

Elementos Externos Que Influem Em Doenças Autoimunes

External Elements That Affect Autoimmune Diseases

Louise Hartmann Suck

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Helena Vieira Peters

Acadêmicos do Curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Stephanie Dynczuki Navarro

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

Camila Nunes De Moraes Ribeiro

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

João Luiz Coelho Ribas

Professor Doutor do curso de Biomedicina da Universidade Positivo.

RESUMO

A lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune de amplo espectro que afeta múltiplos órgãos. Sua fisiopatologia é desencadeada por vias de apoptose que chegam a afetar inúmeros anticorpos do organismo infectado, como por exemplo linfócitos apoptóticos. Entretanto, a LES não responde apenas à vias de apoptose; o nível de metilação, acetilação e desacetilação também induzem ao desenvolvimento desta doença autoimune. Alguns fatores epigenéticos podem influenciar na progressão do quadro da lúpus. Sendo que, alterações no padrão epigenômico alteram a expressão gênica, e portanto, a gravidade manifestada pela doença de LES. Além disso, há fatores externos que alteram o quadro patogênico. Estudos evidenciaram o papel da dieta alimentar no desenvolvimento da LES; evidenciando que as dietas podem influenciar em inflamações cutâneas, microbiota do intestino, quadros de diabetes mellitus, problemas cardiovasculares e etc. Muitos estudos concentram suas pesquisas nos estudos de vitamina D, A e ácidos graxos poli-insaturados. Há também evidências de que a poluição do ar influencia na progressão da lúpus assim como a dieta. Nesses casos, os poluentes do ar alteram as características fisiológicas do pulmão, levando o mesmo a iniciar processos autoimunes. Nesta dinâmica, os poluentes se ligam a receptores específicos que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias. Por último, observa-se que há outros fatores que também influenciam no quadro da lúpus eritematosa sistêmica, como o sexo biológico, tabagismo, exposição à agrotóxicos, entre outros.

Palavras-chave: Lúpus, apoptose, epigenética, dieta e poluição.

ABSTRACT

The systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of broad spectrum that affects multiple organs. It's physiopathology is triggered by apoptosis that affects innumerous antibodies of the affected organism, such as apoptotic lymphocytes. However, SLE doesn't respond just to apoptosis. It responds to the cellular level of methylation, acetylation and deacetylation as well, which induces the development of this autoimmune disease. Some epigenetic factors can influence in the progression of lupus. Alterations in the epigenetic pattern alter the genomic expression and

gravity of SLE. In addition to that, some external factors change the situation of this pathogenic scenario. Studies have shown that diet has an important role in the progression of lupus; they can influence in cutaneous inflammation, gut microbiota, the gravity of mellitus diabetes, cardiovascular problems, etc. Many studies have looked into D vitamin, A vitamin and polyunsaturated fatty acid. There is also evidences that air pollution can change the progression of lupus, just as diet. In these cases, the pollutants alter the physiopathology of lungs, leading him to initiate autoimmune process. In this dynamics, the pollutants connect to specific receptors that lead the production of proinflammatory cytokines. At last, other factors influence in the systemic lupus erythematosus scenario; such as biological sex, smoking, exposure to agrottoxins, etc.

Key words: Lúpus, apoptosis, epigenetic, diet, pollution

INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (Ayeroff et al., 2019).

Ainda que não se saiba ao certo a origem de sua evolução, muitos são os estudos que envolvem fatores externos à manifestação da doença. Pesquisas recentes investigam os impactos da dieta com a intenção de alertar a população e alterar o trajeto da doença. Análises sobre as dietas têm sem concentrado em vitamina D, vitamina A e ácidos graxos poliinsaturados. O organismo e a dieta mudam no LES, mostrando que uma suplementação com vitaminas A, D, E, ácidos graxos poliinsaturados e fitoestrógenos expressaram uma diminuição na proteinúria e glomerulonefrite em modelos animais (Bucur et al., 2018).

Existem evidências de que os fatores ambientais têm uma alta influência no desenvolvimento do LES, uma vez que há uma menor prevalência da doença em

africanos ocidentais do que em afro-americanos, embora ambos os grupos tenham a mesma etnia. As teorias propostas para apoiar essa diferença incluem o uso de antibióticos e a hipótese da higiene, que levam à remoção de algumas espécies de micróbios que podem ter um papel protetor contra o LES (Bucur et al., 2018).

O papel destacado que a comida desempenha é sustentado não apenas por seu valor nutricional, mas também por sua capacidade de modificar a estrutura e a função da microbiota intestinal. Uma dieta adequada também é importante para ajudar a combater as comorbidades associadas no LES que aumentam o risco cardiovascular: diabetes mellitus, síndrome metabólica, dislipidemia e obesidade (Bucur et al., 2018).

Fatores ambientais externos também pode ser a chave para desencadear LES. Recentemente, a exposição à poluição do ar tem sido implicada na ocorrência e desenvolvimento de doenças autoimunes. Mecanismos que ligam a exposição à poluição do ar e as doenças autoimunes incluem principalmente inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo, modificações epigenéticas induzidas por exposições e resposta imune causada por danos nas vias aéreas. O pulmão pode ser um local de iniciação de autoimunidade em doenças autoimunes. Os poluentes atmosféricos podem ligar-se ao receptor de hidrocarbonetos arílicos (AHR) para regular as células Th17 e Treg. O estresse oxidativo e o tecido linfóide associado ao brônquio induzido, causado pelos poluentes, podem influenciar as células T e B, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas estimulam as células B e dendríticas, resultando em muitos anticorpos e linfócitos T auto-reativos. Além disso, os poluentes atmosféricos podem induzir mudanças epigenéticas a contribuir para doenças autoimunes (Dan et al., 2019).

Gêmeos idênticos têm 24% de chance de contrair lúpus se o outro for afetado. Fatores internos como sexo feminino e hormônios sexuais, o complexo principal de histocompatibilidade e outros polimorfismos genéticos mostraram afetar o LES, bem como, além das atuações já vistas, outras influências ambientais externas, como exposição à luz solar, tabagismo, e certas infecções (Grammer et al., 2018).

Diversos estudos relataram e propuseram múltiplas associações entre a alteração do epigenoma e a patogênese da doença autoimune. Os fatores

epigenéticos que contribuem para o LES incluem os microRNAs, o estado de metilação do DNA e a acetilação/desacetilação das proteínas histonas (Grammer et al., 2018). Além disso, a acetilação de proteínas não-histônicas também pode influenciar a função celular. Este artigo recolhe as principais condições internas e externas que podem desencadear Lúpus eritematoso sistêmico e seus mecanismos subjacentes a fim de prevenir e providenciar possíveis estratégias terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi feita, entre fevereiro e junho de 2019, com base em artigos do *Pubmed* do ano de 2011 a 2019. Termos como “Lupus”, “external factors in Lupus”, “genetics and Lupus” e “outside factors in autoimmune diseases” foram usados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma fisiopatologia autoimune em que complexos do sistema imune (SI) com anormalidades afetam múltiplos órgãos. (Grammer et al., 2018). Quando o SI é afetado pela lúpus alguns anticorpos acabam sendo afetados, os chamados anticorpos antinucleares e anti DNA de dupla fita (Fujio et al., 2019). Sabe-se que a LES pode ser causada por pré-disposição genética e fatores ambientais, tais como: nutrição, infecção e químicos. Entretanto, apesar de já se ter o conhecimento que esses fatores alteram o mecanismo da doença, ainda não se sabe com que intensidade e por quais mecanismos elas atuam. (Gershwin et al., 2016).

O estilo de vida dos pacientes com LES pode mudar o quadro geral da doença, visto que a dieta e o estresse psicológico podem se relacionar com a modulação de inflamações cutâneas. Por pequenas melhoras em hábitos alimentares, os portadores de LES podem ter significativas mudanças positivas na hospitalização e administração medicamentosa, fato evidenciado quando se observa que a alimentação não possui um papel fundamental apenas por seu valor

nutricional, mas também pela sua capacidade de modificar a estrutura e função da biota do organismo humano. (Bucur et al., 2018)

No caso de pacientes com LES, restrições calóricas são benéficas ao sistema imune, já que diminuem os níveis de fadiga. Assim como dietas com altos níveis de PUFA reduzem o risco de aborto e sintomas de LES em mulheres com síndrome antifosfolipídica e ômega 3 reduz o risco de doenças cardiovasculares associadas à lúpus. Observa-se também que, o consumo moderado de proteína melhora a atividade renal, fortemente afetada no quadro da LES. Sendo que, a curcumina (cúrcuma) é benéfica para a nefrite lúpica. Esses são algumas das evidências de que a alimentação tem impacto no quadro de pacientes com lúpus; desde que as dietas sejam observadas individualmente. (Bucur et al., 2018).

Além destes, observa-se também que o ômega-6 pode exacerbar a atividade do LES. O óleo de linhaça pode reduzir a creatinina sérica e o óleo de peixe reduzir TG e aumentar o HDL-C. As fibras regulam a hiperlipidemia, diminuem a pressão arterial e a PCR. As vitaminas também possuem papéis importantes, a deficiência de vitamina D está associada à atividade mais grave da doença; a vitamina C previne complicações cardiovasculares, reduz o nível de inflamação e anticorpos; o ácido retinóico também reduz o nível de anticorpos e vitaminas do complexo B, melhora os sintomas clínicos, reduz TG e LDL-C. Os flavonóides reduzem a proteinúria, a produção de anticorpos e a produção de INF- γ . Em relação aos minerais, é melhor restringir o consumo de zinco e sódio e também o excesso de ferro. (Bucur et al., 2018)

Na fisiopatologia da LES ocorre um desequilíbrio entre a apoptose celular e a disposição de material apoptótico. No processo de apoptose, antígenos nucleares e ácidos nucleicos se tornam acessíveis ao sistema imune. Restos persistentes de materiais apoptóticos podem estimular uma resposta inflamatória através da ativação de receptores de ácidos nucleicos, como os integrantes da família dos receptores do tipo Toll. (Fujio et al., 2019).

A indução da síndrome de lúpus depende do nível de metilação do genoma do DNA de células apoptóticas. Essa via de apoptose tem um papel fundamental no quadro da LES. Estudos mostram que a introdução de DNA com características

de linfócitos apoptóticos em ratos modelos induzem à lúpus; caracterizada pela produção de anticorpos anti DNA de dupla fita e lúpus nefrite. (Grammer et al., 2018).

Além da metilação, a acetilação e desacetilação possuem um importante papel no quadro patogênico da LES. A acetilação e desacetilação de resíduos de aminoácidos dentro das proteínas histonas tem importante papel na estrutura da cromatina e modulação da transcrição gênica; tanto positivamente quanto negativamente. A acetilação é controlada pela ação contrária de duas famílias de enzimas acetiltransferases histônicas (ATHs) e as desacetilases histônicas (DCHs). (Grammer et al., 2018).

Regulação epigenética refere-se a mudanças no padrão de epigenomas que alteram a expressão gênica, especificamente a expressão relacionada à mudança das sequências de DNA. Os inibidores de DCHs possuem papéis importantes na LES, podendo ser indicadas como possíveis tratamentos para a doença. Existem pan-DCHs e DCHs seletivas inibidoras. Pan-DCH inibidoras causam uma interferência global na programação epigenética que pode resultar tanto em terapia como em efeitos adversos. Em contraste, as DCHs seletivas que possuem menos toxicidade baseada nos seus limites de substratos, localização e especificidade das atividades enzimáticas. (Grammer et al., 2018).

Ainda, acredita-se que fatores genéticos interagem com exposições ambientais ao longo da vida influenciando a suscetibilidade ao desenvolvimento de LES. A evidência epidemiológica mais forte existe no aumento de risco de LES associado à exposição à sílica cristalina, tabagismo, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal pós-menopausa, enquanto há uma associação inversa com o uso do álcool. Resultados de pesquisas emergentes sugerem possíveis associações de risco de LES com exposição a solventes, pesticidas residenciais e agrícolas, metais pesados e poluição do ar. Luz ultravioleta, certas infecções e vacinações também foram postuladas como relacionadas ao risco de LES (Ayeroff et al., 2019).

Mecanismos que ligam exposições ambientais e LES incluem modificações epigenéticas resultantes de exposições, aumento de estresse oxidativo, inflamação

sistêmica e aumento de citocina inflamatória e efeitos hormonais. A pesquisa precisa incluir novos estudos de fatores de risco ambientais para o LES em geral, com foco na exposição ao longo da vida. Além disso, estudos em subgrupos suscetíveis, como membros da família, estudos baseados em perfis de risco genético e estudos em indivíduos com evidência de autoimunidade pré-clínica com base na detecção de autoanticorpos específicos também são necessários. A compreensão do papel das exposições ambientais no desenvolvimento do LES pode ajudar a identificar fatores de risco modificáveis e potenciais mecanismos etiológicos (Ayeroff et al., 2019).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença na qual ainda são necessários muito mais estudos para seu completo entendimento. Embora já se conheça muito sobre alguns aspectos epidemiológicos e de diagnóstico, há que se entender melhor esta patologia para atuação em sua prevenção, ou pelo menos em um diagnóstico mais precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYEROFF J., AZIZODDIN D., DRAPER T., NICASSIO P., OLMSTEAD R., ORMSETH S., SUMMER L., WEISMAN M., ZAMORA-RACAZA G.. “The Contributions of socioeconomic status, perceived stress, and depression to disability in adults with systemic lupus erythematosus”. *Journal Disability and Rehabilitation*, publicação online, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09638288.2018.1522550>

BUCUR S., CONSTANTIN M., CONSTANTIN T., MATEI C., NITA J., OLTEANU T., RADUCAN A.. “Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis”. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018. Publicação online, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327661/>

DAN Y., FAN Y., LIU L., MAO Y., PAN H., SAM N., TAO S., WU G., WU Q., XU Z., YE D., ZHANG Q., ZHAO C.. “Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, Estados Unidos, vol. 18, 607-614, 2019.

FUJIO K., NAGAFUCHI Y., SHODA H.. “Immune Profiling and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus”. Cells, volume 8, publicação online, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/30744169/?i=34&from=genetic%20lupus>

GERSHWIN M.E, LONG. H., LU Q., WANG L., YIN H.. “The critical role of epigenetic in systemic lupus erythematosus and autoimmunity”. Journal of Autoimmunity, Estados Unidos, vol. 74, 118-338, 2016.

GRAMMER A., LIAO X., LIPSKYP P., PANTHER E., REILLY C., REN J. “The Impact Of Protein Acetylation/Deacetylation on Systemic Lupus Erythematosus”. International Journal of Molecular Sciences, publicação online, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321219/>

Contato dos autores: Endereço para correspondência: Rua Leonardo Gelinski, 1167 – Bairro Cajuru – CEP 82920-500 – Curitiba-PR – Telefones: (41) 3365-9231 – Celular: (41) 99947-9960. Email: louisehsuek@hotmail.com

Endereço para correspondência: Rua São Mateus, 580, apartamento 201 – Bairro Portão – CEP 81070-080 – Curitiba-PR – Telefone: (41) 3248-6711 – Celular: (41) 99987-5085. Email: hvieirapeters@gmail.com