 <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-046>

Ariana Centa

Grau de formação mais alto: Doutorado
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Emiliana Francini Marcondes

Grau de formação mais alto: Ensino médio (graduanda de medicina)
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Karine Schuh

Grau de formação mais alto: Ensino médio (graduanda de biomedicina)
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Melissa Tomazini Tavares

Grau de formação mais alto: Ensino médio (graduanda de fisioterapia)
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Gislaine Francieli da Silva

Grau de formação mais alto: Doutorado
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Claudriana Locatelli

Grau de formação mais alto: Doutorado
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

Gustavo Colombo Dal Pont

Grau de formação mais alto: Doutorado
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

João Paulo Assolini**1 INTRODUÇÃO**

A obesidade pode ser definida como um acúmulo excessivo ou uma distribuição de maneira anormal de gordura corporal, devido a um desequilíbrio energético, afetando de forma significativa a saúde dos indivíduos. Essa patologia pode ser classificada de acordo com o índice de massa corporal (IMC), todavia é uma avaliação limitada, pois avalia apenas o peso e altura da pessoa (MAYORAL et al., 2020). A obesidade, juntamente com a síndrome metabólica são doenças de grande importância

Grau de formação mais alto: Doutorado
Instituição acadêmica: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe

RESUMO

A obesidade vem aumentando nas últimas décadas. Descrita como um estado inflamatório crônico, contribui para o aumento de diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e câncer. O aumento de tecido adiposo pode modular o sistema imunológico, sendo descrito que indivíduos obesos apresentam maior quantidade de macrófagos M1, células NK defeituosas, células dendríticas, linfócitos B, Th1, Th17 e T CD8+ (elevada expressão de granzimas). A leptina, hormônio produzido e secretado pelos adipócitos, é uma das responsáveis pela ativação das células inflamatórias. Por outro lado, o aumento de tecido adiposo reduz a quantidade de eosinófilos, células Th2 e Treg. Além disso, obesos apresentam maior produção de IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ , IL-1 entre outros fatores pró-inflamatórios, e redução de citocinas antinflamatórias/regulatórias. A obesidade e os alimentos ricos em gordura também podem levar à disbiose, acarretando em um aumento da permeabilidade intestinal e elevação do LPS circulante. Alguns lipídeos e LPS podem se ligar à receptores do tipo toll (TLR), contribuindo para a inflamação. Ademais, o aumento de gordura também pode influenciar na ativação do inflamassoma NLRP3 e NF- κ B. A obesidade também está associada com a senescência das células do sistema imune, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes e infecciosas.

Palavras-Chave: Desregulação imunológica, Obesidade, Inflamação, Imunidade inata, Imunidade adaptativa.

para a saúde pública, devido à elevada prevalência, onde nas últimas décadas esse aumento vem sendo observado de forma global, além de sua associação com um maior risco de desenvolver outras doenças crônicas (ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016).

A obesidade está relacionada com o aumento da adiposidade, inflamação de baixo grau, elevação da glicemia, resistência à insulina, aumento de triglicerídeos plasmáticos, hipertensão, disfunções endoteliais, aterosclerose, esteatose hepática, doenças cardiovasculares, e diversos tipos de câncer (ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016; MAYORAL et al., 2020).

O tecido adiposo apresenta diversas funções, dentre elas o estoque energético do corpo, principalmente na forma de triglicerídeos. Todavia, esse tecido pode atuar com de maneira endócrina, secretando diversos tipos de moléculas, como citocinas, quimiocinas, hormônios, adipocinas, que podem atuar na modulação ou regulação do comportamento alimentar, metabólico, mas também do sistema imunológico local e sistêmico (TAYLOR, 2021).

O sistema imunológico pode ser dividido em imunidade inata e adaptativa, essa última ainda é subdividida em imunidade humoral e celular. Os processos de desenvolvimento, maturação e ativação das células nos tecidos e órgãos linfoides, como medula óssea, timo, baço e linfonodos devem estar devidamente organizados e orquestrados para um bom funcionamento do sistema imune, além do balanço entre uma resposta capaz de eliminar agentes estranhos e controlar um processo inflamatório exacerbado (ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016).

Pesquisas tem demonstrado um importante papel das células imunes nas disfunções relacionadas à obesidade, bem como na patogênese das doenças crônicas associadas com o aumento da adiposidade. Portanto, a obesidade pode modular o sistema imunológico do indivíduo, levando à uma inflamação crônica, podendo comprometer uma resposta eficiente contra patógenos, resposta vacinal ou até mesmo levar a disfunções autoimunes e câncer (ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016).

Assim, este trabalho objetiva apresentar o impacto da adiposidade no sistema imunológico inato e adaptativo de indivíduos obesos, bem sua relação com outras doenças.

2 OBESIDADE E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O tecido adiposo é imunologicamente dinâmico, onde apresenta vários leucócitos nesse microambiente. Dentre as células imunológicas residentes do tecido adiposo estão as células da imunidade inata como macrófagos, mastócitos, eosinófilos, células NK, células dendríticas, bem como células da imunidade adaptativa como os linfócitos B, T CD8+, TCD4+ e seus subtipos. Interessantemente, as subpopulações leucocitárias residentes no tecido adiposo, podem diferir de

outras localidades do corpo, bem como há diferenças entre indivíduos obesos e não obesos (EXLEY et al., 2014).

As adipocinas são citocinas/hormônios produzidas e secretadas pelo tecido adiposo, tendo um papel importante na modulação e polarização das células imunológicas. A leptina é conhecida por apresentar efeitos anoréxicos, no entanto, também regula diversas outras funções no organismo, dentre elas, a capacidade de ativar células do sistema imune inato e adaptativo, promovendo um perfil inflamatório. Por outro lado, a adiponectina, outra adipocina exerce funções anti-inflamatórias, e normalmente está reduzida em indivíduos obesos (MOUTON et al., 2020).

2.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

O sistema imune inato é constituído por células de origem hematopoiéticas, como macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, mastócitos, eosinófilos, células *natural killer* (NK), e componentes não hematopoiéticos como pele, células epiteliais que revestem o trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário, bem como muco e substâncias microbidas. Além disso, os receptores do tipo Toll (TLR), NOD, RIG-I, AIM2 e receptores de lectina do tipo C, presentes na superfície celular ou em compartimentos intracelulares, são essenciais para o reconhecimento de padrões moleculares associados à patógenos (PAMP) e também de padrões moleculares associados à danos (DAMP) (KAUR; SECORD, 2019).

O tecido adiposo apresenta macrófagos com um fenótipo M2 com a finalidade de manter a homeostasia, todavia, a obesidade pode desregular esse estado de equilíbrio levando à um processo inflamatório. Vários estudos têm mostrado que indivíduos obesos apresentam maior quantidade de macrófagos M1 e redução de macrófagos M2 (LUMENG, 2013). Devido ao aumento do número e tamanho dos adipócitos, pode ocorrer estresse e hipóxia dessas células, com isso há o recrutamento de mais células para o local, como macrófagos M1 (pró-inflamatórios). Além disso, com a liberação de DAMPs, essas moléculas são capazes de se ligar a receptores do tipo NOD e ativar NF- κ B, aumentando a secreção de mediadores inflamatórios como TNF- α e MCP-1 (KULKARNI; BOWERS, 2021).

A leptina é um hormônio liberado pelo tecido adiposo, ou seja, quanto mais tecido adiposo mais leptina é liberada. Esse hormônio é capaz de se ligar à receptores de leptina nos macrófagos, levando a ativação destas células e produção de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ e óxido nítrico (NO) (ACEDO et al., 2013; ZARKESH-ESFAHANI et al., 2021). O aumento de macrófagos teciduais e monócitos circulantes, juntamente com a elevação de mediadores inflamatórios podem contribuir para a resistência à insulina (KULKARNI; BOWERS, 2021).

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos profissionais, responsáveis pela ativação de linfócitos T. Essas células também apresentam receptores de leptina, sendo que em

indivíduos obesos, a leptina pode estimular as células dendríticas a secretarem IL-12, favorecendo a polarização de células T CD4+ para um perfil Th1 e Th17 (ORLOVA; SHIRSHEV; LOGINOVA, 2015).

Estudos sobre os níveis circulantes de células NK entre indivíduos obesos e não obesos são controversos, mas essas células são encontradas em maior quantidade no tecido adiposo visceral quando comparado com o subcutâneo (LUMENG, 2013). Todavia, essas tem sido demonstrado que células NK de pessoas obesas estão mais ativadas, mas são parcialmente disfuncionais, com redução da atividade metabólica, redução na liberação de granzimas e perforinas, consequentemente reduzindo sua atividade antitumoral e antiviral (KULKARNI; BOWERS, 2021; MCLAUGHLIN et al., 2017).

Eosinófilos são células que participam da imunidade contra helmintos e também de processos alérgicos. As citocinas IL-4 e IL-13 derivadas de eosinófilos parecem desempenhar um papel importante na polarização de macrófagos M2, responsáveis por manter a homeostasia no tecido adiposo. Todavia, no tecido adiposo, os eosinófilos estão em baixa quantidade e podem diminuir ainda mais com a obesidade, podendo contribuir para o desenvolvimento de diabetes tipo II (KULKARNI; BOWERS, 2021).

Os neutrófilos podem estar cronicamente ativados na obesidade, e seus produtos estão elevados em indivíduos obesos quando comparado com não obesos. Além disso, os neutrófilos podem contribuir para diversas outras doenças como esteatose hepática, diabetes tipo 2, complicações microvasculares e aterosclerose (NOELS; WEBER, 2011).

As citocinas e outras moléculas são essenciais para orquestrar a resposta imunológica. Como comentado anteriormente, os TLR são ativados por PAMPs, que podem ser estimulados por componentes microbianos específicos, mas também por alguns ácidos graxos saturados. Além disso, TLRs também podem estimular a produção de ceramidas que estão associadas com a ativação de NF- κ B (HOLLAND et al., 2011).

Tem sido descrito que a obesidade, bem como a ingestão de alimentos ricos em gordura podem elevar os níveis de LPS no sangue, devido à uma disbiose que acarreta em um aumento na permeabilidade da barreira intestinal. Esse aumento de LPS circulante são responsáveis por ativar diferentes tipos de leucócitos e células endoteliais via TLR4 (LUMENG, 2013).

Por outro lado, em uma pesquisa experimental, TLR5 também parece ter um papel na obesidade, uma vez que camundongos deficientes em TLR5 apresentam aumento da adiposidade, resistência à insulina devido à desregulação da microbiota intestinal (VIJAY-KUMAR et al., 2010).

Outros componentes importantes da imunidade inata são os complexos moleculares denominados de inflamassomas. O inflamassoma NLRP3 pode ser ativado por diferentes estímulos endógenos e exógenos, culminando na síntese de citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-18, via Caspase-

1. Esse inflamassoma pode ser ativado por ceramidas, ácidos graxos saturados e espécies reativas de oxigênio, além de regular negativamente a sinalização do receptor de insulina, mostrando a sua participação na obesidade e outras doenças relacionadas a mesma (WEN et al., 2011). Outro ponto importante é que NLRP3 participa da inflamação de baixo grau, característica da obesidade, pois, camundongos deficientes nesse inflamassoma, apresentam redução de macrófagos M1 e aumento do fenótipo M2 no tecido adiposo (LUMENG, 2013).

2.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO ADAPTATIVO

A obesidade também pode modular a resposta imunológica adaptativa, bem como as células que a compõe. A ativação das células T e B são dependentes do reconhecimento de antígenos e são responsáveis por várias subpopulações de células com perfis inflamatórias ou regulatórias (MCLAUGHLIN et al., 2017). Em indivíduos obesos há um aumento de células B com alterações funcionais, com produção de IgG e que podem desempenhar um papel patogênico na inflamação e também no metabolismo da glicose. O aumento dessas células também está associado com a presença e diferenciação de macrófagos M1. Por outro lado, linfócito B residentes de tecido adiposo de indivíduos magros, são capazes de fornecer uma imunidade mais robusta e eficaz.

Na obesidade tem um maior recrutamento de células do perfil Th1, Th17 e TCD8+, devido à maior expressão de citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo. As células Th1 liberam IFN- γ e IL-6, as células Th17 secretam principalmente IL-17, enquanto que os linfócitos TCD8 estão com elevada expressão de IFN- γ e granzima B, contribuindo para um processo inflamatório exacerbado (KULKARNI; BOWERS, 2021; MCLAUGHLIN et al., 2017). Apesar do aumento de algumas subpopulações de células T, o aumento da adiposidade está relacionado com a aceleração da senescência desses linfócitos no tecido adiposo. Ademais, as células Treg (produtoras de IL-10 e TGF- β) e células do perfil Th2 (produtoras de IL-4 e IL-13) estão reduzidas no tecido adiposo de indivíduos obesos, prejudicando o controle da inflamação.

2.3 OBESIDADE E DOENÇAS INFECCIOSAS E AUTOIMUNES

Apesar da complexidade da fisiopatologia e etiologia das doenças autoimunes, alguns estudos vêm mostrando a relação da obesidade e o um maior risco de desenvolver algumas doenças autoimunes, como psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais entre outras. Outra relação importante abordada na literatura é que, pessoas obesas apresentam formas mais graves dessas doenças e podem ter uma resposta terapêutica reduzida. A obesidade é caracterizada pelo estado inflamatório crônico, e como já mencionado, também há o aumento de leptina e linfócitos B produtores de IgG, células Th1, Th17 e diminuição de

adiponectina, marcadores presentes também em algumas doenças autoimunes. O aumento da obesidade está associado com a quebra dos mecanismos de autotolerância, mostrando uma redução de células regulatórias (Bregs e Tregs), e conseqüentemente aumento de células inflamatórias, gerando um ambiente propício para o desenvolvimento de doenças autoimunes (TSIGALOU; VALLIANOU; DALAMAGA, 2020; VERSINI et al., 2014). Além da desregulação de mecanismos de tolerância imunológica, indivíduos obesos também podem ter uma maior formação de imunocomplexos, e com a morte de adpócitos devido à hipóxia, ocorre a liberação de autoantígenos, como DNA, podendo contribuir para a formação de autoanticorpos (NIKIPHOROU; FRAGOULIS, 2018).

Além das doenças autoimunes, pesquisas também demonstram uma associação entre obesidade e a vulnerabilidade a infecções bacterianas, virais e fúngicas, mas ainda os mecanismos precisos não estão totalmente elucidados. No entanto, o aumento da adiposidade é capaz de modular todo sistema imunológico, local e sistêmico, comprometendo a quimiotaxia, alterando o fenótipo dos macrófagos, desregulando a produção de citocinas e apresentação de antígenos nos órgãos linfoides. Além disso, também é descrito que indivíduos obesos apresentam maiores chances de terem infecções respiratórias, devido a alterações na fisiologia pulmonar, e infecções cirúrgicas explicado principalmente pela dificuldade de cicatrização de feridas e alterações circulatórias (MUSCOGIURI et al., 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é caracterizada pelo aumento de gordura corporal e por um estado inflamatório crônico de baixo grau. Várias doenças crônicas não transmissíveis estão associadas ao aumento da adiposidade. No presente estudo foi revisado a influência da obesidade no sistema imunológico. Assim, foi observado que o aumento de tecido adiposo está associado ao acúmulo de células do sistema imune inato e adaptativo com o fenótipo pró-inflamatório. Além disso, a obesidade e uma dieta rica em gordura também pode contribuir para a ativação de células imunológicas e produção de mediadores inflamatórios. Por outro lado, o tecido adiposo de indivíduos não obesos, apresentam células regulatórias e anti-inflamatórias, responsáveis por manter a homeostasia (Figura 1). Além das alterações imunológicas locais, o aumento da gordura corporal, também desregula o sistema imune em outros órgãos e de maneira sistêmica, assim a obesidade também está associada com desenvolvimento de doenças autoimunes, infecciosas, entre outras.

Figura 1

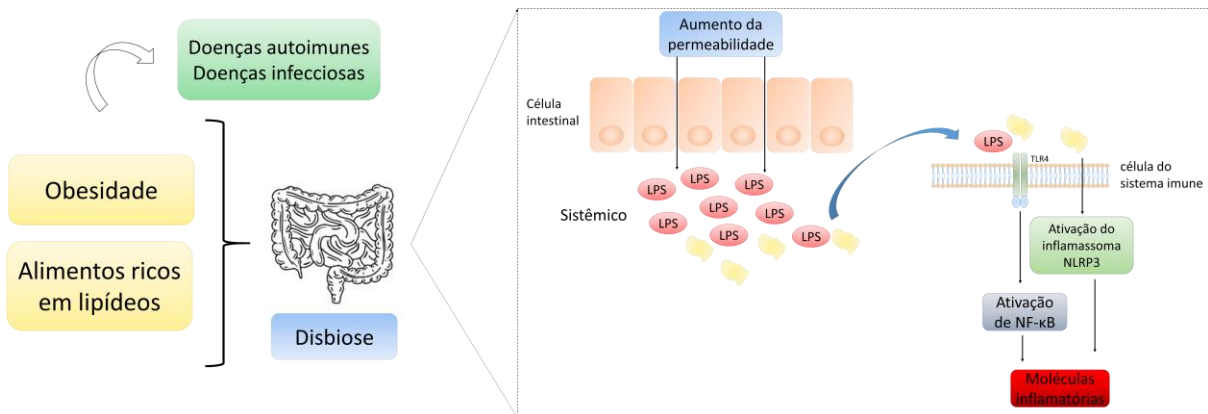
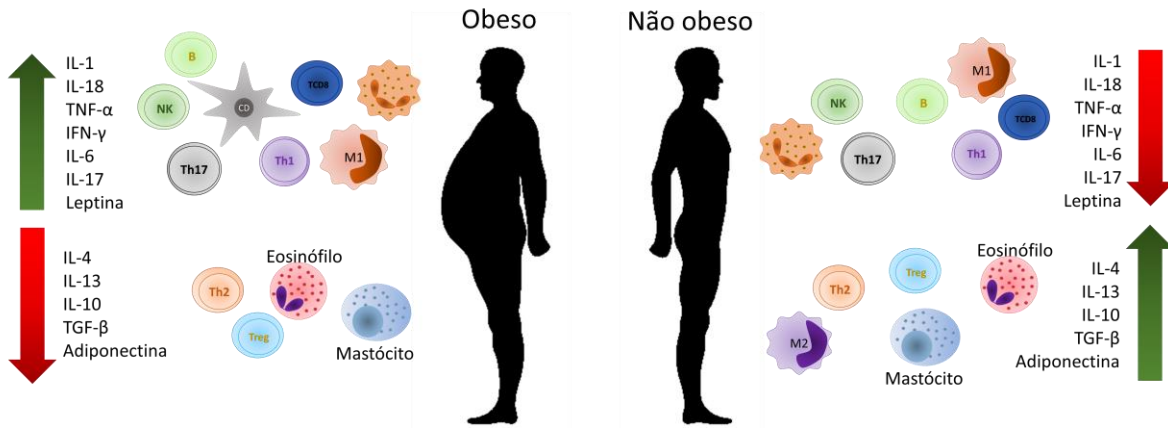


Figura 1. Influência da obesidade no sistema imunológico. O tecido adiposo de indivíduos obesos apresenta um perfil pró-inflamatório, com aumento de macrófagos com fenótipo m1, neutrófilos, células dendríticas, células NK defeituosas, linfócitos B, células Th1, Th17, maior produção de leptina pelos adipócitos e maior presença das IL-1, IL-18, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17, e redução de eosinófilos, mastócitos, células Th2 e Treg, além das citocinas IL-4, IL-13, IL-10, TGF- β e adiponectina. Por outro lado, o tecido adiposo de indivíduos não obesos, apresentam um perfil controlado com predomínio de células e citocinas anti-inflamatórias/regulatórias. Indivíduos obesos e uma alimentação rica em gordura pode levar a uma disbiose, aumentando a permeabilidade das células intestinais, acarretando em um aumento de LPS circulante. LPS e alguns tipos de lipídeos podem ativar TLR4, sinalizando para a ativação do fator de transcrição NF- κ B. Alguns lipídeos são capazes de ativar o inflamassoma NLRP-3, que juntamente com NF- κ B contribuem para a síntese de moléculas inflamatórias.

REFERÊNCIAS

- Acedo, simone coghetto et al. Participation of leptin in the determination of the macrophage phenotype: an additional role in adipocyte and macrophage crosstalk. *In vitro cellular & developmental biology-animal*, v. 49, n. 6, p. 473-478, 2013.
- Andersen, catherine j.; murphy, kelsey e.; fernandez, maria luz. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Advances in nutrition*, v. 7, n. 1, p. 66-75, 2016.
- Exley, mark a. Et al. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *Journal of endocrinology*, v. 223, n. 2, p. R41-r48, 2014.
- Holland, william l. Et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor tlr4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *The journal of clinical investigation*, v. 121, n. 5, p. 1858-1870, 2011.
- Kaur, bani preet; secord, elizabeth. Innate immunity. *Pediatric clinics*, v. 66, n. 5, p. 905-911, 2019.
- Kulkarni, aneasha; bowers, laura w. The role of immune dysfunction in obesity-associated cancer risk, progression, and metastasis. *Cellular and molecular life sciences*, v. 78, n. 7, p. 3423-3442, 2021.
- Lumeng, carey n. Innate immune activation in obesity. *Molecular aspects of medicine*, v. 34, n. 1, p. 12-29, 2013.
- Mayoral, laura perez-campos et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The indian journal of medical research*, v. 151, n. 1, p. 11, 2020.
- Mclaughlin, tracey et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *The journal of clinical investigation*, v. 127, n. 1, p. 5-13, 2017.
- Mouton, alan j. Et al. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction: novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. *Circulation research*, v. 126, n. 6, p. 789-806, 2020.
- Muscogiuri, giovanna et al. The impact of obesity on immune response to infection: plausible mechanisms and outcomes. *Obesity reviews*, v. 22, n. 6, p. E13216, 2021.
- Nikiphorou, elena; fragoulis, george e. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, v. 10, n. 8, p. 157-167, 2018.
- Noels, heidi; weber, christian. Catching up with important players in atherosclerosis: type i interferons and neutrophils. *Current opinion in lipidology*, v. 22, n. 2, p. 144-145, 2011.
- Orlova, e. G.; shirshev, s. V.; loginova, o. A. Leptin and ghrelin regulate dendritic cell maturation and dendritic cell induction of regulatory t-cells. In: *doklady biological sciences*. Springer nature bv, 2015. P. 171.r
- Taylor, erin b. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clinical science*, v. 135, n. 6, p. 731-752, 2021.

Tsigalou, christina; vallianou, natalia; dalamaga, maria. Autoantibody production in obesity: is there evidence for a link between obesity and autoimmunity?. *Current obesity reports*, v. 9, n. 3, p. 245-254, 2020.

Versini, mathilde et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*, v. 13, n. 9, p. 981-1000, 2014.

Vijay-kumar, matam et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science*, v. 328, n. 5975, p. 228-231, 2010.

Wen, haitao et al. Fatty acid-induced nlrp3-asc inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nature immunology*, v. 12, n. 5, p. 408-415, 2011.

Zarkesh-esfahani, hamid et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *The journal of immunology*, v. 167, n. 8, p. 4593-4599, 2001.