

Artigo original

Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar.

The innate immunity and the importance of the toll-like receptors.

Rogério de Mattos Bártholo¹, Thiago Prudente Bártholo².

RESUMO

Os autores estudaram alguns aspectos da imunidade inata, enfatizando a importância dos receptores Toll-similar neste mecanismo de defesa na pneumonia.

Descritores: imunidade inata, receptors Toll-similar, pneumonia adquirida na comunidade.

ABSTRACT

The authors have studied some aspects of the innate immunity. They have emphasized the importance of the Toll-like receptors in this defense mechanism in pneumonia.

Keywords: innate immunity, toll-like receptors, community-acquired-pneumonia.

INTRODUÇÃO

As defesas imunológicas do homem são compostas por um sistema de imunidade inata, ou natural, e outro de imunidade adaptativa, ou adquirida. O primeiro serve como uma linha inicial de defesa contra infecções, antes que os mecanismos do sistema de imunidade adaptativa sejam ativados.¹ Enquanto a imunidade adaptativa repousa sobre respostas antígeno-específicas com o potencial para memória imunológica, o sistema imune inato usa seu sistema de defesa codificado contra os germes.⁽¹⁾ Em contraste à imunidade adaptativa, os mecanismos de resistência inata repousam sobre uma especificidade codificada para atacar os germes. Assim é que a fagocitose de patógenos mediada pelo complemento, a produção de mediadores e citocinas para recrutar novas células fagocíticas, a secreção de interferon com a finalidade de induzir respostas do hospedeiro e a ativação das células NK (*natural killer*) compreendem a maioria das ações da resposta imune inata. Contudo, os mecanismos que regulam a indução inicial desses sinais estão ainda em estudo.¹

MECANISMOS DE DEFESA DO PULMÃO

A principal função do pulmão é efetuar a troca de gases com a atmosfera. Esta complexa tarefa se realiza através de uma interface alvéolo-capilar, que constitui

a superfície epitelial mais extensa do organismo. O ar inspirado, que contém muitos agentes potencialmente nocivos, tem uma área de contacto de 50-100m² com a superfície epitelial do pulmão, o que, por uma parte, facilita a difusão dos gases, porém, por outra, faz com que este órgão seja particularmente susceptível à infecção. Como contrapartida, o trato respiratório conta com numerosos mecanismos de defesa, que se iniciam nas fossas nasais e se estendem até os alvéolos e suas células fagocíticas.²

BARREIRAS ANATÔMICAS E DEFESA INATA

As fossas nasais são capazes de eliminar partículas maiores que 10-15µm. Nas vias aéreas superiores, as amígdalas e adenóides representam áreas de tecido linfóide secundário e são zonas especialmente dotadas para a eliminação de substâncias estranhas, devido à sua grande população de leucócitos residentes. As partículas inferiores a 10µm alcançam as vias aéreas inferiores, onde diminuem as possibilidades de impactação, mas aumentam as chances de sedimentação na mucosa. A camada de muco que atapeta os brônquios contém, entre outras substâncias, umas glicoproteínas, denominadas mucinas, que são capazes de se unir aos microorganismos e neutralizá-los. Além deste efeito direto das mucinas, as secreções

1. Médico do Serviço de Pneumologia do Hospital de Jacarepaguá. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Trabalho realizado no Hospital de Jacarepaguá. Não há conflito de interesse.

brônquicas facilitam a eliminação de partículas através do sistema mucociliar. As partículas ao redor de 4µm de diâmetro têm mais probabilidade de alcançar os alvéolos, dado que são bastante grandes, para evitar ser exaladas, e bastante pequenas, para impactar precocemente na mucosa da via aérea³

As bactérias tem um tamanho ótimo (1-5µm) para alcançar os alvéolos. Por conseguinte, têm de haver outros mecanismos, além das barreiras anatômicas, para manter a esterilidade do pulmão. De fato, há muitas substâncias antimicrobianas (como as defensinas, a lisosima, a lactoferrina, o sistema de complemento, a fibronectina, as imunoglobulinas e as colectinas) com propriedades bactericidas que facilitam, direta ou indiretamente, a eliminação dos microorganismos.⁴

ESTRESSE OXIDATIVO DO PULMÃO

O pulmão representa um tecido único para o estresse oxidativo, entre a maioria dos órgãos, porque ele é diretamente exposto às mais altas tensões de oxigênio. Portanto, a pressão parcial de oxigênio local ao nível alveolar é muito mais alta que em outros órgãos vitais, tais como coração, fígado e cérebro. Um componente típico na maioria das alterações e infecções pulmonares é a inflamação e a ativação de células inflamatórias, com a consequente geração de radicais livres.⁽⁵⁾ Os oxidantes são compostos que transferem átomos de oxigênio ou ganham elétrons em uma reação química. A exposição prolongada a um agente oxidante pode levar a alterações das defesas antimicrobianas, assim como afetar a função do macrófago alveolar no pulmão.⁶

A primeira espécie reativa de oxigênio produzida na via de redução do oxigênio para água é o anion superóxido, que participa na geração de outros metabólitos tóxicos, os mais importantes sendo o peróxido de hidrogênio, o radical hidroxila e o peroxinitrito. A maioria das células vivas, incluindo as células pulmonares, geram radicais livres sob condições normais de forma não enzimática, por via da auto-oxidação. Os locais primários de produção de radicais de oxigênio são a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, e as enzimas citoplasmáticas e enzimas gerando oxidantes ligadas às membranas (ex: a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase reduzida (NADPH), a sintase do óxido nítrico e a xantina oxidase).⁷

Além de causar toxicidade para a célula e para o DNA, as substâncias oxidantes participam na regulação da homeostasia das células normais e modulam as vias de sinalização associadas com crescimento e proliferação celular.⁸ Os oxidantes ativam diversas reações na regulação de fatores de transcrição, tais como a do fator nuclear kB, que, então, são associados com a indução de enzimas antioxidantes no pulmão.⁹ As enzimas antioxidantes, por detoxificar espécies de oxigênio reativo, constituem o principal mecanismo protetor do tecido pulmonar contra injúria mediada

pelos radicais livres. Além disso, na defesa antioxidante básica oferecida pelas enzimas antioxidantes, existe uma variabilidade individual nos níveis dessas enzimas, que se tem mostrado desempenhar um papel no desenvolvimento de doenças pulmonares relacionadas a oxidantes.⁵

As superóxido dismutases são o único sistema que decompõem radicais superóxidos até água e, supostamente, desempenham um significativo papel contra o estresse oxidativo, especialmente no pulmão.^{10,11} Numerosos mecanismos enzimáticos participam na degradação da H₂O₂ no pulmão. As mais importantes enzimas de limpeza do H₂O₂ são a catalase e as glutathion peroxidases, as últimas sendo intimamente associadas com a manutenção do glutathion reduzido pela glutathion redutase e com a síntese de glutathion pela gama-glutamil cisteína sintase.^{7,12} Um fato típico na defesa do pulmão humano é o alto conteúdo de glutathion no fluido de revestimento epitelial (aproximadamente 140 vezes mais alto que aquele no sangue circulante)¹³ e, baseado nisto, tem-se sugerido que o glutathion e as enzimas associadas com a sua manutenção constituem-se em um dos mecanismos de defesa básicos do pulmão humano. Várias células pulmonares, contudo, diferem profundamente em sua resistência ao estresse oxidativo, que é, no mínimo, associada com a expressão de enzimas antioxidantes específicas nessas células. Por exemplo, as células alveolares tipo II expressam altos níveis de superoxidodismutases e catalase¹⁰ e são, portanto, resistentes ao estresse oxidativo. Os macrófagos alveolares tem alta expressão de catalase e consomem H₂O₂ principalmente por esta.^{14,15} Além dessas enzimas antioxidantes clássicas, tem-se mostrado que o pulmão humano expressa diversas outras enzimas com capacidade de consumir H₂O₂. A expressão da maioria dessas enzimas está concentrada nas vias aéreas e nos macrófagos alveolares.^{16,17}

O sucesso da resolução da pneumonia bacteriana é dependente de uma resposta imune coordenada com recrutamento de neutrófilos, quando as defesas no local são sobrepajadas.¹⁸ Após o *clearance* das bactérias, uma fase de resolução, mediada pela apoptose de células recrutadas e *clearance* por fagocitose, evita a injúria tecidual por neutrófilos ativados.¹⁹ A persistência dos neutrófilos leva à injúria pulmonar, e a não resolução de um infiltrado em uma pneumonia pode resultar na síndrome da angústia respiratória aguda.²⁰

Os neutrófilos matam os microorganismos, utilizando ambas as espécies de oxigênio reativo (ROS) e as proteases associadas aos grânulos.^{21,22} A produção de espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos é grandemente dependente do sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH).²³

As espécies reativas de oxigênio foram consideradas o maior mecanismo de defesa antimicrobiana do hospedeiro mediado pelos neutrófilos.²⁴ Um ponto

de vista alternativo propõe que fluxos de íons, associados ao sistema NADPH oxidase, ativam proteases associadas aos grânulos para mediar a morte bacteriana.²¹ Espécies reativas de oxigênio e proteases associadas aos grânulos derivados dos neutrófilos contribuem, ambas, para a injúria pulmonar aguda.^{25,26}

Em casos de pneumonia fatal não há, freqüentemente, bactérias visíveis, e um persistente infiltrado neutrofílico no pulmão é, com freqüência, o único achado.²⁷ Uma resposta inflamatória desregulada e excessiva produção de fatores microbicidas contribuem para a mortalidade. Tradicional paradigma sugere que neutrófilos produzindo espécies reativas de oxigênio são importantes para a limpeza bacteriana, porém excessivo recrutamento de neutrófilos e a retardada apoptose são nocivos para o hospedeiro. Porque existem várias moléculas que contribuem para a morte microbiana e a injúria pulmonar, o entendimento dos elementos necessários e suficientes para cada processo, e a detecção de moléculas que contribuem para esse desequilíbrio em infecções específicas, são desejáveis, com objetivo de orientar a manipulação terapêutica seletiva da resposta inflamatória na pneumonia.²⁸

RECONHECIMENTO DO PATÓGENO

As barreiras anatômicas e os peptídios antimicrobianos das vias aéreas compõem elementos constitutivos da defesa pulmonar no hospedeiro saudável, sempre prontos para responder a uma invasão de microorganismos. Sem dúvida, se o inóculo que se aspira é importante, ou é constituído por organismos encapsulados mais virulentos, esses fatores defensivos nem sempre são suficientes para evitar a infecção bacteriana, e a possibilidade de que os patógenos cheguem às vias mais distais dos pulmões e proliferem de forma descontrolada é maior. Nessas circunstâncias, são necessários mecanismos de defesa adicionais, para impedir o desenvolvimento de uma pneumonia. A eliminação dos microorganismos que alcançam os alvéolos depende, basicamente, dos macrófagos alveolares, que se constituem na primeira linha de defesa celular pulmonar nos indivíduos saudáveis. O início de uma resposta imunológica orquestrada pelo macrófago alveolar requer o reconhecimento do patógeno.²

Recentes pesquisas têm revelado a existência de uma via semelhante entre a mosca *Drosophila* e os mamíferos, em relação ao transporte de fatores de transcrição envolvidos na indução da imunidade inata.¹ Os seres humanos e a mosca das frutas, a *Drosophila melanogaster*, não parecem nada semelhantes, no entanto, muitos processos fisiológicos nesses organismos compartilham moléculas homólogas. Um exemplo disso é o que ocorre na resposta imune inata. Esta envolve proteínas codificadas na linha do germe para detectar e matar microorganismos. Este

sistema não é antígeno específico. Ao invés disto, ele distingue patógenos como grupos, portanto serve, efetivamente, como primeira linha de defesa.²⁹ Ele funciona para, rapidamente, detectar a presença de micróbios e então, imediatamente, induzir uma resposta inflamatória para deter uma infecção potencial. Ao contrário desta, a imunidade adquirida envolve linfócitos B e T, cada um dos quais expressa um receptor de antígeno codificado por gens rearranjados. A imunidade inata é um antigo sistema que provê os organismos multicelulares com mecanismos de defesa imediatamente disponíveis contra uma grande variedade de patógenos, sem requerer uma exposição prévia. As marcas da resposta imune inata incluem a capacidade de reconhecer as estruturas que estão presentes em um grande número de microorganismos, e são diferentes dos "próprios", a ativação de mecanismos efetores que destruirão, dentro de horas, a maioria dos microorganismos encontrados e, ainda, a ativação e orientação de uma resposta imune adquirida que, através da expansão clonal de linfócitos, será voltada especialmente para os germes persistentes.²⁹

Um dos componentes extremamente importantes da imunidade inata são os receptores Toll-similar.³⁰ Os receptores Toll-similar, dos quais até hoje foram descritos cerca de 15 tipos diferentes, são sensores sobre as células do sistema imune inato que reconhecem padrões moleculares exibidos pelos patógenos (Tabela 1). Alguns receptores Toll-similar podem, também, iniciar respostas imunes contra o tecido injuriado.³¹ Os receptores Toll-similar compreendem uma família de receptores de proteínas de superfície celular, presentes em numerosos diferentes tipos de células, que funcionam em mamíferos, reconhecendo componentes moleculares de microorganismos, os quais são denominados padrões moleculares associados ao patógeno (PMAPS). São o maior mecanismo pelo qual o hospedeiro reconhece que há um microinvasor presente. Essa importante informação, de que um microorganismo está presente no corpo, é transmitida através da membrana celular até o núcleo celular, tanto que grupos de gens específicos podem ser ativados para desencadear uma resposta apropriada.³² Esses receptores são bastante homólogos à família do receptor de interleucina 1 (IL-1), no homem, e à proteína Toll da *Drosophila*.³⁰ As estruturas que se ligam aos receptores Toll-similar (TLRs) são moléculas altamente conservadas e presentes em muitos patógenos. São os já mencionados padrões moleculares associados aos patógenos. Algumas dessas PMAPS são moléculas bacterianas, tais como lipopeptídios, mannans, lipopolissacarídios, flagelina e CpG DNA.³⁰ Outros PMAPS reconhecidos pelas TLRs incluem moléculas associadas a vírus e fungos. A ativação das TLRs leva à expressão de muitos gens envolvidos nas respostas inflamatórias aos patógenos, levando à ativação, diferenciação, proliferação e recrutamento celular.³⁰

Tabela 1 - Padrões moleculares reconhecidos pelos receptores Toll-similar como associados a perigo.

Sinal de perigo	TLR-similar relevante	Ligante
Bactérias Gram-negativas	TLR4	LPS
	TLR2	Lipoproteína bacteriana
	TLR5	Flagelina
Bactérias Gram-positivas	TLR2	Ácido lipoteicoico
	TLR5	Peptidoglicano
		Flagelina
Micobactérias	TLR2	Lipoarabinoman
	TLR1	Lipoarabinoman
		Lipopeptídeo
Fungos	TLR4	Manan
	TLR2	Zymosan
DNA bacteriano	TLR9	CpG DNA
Vírus	TLR3	RNA de dupla hélice
	TLR7/8	RNA de hélice única
	TLR4	Vírus coxsackie
	TLR9	Herps simples
Ligantes endógenos	TLR2	HSP60, HSP70, gp96
	TLR4	Fosfolípidios oxidados
		Sulfato de heparan
		β defensina
		Proteína surfactante A
	Heme HMGB1	

Abreviaturas: GP=glicoproteína, HMGB1=grupo de alta mobilidade, HSP=heat shock proteína

Portanto, patógenos, tais como bactérias, fungos, vírus e protozoários, constitutivamente expressam grupos de moléculas, classe-específicas e resistentes à mutação, denominadas padrões moleculares associados aos patógenos. Células do hospedeiro desenvolvem sistemas de resposta imune inatas que reconhecem esses padrões moleculares, através dos denominados receptores de reconhecimento de padrão (RRP). Três famílias de RRP incluem os receptores Toll-similar (TLRs), os receptores NOD-similar e os receptores RIG-similar. Enquanto os receptores Toll-similar buscam o reconhecimento ao nível das membranas celulares (membranas plasmática e endossômica), os receptores NOD-similar e RIG-I-similar são intracelulares.³³

Os receptores Toll-similar são os homólogos nos mamíferos dos receptores *Toll* da *Drosophila*. Esses receptores são proteínas transmembrana que contém domínios extracelulares compostos por regiões ricas em leucina, que interagem com os ligantes padrões moleculares associados aos patógenos dos organismos agressores. Os domínios citoplasmáticos dos receptores Toll-similar, que são homólogos ao domínio de sinalização do receptor de interleucina-1 (IL-1R), são os chamados domínios Toll/Interleucina-1 (TIR). A ativação dos receptores Toll-similar específica, por um padrão molecular associado ao patógeno (PMAP), converge ao nível do domínio TIR, sinalizando para induzir a ativação do NF- κ B que se desloca do citoplasma para o núcleo da célula e, aí, expressa genes inflamatórios para

combater os agentes infecciosos. O domínio TIR tem sido ligado a cinco moléculas adaptadoras: MyD88, MAL (adaptador MyD88-similar)/TIRAP (proteína adaptadora contendo o domínio TIR), Trif (adaptador contendo o domínio TIR induzindo Interferon-beta), TRAM (molécula adaptadora relacionada ao Trif) e SARM (proteína contendo SAM e ARM)³³ (Figura 1).

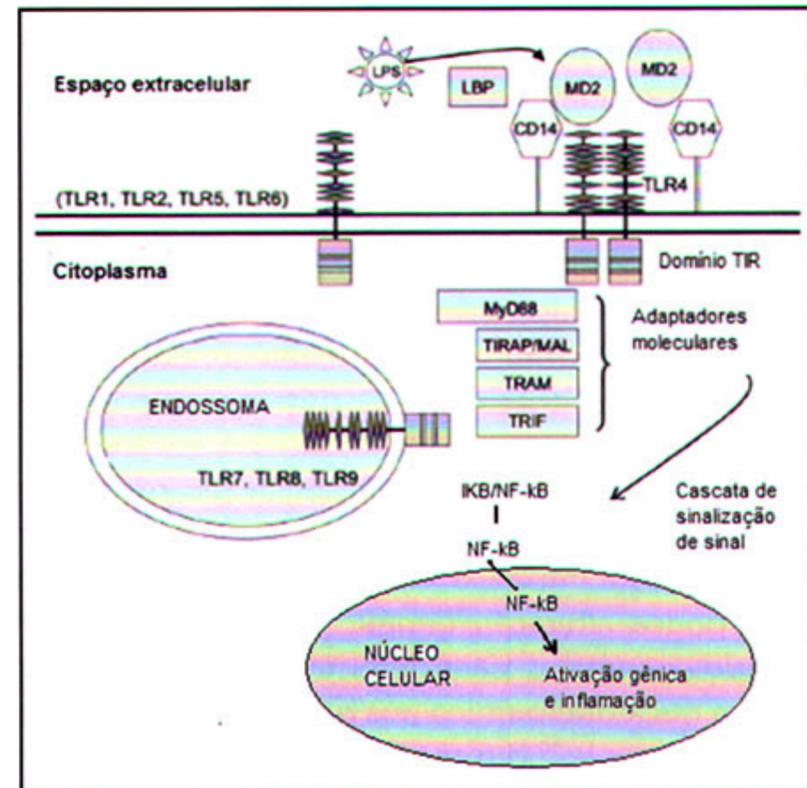


Figura 1 - Receptores Toll-similar humanos e suas estruturas. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR6 estão localizados sobre a superfície celular. TLR7, TLR8 e TLR9 estão localizados nos endossomos.

O componente extracitoplasmático dos TLRs consiste de sequências que são ricas em leucina. O componente citoplasmático dos TLRs contém domínios conservados, referidos como domínios TIR. Esses domínios interagem com até 4 moléculas adaptadoras (MyD88, TIRAP/MAL, TRAM e TRIF) para iniciar uma cascata de sinalização molecular que leva à ativação de genes. Nessa figura, lipopolissacarídeos (LPS) é ilustrado como uma estrela interagindo com a proteína de ligação do polissacarídeo (LBP) e as moléculas acessórias CD14 e MD2, para ativar e dimerizar o TLR4 e passar o sinal através da membrana celular.

Tem sido difícil documentar a ligação física direta entre os ligantes PMAPS e os TLRs e, em alguns casos, eficiente sinalização pelos ligantes PMAPS requer a presença de moléculas acessórias. Por exemplo, a proteína de ligação ao lipopolissacarídeo, CD14, e MD2 facilitam a ligação entre do LPS ao TLR4.¹ A informação é transmitida via uma cascata de sinalização molecular até o núcleo da célula, tanto que uma adequada resposta celular, tal como a indução de expressão de quimocinas e citocinas, possa ser iniciada.¹

Os receptores Toll-similar são divididos em duas categorias de grupos de receptores de membrana. Os receptores Toll-similar tipo TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10, TLR11, TLR12 e TLR13 são tipicamente associados com a membrana da superfície celular. Por outro lado, os receptores tipo TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são encontrados primariamente nas membranas endossômicas.³³

Os receptores Toll-similar são diferencialmente ativados por uma variedade de padrões moleculares associados a patógenos, tais como DNA bacteriano, Lipopolissacarídeos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico,

flagelina, dsRNA viral e zimosan fúngico. Por exemplo, TLR2 (receptor Toll-similar 2) reconhece peptidoglicano solúvel, ácido lipoteicoico e bactérias Gram positivas, enquanto TLR4 (receptor Toll-similar 4) responde ao componente lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram negativas.³³

Os receptores Toll-similar ativados diferencialmente desencadeiam a expressão de citocinas, tais como os interferons e as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, e TNF-alfa).³³

Há, no mínimo, quinze diferentes receptores Toll-similar nos mamíferos, dos quais quase todos com funções definidas em seres humanos.³¹

Como os padrões moleculares associados aos patógenos apresentam fortes capacidades imunostimulatórias, muitos deles estão sendo estudadas como agentes potenciais de tratamento para doenças alérgicas.³⁰

Como os receptores Toll-similar são parte do sistema imune inato, eles não são modificados durante uma resposta imune, e são passados para a progênie com pouca alteração genética. Isto tem estimulado estudos genéticos para determinar se polimorfismos de um nucleotídeo único nos gens do TLR são associados com atopia.³⁰ Um recente estudo sugeriu que um polimorfismo no TLR2 e TLR4, em europeus, pode estar associado com atopia diminuída, dependendo da exposição a PMAPs.³⁴ Por outro lado, um outro estudo não mostrou associação de atopia e polimorfismo em TLR2, TLR3 e TLR9 em populações japonesas.³⁵

Os chamados receptores Toll-similar sinalizam, através de um mecanismo altamente conservado na evolução das espécies, para ativar o NF- κ B. O NF- κ B induz a expressão de citocinas e quimocinas inflamatórias, um mecanismo primário do sistema imune inato. Os TLRs tem especificidade ligante. Por exemplo, TLR4 é crítico para resposta aos lipopolissacarídios, enquanto TLR2 não é necessário para a resposta aos lipopolissacarídios, porém é crítico para reconhecimento do peptidoglicano.³⁵ Esses achados evidenciam que o sistema imune inato tem um mais alto grau de especificidade do que era pensado. TLR4 também aumenta a produção de B7.1, uma molécula co-estimulatória, que tem importante participação quando a célula apresentadora de antígeno apresenta este ao linfócito T, promovendo, por seu turno, a ativação da célula T, através da co-estimulação.³⁶

É notável que células, tais como macrófagos e células dendríticas, utilizem um grupo limitado de só poucos receptores de proteínas celulares codificados a linha de germes, para distinguir entre micróbios infectantes, próprios e não próprios, e iniciar o processo inflamatório.¹ Nos últimos anos, tem sido compreendida a importância dos receptores Toll-similar no controle das infecções.³⁷ Células imunes humanas expressam diferentes TLRs que reconhecem moléculas específicas presentes em patógenos, tais como LPS. Ligação ao

TLR ativa cascata de sinalização e secreção de citocinas, iniciando o desenvolvimento de respostas imunes específicas.³⁸ Uma via intracelular, mediada pela proteína adaptadora MyD88, foi descrita como comum a todas as TLRs e como ativadora da secreção de citocinas. Uma segunda via, mediada pela proteína Mal/TIRAP, está envolvida em sinais, a partir de TLR2 e TLR4. Contudo, algumas funções dos receptores Toll-similar têm-se mostrado independentes das vias MyD88 e Mal. Uma dessas funções é a secreção de IFN- β induzida pela ativação de TLR3 e TLR4.³⁹

Hoebe *et al.*⁴⁰ e Yamamoto *et al.*³⁹ encontraram que havia uma terceira via na transdução do sinal, que era mediada pelo receptor Toll/IL-1, induzindo IFN- β (Trif). Hoebe *et al.* geraram camundongos com alta susceptibilidade a viroses, por usar mutagênese química. Eles mostraram que a mutação responsável por este fenótipo susceptível era na proteína Trif. Em outro estudo,⁴¹ os autores, primeiro geraram um camundongo deficiente em Trif e, então, mostraram que essas células, a partir desses camundongos, tiveram grave alteração na secreção de IFN- β e outras citocinas inflamatórias. Esses estudos contribuem para um melhor entendimento da interação entre patógenos e células imunes, e o desenvolvimento de respostas imunes específicas desencadeadas pela imunidade inata.³⁸

Evidência de estudos epidemiológicos tem mostrado uma associação entre alta exposição aos padrões moleculares associados a patógenos, durante o início da vida, com diminuídos níveis de doença atópica e asma. Isso levou à proposição da hipótese da higiene, que estabelece que a falta de uma pressão patogênica (aumentada higiene), na infância precoce, resulta em um sistema imune desequilibrado, gerando hipersensibilidade aos alérgenos.³⁰

FATOR NUCLEAR KB

O fator nuclear kB (NF- κ B) é um fator de transcrição que desempenha um papel crítico na coordenação de ambas as respostas imunes inatas e adaptativas nas infecções, por regular a expressão genética de muitos mediadores celulares.⁴² Em vertebrados, a família NF- κ B/família Rel compreende 5 subunidades, chamadas p50, p52, p65(RelA), c-Rel e RelB. Essas subunidades podem se homodimerizar ou heterodimerizar em várias combinações. Nas células em repouso, NF- κ B reside no citoplasma em uma forma fisicamente inativa, associado com proteínas inibidoras conhecidas como proteínas inibidoras do kB (denominada I κ B). O NF- κ B pode ser ativado por uma variedade relevante de sinais para a etiologia e fisiopatologia da infecção. Estes ativadores incluem uma extensa lista de bactérias Gram positivas e Gram negativas, produtos bacterianos (ex: endotoxinas, peptidoglicanos e ácido lipoteicoico), viroses e componentes virais, parasitas, protozoários, citocinas (ex: fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 β [IL-1 β]), radicais livres e oxidantes.⁴³

Estudos *in vitro* em células cultivadas e *in vivo* em modelos animais têm mostrado que a ativação deste fator de transcrição é rápido, e ocorre dentro de minutos após o desafio microbiano.⁴²⁻⁴⁴ A ativação do NF- κ B requer a fosforilação de seus inibidores fisiológicos, isto é, os I κ Bs. A degradação proteolítica dos I κ Bs permite o NF- κ B se translocar a partir do citoplasma, onde se encontrava inativo, até o núcleo celular, onde ele regula a expressão de centenas de genes que são importantes nas respostas imune e inflamatórias.⁴²

Esses genes incluem genes para citocinas; moléculas de adesão e quimiocinas; receptores requeridos para aderência de neutrófilos e transmigração através das paredes dos vasos sanguíneos; receptores envolvidos no reconhecimento imune, tais como membros do complexo de histocompatibilidade major; e proteínas envolvidas na apresentação de antígenos. Por ativar a expressão de diversos genes que contrabalançam o processo de apoptose de morte celular e regulam a proliferação e sobrevivência celular, o NF- κ B também modula a sobrevivência de neutrófilos e a proliferação e diferenciação de linfócitos B e T no local da infecção, portanto permitindo essas células mediarem suas funções antimicrobianas e imunológicas.^{42,44,45}

Além do controle da resposta imune, o NF- κ B estimula a expressão de enzimas cujos produtos contribuem para a patogênese do processo inflamatório na sepse, incluindo a ciclooxigenase-2, a forma indutível

da sintase do óxido nítrico e uma variedade de citocinas inflamatórias. É importante notar que diversos desses mediadores inflamatórios, que são regulados pelo NF- κ B (ex: TNF- α e IL-1 β) podem, por seu turno, mais tarde, ativar este fator de transcrição, portanto criando um ciclo inflamatório auto mantido, que aumenta a gravidade e a duração da resposta inflamatória.^{42,43} Como uma parte do controle de um feedback negativo do processo inflamatório, o NF- κ B induz a transcrição do seu próprio inibidor, isto é, I κ B, portanto provendo um mecanismo para limitar a sua própria ativação.^{41,42} Logo, é possível que um balanço dinâmico exista entre o mecanismo de defesa e o papel inflamatório do NF- κ B, durante uma infecção. Contudo, esse balanço pode ser desregulado quando a infecção desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica exagerada, levando à ativação prolongada do NF- κ B e inapropriada expressão de moléculas tóxicas.⁴⁶

O sistema imune inato é crucial para nossa sobrevivência diária e defesa contra as infecções. A recente identificação da família de receptores Toll-similar tem descoberto alguns dos maiores segredos do sistema inato imune, e tem desencadeado um grande interesse no papel da imunidade inata na doença humana. Terapêuticas tendo como alvo os receptores Toll-similar (como antagonistas ou agonistas) tem um enorme potencial para evitar inflamação, alterar o padrão de doença alérgica, ou melhorar respostas a infecção.⁴⁷

REFERÊNCIAS:

1. Medzhitou R, Preston Hulbert P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:392-7.
2. Castro FR, Naranjo OR, Marco JA. Infecciones pulmonares. *Arch Bronchoneumol* 2007;43(supl.2):31-9.
3. Izquierdo Alonso JL. Mecanismos de defensa frente a agresiones aerógenas. In: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, eds. *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2006. p.73-81.
4. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:241-49.
5. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1600-19.
6. Ciencewicz J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:456-67.
7. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L246-L255.
8. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;89:136-47.
9. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;279:L1005-L1028.
10. Kinnula VL, Crapo JD, Raivio KO. Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung. *Lab Invest* 1995;73:3-19.
11. Crapo JD, Tierney DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1974;226:1401-7.
12. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir Dis* 2000;16:534-54.
13. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987;63:152-7.
14. Pietarinen-Runth P, Lakari E, Raivio KO, Kinnula VL. Expression of antioxidant enzymes in human inflammatory cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C118-C125.
15. Pietarinen P, Raivio K, Devlin RB, Crapo JD, Chang LY, Kinnula VL. Catalase and glutathione reductase protection of human alveolar macrophages during oxidant exposure *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:434-41.
16. Kinnula VL, Lehtonen S, Kaartenaho-Wiik Lakari E, Paakko P, Kang SW, Rhee SG, Soini Y. Cell specific expression of peroxiredoxins in human lung and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2002;57:157-64.
17. Soini Y, Kahlos K, Napankangas U, Kaartenaho-Wiik, Saily M, Koistinen P, Paakko P, Holmegren A, Kinnula VL. Widespread expression of thioredoxin reductase in non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1750-1757.
18. Dockrel DH, Marriott HM, Prince LR, Ridger VC, Ince PG, Hellewell PG, Whyte MK. Alveolar macrophage apoptosis contributes to pneumococcal clearance in a resolving model of pulmonary infection. *J Immunol* 2003; 171:5380-8.
19. Haslett C. Macrophage apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S5-S11.
20. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
21. Reeves EP, Lu H, Jacobs HL, Messina CG, Bolsover S, Gabella G, Potma EO, Waqrley A, Roes J, Segal AW. Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature* 2003;416:291-7.
22. Borregaard N, Cowland JB. Granules of human neutrophilic polymorphonuclear leucocyte. *Blood* 1997;89:3503-21.
23. Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic,

- biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000;79:170-200.
24. Rosen J, Klebanoff SJ. Bactericidal activity of a superoxide anion-generating system: a model for the polymorphonuclear leucocyte. *J Exp Med* 1979;149:27-39.
 25. Wang W, Suzuki Y, Tanigaki T, Rank DR, Raffin TA. Effect of NADPH oxidase inhibitor apocyn on septic lung injury in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1449-52.
 26. Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S, Nakao S, Orita S, Aze Y, Ohno H. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induction by endotoxin inhalation in hamsters. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2013-8.
 27. Johnston RB Jr. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis* 1991;13:S509-S517.
 28. Marriott HM, Jackson LE, Wilkinson TS, Simpson AJ, Mitchell TJ, Buttle DJ, Cross SS, Ince PG, Hellewell PG, Whyte MKB, Dockrell DH. Reactive oxygen species regulate neutrophil recruitment and survival in pneumococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:887-95.
 29. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infection and Immunity* 2002;70:1033-41.
 30. Fiset PO, Tulie MK, Hamid Q. Toll-like receptors and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:470-2.
 31. Saeta M, Agusti A, Cosio MG. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
 32. Warren HS. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2005;33:S457-S459.
 33. <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/learning-center/pathfinder/path>. Acessado em 27/03/2009.
 34. Eder W, Klimecki W, Yu L, Von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:482-8.
 35. Noguchi E, Nishimura F, Fukai H, Kim J, Ichikawa K, Shibasaki M. An associated study of asthma and total serum immunoglobulin E levels for Toll-like receptor polymorphisms in a Japanese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:177-83.
 36. Vogel G. Immunology: Fly development genes lead to immune findings. *Science* 1998;281:1942-4.
 37. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
 38. Chinen J, Shearer WT. Advances in asthma, allergy and immunology-series 2004: Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:398-404.
 39. Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling. *Mol Immunol* 2004;40:861-68.
 40. Hoebe K, Du X, Georgel P, Janssen E, Tabet K, Kim SO. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signaling. *Nature* 2003;424:743-8.
 41. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Sanjo H. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003;301:640-3.
 42. Zingarelli B, Sheehan M, Wong HR. Nuclear factor-kB as a therapeutic target in critical care medicine. *Crit Care Med* 2003;31:S105-S111.
 43. Caamano J, Hunter CA. NF-kB family of transcription factors :central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:414-29.
 44. Sheehan M, Wong HR, Hake PW. Parthenolide improves systemic hemodynamics and decreases tissue leukosequestration in rats with polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2263-70.
 45. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kB by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986;47:921-8.
 46. Zingarelli B. Nuclear factor-kB. *Crit Care Med* 2005;33:S414-S416.
 47. Chaudhuri N, Whyte MKB, Sabroe I. Reducing the Toll of inflammatory lung disease. *Chest* 2007;131:1550-6.