

ENVOLVIMENTO E CORRELAÇÃO ENTRE NGF E TNFA NA VIGÊNCIA DE REAÇÃO HANSÊNICA

Lara Queiroz Musse ¹
Aline de Araújo Freitas ²

INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica que tem como agente causador o patógeno intracelular *Mycobacterium leprae*, um bacilo gram-positivo com tropismo por macrófagos da pele e células de Schwann dos nervos periféricos. Pacientes com hanseníase podem desenvolver as reações hansênicas, que nada mais são que episódios agudos imuno-inflamatórios mediados por citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IFN- γ , IL-6, e IL-17, envolvidas na resposta imune exacerbada. Mas, também, por neurotrofinas, como o NGF (Nerve Growth Factor) que exerce importante papel na patogênese da hanseníase devido ao fato de regular função neural e ter importante papel na neuroplasticidade.

Altos níveis de NGF predisõem a expressão aumentada de TGF-beta, que reduz a inflamação e promove redução de danos. Já baixos níveis de NGF, estimulam o aumento dos níveis de TNF- α e o consequente desenvolvimento de lesão neural com neuropatia. Sabe-se que o NGF apresenta uma interação estreita com células e citocinas do sistema imune associadas com a patogênese da neuropatia hansênica e que a citocina TNF- α pode participar dos mecanismos relacionados com indução de lesão neural.

Sendo assim o objetivo deste plano de trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre o papel e correlação da neurotrofina NGF e de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-17 na patogênese da reação hansênica tipo 1 e 2 a fim de investigar a correlação desta com a ocorrência de reações hansênicas tipo 1 e tipo 2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma linha de pesquisa que permite a síntese de diversos estudos publicados, possibilitando conclusões a respeito de uma área específica. A questão norteadora da pesquisa foi: “Qual é a relação da neurotrofina NGF e citocinas pró-inflamatórias com a ocorrência de reações hansênicas e lesão neural?”. Para responder tal questionamento, foram

¹ Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA. E-mail: laraqueirozmusse@gmail.com

² Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA. E-mail: alinefreitas2@gmail.com

selecionados artigos científicos publicados entre 2017 a 2022, os quais foram consultados nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas buscas: “Leprosy reaction and NGF” e “Leprosy reaction and pró inflammatory cytokines” e seus correspondentes na língua portuguesa. Os critérios de exclusão foram estudos que não contemplem a questão norteadora da revisão. Os estudos foram selecionados inicialmente pela leitura do título e resumo, e posterior leitura na íntegra para colher os dados necessários para as análises dos fatores propostos.

RESULTADOS

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica altamente associada ao tipo de resposta imune do hospedeiro causada pelo *Mycobacterium leprae*, um patógeno intracelular que infecta principalmente macrófagos e age alterando o metabolismo da glicose mitocondrial dessas células gerando uma redução do metabolismo axonal, desmielinização e perda de axônios (ANGST et al., 2020). O curso natural da doença leva ao acometimento de nervos sensoriais, motores e autonômicos. A lesão nervosa causada é chamada de neuropatia leprosa (NL) que gera incapacidades em todas as formas clínicas da hanseníase. Essa lesão é explicada por mecanismos diretos e indiretos (FONSECA et al., 2017).

O mecanismo direto é explicado pela capacidade do *M. leprae* se ligar e infectar as células de Schwann (SC) - mais comum nas formas multibacilares. Já o mecanismo indireto, mais observado nas formas paucibacilares, não é mediado pela carga bacilar, mas sim pela resposta imune do hospedeiro (SERRANO-COLL et al., 2018).

A interação do *M. leprae* com seu hospedeiro ocorre na lâmina basal e na membrana plasmática da SC. Na membrana plasmática, as micobactérias podem se ligar ao receptor de tirosina quinase ErbB-2 que são fosforilados e ativam a via de sinalização da MAPK (proteína quinases ativadas por mitógenos). Essa ativação induz a superexpressão da ciclina D1 no núcleo das SC que promovem a desdiferenciação celular dessas células levando aos danos nos nervos. Acentuando esse processo, SC indiferenciadas interrompem a expressão de genes relacionados à mielina e aumentando a atividade lisossomal e proteossômica induzindo maior dano à bainha de mielina (SERRANO-COLL et al., 2018).

Atualmente, há algumas discussões sobre a incapacidade da ciclina D1 de conseguir promover essa mudança celular por conta própria, requerendo a ativação

de outras vias de sinalização como a Notch. No contexto da hanseníase, é provável que a expressão da ciclina D1 iniba o homólogo do entorpecimento da proteína (NUMB) - uma proteína inibitória da via de sinalização Notch - e, assim, facilite a ativação da sinalização Notch. A ativação da via de sinalização Notch geraria uma alteração celular relacionada à desdiferenciação da SC, induzindo a uma desmielinização das fibras nervosas, o que poderia explicar em parte o dano neural (SERRANO-COLL et al., 2018).

A resposta imune do hospedeiro também contribui como importante mecanismo de dano neural na hanseníase, principalmente no espectro tuberculoide. Observa-se a expressão de uma resposta imune celular mediada por células TCD4+ com fenótipos Th1 e Th17 e por células TCD8+ com fenótipo Tc1. Essas células expressam as citocinas IL-2, IL-17, TNF-alfa e IFN-gama, que geram um ambiente pró-inflamatório levando a danos ao *M. leprae* e morte das células que servem como reservatórios de micobactérias. Ainda, esse estado inflamatório pode levar à compressão do nervo e até uma isquemia com a consequente perda da função sensorial e motora (SERRANO-COLL et al., 2018).

Os mecanismos indiretos da lesão neural também estão relacionados à ativação da resposta imune inata, principalmente pela ativação do sistema complemento que interage com componentes da parede celular micobacteriana promovendo a ativação da cascata proteolítica. Em pacientes com reação hansênica e hanseníase MB, a ativação do sistema complemento está associada a danos nervosos e cutâneos por meio da formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e coestimulação de células T via C3d (SERRANO-COLL et al., 2018).

Outro mecanismo de lesão nervosa, ainda não muito elucidado, está relacionado aos neurofilamentos (NF), que são filamentos intermediários que fazem parte do citoesqueleto neuronal e consistem em três polipeptídeos: neurofilamento leve (NF-L), médio (NF-M) e pesado (NF-H). A fosforilação de NF-M e NF-H é fundamental na remodelação dinâmica do citoesqueleto durante o crescimento axonal para promover a regeneração das fibras nervosas. Em indivíduos com hanseníase, o encurtamento e desmielinização das fibras nervosas podem estar relacionados a hipofosforilação do NF-M e NF-H, que tem como causa a própria invasão do *M. leprae* ou o estado de inflamação induzido por esse microorganismo (SERRANO-COLL et al., 2018).

No âmbito da regeneração neural, as neurotrofinas são proteínas que regulam diversos aspectos do desenvolvimento biológico da função neural, atuando na neuroplasticidade. O fator de crescimento neural (NGF) é a neurotrofina mais importante da hanseníase, sendo esta produzida endogenamente por neurônios, células de Schwann, oligodendrócitos, linfócitos, mastócitos, macrófagos, queratinócitos e fibroblastos. Além de ser sintetizado em outros órgãos, como gônadas, tireoide, paratireoide e glândulas exócrinas (AARÃO et al., 2018).

O NGF é derivado do cérebro e da neurotrofina 3 e, além de atuar no sistema nervoso, atua em outros sistemas como o imunológico. Ele age nas respostas dos neurônios simpáticos e sensoriais, regulando a diferenciação, regeneração neuronal e percepção da dor. Essa neurotrofina e os autoanticorpos contra NGF (anti-NGF) estão diminuídos na hanseníase gerando manifestações clínicas como: perda de sensibilidade, menor pigmentação da pele e neurodegeneração periférica. (AARÃO et al., 2018; DE JESUS et al., 2022).

O estudo de Widasmará et al de 2020, avaliou a o receptor para neurotrofina p75-NTR como indicador precoce de lesão do nervo periférico na hanseníase associada com o teste de monofilamento de Semmes-Weinstein (SMW) que detecta neuropatia nas mãos e pés. A hanseníase PB mostrou níveis mais altos de p75-NTR do que a MB. Na hanseníase PB os macrófagos têm mais dificuldade em fagocitar o *M. leprae* e, assim, secretam citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-5 e IL-1-beta nos nervos periféricos, causando um aumento na quantidade de regulação do receptor p75-NTR. Diante de tais achados, este trabalho sugere que o NGF pode ser usado como uma ferramenta de diagnóstico para danos precoces nos nervos, em pacientes multibacilares, com valor de corte de 81,43 pg/mL. Se a concentração de NGF estiver maior que esse valor significa que o processo de regeneração nervosa ainda é possível, mas se estiver abaixo, indica que já ocorreu lesão de nervo periférico. O mecanismo que subsidia tal argumento é que o *M. leprae* danifica um grande número de células nervosas, que por sua vez induz a ativação do fator de crescimento pró-neural, o que estimula a o receptor para neurotrofina p75-NTR aumentando assim seu nível no sangue, sendo portanto detectada como um marcador precoce de lesão neural (WIDASMARA et al., 2020).

CONCLUSÃO

Por fim, pode-se concluir que a invasão do *M. leprae* nas SCs gera o aumento de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-17, que regulam a

neurotrofina p75NR e criam um estado inflamatório que pode resultar na perda da função sensorial e motora. Altos níveis da p75NR anunciam de forma precoce a lesão neural. E, ainda, valores baixos da NGF também indicam que já ocorreu lesão de nervo periférico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGST, D. B. M. *et al.* Cytokine levels in neural pain in leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 23, 2020.

AARÃO, T. L.S *et al.* Nerve growth Factor and Pathogenesis of leprosy: Review and Uptade. **Frontiers and Immunology**, v.9, p. 1-8, May 2018.

DE JESUS, Jéssica Batista *et al.* Ciclosporina A como Estratégia Neuroimune Alternativa para Controlar Neurites e Recuperar Tecidos Neurais na Hanseníase. **Neuroimunomodulação**, v. 29, n. 1, pág. 15-20, 2022.

DE SOUSA, J. R.; SOTTO, M. N.; QUARESMA, J. A. S. Leprosy as a complex infection: Breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, n. NOV, p. 18–21, 2017.

FONSECA, Adriana Barbosa de Lima *et al.* The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. **Infectious diseases of poverty**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017.

LOWY, L.; RIDLEY, D.S. The acid-fast staining properties of *Mycobacterium leprae*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 5, p. 406-410, 1954.

RIDLEY, D. S. *et al.* The bacteriological interpretation of skin smears and biopsies in leprosy. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 5, p. 449-52, 1955.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 2011.

SERRANO-COLL, Héctor *et al.* Mycobacterium leprae-induced nerve damage: direct and indirect mechanisms. **Pathogens and disease**, v. 76, n. 6, p. fty062, 2018.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. **Leprosy review**, v. 79, n. 4, p. 372-386, 2008.

WIDASMARA, Dhelya; MENALDI, Sri Linuwih; TURCHAN, Agus. Evaluation of nerve growth factor serum level for early detection of leprosy disability. **The Pan African Medical Journal**, v. 37, 2020.

WIDASMARA, Dhelya; PANJARWANTO, Dwi Andhika; SANANTA, Panji. The Correlation of Semmes–Weinstein Monofilament Test with the Level of P-75 Neurotrophin as Marker of Nerve Damage in Leprosy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 13, p. 399, 2020.