

IMUNIDADE

A ação dos nutrientes no sistema imune



Alguns nutrientes exercem papéis específicos na manutenção estrutural e na funcionalidade das linhas de defesa do sistema imune, como as barreiras físicas e os sistemas inato e adaptativo, contribuindo para a redução da entrada de organismos invasores e para a ocorrência de respostas inflamatórias mais rápidas e eficazes.

Desde o momento do nascimento, o organismo do ser humano é bombardeado por patógenos, cujo objetivo é viver e se replicar em um ambiente quente, úmido e rico em nutrientes [1]. Dentre as inúmeras diferenças que existem entre esses patógenos, destaca-se a forma de penetração no organismo. Alguns são introduzidos através da picada de insetos, como o protozoário da malária; outros atingem o trato digestório pela ingestão de água e de alimentos contaminados, como a bactéria da cólera [2]. Com a finalidade de evitar e eliminar tais patógenos, o organismo possui duas linhas de defesa, que correspondem às barreiras físicas e químicas e às repostas do sistema imune.

A primeira linha de defesa consiste nas superfícies corpóreas internas e externas, como a pele e as membranas mucosas, que impedem a entrada de patógenos e de toxinas (Figura 1) [1]. As superfícies dos tratos respiratório, intestinal e genital são consideradas as principais portas de entrada para uma variedade de patógenos. Em especial,

os pulmões são os mais vulneráveis, uma vez que estão em contato direto e contínuo com o meio externo [3].

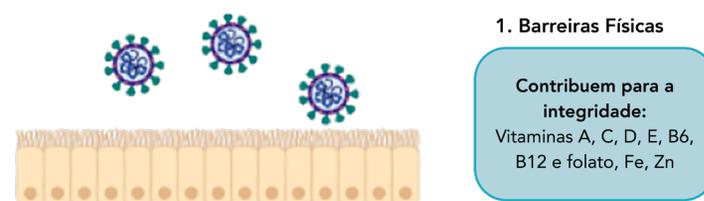
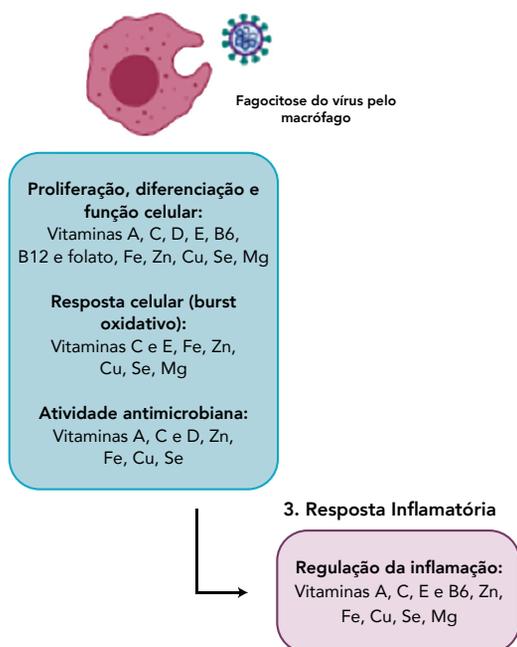


Figura 1

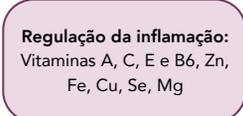
Dessa forma, a manutenção da integridade estrutural e funcional dessas barreiras é de suma importância e requer a disponibilidade de alguns micronutrientes, como as vitaminas C e D, o zinco e o ferro (Tabela 1). Um estudo verificou que a deficiência de zinco em células epiteliais do pulmão reduziu a expressão de proteínas do complexo juncional, importantes para a manutenção da integridade da barreira, o que acarretou aumento do processo inflamatório. A posterior suplementação com esse mineral não só reverteu o quadro inflamatório como também foi efetiva na preservação da integridade e da função da barreira [4].

Quando a primeira linha de defesa falha, a resposta imune entra em ação. Esta, por sua vez, pode ser dividida em duas categorias: imunidade inata e imunidade adaptativa (ou adquirida) (Figura 2).

2. Sistema Imune Inato



3. Resposta Inflamatória



4. Sistema Imune Adaptativo

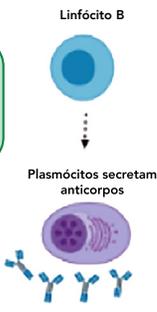
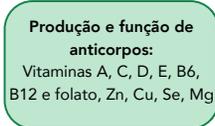
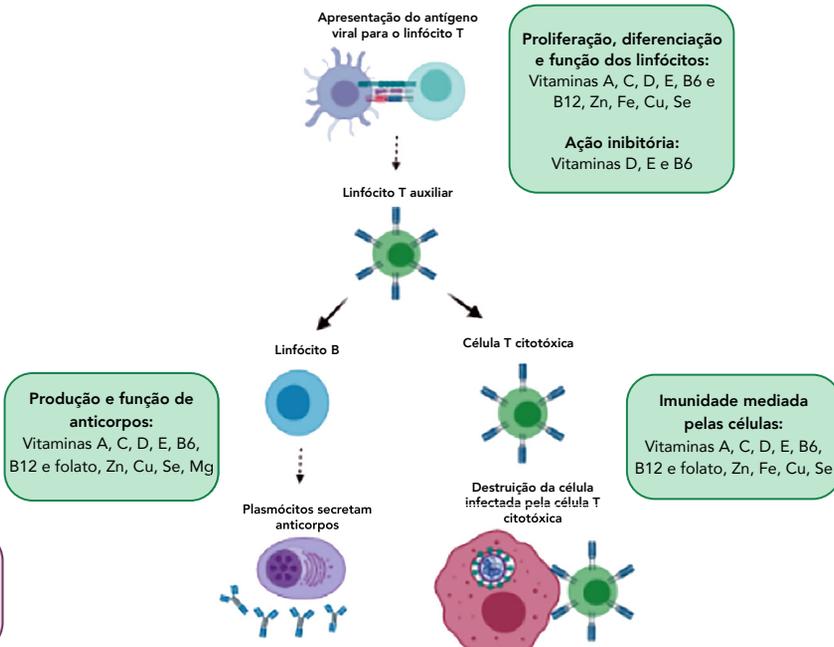


Figura 2

A imunidade inata está presente desde o nascimento e é inespecífica ao patógeno; ela inicia o seu processo inflamatório dentro de minutos ou horas. Na imunidade inata, a efetividade da identificação e do reconhecimento do patógeno bem como a resposta imune decorrente dependem de diversos fatores, entre eles, o status nutricional do indivíduo. De fato, como ilustrado na Figura 2, alguns micronutrientes, como zinco, ferro, selênio, vitaminas D e C, são essenciais para cada etapa da resposta imune inata. Por exemplo, a vitamina D é importante para a movimentação e a habilidade fagocítica dos macrófagos [5-8], e o ferro e o cobre atuam no processo de eliminação do patógeno pelas células imunes [9, 10].

Por outro lado, a imunidade adquirida é específica ao patógeno, podendo levar dias para reagir a uma primeira exposição. Entretanto, quando a exposição é repetida, a imunidade adquirida “lembra” da exposição anterior e reage mais rapidamente. A imunidade adquirida pode, ainda, ser dividida em celular e humoral: a primeira abrange a ligação da célula imune com a célula-alvo (infectada com o patógeno) e a segunda usa os anticorpos, proteínas secretadas, para desencadear a sua resposta. Os anticorpos ligam-se ao corpo estranho, tornando-os mais visíveis para as células imunes [2].

Nesse tipo de resposta, o reconhecimento do antígeno ocorre a partir da identificação pelos receptores das células

T, que permitem a diferenciação entre as moléculas do organismo e as dos corpos estranhos. Quando ativadas, as células T podem atacar e destruir as células hospedeiras que contêm o patógeno (células T citotóxicas) ou regular outras células imunes por meio da liberação de citocinas (células T auxiliares) [1, 2]. Alguns nutrientes que atuam na imunidade celular são o cobre e o zinco; o cobre é necessário para a proliferação de células T e o zinco está envolvido na ativação dessas células (Figura 2) [11-13].

A ativação de outras células imunes, como os linfócitos B, leva à sua expansão clonal e à diferenciação em plasmócito, que sintetiza e secreta os anticorpos (Figura 2). Os linfócitos B também se diferenciam em células B de memória, que são importantes para o reconhecimento rápido do antígeno, caso este infecte o organismo novamente. Nessa etapa da resposta imune adquirida, o magnésio está envolvido com a síntese dos anticorpos, e a vitamina C auxilia no aumento dos níveis séricos de anticorpos [14-16].

Portanto, a ingestão adequada de micronutrientes que exercem papéis fundamentais para a manutenção da integridade e da funcionalidade do sistema imune é importante para evitar a entrada de novos patógenos no organismo, além de garantir repostas rápidas e eficazes no processo inflamatório. Dessa forma, reduz-se a probabilidade de novas infecções ou de reincidências e ameniza-se a severidade dos sintomas das doenças infecciosas.

Tabela 1. Descrição das funções de alguns micronutrientes nas barreiras físicas e no sistema imune inato e adaptativo

Micronutrientes	Funções na manutenção da barreira física	Funções no sistema imune inato	Funções no sistema imune adaptativo
<p>Vitamina C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Promove a síntese do colágeno. • Protege as membranas celulares do dano causado pelos radicais livres. • Aumenta a diferenciação dos queratinócitos e a síntese lipídica. • Aumenta a proliferação e a migração dos fibroblastos. • Atua na expressão das proteínas do complexo juncional [17]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Auxilia na proliferação, na função e no movimento dos neutrófilos, monócitos e fagócitos. • Mantém e promove as atividades celulares e a quimiotaxia das células natural killers (NK). • Aumenta a fagocitose e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). • É envolvida na apoptose e na remoção dos neutrófilos pelos macrófagos. • Reduz a formação de neutrophil extracellular trap (NET), envolvido com o dano tecidual. • Mantém o equilíbrio redox. • Apresenta efeito antioxidante (regeneração de enzimas antioxidantes). • Modula a produção de citocinas e reduz os níveis de histamina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exerce papel importante na produção, na diferenciação e na proliferação de células T, principalmente as citotóxicas. • Promove a proliferação de linfócitos, resultando no aumento da produção de anticorpos.
<p>Vitamina D</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O calcitriol regula as proteínas microbianas do intestino, modificando a composição da microbiota. • Auxilia na manutenção da barreira epitelial do intestino, dos rins e da córnea. • Atua na expressão das proteínas do complexo juncional [18]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Promove a diferenciação de monócitos a macrófagos. • Promove a movimentação e a atividade fagocítica dos macrófagos. • Aumenta o burst oxidativo dos macrófagos. • Modula as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. 	<ul style="list-style-type: none"> • O calcitriol inibe a proliferação das células T. • Apresenta efeitos inibitórios na imunidade adaptativa (ex: atividade de Th1). • Inibe as funções efetoras das células T helper e citotóxicas, mas promove a produção de Tregs. • Possui efeito inibitório da diferenciação e maturação de células dendríticas apresentadoras de antígenos e auxilia na tolerância dessas células. • Reduz a produção de anticorpos pelas células B. • Promove o processamento de antígenos. • Exerce papel na redução da regulação de MHC-II.
<p>Zinco</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Auxilia na manutenção da integridade das membranas da pele e das mucosas. • Atua na expressão das proteínas do complexo juncional [19]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantém ou aumenta a atividade citotóxica das células NK. • Exerce papel central no crescimento e na diferenciação das células imunes. • Aumenta a atividade fagocítica de macrófagos peritoneais. • Aumenta a capacidade fagocítica dos monócitos. • Possui ação anti-inflamatória. • Tem efeito antioxidante (auxilia na atividade de enzimas antioxidantes). 	<ul style="list-style-type: none"> • Induz a proliferação de células T citotóxicas. • Está envolvido na produção de citocinas das células Th1 e auxilia na resposta dessas células. • É importante para o desenvolvimento, a diferenciação e a ativação das células T. • Induz o desenvolvimento das células Treg e é importante para a manutenção da tolerância imune (habilidade de reconhecimento de corpos estranhos). • Está envolvido na produção de anticorpos, principalmente IgG. • Está envolvido na resposta dos anticorpos.

Micronutrientes	Funções na manutenção da barreira física	Funções no sistema imune inato	Funções no sistema imune adaptativo
Ferro	<ul style="list-style-type: none"> • É essencial para a diferenciação e crescimento do tecido epitelial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma radicais hidroxila, que estão envolvidos na eliminação de bactérias pelos neutrófilos. • É componente essencial de enzimas fundamentais para o funcionamento das células imunes. • Regula a produção e ação de citocinas. • A alta concentração de ferro promove o fenótipo M2 dos macrófagos e regula negativamente a reposta pró-inflamatória dos macrófagos M1. • Regula a produção e ação de citocinas. 	<ul style="list-style-type: none"> • É importante para a diferenciação e a proliferação de células T. • Auxilia na regulação dos níveis entre células T helper e citotóxicas.
Cobre		<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta importantes funções para a atividade dos macrófagos, neutrófilos e monócitos. • Aumenta a atividade das células NK. • Apresenta propriedades microbianas intrínsecas. • Apresenta efeito antioxidante (componente da enzima Cobre/Zinco superóxido dismutase). • Exerce importante papel na resposta infamatória. 	<ul style="list-style-type: none"> • É importante para a diferenciação e proliferação de células T.
Selênio		<ul style="list-style-type: none"> • Selenoproteínas são importantes para o sistema de defesa antioxidante do hospedeiro, afetando a função dos leucócitos e NK. 	<ul style="list-style-type: none"> • É importante para a diferenciação e proliferação de células T. • Auxilia no aumento do número de células Th.
Magnésio		<ul style="list-style-type: none"> • É cofator de enzimas do metabolismo dos ácidos nucléicos e estabiliza a estrutura dos ácidos nucléicos. • Exerce papel importante na ligação entre antígeno e macrófago. • Regula a ativação dos leucócitos. • Está envolvido na regulação da apoptose. • Possui efeito antioxidante (protege o DNA do dano oxidativo). 	<ul style="list-style-type: none"> • É cofator na síntese dos anticorpos. • Exerce importante papel na citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo e na ligação dos linfócitos IgM. • Exerce importante papel na ligação entre o antígeno e o RNA do macrófago.

Referências

1. Gombart, A.F., A. Pierre, and S. Maggini, A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 2020. 12(1).
2. Silverthorn, D., *Human physiology: an integrated approach*. 7^a ed. 2015: Pearson Education, Inc.
3. Kohlmeier, J.E. and D.L. Woodland, Immunity to respiratory viruses. *Annu Rev Immunol*, 2009. 27: p. 61-82.
4. Bao, S. and D.L. Knoll, Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006. 291(6): p. L1132-41.
5. Wishart, K., Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: Review of the current evidence. *Vitamin. Miner.*, 2017. 6(3): p. 1–16.
6. Sly, L.M., et al., 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-induced monocyte antimycobacterial activity is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase. *J Biol Chem*, 2001. 276(38): p. 35482-93.
7. Tanaka, H., et al., Disassociation of the macrophage-maturational effects of vitamin D from respiratory burst priming. *J Biol Chem*, 1991. 266(17): p. 10888-92.
8. Wu, D., et al., Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 3160.
9. Dupont, C.L., G. Grass, and C. Rensing, Copper toxicity and the origin of bacterial resistance--new insights and applications. *Metallomics*, 2011. 3(11): p. 1109-18.
10. Maggini, S., A. Pierre, and P.C. Calder, Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*, 2018. 10(10).
11. Beck, M.A., Trace minerals, immune function, and viral evolution. In *Military Strategies for Sustainment of Nutrition and Immune Function in the Field*. National Academy Press: Washington, DC, USA,, 1999: p. 339.
12. Wessels, I. and L. Rink, Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *J Nutr Biochem*, 2020. 77: p. 108240.
13. Wintergerst, E.S., S. Maggini, and D.H. Hornig, Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*, 2006. 50(2): p. 85-94.
14. Micronutrient Information Center. *Immunity in Depth*. 2016; Available from: <http://ipi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity>.
15. Carr, A.C. and S. Maggini, Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 2017. 9(11).
16. Laires, M.J. and C. Monteiro, Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res*, 2008. 21(2): p. 92-6.
17. Fisher, B.J., et al., Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012. 303(1): p. L20-32.
18. Zhang, Y.G., S. Wu, and J. Sun, Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers*, 2013. 1(1).
19. Miyoshi, Y., S. Tanabe, and T. Suzuki, Cellular zinc is required for intestinal epithelial barrier maintenance via the regulation of claudin-3 and occludin expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016(311): p. 105-116.