



Resposta imune anti-Leishmania e mecanismos de evasão

Lúcio Roberto Cançado Castellano ¹.

¹Laboratório de Imunologia e Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil. lucio@mednet.com.br

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 17 de Abril del 2007 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Parasitas do gênero *Leishmania* são protozoários intracelulares obrigatórios responsáveis por causar um complexo de doenças humanas e animais denominadas leishmanioses. A transmissão ocorre, principalmente, pela picada do vetor (gêneros *Lutzomyia* ou *Phlebotomus*). Assim que a *Leishmania* penetra no hospedeiro vertebrado, o sistema imune é ativado e passa a lutar contra a infecção através das respostas imunes inata (fagócitos, células NK e sistema complemento) e adaptativa (produção de citocinas e anticorpos). Por sua vez, o parasita consegue evadir a resposta imune, levando a uma cronicidade da infecção. Os mecanismos básicos relacionados à evasão da *Leishmania* serão revisados.

PALABRAS CLAVE: *Leishmania* - resposta imune - evasão do parasita

ANTI-LEISHMANIA IMMUNE RESPONSE AND EVASION MECHANISMS

SUMMARY

Parasites from genus *Leishmania* are intracellular obligate protozoan responsible for causing human and animal complex of diseases called leishmaniasis. Transmission occurs mainly after vector biting (genus *Lutzomyia* or *Phlebotomus*). When *Leishmania* enters vertebrate host, its immune system is activated and starts to fight against infection by innate (phagocytes, NK cells

and complement system) and adaptive (cytokine and antibody production) immune responses. Parasite can evade immune response providing chronic infection. Basic Leishmania evasion-related mechanisms will be revised

KEY WORDS: Leishmania - immune response - parasite evasion

INTRODUCCIÓN

O complexo das leishmanioses representa grave problema de saúde pública. A prevalência mundial é de 12 milhões de pessoas infectadas e a população sob risco de contrair a doença de cerca de 350 milhões de pessoas³⁴. Afeta cerca de 88 países, sendo 75 considerados em desenvolvimento e 13 subdesenvolvidos³⁴. Apesar de serem conhecidas há muito tempo e dos inúmeros estudos voltados ao seu entendimento, as leishmanioses são consideradas, ainda, doenças emergentes e sem controle - doença de categoria I - cujo foco das pesquisas deve ser a aquisição de novos conhecimentos e de medidas eficazes de controle³⁴.

Quanto às características clínicas e à relação parasito-hospedeiro, este complexo pode ser dividido basicamente em duas doenças distintas: Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar. A Leishmaniose Visceral (LV) ou calazar é uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica, com sua forma clássica caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo levando à caquexia e, até mesmo, ao óbito se o paciente não for submetido ao tratamento específico. As formas clínicas são diversas, podendo o indivíduo apresentar desde cura espontânea, formas oligo e assintomáticas, até manifestações graves. O diagnóstico de certeza é baseado nos achados clínicos e na demonstração do parasito em aspirados de medula óssea ou de baço. Quando não se consegue demonstrar o parasito, opta-se pelas técnicas de detecção de

anticorpos específicos, como o ensaio imunoenzimático. Dentre os 88 países acometidos pelas Leishmanioses, cinco merecem atenção especial por representarem cerca de 90% dos casos de Leishmaniose Visceral - Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, Sudão e Venezuela. A incidência anual de casos de LV é estimada em 500.000 casos. O crescimento no número de pacientes infectados está, em muito, relacionado com co-infecção por HIV/AIDS³⁴. A principal espécie do parasito envolvida com LV no Brasil é a *Leishmania Leishmania chagasi* transmitida pelo *Lutzomyia longipalpis*.

A outra forma clínica das leishmanioses, a Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença de caráter zoonótico que acomete o homem e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. No Novo Mundo, as evidências mais antigas da existência da doença são fornecidas por relíquias arqueológicas, como cerâmicas provenientes do Peru e do Equador, datando 400 a 900 dC, que ilustram lesões sugestivas de leishmaniose³⁵. Nas primeiras décadas do século XX, as construções de novas estradas e novas áreas de colonização eram os fatores que, predominantemente, expunham trabalhadores à infecção, devido ao contato com ambientes naturais até então inalterados. No entanto, o que se observa, atualmente, é o processo de urbanização da doença, principalmente no estado de Minas Gerais, Brasil²³. A transmissão passa a ser domiciliar, urbana e peri-urbana, atingindo principalmente as populações de baixa renda.

Considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e das mucosas, a LT pode se manifestar através de diferentes formas clínicas. A forma cutaneomucosa é caracterizada por lesões mucosas agressivas que afetam a nasofaringe, a forma disseminada apresenta múltiplas úlceras cutâneas por disseminação hematogênica ou linfática, enquanto que a forma difusa apresenta lesões nodulares não ulceradas. A forma cutânea localizada, por sua vez, é caracterizada por lesões ulceradas, indolores, únicas ou múltiplas^{10 24}.

Os principais focos de LT estão localizados em oito países: Afeganistão, Arábia Saudita, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Síria e Venezuela. A incidência anual é estimada entre 1 e 1,5 milhão de casos. Em várias áreas do mundo observa-se o constante aumento do número de casos de LT relacionados ao aumento na notificação de casos novos pela vigilância epidemiológica, ao desenvolvimento econômico e às modificações no comportamento e no meio ambiente, aumentando a exposição ao vetor³⁴.

De acordo com dados do Serviço de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde do Brasil, observa-se uma expansão geográfica da leishmaniose tegumentar, com casos registrados em 20 unidades federadas no início da década de 80, enquanto que nos últimos anos todas as unidades federadas registraram casos autóctones da doença. No ano de 1994 houve um registro de casos autóctones em 1.861 municípios, o que representa 36,9% dos municípios do país. Em 2002 houve uma expansão da doença para 2.302 municípios (41,1%). No período de 1980 a 2003, a LT no Brasil apresentou coeficientes de detecção que oscilaram entre 3,83 a 22,94 por 100.000 habitantes. Do total de 552.059 casos novos notificados no país, 203.792 (36,9%) foram notificados na região Nordeste, e 200.100 (36,25%) na regiões Norte, indicando ser as duas regiões as áreas de maior endemicidade da doença. A região Norte apresentou coeficientes mais elevados (99,85/100.000 habitantes), seguida das regiões Centro-Oeste (41,85/100.000 habitantes) e Nordeste (26,50/100.000 habitantes). Na região Nordeste, o estado da Bahia apresentou um total de 62.717 casos novos notificados entre 1980 e 2003, totalizando 30,78% do número de casos da região⁵.

O PARASITO

Classificado dentro da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, o gênero *Leishmania* agrupa um considerável número de espécies de protozoários unicelulares, flagelados, parasitos intracelular obrigatórios, responsáveis por causar as moléstias do complexo das leishmanioses. Estes parasitos apresentam uma única mitocôndria, e o DNA mitocondrial aparece condensado em uma região próxima aos corpúsculos basais do flagelo - nove pares de microtúbulos concêntricos e um par central - sendo chamada de cinetoplasto, onde fica armazenado o kDNA.

O gênero apresenta morfologia variável quanto ao hospedeiro em que infecta. No contexto das formas tem-se principalmente a promastigota - forma alongada do protozoário com cinetoplasto anterior ao núcleo, com flagelo livre a partir da porção anterior da célula ? e a amastigota, em que o parasito se encontra oval e com flagelo curto interiorizado. Dentre os hospedeiros tem-se os invertebrados e os vertebrados. Os hospedeiros invertebrados, ou vetores da *Leishmania* são insetos hematófagos conhecidos como flebotomíneos, dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. Já os hospedeiros vertebrados incluem uma grande variedade de

mamíferos, sendo os mais comuns os roedores e os canídeos, mas também podem aparecer os edentados, marsupiais, procionídeos, ungulados e primatas, incluindo o homem¹⁹.

A transmissão dos protozoários de vetores para hospedeiros vertebrados ocorre a partir da picada do flebotomíneo fêmea infectado, que busca alimento - repasto sangüíneo durante a maturação dos ovos. Ao picar o vertebrado, o vetor inocula as formas promastigotas metacíclicas infectantes do parasito, juntamente com a saliva - esta última com comprovado papel modulador da resposta imunológica do hospedeiro, facilitando o sucesso da infecção e a sobrevivência do parasito no sangue do hospedeiro vertebrado^{46 47}.

Após a entrada no organismo hospedeiro, os parasitos devem evadir aos mecanismos extracelulares de defesa e invadir as células-alvo, modificar o ambiente intracelular e estabelecer a infecção⁴⁰.

EVASÃO DA RESPOSTA IMUNE EXTRACELULAR

Um sistema de proteínas ativadas por clivagem em cascata, conhecido como sistema complemento é um dos principais mecanismos extracelulares de combate inicial a agentes externos. Quando a fase promastigota procíclica (estágio no vetor) da *Leishmania* se transforma em forma metacíclica infectiva e penetra no hospedeiro vertebrado, esta sofre alterações na membrana, que são capazes de impedir a inserção do complexo C5b-C9 (MAC) do sistema complemento do hospedeiro³⁶. Esta modificação na membrana ocorre principalmente através do alongamento na estrutura do lipofosfoglicano (LPG), o que dificulta a ligação do complexo MAC do sistema complemento ao parasita²⁵. Além disso, durante o desenvolvimento das formas procíclicas, ocorre uma maior expressão das moléculas de gp63 (glicoproteína de superfície de 63kDa), que são responsáveis por clivar a molécula C3b em C3bi, sua forma inativa, impedindo, também, a formação do MAC do sistema complemento⁶. As moléculas C3b e C3bi atuam, ainda, na opsonização do parasita, facilitando a fagocitose por meio de ligação destas moléculas aos receptores do sistema complemento CR3 e CR1 presentes nas células. A ligação aos receptores do complemento não ativam os mecanismos oxidativos microbicidas do fagócito⁵¹ e facilita a entrada do parasita na célula-alvo.

Estudos *in vitro* direcionados ao entendimento do mecanismo utilizado pelo parasita para evadir ao sistema complemento apresentam dados divergentes. Enquanto Mosser e Edelson (1984)³⁰ sugeriram que a opsonização de *Leishmania* ocorre por ativação independente de anticorpos, ou seja, pela via alternativa do complemento, Domínguez e colaboradores (2002)⁹ demonstraram que a opsonização *in vitro* por C3 na superfície de *Leishmania* é dependente de fatores C1q e C2 da via clássica de ativação do sistema complemento. Ainda, sugerem que a entrada nas células hospedeiras deva ocorrer em um período de tempo curto desde a entrada do parasita no hospedeiro, indicando que o sistema complemento pode exercer importante pressão seletiva na infecção por *Leishmania*. Estudos *in vivo*, como o realizado por Laurenti e colaboradores (2004)²² confirmam estes dados. Utilizando-se do modelo de infecção *L. (L.) amazonensis* em camundongos da linhagem BALB/c, demonstrou-se que o sistema

complemento exerce importante controle na parasitemia, já que em camundongos nos quais o sistema complemento foi depletado pela administração de proteína de veneno de cobra (CVF), uma C3 convertase, houve queda significativa da resposta inflamatória com aumento expressivo da quantidade de parasitas²².

Após escaparem da ação da lise mediada pelo sistema complemento, os promastigotas de *Leishmania* devem invadir rapidamente a célula-alvo e iniciar a fase intracelular da infecção. Uma vez no interior das células fagocíticas, os parasitos modulam o micro-ambiente, aparentemente hostil, proporcionando facilitar o estabelecimento da infecção.

EVASÃO DA RESPOSTA IMUNE INTRACELULAR

Os parasitas do gênero *Leishmania* vivem preferencialmente em fagócitos mononucleares (macrófagos), tendo como algumas exceções fibroblastos, células dendríticas e neutrófilos³⁸. Como não conseguem penetrar ativamente e passam a depender da ação fagocítica das células, principalmente através de interação entre receptores celulares do hospedeiro (CR1, CR3, manose-fucose), e moléculas de superfície do microorganismo, principalmente os lipofosfoglicanos (LPG) e a protease de superfície (gp63)⁵².

Estudos em modelos experimentais por inoculação de cepas de *Leishmania (L.) major* mutantes que não expressavam as moléculas gp63 ou LPG, mostraram redução na virulência da *Leishmania*, indicando importância destas moléculas no estabelecimento da infecção¹⁶. Outros estudos indicam que estas moléculas agem em conjunto para o sucesso no estabelecimento da vida intracelular do parasito. Durante a fase inicial da infecção intracelular, a molécula de LPG seria responsável por inibir a fusão do fagossomo contendo o parasita com os lisossomos contendo enzimas líticas, pelo fato de inibir a maturação do fagossomo^{7 8}, enquanto que a gp63 ficaria responsável por inativar as enzimas do lisossomo, caso a fusão com o fagossomo ocorresse³⁵. Porém, estes dados são controversos aos resultados apresentados por Ilg e colaboradores (2001)¹⁵, em cujo trabalho demonstraram que cepas de *L.(L.) mexicana* mutantes sem expressão de LPG cresciam da mesma forma que cepas selvagens, com constituição normal, em infecções *in vitro* de macrófagos. Apesar da diferença apontada pelos resultados, acredita-se que o LPG seja realmente um dos fatores de virulência e infectividade mais importantes da *Leishmania*.

Uma vez estabelecida a vida intracelular em um fagossomo, os promastigotas iniciam a transformação em amastigotas ? formas mais adaptadas ao pH ácido do meio e que possuem enzimas como a catalase e a superóxido dismutase em grandes concentrações, protegendo o parasita da explosão oxidativa dos macrófagos. Porém, antes de se transformar em amastigotas, as formas promastigotas necessitam da ação de LPG e gp63 na inibição da proteína quinase C (PKC) e na diminuição da sua translocação até a membrana^{14 28 33}. A importância da PKC e das proteínas tirosina quinase (PTK) se relaciona à regulação da ação microbicida dos fagócitos ? através da produção de intermediários reativos do oxigênio ? a partir da ativação destas enzimas³².

Outra forma de controle exercida pelos macrófagos infectados é a ativação de células T efectoras por meio da apresentação de antígenos e fatores co-estimulatórios aos linfócitos. Dentre esses fatores tem-se a interleucina 12 (IL-12), que é o principal indutor fisiológico da produção de interferon gama (IFN- γ) e da diferenciação de células T em Th1. Assim, a IL-12 passa a ser considerada essencial para o desenvolvimento de uma resposta imune efetiva contra patógenos intracelulares. Assim sendo, uma forma eficiente de se escapar da destruição pelo sistema de defesa do hospedeiro passa a ser o controle da expressão de IL-12 pelo parasita. Estudo direcionado a observar se *Leishmania* era capaz desta regulação demonstrou que tanto o parasita quanto moléculas LPG e glico-inositol-fosfolípide (GIPL) isoladas do parasita são capazes de inibir de forma seletiva a produção de IL-12, sem inibirem a produção de outras citocinas²⁶.

A inibição da síntese de IL-12 está intimamente relacionada com a inibição da via Jak-STAT (*Janus kinase-signal transducers and activators of transcription*). A fosforilação defectiva de Jak2 está atribuída a uma rápida ativação da proteína citoplasmática tirosina-fosfatase (PTP), denominada SHP-1⁴. Foi demonstrado que em animais deficientes de SHP-1, os macrófagos eliminavam a infecção por *L. (L.) major*, indicando ser a ativação de SHP-1 necessário para a sobrevivência de *Leishmania* em macrófagos¹².

As vias de sinalização Jak-STAT estão envolvidas em inúmeras respostas do macrófago, incluindo a indução de produção de citocinas pró-inflamatórias. Uma possível explicação da seletividade na inibição de IL-12 em infecções por *Leishmania* e a correlação com STAT1. STAT1 regula a proteína ICSBP, que por sua vez é importante para a ativação e transcrição do gene da IL-12p40 (sub-unidade p40 da IL-12). Camundongos de linhagem resistente "knock-out" para a ICSBP (animais geneticamente modificados que não produzem ICSBP) se tornaram animais susceptíveis à infecção por *L. (L.) major*¹³. Para as outras substâncias inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β e iNOS, a ativação ocorre por vias independentes da ativação de STAT1, o que, em parte, explica a permanência da integridade da resposta destas substâncias nas células infectadas com *Leishmania*.

Além do papel do parasita na inibição da produção da IL-12, os macrófagos sofrem a ação de citocinas moduladoras anti-inflamatórias IL-10 e TGF- β , que em outros modelos de infecções experimentais (exemplo *T. cruzi* e *Toxoplasma gondii*) têm papel importante na regulação da parasitemia e da resposta inflamatória⁴⁰. Quanto à resposta anti-*Leishmania*, ainda não se tem confirmado o papel destes moduladores na progressão clínica da doença. Entretanto, estudos indicam que a superprodução destas citocinas contribui para o crescimento incontrolável do parasita, dificultando a cura das lesões, sendo considerados fatores importantes para determinação de susceptibilidade *in vivo*^{3 17 39}.

Além da estratégia de desregular a produção de citocinas e de outras moléculas pró e anti-inflamatórias, a infecção por *Leishmania* é capaz de evitar que a célula parasitada entre em apoptose, ao ativar homólogos de Bcl-2²⁹. Outra maneira de manter a infecção é diminuir a expressão de moléculas de complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II, por meio da ação de glicosil-inositol-fosfolípidos³⁷. Ainda, a forma amastigota consegue internalizar e degradar moléculas MHC-II, diminuindo a expressão de moléculas acessórias de sinalização do macrófago como B7-1¹⁸. A degradação das moléculas responsáveis pela apresentação do

antígeno aos demais componentes efetores do sistema imune do hospedeiro, dificulta a amplificação da resposta anti-*Leishmania*, facilitando o escape do parasita e a manutenção da infecção.

MODULAÇÃO DE CÉLULAS NÃO-ALVO

Além de evadir aos mecanismos de defesa extra e intracelulares, *Leishmania* é capaz de modular a ação de outras células do sistema imune que não as células-alvo da infecção. Utilizando camundongos de linhagens resistentes ou susceptíveis à infecção por *Leishmania*, observou-se reação inflamatória no sítio lesional com recrutamento de inúmeros tipos celulares, tais como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos e mastócitos^{2 41 49}.

Estudando o papel dos mastócitos em infecção experimental com *L. (L.) major* e com *L. (L.) donovani*, em linhagens de camundongos resistentes (C57BL/6 e CBA/T6T6) e susceptível (BALB/c) para a infecção de ambas espécies, Saha e colaboradores (2004)⁴¹ demonstraram que o recrutamento e a função de mastócitos é diferente entre as linhagens de camundongos. Observaram maior quantidade de células na linhagem resistente, independente da espécie de *Leishmania* infectante. Os resultados sugerem que em hospedeiros susceptíveis os mastócitos desempenham papel favorável ao estabelecimento da infecção, enquanto que em hospedeiros resistentes, a ação destas células seja anti-parasitária.

O papel dos neutrófilos, primeiras células polimorfonucleares (PMN) de defesa, é o de destruir parasitas invasores, utilizando-se de mecanismos de fagocitose ? são fagócitos ? profissionais? ? e posterior destruição do conteúdo fagocitado através da ação de enzimas proteolíticas e de substâncias reativas do oxigênio²⁰. Os neutrófilos têm vida curta e, após sofrerem morte por apoptose, são fagocitados por macrófagos, e novos PMN são liberados da medula óssea, mantendo células altamente funcionais sempre circulantes. Os PMN são rapidamente recrutados da circulação sangüínea para o local de inflamação via sinalização por CC-quimiocinas, como a IL-8, produzida por células epiteliais, endoteliais, queratinócitos e fibroblastos, que ativa os neutrófilos de maneira intensa²⁰.

Na leishmaniose, estudos em modelos experimentais demonstraram que em pouco tempo após a reação inflamatória na pele dos animais inoculados com *L. (L.) major*, observou-se uma intensidade considerável de neutrófilos no local da lesão^{31 45}. O recrutamento dos neutrófilos para o local inflamatório foi associado aos altos níveis de quimiocina MIP-2 e KC (homóloga de IL-8 em murinos)³¹. Já Laufs e colaboradores (2002)²¹ demonstraram que a incubação *in vitro* de PMN humano em presença de *L. (L.) major* resultou, também, em secreção elevada de IL-8. Estes dados sugerem que o recrutamento de PMN pode ser importante para o parasita durante a infecção *in vivo*. Van Zandbergen e colaboradores (2002)⁴⁸ demonstraram que promastigotas de *Leishmania* são capazes de induzir e recrutar ativamente a migração de PMN humanos por meio da liberação de um fator quimiotático (LCF). LCF possui atividade no recrutamento de neutrófilos, sem agir nos leucócitos e células NK. Foi sugerido que o recrutamento inicial dos neutrófilos ocorra por meio do LCF, e que a IL-8 induzida pelo parasita funcione como uma alça de amplificação do recrutamento dos PMN para o sítio inflamatório. Além disso, demonstraram

que ocorre uma diminuição nos níveis de IP-10 nos PMN incubados com promastigotas de *Leishmania*. IP-10 é uma quimiocina da classe CXC, produzida por PMN, com atividade de recrutar e ativar células NK e linfócitos

Th1 para o local da reação inflamatória, auxiliando, assim, no estabelecimento de uma resposta imune eficiente contra patógenos intracelulares. Ao diminuir a produção desta quimiocina, acredita-se que o parasita evite a formação de uma resposta imune eficiente, facilitando o estabelecimento da infecção.

Além de influenciar a função dos neutrófilos, o parasita pode determinar o tempo de vida destas células. Aga e cols. (2002)¹ demonstraram que *Leishmania* é capaz de aumentar o tempo de vida dos PMN ao inibir a via da caspase-3 de ativação de apoptose. Os neutrófilos possuem elevados níveis de pro-caspase-3 que é clivada durante o processo da apoptose, formando a caspase-3. Este processo seria bloqueado pelo parasita, sendo dependente da presença de parasitas viáveis e fagocitados por PMN. Ao inibir apoptose dos neutrófilos, *Leishmania* seria capaz de sobreviver por mais tempo no interior de células PMN, que passariam a ter um tempo de vida de 2-3 dias. Apesar de permanecer mais tempo vivo, o que poderia favorecer a infecção por *Leishmania*, o neutrófilo não é a célula-alvo do parasita. Com isso, a apoptose ocorreria após os 2-3 dias, e o parasita, que é incapaz de se multiplicar nestas células, deveria parasitar os macrófagos. Então, especula-se que a importância em manter os neutrófilos parasitados mais tempo vivos, seria por que estas células emitiriam sinais quimiotáticos ? MIP-1a e MIP-1b que atrairiam os monócitos/macrófagos²⁰. Ao recrutar os macrófagos, estes reconheceriam os PMN infectados em apoptose e iniciariam o processo de fagocitose destas células, por meio do reconhecimento de moléculas sinalizadoras do processo apoptótico, como as fosfatidil-serinas na membrana do neutrófilo. Ao fagocitar corpos apoptóticos, os macrófagos têm suas funções microbidas silenciadas^{11 27 44}, representando uma importante via de evasão da resposta imune e conseqüente estabelecimento da infecção por *Leishmania*²⁵.

Outras células apresentadoras de antígenos, merecem destaque são as Células Dendríticas (DC) ? células de Langerhans. Ao contrário do que se observa com os macrófagos, as DC são as células mais relevantes na apresentação de antígenos nas respostas primárias. Durante a infecção por *Leishmania*, as células dendríticas da epiderme ou de Langerhans, foram encontradas infectadas com formas amastigotas. Ainda, estas células quando infectadas são ativadas, e passam a ter a expressão aumentada de MHC I e II e cofatores, porém com diminuição de expressão de E-caderina ? molécula de superfície relacionada com a ligação das células de Langerhans aos queratinócitos da epiderme. Esses eventos de desregulação permitem que as células parasitadas não fiquem aderidas ao tecido epidérmico e migrem para os linfonodos regionais, a fim de realizar a apresentação dos antígenos de *Leishmania* às células efetoras do sistema imune. Ainda, existe diferença entre macrófagos, que são as células-alvo da infecção por *Leishmania* e as células dendríticas. Enquanto que os macrófagos têm a produção de citocina IL-12 diminuída quando infectados, as células dendríticas mantêm os níveis de produção normais. Isso indica que as células dendríticas são importantes na determinação do padrão de resposta Th1 anti-*Leishmania* durante a infecção.

CONCLUSÃO

De modo geral, o sistema imune do hospedeiro é ativado quando infectado e passa a responder positivamente na tentativa de eliminar o parasito. Entretanto, *Leishmania* consegue evadir aos eventos microbicidas do organismo hospedeiro, utilizando-se de mecanismos como (1) inativação do sistema complemento, (2) modulação da produção de citocinas e quimiocinas, (3) interferência nos processos de migração e apoptose celulares e (4) modificação do microambiente intracelular. Percebe-se que o parasita evoluiu de maneira a explorar o sistema imune do próprio hospedeiro, modulando-o e proporcionando um ambiente favorável para o estabelecimento da infecção. O desequilíbrio da relação parasito-hospedeiro seria a causa tanto da eliminação da infecção, quanto do processo patogênico nas leishmanioses.

REFERENCIAS

1. Aga E, Katschinski DM, van Zandbergen G, Laufs H, Hansen B, Muller K, Solbach W, Laskay T. Inhibition of the spontaneous apoptosis of neutrophil granulocytes by the intracellular parasite *Leishmania major*. The Journal of Immunology 2002; 169: 898-905.
2. Andrade ZA, Reed SG, Roters SB, Sadigursky M. Immunopathology of experimental cutaneous leishmaniasis. American Journal of Pathology 1984; 114: 137-148.
3. Barral A, Barral-Netto M, Yong EC, Brownell CE, Twardzik DR, Reed SG. Transforming growth factor β as a virulence mechanism for *Leishmania braziliensis*. Proceedings of National Academy of Sciences USA 1993; 90: 3442-3446.
4. Blanchette J, Racette N, Faure R, Siminovitch KA, Olivier M. *Leishmania*-induced increases in activation of macrophage SHP-1 tyrosine phosphatase are associated with impaired IFN- γ -triggered Jak2 activation. European Journal of Immunology 1999; 29: 3737-3744.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância epidemiológica das doenças transmissíveis. CARMO EH, editor. Brasília, DF, 2004. <<http://portalweb02.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Ita.pdf>> [Consulta: 15 jun. de 2005].
6. Brittingham A, Morrison CJ, McMaster WR, McGwire BS, Chang KP, Mosser DM. Role of the *Leishmania* surface protease gp63 in complement fixation, cell adhesion, and resistance to complement-mediated lysis. The Journal of Immunology 1995; 155: 3102-3111.
7. Dermine JF, Scianimanico S, Prive C, Descoteaux A, Desjardins M. *Leishmania* promastigotes require lipophosphoglycan to actively modulate the fusion properties of phagosomes at an early step of phagocytosis. Cellular Microbiology 2000; 2: 115-126.
8. Desjardins M, Descoteaux A. Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the *Leishmania* lipophosphoglycan. Journal of Experimental Medicine 1997; 185: 2061-2068.
9. Dominguez M, Moreno I, Lopez-Trascasa M, Torano A. Complement interaction with trypanosomatid promastigotes in normal human serum. Journal of Experimental Medicine 2002; 195: 451-459.
10. Escomel E. La leishmaniose américaine et les leishmanioses en Amériques. Bulletin de la Société de pathologie exotique 1929; 22: 35-46.

11. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells *in vitro* inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2 and PAF. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101: 890-898.
12. Forget G, Siminovitch KA, Brochu S, Rivest S, Radzioch D, Olivier M. Role of host phosphotyrosine phosphatase SHP-I in the development of murine Leishmaniasis. *European Journal of Immunology* 2001; 31: 3185-3196.
13. Giese NA, Gabriele L, Doherty TM, Klinman DM, Tadesse-Heath L, Contursi C, Epstein SL, Morse HC 3rd. Interferon (IFN) consensus sequence-bindg protein, a transcription factor of the IFN regulatory factor family, regulates immune responses *in vivo* through control of interleukin 12 expression. *Journal of Experimental Medicine* 1997; 186: 1535-1546.
14. Giorgione JR, Turco SJ, Epand RM. Transbilayer inhibition of protein kinase C by the lipophosphoglycan from *Leishmania donovani*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1996; 93: 11634-11639.
15. Ilg T, Demar M, Harbecke D. Phosphoglycan repeat-deficient *Leishmania mexicana* parasites remain infectious to macrophages and mice. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276: 4988-4997.
16. Joshi PB, Kelly BL, Kamhawi S, Sacks DL, McMaster WR. Targeted gene deletion in *Leishmania major* identifies leishmanolysin (gp63) as a virulence factor. *Molecular and Biochemical Parasitology* 2002; 120: 33-40.
17. Kane MM, Mosser DM. The role of IL-10 in promoting disease progression in Leishmaniasis. *The Journal of Immunology* 2001; 166: 1141-1147.
18. Kaye PM, Rogers NJ, Curry AJ, Scott JC. Deficient expression of co-stimulatory molecules on *Leishmania*-infected macrophages. *European Journal of Immunology* 1994; 24: 2850-2854.
19. Lainson R, Shaw JJ, editores. *The Leishmaniasis*. London: Academic Press, 1987.
20. Laskay T, van Zandbergen G, Solbach W. Neutrophil granulocytes ? Trojan horses for *Leishmania major* and other intracellular microbes?. *Trends in Microbiology* 2003; 11: 210-214.
21. Laufs H, Muller K, Fleischer J, Reiling N, Jahnke N, Jensenius JC, Solbach W, Laskay T. Intracellular survival of *Leishmania major* in neutrophil granulocytes after uptake in the absence of heat-labile serum factors. *Infection and Immunity* 2002; 70: 826-835.
22. Laurenti MD, Orn A, Sinhorini IL, Corbett CE. The role of complement in the early phase of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection in BALB/c mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004; 37: 427-434.
23. Luz ZMP, Pimenta DN, Cabral ALLV, Fiúza VOP, Rabello A. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2001; 34: 249-254.
24. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (?espundia?, Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1986; 80: 859-76.

25. McConville MJ, Turco SJ, Ferguson MA, Sacks DL. Developmental modification of lipophosphoglycan during the differentiation of *Leishmania major* promastigotes to an infectious stage. *The EMBO Journal* 1992; 11: 3593-3600.
26. McDowell MA, Sacks DL. Inhibition of host cell signal transduction by *Leishmania*: observations relevant to the selective impairment of IL-12 responses. *Current Opinion in Microbiology* 1999; 2: 438-443.
27. Meagher LC, Savill JS, Baker A, Fuller RW, Haslett C. Phagocytosis of apoptotic neutrophils does not induce macrophage release of thromboxane B₂. *Journal of Leukocyte Biology* 1992; 52: 269-273.
28. Moore KJ, Labrecque S, Matlashewski G. Alteration of *Leishmania donovani* infection levels by selective impairment of macrophage signal transduction. *The Journal of Immunology* 1993; 150: 4457-4465.
29. Moore KJ, Turco SJ, Matlashewski G. *Leishmania donovani* infection enhances macrophage viability in the absence of exogenous growth factor. *Journal of Leukocyte Biology* 1994; 55: 91-98.
30. Mosser DM, Edelson PJ. Activation of the alternative complement pathway by *Leishmania* promastigotes: parasite lysis and attachment to macrophages. *The Journal of Immunology* 1984; 132: 1501-1505.
31. Muller K, van Zandbergen G, Hansen B, Laufs H, Jahnke N, Solbach W, Laskay T. Chemokines, natural killer cells and granulocytes in the early course of *Leishmania major* infection in mice. *Medical Microbiology and Immunology* 2001; 190: 73-76.
32. Nathan C, Shiloh MU. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2000; 97: 8841-8848.
33. Olivier M, Brownsey RW, Reiner NE. Defective stimulus-response coupling in human monocytes infected with *Leishmania donovani* is associated with altered activation and translocation of protein kinase C. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1992; 89: 7481-7485.
34. World Healthy Organization (2000). Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. Anker M, Schaaf D, editores. <<http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whocdscsr2001.html/Leishmaniasis/Leishmaniasis.htm>> [Consulta: 27 ene. 2003]
35. Pessoa SB, Barreto MP. Leishmaniose tegumentar Americana. In: Ministério da Educação e Saúde. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1948: 527.
36. Puentes SM, Da Silva RP, Sacks DL, Hammer CH, Joiner KA. Serum resistance of metacyclic stage *Leishmania major* promastigotes is due to release of C5b-9. *The Journal of Immunology* 1990; 145: 4311-4316.
37. Reiner NE, Ng W, McMaster WR. Parasite accessory cell interactions in murine leishmaniasis. II. *Leishmania donovani* supresses macrophage expression of class I and class II major

histocompatibility complex gene products. The Journal of Immunology 1987; 138: 1926-1932.

38. Rittig MG, Bogdan C. *Leishmania*-host cell interaction: complexities and alternative views. Parasitology Today 2000; 16: 292-297.

39. Rodrigues VJr, Santana da Silva J, Campos-Neto A. Transforming growth factor beta and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. Infection and Immunity 1998; 66: 1233-1236.

40. Sacks D, Sher A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. Nature Immunology 2002; 3: 1041-1047.

41. Saha B, Tonkal AM, Croft S, Roy S. Mast cells at the host-pathogen interface: host-protection versus immune evasion in leishmaniasis. Clinical and Experimental Immunology 2004; 137: 19-23.

42. Sorensen AL, Hey AS, Kharazmi A. *Leishmania major* surface protease gp63 interferes with the function of human monocytes and neutrophils in vitro. Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica 1994; 102: 265-271.

43. Spath GF, Epstein L, Leader B, Singer SM, Avila HA, Turco SJ, Beverley SM. Lipophosphoglycan is a virulence factor distinct from related glycoconjugates in the protozoan parasite *Leishmania major*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2000; 97: 9258-9263.

44. Sun EW, Shi YF. Apoptosis: the quiet death silences the immune system. Pharmacology & therapeutics 2001; 92: 135-145.

45. Sunderkotter C, Kunz M, Steinbrink K, Meinardus-Hager G, Goebeler M, Bildau H, Sorg C. Resistance of mice to experimental leishmaniasis is associated with more rapid appearance of mature macrophages *in vitro* and *in vivo*. The Journal of Immunology 1993; 151: 4891-4901.

46. Theodos CM, Titus RG. Salivary gland material from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* has an inhibitory effect on macrophage function in vitro. Parasite Immunology 1993; 15: 481-487, 1993.

47. Titus RG, Ribeiro JMC. Salivary gland lysates from sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhances *Leishmania* infectivity. Science 1988; 239: 1306-1308.

48. van Zandbergen G, Hermann N, Laufs H, Solbach W, Laskay T. *Leishmania* promastigotes release a granulocyte chemotactic factor and induce interleukin-8 release but inhibit gamma interferon-inducible protein 10 production by neutrophil granulocytes. Infection and Immunity 2002; 70: 4177-4184.

49. Venuprasad K, Banerjee PP, Chattopadhyay S, Sharma S, Pal S, Parab PB, Mitra D, Saha B. Human neutrophil expressed CD28 interacts with macrophage expressed B7 to induce IFN- γ and restrict *Leishmania* growth. The Journal of Immunology 2002; 169: 920-928.

50. von Stebut E, Udey MC. Requirements for Th1-dependent immunity against infection with *Leishmania major*. Microbes and Infection 2004; 6: 1102-1109.

51. Wright SD, Siverstein SC. Receptors for C3b and iC3b promote phagocytosis but not the release of toxic oxygen from human phagocytes. Journal of Experimental Medicine 1983; 158: 2016-23.

52. Zambrano-Villa S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L. How protozoan parasites evade the immune response. Trends in Parasitology 2002; 18: 272-278.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Júnior e à Dra. Cristina Wide Pissetti do Laboratório de Imunologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pela revisão crítica do manuscrito e sugestões. LRCC é bolsista do Programa Demanda Social da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior do Brasil (CAPES-DS).

Vitae Academia Biomédica Digital | Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela
Octubre - Diciembre 2005 N° 25 DOI:10.70024 / ISSN 1317-987X