antigens recognized by resident T and B lymphocytes and by microglia, together with the characterization of soluble inflammatory mediators is essential to elucidate the disease's etiopathogeny and suggest new therapeutic proposals.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla.
Neuroinflamação.
Autoimunidade.
Etiopatogenia

Keyword:

Multiple Sclerosis.
Neuroinflammation.
Autoimmunity.
Etiopathogenesis.

*Correspondência para/ Correspondence to:

André Antunes Coutinho: andreantunescoutinho@hotmail.com

Recebido em: 09/07/2020. Aprovado em: 17/12/2020.

Revista Educação em Saúde 2020; 8 (2): 122-137

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória, autoimune e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) que resulta em comprometimento neurológico e incapacidade. Dados do último atlas da *Multiple Sclerosis International Federation*¹ demonstram que a EM gera um alto grau de impacto socioeconômico, sendo a principal causa de incapacidade em adultos jovens em muitos países e o distúrbio neurodegenerativo mais comum em adultos caucasianos de 25 a 35 anos de idade. As mulheres são afetadas três vezes mais que os homens.² São estimados, pelo atlas, pelo menos 2,3 milhões de casos da doença no mundo, e 40 mil casos no Brasil. A EM pode causar alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, mesmo nas fases iniciais da doença.³

A apresentação clínica da EM varia e depende das áreas do SNC afetadas pela doença. Clinicamente, a EM pode aparecer como ataques episódicos ou como uma progressão constante.⁴ Os sintomas iniciais da EM incluem fadiga, dor-mência, visão turva, formigamento de membros, dificuldades de locomoção; outros sintomas incluem a rigidez muscular, déficits cognitivos e dificuldades na micção e defecação.⁵ A evolução do processo neurodegenerativo leva a incapacitação e perda da autonomia na maioria dos pacientes após 20 anos de doença, podendo 60% dos pacientes tornarem-se impossibilitados de andar sem auxílio após esse período.¹ Os impactos socioeconômico, decorrentes com os gastos com o tratamento da doença, e de qualidade de vida

dos pacientes portadores de EM ocorrem porque ainda não existe cura para a doença, nem tão pouco se conhece sua etiologia.

Os tratamentos atuais visam retardar a progressão da doença, mantendo ao máximo possível a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente, mas ainda é um tratamento muito individualizado, onde o curso da doença permanece imprevisível, com repetidos surtos, recaídas e remissões mantendo-se ainda muito dispendioso para a família e/ou para o sistema de saúde.^{1,7} Para alcançarmos uma cura, ou tornarmos o tratamento mais acessível, é necessário compreendermos melhor as bases da doença. Novas áreas de pesquisa no contexto desta doença estão surgindo, e precisam ser divulgadas à comunidade científica. O presente trabalho visa, por meio de uma revisão bibliográfica, abordar os principais mecanismos imunológicos envolvidos na patogenia da Esclerose Múltipla (EM) dando ênfase aos processos neuroinflamatório e neurodegenerativo nesta doença.

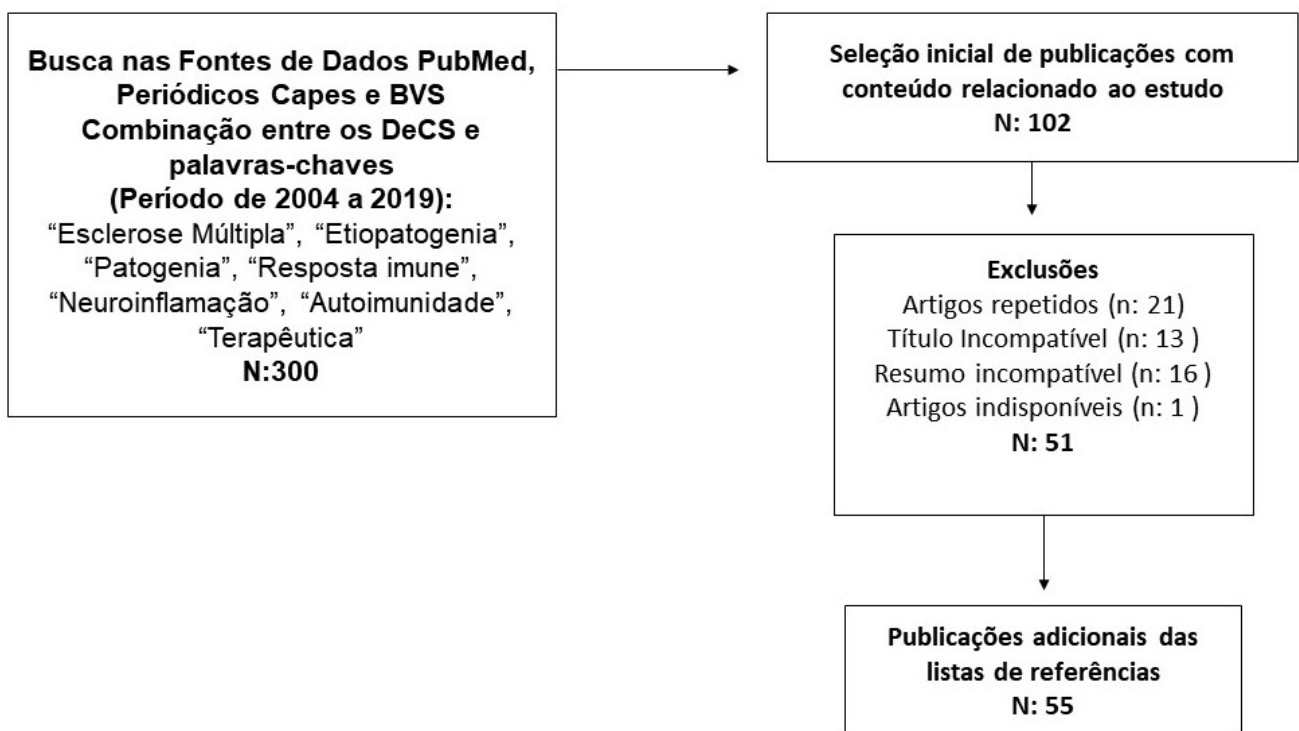
MÉTODOS

Esta pesquisa é caracterizada como revisão bibliográfica narrativa. Para a busca dos trabalhos foram utilizadas as bases de dados virtuais: Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e US National Library of Medicine (Pubmed/Medline), utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e palavras-

chave, isolados ou combinados: *Esclerose Múltipla*, *Etiopatogenia*, *Patogenia*, *Resposta imune*, *Neuroinflamação*, *Autoimunidade*, *Terapêutica*, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2004 a 2019. Conforme demonstrado na Figura 1, um total de 102 artigos foram selecionados com base em seus títulos, resumos e conteúdos, para esta revisão. Foram excluídos artigos fora do período temporal determinado, os que se encontrassem duplicados

e/ou indisponíveis; aqueles cujos títulos não correspondiam ao tema do estudo; os que apresentavam resumos que não correspondiam ao tema do estudo; e aqueles cujos textos não correspondiam ao tema do estudo. Foram incluídos 55 artigos que apresentaram conteúdo compatível com os objetivos propostos no presente trabalho, relacionando os mecanismos imunológicos com a patogênese da Esclerose Múltipla. Publicações adicionais foram coletadas das listas de referências.

Figura 1: Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na elaboração desta revisão.



ETIOPATOGENIA DA EM

Evidências consideram a EM como uma doença inflamatória primária, na qual a desmielinização e a lesão tecidual são impulsionadas por

mecanismos imunomediados em todos os diferentes estágios e cursos da doença.⁶ A doença surge em indivíduos que têm uma suscetibilidade genética a fatores e eventos ambientais, que acabam por desencadeá-la. Estão envolvi-

dos na etiopatogenia da doença fatores relacionados à lesão neuronal direta induzidas pelos processos de autoimunidade e de neuroinflamação, os quais levam à neurodegeneração no SNC.

Percepções atuais sobre potenciais etiologias infecciosas da EM sugerem que a EM pode ser causada por um vírus porque um número de pacientes com EM apresenta altas concentrações de IgG no líquido e no cérebro, que se manifesta como bandas oligoclonais.^{7,8} As bandas oligoclonais, associadas à EM, mostraram características da resposta induzida pelo antígeno como amplificação clonal e extensa hipermutações somáticas. Assim, é fortemente previsto que um vírus pode ser reativado após anos de latência e

induzir a imunopatologia, que pode levar à desmielinização.⁷ Altos níveis de anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr (VEB) estão associados a evidências robustas de aumento do risco de EM, assim como histórico de mononucleose.⁷ Em geral, a desmielinização induzida por infecção viral utiliza simultaneamente dois mecanismos: infecção a células neurais e/ou gliais e lesão tecidual imunomediada.⁸

Outros fatores etiopatogênicos identificados no contexto da neuroinflamação e da EM estão demonstrados no Quadro 1.

Quadro 1. Principais fatores etiopatogênicos relacionados com a quebra da tolerância imunológica na EM				
Intrínsecos		Extrínsecos		Mistos
Geral	No contexto da EM	Geral	No contexto da EM	No contexto da EM
Polimorfismos de moléculas do MHC	Expressão do alelo do Antígeno de Leucócito Humano (HLA-DRB1*15:01)	Infecções bacterianas e virais	Exposição o organismo ao vírus Epstein-Barr	Neuroinflamação
Sistema Complemento/ Receptores Toll-like (TLR)	Lesões no SNC com exposição de autoantígenos (PLP, MOG, PBM)	Exposição a agentes físicos (ex.: UV)	Mimetismo molecular de agentes infecciosos (vírus e bactérias)	Alterações na microbiota intestinal
Linfócitos com atividade regulatória / Citocinas		Exposição a agentes químicos (ex.: pesticidas e drogas)		
Fatores hormonais				

Legenda: MHC = Complexo de Histocompatibilidade Principal; PLP = Proteína lipoproteica; PBM = Proteína Básica da Mielina; MOG = Glicoproteína de Oligodendrócito associada com a Mielina; HLA = Antígeno Leucocitário Humano; UV = Ultravioleta.

Fonte: WAGNER⁹; CONSTANTINESCU¹⁰; BEN-NUN¹¹; MOUTSIANAS¹²; ESMAEIL¹³; ZÉPHIR⁷.

MECANISMOS DE AUTOIMUNIDADE NA EM

Nas doenças autoimunes, observa-se a perda da capacidade do sistema imunológico denominada autotolerância, ou seja, de diferenciar o que é inerente ao indivíduo daquilo que não é.⁹ A perda da autotolerância pode ter causas intrínsecas ou extrínsecas, que servirão como “agentes desencadeadores” ou “gatilhos”, para que a autorreatividade do sistema imune à estruturas próprias ocorra. Esse processo, por sua vez, pode se iniciar por meio de um desequilíbrio da regulação da resposta imune de elementos da imunidade inata ou da imunidade adquirida do indivíduo, tornando-o mais susceptível a autoimunidade.^{7,9} No contexto da EM, alguns fatores estão relacionados com o desenvolvimento da autoimunidade, como apresentado no Quadro 1.

Estudos de associação genômica ampla têm identificado mais de 200 variantes genéticas que conferem maior risco de desenvolver EM, tais como os genes SLC12A5 e CLECL1¹⁴. Um recente estudo de anotação epigenética demonstrou que as variantes de risco para EM são altamente enriquecidas em potenciadores imunes ativos nas células T e B¹⁵, sugerindo que a susceptibilidade à EM mediada por alterações genéticas é guiada por alterações nos genes de regulação linfocitária. O determinante genético mais forte é o alelo de Antígeno Leucocitário Humano (HLA)-DRB1*15:01, que provavelmente determina a especificidade do SNC para a condição da

EM, enquanto que mais de 100 locos não HLA-associados podem funcionar para alterar os limiares de ativação celular imune de uma forma não antígeno específica.¹²

Os mecanismos fundamentais da fisiopatologia da doença também foram estudados em modelo animal experimental da doença - encefalomielite autoimune experimental (EAE).^{10,16} Notou-se que dependendo da linhagem genética do camundongo, a proteína básica de mielina (PBM), a proteína de oligodendrócito de mielina (MOG) ou a proteína proteolipídica (PLP) podiam ser consideradas antígenos para a indução da doença. Além disso, um modelo de desenvolvimento espontâneo de EAE foi estabelecido usando camundongos transgênicos com superexpressão do antígeno específico do receptor de célula T ou B.¹¹

Mais recentemente, verificou-se que a microbiota intestinal estava associada a respostas inflamatórias e autoimunes, contribuindo assim para a patogênese da EM.^{17,13} Estudos sugerem uma possível correlação entre infecções virais latentes e o desenvolvimento da EM por meio de lesão neuronal direta e imunomediada induzida por mimetismo molecular. A soma desses fatores ou até mesmo suas atuações separadas desencadearão, durante o processo autoimune, a neuroinflamação, responsável pelo dano tecidual característico da doença e sua posterior progressão.^{8,7}

MECANISMOS NEUROINFLAMATÓRIOS

Por muitos anos, SNC era considerado um órgão imunologicamente privilegiado, entretanto, mais recentemente, vasos linfáticos responsáveis pela drenagem do SNC e do líquido cefalorraquidiano foram encontrados nas meninges cerebrais, estruturas que permitem o acesso de elementos imunológicos ao SNC.¹⁸ Isso levou à revisão das hipóteses existentes sobre os mecanismos de neuroinflamação. A neuroinflamação pode ser iniciada por antígenos do SNC que entram nos nódulos linfáticos de drenagem numa forma solúvel ou como resultado da transferência pelas células apresentadoras de antígeno. Além disso, antígenos virais mimetizando autoantígenos específicos do SNC também podem induzir uma resposta imune na periferia. Após danos e alterações da permeabilidade da barreira hematoencefálica, células imunes periféricas, como linfócitos T, monócitos e células dendríticas (DC), invadem o SNC e co-ativam o sistema imunológico inato (micróglia, astrócitos e macrófagos) no SNC. As citocinas que estas células secretam estão implicadas no início e manutenção de uma resposta imune desregulada a antígenos da mielina e subsequente desmielinização imunomediada.^{19,20}

Durante o processo inflamatório, são produzidas várias citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), Interleucinas (IL-1 β e IL-6) e espécies reativas nitrogênio (iNOS induzível), que podem ativar as micróglia; estas, por sua

vez, aumentam a produção de vários fatores pró-inflamatórios, com consequente exacerbação dos sintomas da doença.^{19,20}

Dentro desse contexto, a micróglia representa 5 a 12% do total de células cerebrais e tem funções semelhantes às dos macrófagos nos tecidos periféricos. Apesar da micróglia e dos macrófagos apresentarem muitas funções similares, como apresentação de antígenos, produção de citocinas, radicais oxidativos, quimiocinas e NO, há algumas diferenças entre elas. Durante a fase inicial das respostas inflamatórias no SNC, a micróglia expressa baixos níveis de marcadores moleculares CD45, CCR1 e CCR5, mas alto nível de expressão da citocina TGF- β ; enquanto os macrófagos infiltrantes exibem alta expressão das moléculas CD45, CCR1, CCR2 e CCR5, mas baixa expressão de TGF- β .²¹ As diferenças no perfil do biomarcador podem ser usadas para identificar o fenótipo de micróglia residentes no SNC e os macrófagos infiltrantes.^{22,21}

Além dos macrófagos, linfócitos também podem se infiltrar no SNC através da Barreira Hematoencefálica (BHE) e danificar a mielina e os axônios dos neurônios. Acredita-se que a desmielinização precoce na EM está relacionada com respostas autoimunes mediadas por células T e a apoptose de oligodendrócitos.²³

MICRÓGLIA NA NEUROINFLAMAÇÃO

Estudos revelam que a micróglia ativada no SNC e a infiltração de macrófagos produzem

uma grande quantidade de moléculas neurotóxicas, citocinas e espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo considerados importantes na patogênese da EM e da Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE).^{24,25} Evidências apontam também para um importante papel da micróglia na apresentação de antígenos locais para linfócitos T-naive.²⁶ Da mesma forma, a micróglia pode contribuir de forma protetora, através da produção de fatores de remielinização, da fagocitose de corpos apoptóticos e de debris de mielina, e do recrutamento de células precursoras de oligodendrócitos.²⁷

A micróglia ativada possui dois principais fenótipos: O M1, com perfil pró-inflamatório, e o M2, com perfil anti-inflamatório. O fenótipo M1 pode ser induzido experimentalmente através do estímulo com Interferon-gama (IFN- γ) e lipopolissacarídeo (LPS), enquanto com fenótipo M2 pelas Interleucinas IL-4, IL-10 e IL-12.^{28,29} Os dois fenótipos celulares ocorrem simultaneamente, tanto em áreas de lesão ativa, quanto em áreas aparentemente saudáveis da substância branca cerebral.³⁰ Em modelo de EAE, a remissão da neuroinflamação foi relacionada ao balanço predominantemente anti-inflamatório da relação M1/M2 da micróglia.³¹ Este balanço pode também estar relacionado ao padrão recorrente-remitente da EM (frequentemente diagnosticado), caracterizado por períodos de agudização seguidos por períodos de remissão.³²

A ativação da micróglia precede uma infiltração maciça de células imunes periféricas e o

processo de desmielinização e finalmente domina a remielinização e o reparo da doença. Nas lesões ativas precoces, altos níveis do marcador fagocítico, CD68, bem como das moléculas de MHC classe I e II e CD86 são expressos por micróglia e macrófagos.³³ Por outro lado, em estágios posteriores das lesões ativas, pode ser observada uma regulação positiva dos marcadores de ativação M2 CD206 e CD163.³³

A imunomodulação medicamentosa dos perfis microgliciais tem sido um campo terapêutico amplamente estudado e aplicado na prática médica, mas os mecanismos de ação das principais drogas imunomoduladoras ainda não são totalmente compreendidos, como demonstrado no último consenso da Multiple Sclerosis Coalition sobre o as drogas utilizadas no tratamento da EM.³⁴ O possível papel da micróglia na neuroinflamação e patogenia da EM está ilustrado, a seguir, na Figura 2.

NEUROINFLAMAÇÃO E NEURODEGENERAÇÃO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A literatura aponta algumas hipóteses como o gatilho para o mecanismo neuroinflamatório, tais como a apresentação celular de antígenos, a entrada primária de antígenos solúveis pelos gânglios linfáticos que comunicam a periferia com o SNC, ou mesmo pelos mecanismos de mimetismo molecular viral¹⁸, sendo parte desses mecanismos apresentados na Tabela 1. Ao mesmo tempo já se sabe que o próprio processo de neuroinflamação contribui para alterações na

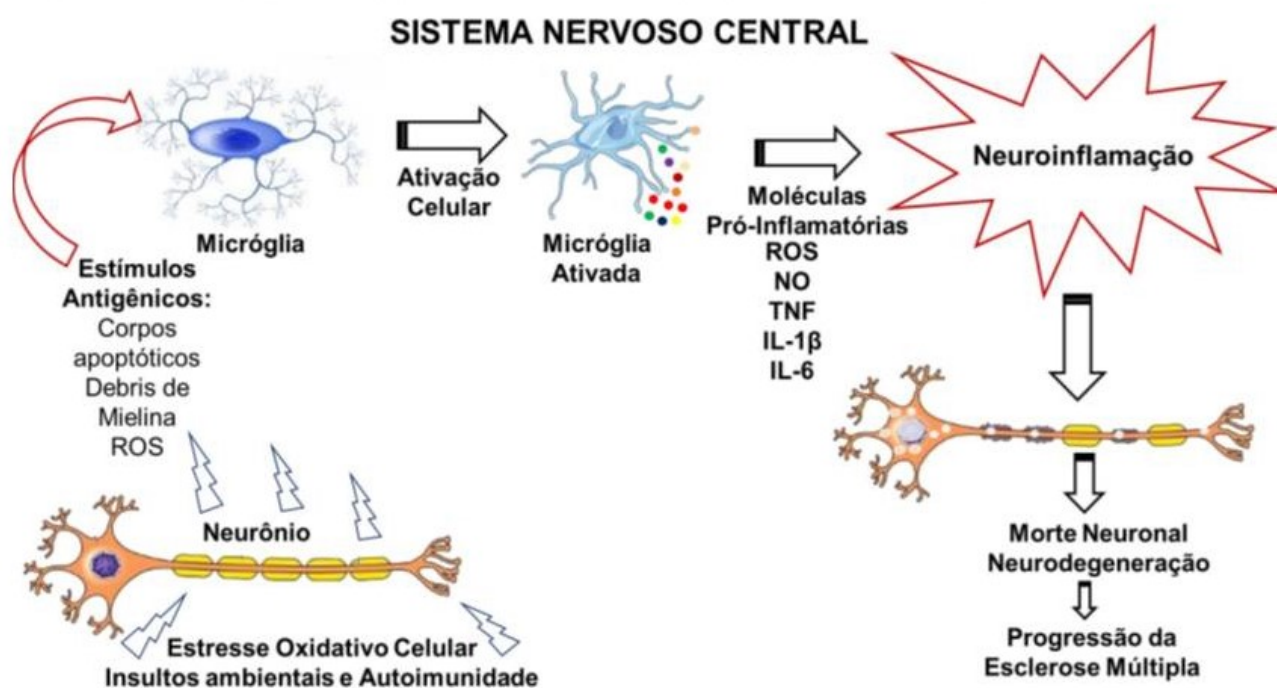
permeabilidade da BHE facilitando a passagem de leucócitos periféricos sanguíneos para o SNC, como evidenciado em outras doenças neurodegenerativas.²⁰

Segundo Lassmann³⁷, a partir do aumento da permeabilidade da BHE induzida por processo inflamatório ocorre a invasão de linfócitos B e T do sangue periférico, que reconhecem autoantígenos do SNC, sendo capazes de danificar estruturas da substância branca cerebral por meio da liberação de mediadores inflamatórios solúveis, como evidenciado na Tabela 2, dando origem a placas desmielinizadas ativas clássicas.³⁷ Com a progressão da doença, os processos

inflamatórios são predominantemente impulsivados pela ação das células da micróglia residentes no SNC.³⁸

Os linfócitos B e T podem também infiltrar áreas de tecido conjuntivo do cérebro, como as meninges e espaços perivasculares, onde podem formar agregados celulares assemelhando-se a folículos linfoides, os quais levam a formação de lesões submieliais desmielinizadas no córtex cerebral e cerebelar, com lenta expansão de lesões pré-existentes na substância branca e com neurodegeneração difusa na substância branca ou cinzenta normal. O padrão predominante de infiltração linfocitária no SNC estaria relacionado com a forma clínica de progressão da doença.³⁷

Figura 2 - Possível papel da Micróglia na Neuroinflamação e patogenia da Esclerose Múltipla



Fonte: Elaborado pelos autores

A partir dos restos celulares neuronais gerados pelo insulto inicial (fatores ambientais e endógenos) a micróglia é então ativada contribuindo para eliminação de detritos no cérebro saudável.⁴⁵ Ela desempenha um papel importante no reparo de tecidos e no controle de infecções, respondendo a estímulos indicativos desses processos, fagocitando e liberando citocinas e produtos tóxicos no SNC.²⁵ Além da atuação direta da micróglia, a infiltração de macrófagos, que desempenharão papel similar no reparo tecidual, potencializa a produção de uma grande quantidade de moléculas neurotóxicas, citocinas e espécies reativas de oxigênio (Tabela 1) capazes de provocar a destruição neuronal, importantes na patogênese da EM e da EAE.^{24,25}

A perda progressiva de mielina decorrente de todo esse processo promove a múltipla formação de “placas”, “cicatrizes” ou esclerose, configurando a causa base da sintomatologia e dando o nome a doença.^{46, 47} Essas placas desmielinizantes, principal marca patológica da EM, são compostas na fase ativa por macrófagos em seu centro, e demais células da micróglia nas bordas e região perilesional. Na fase inativa (mais frequente), há desmielinização primária, preservação axonal parcial e gliose reativa, com denso tecido fibrinóide no espaço entre os axônios desmielinizados.⁴⁸

Ao exame histopatológico, portanto, as áreas de desmielinização aguda apresentam alta celularidade de macrófagos contendo fagocita-

dos de mielina, observando assim a ação endocítica desses promovendo a desmielinização, além de oligodendrócitos caracterizados por degeneração e apoptose.^{49, 47} Com a cronificação da lesão a atividade macrofágica passa a ser caracterizada por opsonização e fagocitose cada vez mais restrita ao perímetro das lesões, sendo as placas crônicas ainda ativas caracterizadas por macrófagos ácidos-periódico-Schiff (PAS) positivos, em contraste com as inativas com pouca ou nenhuma atividade destas células, demonstrando também perda notável de oligodendrócitos em zona central e número variável de linfócitos perivascularares, células plasmáticas, além de astrocitose.⁴⁶ A evolução temporal das lesões coincide com a hipocelularidade dos oligodendrócitos evoluindo para sua completa ausência.⁵⁰

Dessa forma à autópsia, o padrão das lesões da EM são usualmente suficientes para o diagnóstico, mostrando-se em geral em número variável com predomínio de lesões crônicas inativas e, em menor número, placas crônicas ativas. Destaca-se também a observação frequente de localização perivenular em pequenas lesões, o que já foi alvo de especulação sobre uma origem vascular para a EM.^{46, 47} A neurodegeneração resultante desse processo leva à conhecida sintomatologia de disfunção musculoesquelética, fraqueza muscular e dor, problemas visuais, incapacidade grave e, eventualmente, morte com o decorrer da doença³.

Tabela 1. O papel da resposta imune inata na patogenia da Esclerose Múltipla

Elemento Imunológico	Mecanismo de Ação	Consequências patológicas	Referências
Imunidade Inata			
Células Dendríticas	Reconhecimento, captura e apresentação de antígenos para os Linfócitos T. Expressão de MHC classe II e de moléculas co-estimulatórias CD40, CD80, CD86. Produção de citocinas: IL-1, TNF- α IL-6, IL-23, IL-10, TGF- β .	Fagocitose, migração para linfonodos, ativação da imunidade adaptativa. Ativação de leucócitos e regulação da resposta imune.	34
Monócitos/ Macrófagos	Reconhecimento, captura e apresentação de antígenos para os Linfócitos T. Expressão de MHC classe II. Moléculas co-estimulatórias: CD40, CD80, CD86, iNOS, IL-23p19	Fagocitose, recrutamento linfocitário, ativação de leucócitos, inflamação.	34
Micróglia	Reconhecimento, captura e apresentação de antígenos para os Linfócitos T. M1: Produção de Citocinas: IL-1, IL-6, IL-18, IL-23, TNF- α , ROS, prostaglandinas M2: Produção de Citocinas: IL-1, IL-6, IL-10, TNF-a, TGF- β , proteínas da matriz extracelular, fibronectina	Papel pró-inflamatório, citotoxicidade, fagocitose, apresentação de antígenos, ativação de leucócitos, inflamação. Ambiente anti-inflamatório, homeostase cerebral, reparação tecidual, fagocitose	26
Astrócitos	Produção de Citocinas: IL-4, IL-6, IL-12, IL-23, TGF- β	Apresentação de antígenos pouco eficiente, recrutamento e ativação de células T	34
Células NK	Produção de Citocinas: IL-5, IL-10, IL-13, IFN- γ	Citotoxicidade, maturação de células dendríticas, modulação da ativação de células T, astrócitos e micróglia	35

Tabela 2. O papel da resposta imunes adaptativa na patogenia da Esclerose Múltipla

Elemento Imunológico	Mecanismo de Ação	Consequências patológicas	Referências
IMUNIDADE ADAPTATIVA			
Linfócitos B/ Plasmócitos	Produção de anticorpos. Produção de Citocinas: Linfotoxina, TNF- α , LT- β , IFN- γ , IL-6, IL-15, GM-CSF/ B reg, IL-10, TGF- β , IL-35	Ativação e regulação linfocitária, apresentação de antígeno, formação de centros germinais ectópicos.	38, 39
Linfócitos T CD4+	Th1 : IL 15, IFN- γ , TNF- α	Reconhecimento de antígenos peptídicos, indução da imunidade celular, indução de apoptose de oligodendrócitos, aumenta a permeabilidade da BHE.	38, 39
	Th17 : IL 17, GM-CSF	Inflamação: intervenção inicial e persistência do processo, recrutamento de leucócitos.	40, 41
	Th2 : IL 4, IL 6, IL 13	Imunidade humoral - indução da EAE	39, 42
Linfócitos T CD8+	Produção de granzima B, perforinas, Fas - FasL, IFN- γ , TNF- α	Citotoxicidade por contato direto, indução de apoptose e fomentação da inflamação local	39, 43

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA A EM

Atualmente existem 17 medicamentos modificadores do curso da doença aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA), capazes de diminuir a frequência e a intensidade das

recidivas. São agentes que atuam por três mecanismos principais: Estimulação de um perfil celular e humoral anti-inflamatório, depleção leucocitária e prevenção da infiltração leucocitária no SNC.⁵¹

A Multiple Sclerosis Coalition publicou em 2019 o último consenso sobre as evidências e

os princípios envolvidos na utilização dos medicamentos modificadores do curso da EM.³⁴ O documento relata a ação de agentes imunobiológicos, interferons e outros agentes imunomoduladores. Os medicamentos imunobiológicos são anticorpos monoclonais com afinidade para receptores celulares específicos, que quando ligados aos imunobiológicos, iniciam uma resposta imunomoduladora benéfica. São exemplos: Natalizumab e Alemtuzumab. Os interferons β -1a e β -1b são citocinas recombinantes, cujos mecanismos de ação propostos são: mudança do padrão Th1 para Th2, diminuição da infiltração celular através da BHE, restauração de células T reg, inibição da apresentação de antígenos e aumento da apoptose de células T autorreativas. Outros medicamentos imunomoduladores como o acetato de glatirâmer, fumarato de dimetila, teriflunomida e o mitoxantrone possuem ações comprovadas, mas seus mecanismos de ação não são totalmente compreendidos, assim como os imunobiológicos e os interferons recombinantes.³⁴

Novos potenciais medicamentos modificadores do curso da doença com mecanismos de ação semelhantes estão em diversas fases de ensaios clínicos. Além disso, diversas novas modalidades de terapia demonstraram bons resultados em recentes estudos publicados.^{51,52,54} Muraro et al., publicaram em 2017 um estudo de coorte demonstrando os efeitos do tratamento experimental com transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas, após agressiva quimioterapia, com resultados satisfatórios.⁵² Mangalam et al., demonstraram, em seu estudo, o

efeito imunomodulador positivo de uma bactéria comensal da microbiota intestinal humana, que reduziu a encefalomielite autoimune experimental em modelo animal.⁵³ Outros autores também demonstraram os efeitos imunomoduladores promissores do tratamento com altas doses de biotina, e com o ácido lipóico.^{54,55} Tais exemplos demonstram a importância do entendimento dos processos inflamatórios envolvidos na EM para o desenvolvimento de futuras terapias modificadoras do curso da doença.

CONCLUSÃO

A partir dessa revisão, infere-se que a etiologia da EM mantém-se uma incógnita, apesar de vários estudos atuais apontarem teorias sobre possíveis desencadeadores, extrínsecos e intrínsecos, tanto da autoimunidade característica da doença como da própria neuroinflamação, estando os dois processos intrinsecamente interligados. Nesse contexto a neuroinflamação emerge como importante promotora da lesão tecidual na EM e perpetuadora da evolução e curso da doença.

Tem-se, atualmente, conhecimento sobre a atividade pró-inflamatória ou anti-inflamatória de diversos elementos das imunidades inata e adaptativa, com aparente destaque para a atuação da micróglia e dos macrófagos na neuroinflamação. A identificação de antígenos alvo no SNC reconhecidos por linfócitos T e B residentes e pelas micróglias/macrófagos, juntamente com a caracterização de mediadores inflamató-

rios solúveis é fundamental para elucidar a etiopatogenia da doença e sugerir novas propostas de tratamento.

Várias abordagens terapêuticas anti-inflamatórias falharam em ser eficazes, particularmente em doenças neurodegenerativas, tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos. É fundamental continuar expandindo o conhecimento básico sobre a biologia dos macrófagos e microglias no SNC, a fim de identificar genes-chave e vias de sinalização que regulam a homeostase do SNC e potencialmente controlam a fisiopatologia da EM. Acredita-se que modular a ativação celular de micróglia e macrófagos residentes no SNC e mudar o fenótipo celular de neurotóxico para neuroprotetor seria importante para controlar a progressão da EM.

Em relação ao tratamento da doença, já são recomendados diversos medicamentos que podem modificar o curso da EM, além de potenciais terapias coadjuvantes apoiadas por ensaios clínicos recentes. Apesar disso, mais esforços devem ser aplicados em pesquisas sobre o tratamento da EM, especialmente nas formas progressivas, onde atualmente existem menos alternativas terapêuticas. O conhecimento dos mecanismos neuroinflamatórios na doença se mostram cada vez mais importantes para a criação de novas drogas imunomoduladoras.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Silveira LM, Coutinho AA, Sobrinho HMR. Esclerose múltipla: uma abordagem imunológica. *Rev. Educ. Saúde.* 2020; 8 (2): 122-137.

REFERÊNCIAS

1. Thompson AJ, Banerjee P. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation. 2013.
2. Cox MB, Ban M, Bowden NA, Baker A, Scott RJ, LechnerScott J. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2012;18:16-22.
3. Morales RR, Silva CH. Qualidade de vida em portadores de Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2-B): 454-460.
4. Duffy SS., Lees JG., Moalem-Taylor G. The contribution of immune and glial cell types in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Mult Scler Int.* 2014;28:245.
5. Gu C. KIR4.1: K+ channel illusion or reality in the autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Front. Mol. Neurosci.* 2016;9: 90.
6. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2016;15:198-209.
7. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 2018;174: 358-363.
8. Gildden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet.* 2005; 4:195-202.
9. Wagner ASS, Mesquita DJ, Pereira JAA, Tieko TT, Melo WC, Coelho LEA, et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado

- equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010;50(6):665-679.
10. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis. *Br J Pharmacol.* 2011;164:1079-1106.
 11. Ben-Nun A, Kaushansky N, Kawakami N, Krishnamoorthy G, Berer K, Liblau R, et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: impact on understanding pathogenesis and drug development. *J Autoimmun.* 2014;54:33-50.
 12. Moutsianas I, Jostins I, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2015;47:1107-13.
 13. Esmail MS, Heydarpour P, Reis J, Amiri M, Sahraian MA. Multiple sclerosis and air pollution exposure: mechanisms toward brain autoimmunity. *Med. Hypotheses.* 2017;100: 23-30.
 14. De J, Philip L. The Multiple Sclerosis Genomic Map: role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). 2017.
 15. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015;518:337-343.
 16. Croxford AL, Kurschus FC, Waisman A. Mouse models for multiple sclerosis: historical facts and future implications. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812:177-183.
 17. Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep.* 2016;6:28484.
 18. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337-341.
 19. Høglund RA, Maghazachi AA. Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World J Exp Med.* 2014;4: 27-37.
 20. Fan X, Lin C, Han J, Jiang X, Zhu J, Jin T. Follicular helper CD4+T cells in human neuroautoimmune diseases and their animal models. *Mediat Inflamm.* 2015;1-11.
 21. Jiang HR, Milovanovic M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-gamma production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol.* 2012;42:1804-1814.
 22. Butovsky O, Landa G, Kunis G, Ziv Y, Avidan H, Greenberg N, et al. Induction and blockage of oligodendrogenesis by differently activated microglia in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2006;116:905-915.
 23. Ben-Selma W, Ben-Fredj N, Chebel S, Frih-Ayed M, Aouni M, Boukadida J. Age- and gender specific effects on VDR gene polymorphisms and risk of the development of multiple sclerosis in Tunisians: a preliminary study. *Int J Immunogenet.* 2015;42: 174-81.
 24. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10: 225-238.
 25. Du L, Zhang Y, Chen Y, Zhu J, Yang Y, Zhang HL. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target. *Mol Neurobiol.* 2017;54(10): 7567-7584.

26. Benarroch EE. Microglia: multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*. 2013;81(12): 1079–1088.
27. Napoli I, Neumann H. Protective effects of microglia in multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2010;225(1): 24–28.
28. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1): 3–18.
29. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci*. 2013;16(9): 1211–1218.
30. Van HJ, Singh S, van der Pol S, Kipp M, Lim JL, Peferoen L, et al. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation. *J Neuroinflammation*. 2012;9:156.
31. Mazzon C, Zanotti L, Wang L, Del Prete A, Fontana E, Salvi V, Poliani PL, Sozzani S. CCRL2 regulates M1/M2 polarization during EAE recovery phase. *J Leukoc Biol*. 2016;99(6):1027–33. doi:10.1189/jlb.3MA0915-444RR
32. Mikita J, Dubourdieu-Cassagno N, DeLoire MS, Vekris A, Biran M, Raffard G, Brochet B, Canron M, Hetal. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. *Mult Scler*. 2011;17(1):2–15. doi:10.1177/1352458510379243
33. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O; Weiner HL, Lassmann H. Loss of “homeostatic” microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*. 2017;140, 1900–1913.
34. Multiple Sclerosis Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence, Updated June 2019.
35. Chastain EM, Duncan DS, Rodgers JM, Miller SD. The role of antigen presenting cells in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1812(2):265–74.
36. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;221(1-2):7–14. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.10.015
37. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;9:3116. doi:10.3389/fimmu.2018.03116. eCollection 2018.
38. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–58. doi:10.1038/nri3871.
39. Ireland S, Monson N. Potential impact of B cells on T cell function in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*, 2011:423971.
40. Gameiro, T. Alterações Imunológicas na Esclerose Múltipla e sua Contribuição para o Conhecimento da Fisiopatologia da Doença. Trabalho final do ciclo (mestrado integrado em medicina). Faculdade de medicina da universidade de Coimbra, 2012.
41. Kasper L, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 2010;74 Suppl 1:S2-8.
42. Park H, Li Z, Yang X, Chang S, Nurieva R, Wang Y, Wang, YH, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133–41

43. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683-747.
44. Saxena A, Martin-Blondel G, Mars L, Liblau R. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis. *FEBS Lett.*, 2011;585(23):3758-63
45. McMurrin, CE, Jones CA, Fitzgerald DC, Franklin RJ. CNS Remyelination and the innate immune system. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016;4,38-41.
46. Perry A, Brat DJ. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach.* Churchill Livingstone, 2010.
47. Prayson, R.A. *Neuropathology.* Saunders; 2nd edition, 2011.
48. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2018;8(3), a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936
49. Rosai And Ackerman's. *Surgical pathology.* Edinburgh; New York: Mosby, 2011.
50. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol.* 2005; 252 [Suppl 5]: V/3-V/9.
51. Napier J, Rose L, Adeoye O, Hooker E, Walsh KB. Modulating acute neuroinflammation in intracerebral hemorrhage: the potential promise of currently approved medications for multiple sclerosis, *Immunopharmacology and Immunotoxicology,* 2019;41(1):7-15. DOI: 10.1080/08923973.2019.1566361
52. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas, A. Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology.* 2017; 74(4), 459–469. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5867
53. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, Karau M, Marietta E, Luo N, Murray J. Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammatory and Demyelinating Disease. *Cell reports.* 2017;20(6), 1269–1277. doi:10.1016/j.celrep.2017.07.031
54. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S., MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2016;22(13), 1719–1731. doi:10.1177/1352458516667568
55. Spain R, Powers K, Murchison C, Heriza E, Wings K, Yadav V, Cameron M, Kim E, Horak F, Simon J, Bourdette D, Lipoic acid in secondary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4(5)e374; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000374