



## OS IMPACTOS DA OBESIDADE NO DESENVOLVIMENTO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA

ANA KARINE RESENDE LISBOA; JÚLIA CHAVES FRANCA

### RESUMO

O propósito desta revisão é identificar a influência das alterações imunológicas decorrentes da obesidade na patogenia da esclerose múltipla (EM) diante do crescimento mútuo no número de casos de ambas as patologias. A pesquisa foi realizada pelo método de revisão bibliográfica na plataforma PUBMED através das palavras-chave: obesidade, esclerose múltipla, citocinas e adipocinas. A partir dos dados coletados, concluímos que o estado inflamatório no quadro de obesidade favorece a ativação do sistema imune inato e a secreção de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias. Entre elas, destaca-se a atuação da leptina, que colabora para a sobrevivência de linfócitos T autorreativos e inibe a atividade supressora dos linfócitos T reguladores, de forma a propiciar o desenvolvimento da esclerose múltipla. Além disso, a presença de receptores para a vitamina D nos núcleos das células imunológicas permite a sua atuação como fator de transcrição de genes associados à EM, indicando a sua participação no quadro da doença. Considerando que indivíduos com obesidade possuem deficiência de vitamina D, o excesso de massa adiposa torna-se um fator de risco para pacientes com a doença autoimune desmielinizante. Assim, neste estudo, observamos o papel do tecido adiposo sobre o sistema imune e como o desbalanço da composição corporal pode favorecer o surgimento de esclerose múltipla, de forma que, por meio da intensificação do processo inflamatório na obesidade, o quadro inflamatório da EM é também aumentado, potencializando o processo de autoimunidade que prejudica a transmissão de mensagens nervosas. A associação entre as duas condições ainda não foi totalmente esclarecida, mas algumas relações já estabelecidas indicam a importância da continuidade das pesquisas nessa área.

**Palavras-chave:** inflamação; autoimunidade; citocinas; adipocinas; vitamina D.

### 1 INTRODUÇÃO

O tecido adiposo branco é um órgão endócrino produtor de adipocinas, proteínas que atuam como mediadores solúveis e possuem um papel importante nos processos imunológicos, inflamatórios e metabólicos (Correale; Marrodan, 2022; Tsigalou; Vallianou; Dalamaga, 2020). O aumento da massa adiposa na obesidade cria um desbalanço na liberação de citocinas e de adipocinas, o que é traduzido em um estado crônico de inflamação que interfere no funcionamento do sistema imune (Lutkemeyer et al, 2019). Nas últimas décadas, como o padrão dietético ocidental tem sido marcado pelo consumo de alimentos ultraprocessados e com alta densidade calórica, observa-se um aumento significativo no quadro de obesidade (Boutari; Mantzoros, 2022).

A esclerose múltipla (EM), por sua vez, é uma doença crônica autoimune que se manifesta por meio de um estado inflamatório do sistema nervoso central (SNC) que leva à desmielinização e à neurodegeneração (Drehmer et al, 2020). A etiologia da EM provém de uma relação interdependente entre fatores genéticos e hábitos de vida do paciente (Marrodan et

al, 2021). Uma vez que essa patologia também teve um aumento importante em sua incidência nos últimos anos (Correale; Marrodan, 2022), destaca-se a contribuição dos fatores ambientais e comportamentais do indivíduo. Considerando que a obesidade compromete as respostas imunológicas, torna-se pertinente analisar o seu impacto no diagnóstico e no prognóstico de doenças autoimunes. Neste trabalho, será dado um enfoque ao excesso da massa adiposa e a sua relação à EM, diante do cenário de crescimento paralelo dessas condições.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual a seleção dos artigos foi realizada pela plataforma PUBMED, através dos seguintes descritores: obesidade, esclerose múltipla, citocinas e adipocinas, publicados no período de 2019 a 2024.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### A INFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

A obesidade é uma doença caracterizada por um baixo grau inflamatório crônico, que se relaciona a uma dieta com excesso de nutrientes e à redução do gasto energético. O aumento da massa adiposa leva à hipertrofia e à hiperplasia dos adipócitos, eventos que podem gerar a compressão dos vasos sanguíneos teciduais e, conseqüentemente, a formação de um microambiente hipóxico (Lutkemeyer et al, 2019). Em efeito cascata, a redução da disponibilidade de oxigênio e de nutrientes gera um estresse oxidativo celular e potencializa a liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, fatores que culminam na morte celular e na geração de DAMPs.

Neste contexto, ocorre uma resposta inflamatória com a presença de infiltrados de células imunológicas, principalmente macrófagos de padrão M1, os quais realizam a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Entre elas, destaca-se a interleucina-6 e o TNF, responsáveis, por exemplo, pela ativação de neutrófilos, pelo apoptose de diversos tipos celulares, e pela proliferação de linfócitos B (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015). A criação desse estado típico da obesidade altera o padrão de secreção de adipocinas, peptídeos solúveis liberados pelo tecido adiposo, com um aumento na síntese de leptina, resistina e visfatina (Marrodan et al, 2021) e redução na síntese de adiponectina e apelina (Correale; Marrodan, 2022).

Além da influência das citocinas e adipocinas, a ativação do sistema imune pode ocorrer de diferentes formas frente ao contexto inflamatório causado pela obesidade. Tem-se, por exemplo, que ele prejudica as junções comunicantes da barreira hematoencefálica, provocando um aumento da permeabilidade e, com isso, favorece o extravasamento de células imunológicas para o ambiente encefálico (Correale; Marrodan, 2022). Dessa forma, o fenômeno inflamatório contribui para o desenvolvimento da esclerose múltipla.

### ADIPOCINAS

A leptina, a resistina e a visfatina são adipocinas pró-inflamatórias. A leptina é um hormônio que, ao ligar-se aos seus receptores Ob-Rc, localizados no hipotálamo, gera a sensação de saciedade e estimula o aumento do consumo energético (Marrodan et al, 2021). As células imunológicas também apresentam receptores para a leptina, destacando o seu papel na regulação dos processos inflamatórios e autoimunes. A resistina e a visfatina, por sua vez, estão associadas à indução da produção de IL-6 e TNF, potencializando a inflamação (Correale; Marrodan, 2022).

Já a adiponectina e a apelina estimulam a produção de IL-10 e IL-1RA (antagonista do receptor de IL-1), de forma a exercer um efeito anti-inflamatório (Correale; Marrodan, 2022; Tsigalou; Vallianou; Dalamaga, 2020). A apelina ainda possui relação com a remielinização e

com a maturação de células neurais, ou seja, além de anti-inflamatória, ela dispõe de um poder reparatório dos danos que a esclerose múltipla pode causar (Correale; Marrodan, 2022).

### ALTERAÇÃO NO PADRÃO DE RESPOSTA LINFOCITÁRIA PELA LEPTINA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

As diversas subpopulações de linfócitos, incluindo as células T CD4+CD25+, T CD4+CD25-, células B e monócitos, apresentam receptores para a leptina em sua membrana, sendo a expressão desses receptores aumentada à medida que ocorre a ligação da leptina. A ação dessa adipocina nas células imunológicas potencializa a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a TNF.

Além de estimular a inflamação, a leptina, no quadro de EM, beneficia duplamente a progressão da doença, tanto por favorecer a sobrevivência e a multiplicação de linfócitos T autorreativos, quanto por comprometer a supressão mediada pelos linfócitos T reguladores (LT reg). No primeiro fenômeno, destacam-se os linfócitos T autorreativos específicos para a proteína básica de mielina (MBP) e para a proteína de oligodendrócito de mielina (MOG), que respondem aos componentes proteicos da bainha de mielina, comprometendo sua estrutura e função. Um fator agravante associa-se ao mecanismo intracelular (Marrodan et al, 2021), no qual a leptina aumenta a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2, principalmente, nas células T autorreativas, o que favorece a sua sobrevivência e a sua multiplicação.

Em relação ao segundo mecanismo, a leptina reduz a porcentagem de LT reg circulantes, além de diminuir a capacidade inibitória dessas células regulatórias, principalmente sobre os linfócitos T específicos para MOG e para MBP. Em um experimento clínico, ao comparar a atividade supressora de LT reg sobre linfócitos T específicos para a hemaglutinina do vírus influenza e sobre os linfócitos T específicos para a MBP, observou-se uma atividade supressora significativamente maior sobre o último subtipo, notabilizando a importância das células Treg para evitar a progressão da EM (Marrodan et al, 2021).

### VITAMINA D

O termo vitamina D se refere a um grupo de substâncias lipossolúveis, sendo as duas principais formas a vitamina D<sub>2</sub>, produzida por plantas e por fungos, e a vitamina D<sub>3</sub>, proveniente de fontes animais (Benedik, 2022). Além da atuação associada ao tecido ósseo e à regulação dos níveis de cálcio, a vitamina D também possui um papel imunomodulatório, de maneira que é capaz de influenciar diversas doenças autoimunes (Yeh et al, 2020), como a esclerose múltipla.

A forma ativa da vitamina D, o calcitriol, é obtida a partir de dois processos metabólicos. O primeiro ocorre no fígado, onde 25-hidroxilases adicionam um grupo hidroxila à molécula precursora, formando a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Já o segundo é realizado nos rins, onde a enzima CYP27B1 adiciona outro grupo hidroxila à molécula de 25-hidroxivitamina D, formando o calcitriol (Feige, 2020). Nos rins também é verificada a presença da enzima CYP24A1, responsável pela inativação da vitamina D, formando ácido calcitroico. Após a sua síntese, o calcitriol é capaz de penetrar o núcleo de células-alvo, onde se liga ao receptor de vitamina D (VDR), atuando como um fator de transcrição, em associação a outros peptídeos (Yeh et al, 2020).

Apesar dos mecanismos exatos pelos quais a vitamina D atua na modulação do sistema imune, levando a um maior risco de EM, serem pouco esclarecidos, algumas relações podem ser estabelecidas. Observa-se, por exemplo, que as células imunológicas possuem receptores para a vitamina D e expressam as enzimas envolvidas no seu metabolismo, como a CYP27B1 e a CYP24A1. Assim, em pacientes acometidos pela EM, podem ser verificadas alterações no metabolismo da vitamina D. Além disso, a modulação pode ocorrer pela atuação da vitamina D como fator de transcrição, interferindo na expressão de genes associados à EM,

como o HLA- DRB1, cuja variante DRB1\*15:01 fornece o risco genético mais vigoroso para o quadro de esclerose múltipla (Yeh et al, 2020). Nesse caso, o aumento do calcitriol potencializa a expressão do antígeno codificado por essa variante, que, ao ser reconhecido por células do sistema imune adaptativo, tem papel modulatório sobre a ativação linfocitária e sobre o fenômeno de tolerância. Isso pode permitir que linfócitos T autorreativos específicos para a mielina escapem da seleção negativa, culminando no desenvolvimento de EM.

#### 4 CONCLUSÃO

As alterações nos hábitos de vida da população humana ao longo dos últimos anos foram marcadas pelo consumo de alimentos de pouco valor nutricional e ricos em calorias, refletindo no aumento mundial dos casos de obesidade. O tecido adiposo atua como um órgão endócrino e possui influência sobre o sistema imune. Dessa forma, quando em excesso, pode favorecer o surgimento de doenças autoimunes.

Um exemplo é a esclerose múltipla, cuja relação com o quadro de obesidade envolve três aspectos gerais: a secreção alterada de citocinas e de adipocinas inflamatórias, a alteração do padrão de linfócitos e a deficiência de vitamina D. O estado inflamatório crônico de baixo grau em indivíduos com obesidade, associado à secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, intensifica a inflamação do SNC na EM. Além disso, o favorecimento da sobrevida e da multiplicação de linfócitos T autorreativos específicos para a mielina, associado à atuação da leptina, que também suprime a atividade das células Treg, compromete o funcionamento do sistema imune adaptativo e permite a continuidade do processo de desmielinização. Por fim, destaca-se a vitamina D, que se encontra diminuída em indivíduos com obesidade e, devido à sua atuação como fator de transcrição associado a genes de risco da EM, é uma fonte de associação desses dois quadros.

Diante do exposto, o desequilíbrio homeostático produzido pela obesidade pode contribuir para a perda da tolerância nos indivíduos que já possuem uma predisposição genética a desenvolver a esclerose múltipla. Os mecanismos imunológicos e metabólicos que associam a obesidade ao quadro de EM ainda não são totalmente elucidados, assim, novos estudos são necessários para melhorar o prognóstico dos pacientes e evitar o aumento de diagnósticos.

#### REFERÊNCIAS

ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 8. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2015.

BENEDIK, E. Sources of vitamin D for humans. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, 2022.

BOUTARI, C; MANTZOROS, C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. **Metabolism**, 2022.

CORREALE, J.; MARRODAN, M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 1038393, 2022.

DREHMER, E. et al. The relation between eating habits and abdominal fat, anthropometry, PON1 and IL-6 levels in patients with multiple sclerosis. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 744, 2020.

FEIGE, J. et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. **Nutrients**, 2020.

LUTKEMEYER, D. et al. Obesidade: uma abordagem inflamatória e microbiana. **HU Revista**, v. 44, n. 2, p. 221–229, 2019.

MARRODAN, M. et al. Obesity and the risk of Multiple Sclerosis. The role of Leptin. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 8, n. 2, p. 406–424, 2021.

TSIGALOU, C.; VALLIANOU, N.; DALAMAGA, M. 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.

VANDEBERGH, M. et al. Body mass index, interleukin-6 signaling and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 834644, 2022.

YEH, W. et al. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. **British journal of pharmacology**, v. 177, n. 18, p. 4113–4133, 2020.