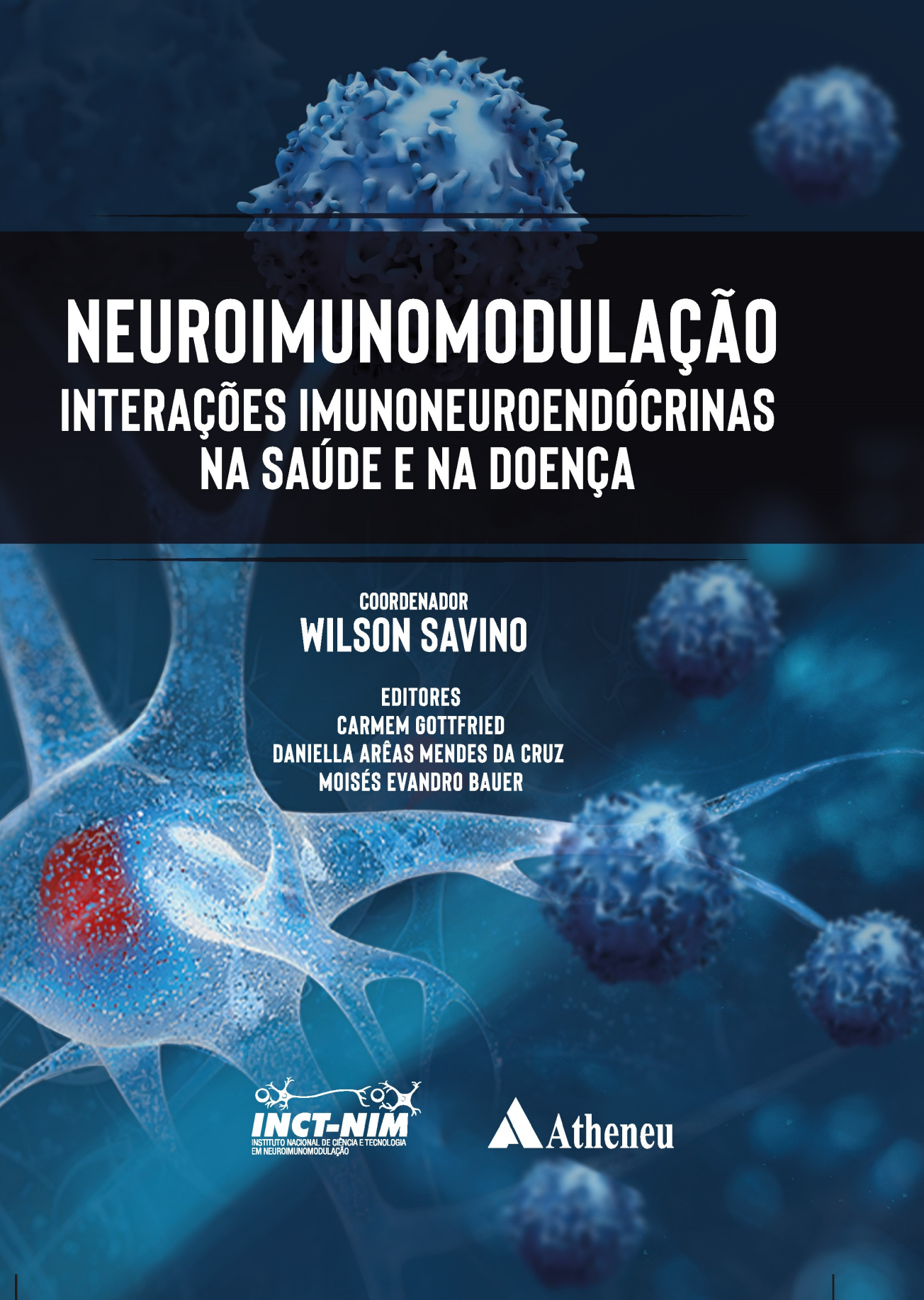


NEUROIMUNOMODULAÇÃO
INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA

COORDENADOR
WILSON SAVINO

EDITORES
CARMEM GOTTFRIED
DANIELLA ARÊAS MENDES DA CRUZ
MOISÉS EVANDRO BAUER

INCT-NIM
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM NEUROIMUNOMODULAÇÃO

Atheneu

NEUROIMUNOMODULAÇÃO

INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6738
Facebook.com/editoraatheneu
Twitter.com/editoraatheneu
Youtube.com/atheneueditora

NEUROIMUNOMODULAÇÃO
INTERAÇÕES IMUNONEUROENDÓCRINAS NA SAÚDE E NA DOENÇA

COORDENADOR
WILSON SAVINO

EDITORES
CARMEM GOTTFRIED
DANIELLA ARÊAS MENDES DA CRUZ
MOISÉS EVANDRO BAUER

INCT-NIM
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM NEUROIMUNOMODULAÇÃO

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2022

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	*Rua Maria Paula, 123 – 18º andar* *Tel.: (11) 2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro	—	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: Arte & Ideia

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

N414

Neuroimunomodulação : interações imunoneuroendócrinas na saúde e na doença / coordenador Wilson Savino ; Carmem Gottfried, Daniella Arêas Mendes da Cruz, Moisés Evandro Bauer. – 1. ed. – Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.
: il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-290-4

1. Imunologia. I. Savino, Wilson. II. Cruz, Daniella Arêas Mendes da. III. Bauer, Moisés Evandro. IV. Título.

22-76738 CDD: 616.079
CDU: 612.017

Meri Gleice Rodrigues de Souza – Bibliotecária – CRB-7/6439

21/03/2022 23/03/2022

Savino, W.; Gottfried, C.; Cruz, D.A.M.; Bauer, M.E.
© Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença

Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo – 2022.



1

Neuroimunomodulação – Interações Imunoneuroendócrinas na Saúde e na Doença

Wilson Savino • Moisés Evandro Bauer • Carmem Gottfried • Daniella Arêas Mendes da Cruz

Resumo

Nas últimas décadas, nossa compreensão sobre a complexa relação entre os eixos imune, nervoso e endócrino cresceu significativamente, revelando uma complexa rede incluindo neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios e citocinas/quimiocinas, que desempenham papel importante na manutenção da saúde, mas também no desenvolvimento ou agravamento de algumas doenças. Nesse sentido, a chamada *Neuroimunomodulação* abrange as interações entre estes três sistemas biológicos complexos, que têm por função central a manutenção da homeostasia do organismo. Neste contexto, conceitos e reuniões científicas pioneiras começaram a ocorrer a partir da década de 1980, embora já houvesse dados claros mostrando interações entre os sistemas. Tais interações ocorrem predominantemente por meio de uma linguagem bioquímica e molecular similar, portanto uma "sintaxe" comum envolvendo a expressão de ligantes e respectivos receptores em cada sistema. Assim, é fácil imaginar que um desequilíbrio em um dos sistemas, seja em razão de fatores endógenos ou exógenos, poderá acarretar mudanças no funcionamento do(s) outro(s) sistema(s). Há exemplos de tal desequilíbrio em doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças metabólicas e, ainda, doenças do neurodesenvolvimento, neurodegenerativas, ou mesmo doenças psiquiátricas.

As interações fisiológicas, assim como uma extensa gama de desvios patológicos, serão objeto de análise no presente livro, sob a perspectiva de neuroimunomodulação na saúde e na doença.

Breve introdução histórica

O século XX marcou o aparecimento de uma "nova" área do conhecimento, que podemos chamar de Neuroimunologia, embora diferentes nomes tenham sido cunhados,

dependendo da ênfase em algum aspecto, por exemplo, Psicoimunologia, enfatizando as relações entre a "psique" e o sistema imune. A partir da década de 1980, surgia outra visão dentro da própria Neuroimunologia, e que enfatizava a funcionalidade de atividade reguladora do sistema nervoso sobre o sistema imune e vice-versa: **Neuroimunomodulação**. Em 1984, foi realizado nos Institutos Nacionais de Saúde NIH, Bethesda, Estados Unidos) o primeiro simpósio internacional de Neuroimunomodulação, organizado por um dos precursores nesta nova área do conhecimento, Norvera Spector (Spector *et al*., 1985), que reuniu vários pioneiros no campo de interações entre os sistemas imune, nervoso e endócrino: Branislav Jankovic, Hugo Besedovsky & Adriana del Rey, Mireille Dardenne, Karen Bulloch, Walter Pierpaoli, entre outros.

Criou-se então a Sociedade Internacional de Neuroimunomodulação (International Society for NeurolmmunoModulation, ISNIM), que realizou seu primeiro congresso em Florença (Itália, 23-26 de maio de 1990). No Brasil, tivemos o primeiro congresso sobre o tema (*International Symposium: Immune neuroendocrine interactions in autoimmune and infectious diseases*), no Estado do Rio de Janeiro, 24-28 de abril de 1994, e posteriormente, também no Rio de Janeiro, realizou-se o *7º Congresso Internacional da ISNIM* em 24 a 27 de abril de 2008. Mais recentemente, no Brasil foi fundado o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação (INCT-NIM; <https://www.inctnim.fiocruz.br>), com financiamento e chancela do CNPq, Capes e da Faperj.

Surgiriam ainda revistas científicas específicas da área de Neuroimunologia, tais como *The Journal of Neuroimmunology* (Editora Elsevier, a partir de 1981), *Brain, Behavior & Immunity* (Editora Elsevier, a partir de 1987), *Neuroimmunomodulation* (Editora Karger, a partir de 1994) e *Journal of Neuroinflammation* (Editora BMC, Springer-Nature, a partir de 2004).

Livros também já foram publicados. Em 1981, Robert Ader (1932-2011), juntamente com David Felton e Nicholas Cohen, lançaram a primeira edição de *Psychoneuroimmunology* (Editora Academic Press). Quatro edições foram produzidas; a última em 2007. Ader foi pioneiro no mundo ocidental com a demonstração de modulação de respostas imunes após indução de estímulos conjugados, utilizando imunossupressores associados à sacarina, e que induzem uma resposta do tipo pavloviano. Pouco mais de dez anos (1993), Allan J. Husband edita o livro *Psychoimmunology*: *CNS – immune interactions* (Editora CRC Press). Alguns anos mais tarde surge outro livro, *Psychoneuroimmunology: an interdisciplinary introduction*, editado por Manfred Schedlowsky e Uwe Tewes em 1999 (Editora Kluwer Academic). Mais recentemente foi desenvolvido o *website*: Brainimmune (<http://www.brainimmune.com>), dedicado a manter informações atualizadas sobre as conexões imunoneuroendócrinas em condições fisiológicas e patológicas.

Cumpre assinalar que a comunicação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune já era conhecida há bem mais tempo, e que várias das interações entre esses dois sistemas envolviam glândulas endócrinas. Por exemplo, conforme detalhado no Capítulo 2, Hans Selye demonstrou, antes mesmo da Segunda Guerra Mundial (Selye, 1936a, 1936b), que um estímulo de estresse gerava ativação do eixo neuroendócrino hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA; do inglês, *hypothalamus-pituitary*-adrenal) e induzia uma atrofia tímica. Desde então as chamadas interações imunoneuroendócrinas foram definidas, tanto em

condições fisiológicas como em diferentes tipos de doença. De fato, é cada vez mais evidente que, em condições normais, as ações coordenadas dos três sistemas desempenham papel importante em vários circuitos biológicos, conforme ilustrado na Figura 1.1.

Nesse sentido, outra contribuição seminal foi dada por Edwin J. Blalock, mostrando que células dos sistemas imune, nervoso e endócrino eram capazes de produzir moléculas semelhantes, e que expressam os respectivos receptores específicos. Blalock mostrou então que havia uma sintaxe comum entre os três sistemas (Blalock, 1984; 1986). Esse conceito é mais aprofundado no Capítulo 2, e pode ser ilustrado pelo exemplo mostrado na Figura 1.2, com semelhança de produtos de secreção entre o timo e a hipófise

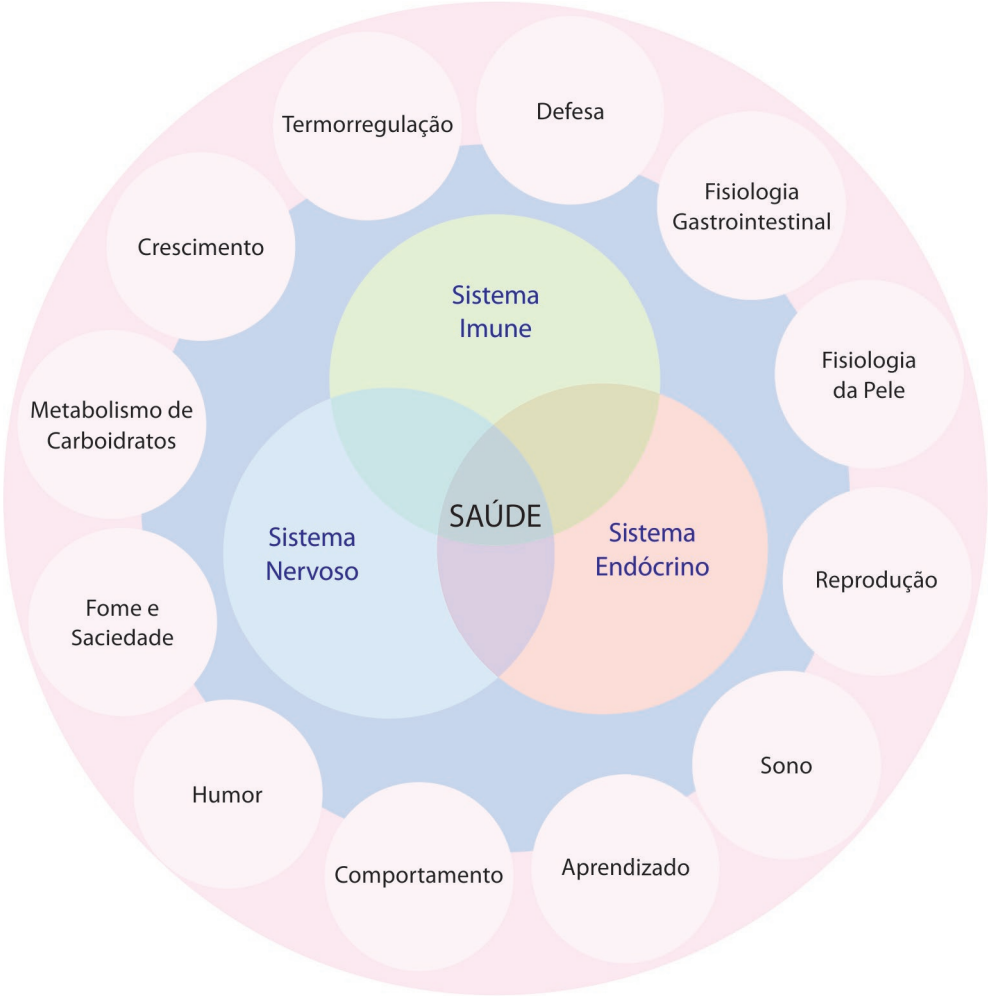


Figura 1.1. Relevâncias das interações imunoneuroendócrinas. O diagrama ilustra a importância das interações entre os sistemas imune, nervoso e endócrino, gerando homeostasia, própria da condição de saúde. Tais circuitos influenciam uma extensa lista de processos biológicos, mostrados nos círculos periféricos da figura.

Fonte: Acervo da autoria.

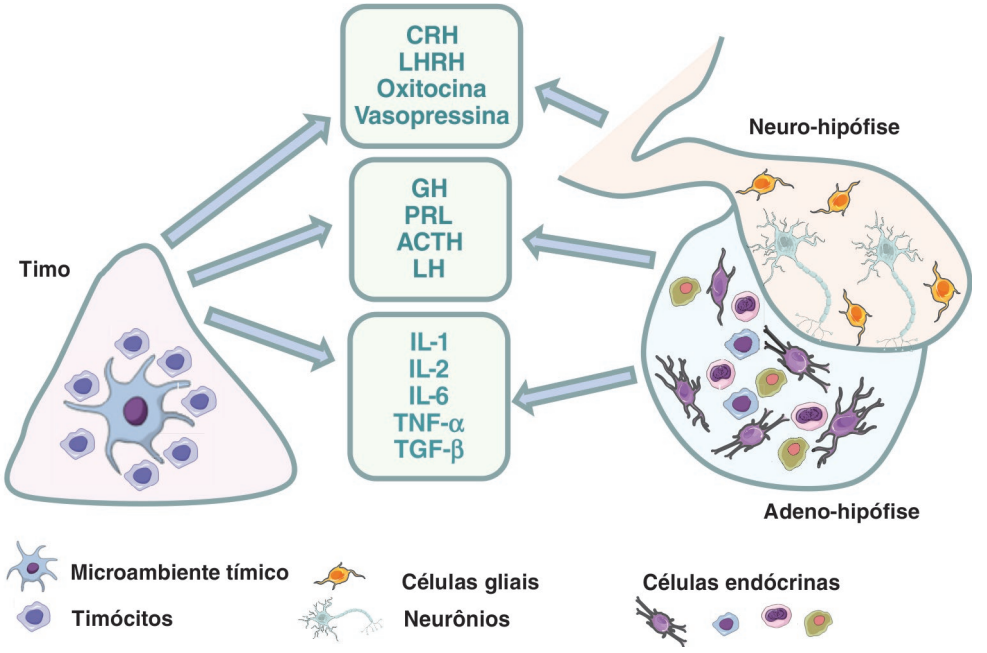


Figura 1.2. Conexão imunoneuroendócrina: o paradigma do timo e eixo hipotálamo-hipófise. Utilizando este paradigma, a figura ilustra o conceito de que células de setores dos sistemas nervoso, endócrino e imune podem produzir e secretar substâncias semelhantes (além de expressarem os respectivos receptores), que poderão atuar de forma endócrina ou parácrina, e permitindo a interação em cada sistema e entre os sistemas.

Fonte: Acervo da autoria.

(Savino *et al*., 1999; Savino & Dardenne, 2000). É interessante notar que o mesmo Blalock, pouco tempo antes já havia conceituado o sistema imune como um "órgão sensorial" (Blalock, 1984).

Além disso, experimentos realizados em camundongos por Hugo Besedovsky e Adriana del Rey revelaram a existência do chamado reflexo imunoneuroendócrino envolvendo uma circuitaria de homeostasia que inclui eixos neuroendócrinos e imunes (Besedovsky *et al*., 1986; del Rey e Besedovsky, 2017).

Conexão imunoneuroendócrina na saúde e na doença

Como vimos no breve histórico aqui mencionado, os sistemas nervoso, endócrino e imune funcionam de maneira conectada, e estão intimamente ligados ao controle homeostático do organismo. Nesse sentido, ilustramos na Figura 1.3 mecanismo de controle por *feedback* negativo entre os eixos imune e neuroendócrino, envolvendo, respectivamente, a produção de citocinas por células do sistema imune e a produção de hormônios pelo eixo HPA.

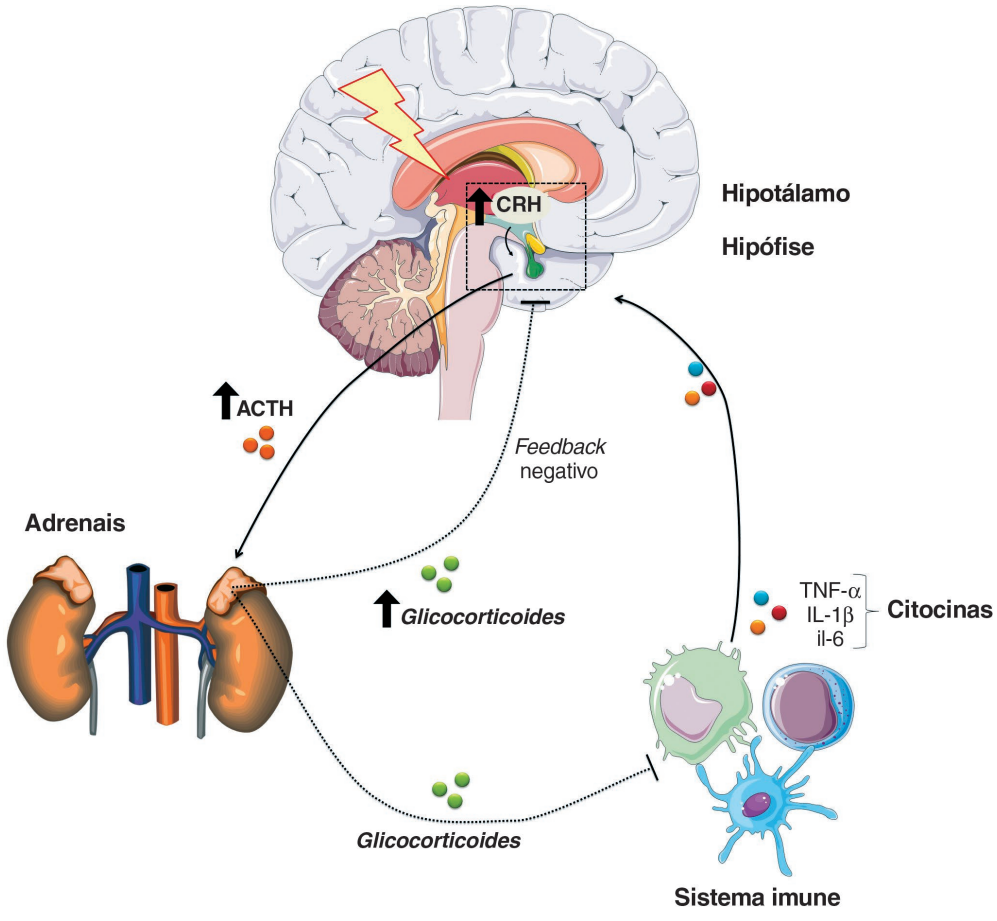


Figura 1.3. Reflexo imunoneuroendócrino. A figura ilustra um exemplo de circuitaria de regulação imunoneuroendócrina. Por exemplo, um estímulo de estresse (mostrado pelas setas em forma de raio) pode estimular o eixo hipotálamo-hipófise adrenal em seus três níveis, gerando produção de glicocorticoides que, por sua vez, podem exercer uma ação de inibição do próprio eixo hipotálamo-hipófise. Por outro lado, estresse pode também estimular diretamente o sistema imune, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias que também atuarão no eixo HPA.

Fonte: Acervo da autoria.

Tendo em vista o exposto, é fácil imaginarmos que alterações patológicas, sejam elas de origem endógena ou exógena, podem desfazer o equilíbrio imunoneuroendócrino e gerar consequências patológicas em um ou mais entre os sistemas. Reciprocamente, condições de doença em algum destes sistemas podem (e devem) levar a distúrbios nos outros sistemas, induzindo ou exacerbando vários tipos de doenças (Figura 1.4).

Se tomarmos como exemplo as doenças infecciosas, podemos ver que, de maneira geral, elas são percebidas como estímulos de estresse e deflagram uma resposta neuro-endócrina, envolvendo o eixo HPA, que, por sua vez, modula a resposta imune induzida pelo agente infeccioso (Perez *et al*., 2009).



Figura 1.4. Relação bidirecional entre circuitos imunoneuroendócrinos e doença. A figura ilustra que circuitos imunoneuroendócrinos podem ser afetados em uma série diversa de enfermidades, e que, reciprocamente, modulações nesses circuitos podem modular processos patológicos, mostrando a bidirecionalidade das interações.

Fonte: Acervo da autoria.

Explicações para os distúrbios imunoneuroendócrinos associados a infecções incluem muitas possibilidades. Alterações nos níveis de citocinas podem melhorar ou suprimir o eixo HPA, agindo na unidade hipotálamo-hipófise e/ou nas glândulas adrenais. As reações inflamatórias *in situ* ou alterações estruturais, como alterações vasculares ou uma maior deposição da matriz extracelular no microambiente endócrino, também podem levar a uma disfunção transitória ou sustentada do eixo HPA.

Por fim, é importante a noção de que uma abordagem transdisciplinar abrangendo o funcionamento interconectado e homeostático dos sistemas imune, nervoso e endócrino nos permitirá obter informações importantes sobre os mecanismos subjacentes a diversas patologias.

É precisamente neste contexto que o presente livro trata de examinar tais interações, tanto em condições fisiológicas quanto em diversas doenças, incluindo não somente uma gama de doenças infecciosas, mas também doenças metabólicas, doenças autoimunes, assim como doenças do neurodesenvolvimento, doenças neurodegenerativas e ainda doenças psiquiátricas. Para tal foram escritos 47 capítulos que permitirão aos leitores uma compreensão sobre os mecanismos fisiológicos básicos relacionados com as interações entre os três sistemas, bem como desvios patológicos em uma série de doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças metabólicas e doenças do neurodesenvolvimento, neurodegenerativas, ou mesmo doenças psiquiátricas. Em grande parte, os capítulos foram escritos por autores brasileiros e estrangeiros, a maioria dos quais membros ou associados do INCT-NIM.

Referências bibliográficas

Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science. 1986; 233(4764):652-654.

Blalock JE. The immune system as a sensory organ. The Journal of Immunology. 1984; 132(3):1067-1070.

Blalock JE. The syntax of immune-neuroendocrine communication. Immunology Today. 1994; 15(11):504-11.

del Rey A, Besedovsky HO. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits, and networks: physiologic and evolutionary implications. Frontiers in Hormone Research. 2017; 48:1-18.

Pérez AR, Bottasso O, Savino W. The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits. Neuroimmunomodulation. 2009; 16(2):96-105.

Savino W, Arzt E, Dardenne M. Immune Neuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis. Neuroimmunomodulation. 1999; 6(1-2):126-136.

Savino W, Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. Endocrine Reviews. 2000; 21(4):412-443.

Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1936a; 10:230-231.

Selye, H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication. British Journal of Experimental Pathology. 1936b; 17:234.

Smith EM, Blalock JE. Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1981; 78(12):7530-7534.

Spector NE. (ed.) Neuroimmunomodulation: Proceedings of the First International Workshop. Gordon and Breach Science, 1985. p. 1-307.