

A termodinâmica como princípio motriz do sistema imune

Thermodynamics as the driving principle behind the immune system

Eduardo Finger*

RESUMO

Nos últimos 120 anos, poucas coisas contribuíram tanto para a compreensão do funcionamento do sistema imune quanto o estudo de seu comportamento na relação hospedeiro/parasita. Apesar do avanço, algumas questões permanecem sem resposta clara, como, por exemplo: qual o objetivo do sistema imune? Qual o princípio de sua atuação? Se perguntarmos aleatoriamente, a maioria imediatamente responderá: “defender o organismo contra invasores externos”, mas exatamente do que nos defendemos? Como esses invasores nos prejudicam? Quais critérios determinam o que é um invasor? Por outro lado, se o sistema imune existe para nos defender de invasores externos, como qualificar sua atuação contra processos “internos”, como as neoplasias? Por que morremos de câncer? Ou de infecção? Ou mesmo: por que morremos? Essas perguntas aparentemente óbvias não são simples nem triviais e a dificuldade em respondê-las revela a complexa realidade que o sistema imune administra. O objetivo deste artigo foi articular, para o leitor, algo que ele instintivamente já sabe: que as decisões do sistema imune são tomadas segundo princípios termodinâmicos. Adicionalmente, discutiremos como esta aparente mudança de paradigma altera conceitos como saúde, doença e terapêutica.

Descritores: Imunologia; Fisiopatologia; Termodinâmica; Ecologia; Terapêutica

ABSTRACT

Over the last 120 years, few things contributed more to our understanding of immune system than the study of its behavior in the host/parasite relationship. Despite the advances though, a few questions remain, such as what drives the immune system? What are its guiding principles? If we ask these questions randomly, most will immediately answer “defend the body from external threats,” but what exactly do we defend ourselves from? How do these threats harm us? What criteria define what constitutes a threat? On the other hand, if the immune system evolved to defend us against external threats, how does its action against “internal” processes, such as neoplasms, qualify? Why do we die from cancer? Or from infection? Or even, why do we die at all? These apparently obvious questions are nor simple neither trivial, and the difficulty answering

them reveals the complex reality that the immune system handles. The objective of this article is to articulate for the reader something that he instinctively already knows: that the decisions of the immune system are thermodynamically driven. Additionally, we will discuss how this apparent change in paradigm alters concepts such as health, disease, and therapeutics.

Keywords: Immunology; Physiopathology; Thermodynamics; Ecology; Therapeutics

Uma perspectiva termodinâmica da vida

Imunidade pressupõe convivência, pois houvesse apenas um único organismo na Terra, ela seria desnecessária. No entanto, nossa realidade planetária é exatamente a oposta. Seja em vulcões submarinos⁽¹⁾ ou fissuras subterrâneas a 3,5km da superfície terrestre⁽²⁾, parece inexistir nicho não colonizado por um ou mais organismos. Na maioria dos casos, essa coabitação leva ao estabelecimento de relações como o comensalismo e o mutualismo, na qual uma ou mais partes se beneficia ou então suas contrapartidas: o parasitismo e a predação, onde uma aúfere benefícios em detrimento da outra. Mas, ao destilar a essência das interações entre esses seres vivos, o que embasa concretamente essas relações?

Em seu âmago, essas relações se baseiam na capacidade de um organismo de adquirir energia e retê-la consigo. Quando falamos em “energia”, referimo-nos à energia potencial química, armazenada em moléculas de alto teor energético, como carboidratos ou nucleosídeos trifosfatados, e que é continuamente utilizada para manutenção do ciclo químico que chamamos de “metabolismo”. O papel do metabolismo, por sua vez, é viabilizar a síntese e/ou modificação dos compostos necessários para a estruturação do corpo desse organismo, a degradação de compostos indesejáveis e as reações químicas necessárias para mantê-lo funcional.

* Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento, SalomãoZoppi Diagnósticos – São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Eduardo Finger – Rua 13 de Maio, 1.954, cj 114 – Paraíso – CEP: 01327-002 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3287-7319, (11) 5904-6872 – E-mail: ascklepius@gmail.com

Data de submissão: 29/2/2012 – Data de aceite: 3/4/2012

Essa observação é fundamental, pois, da bactéria à baleia, o que reconhecemos como Vida é exatamente a presença de um metabolismo ativo.

Como qualquer outro processo, o metabolismo está sujeito às mesmas leis termodinâmicas válidas para todo o universo, de forma que, sem reposição da energia utilizada na realização de trabalho ou perda como entropia, ele se torna lento até parar. É também por isso que todo organismo necessita constantemente buscar essa reposição, seja por meio da produção autônoma de compostos de alto valor energético, a partir da sequestração de energia radiada por fontes naturais (autotrofismo), seja pela extração desses compostos a partir de outros organismos (heterotrofismo).

Como o metabolismo evoluiu de forma caótica e aleatória, longe de ser perfeito, ele funciona como um conjunto infinitamente complexo de módulos químicos conectados na base da tentativa e erro, operando em conjunto numa sintonia refinada ao longo de éons, até o ponto no qual múltiplas soluções evolutivas, como catalisadores proteicos (enzimas) e transportadores de energia (compostos trifosfatados) permitiram equacionar e superar os inevitáveis gargalos energéticos. Aliás, cabe observar que a otimização da aquisição, preservação e utilização de energia é a própria força motriz do processo de seleção natural. Tudo o que a natureza produziu e selecionou foi na intenção de aprimorar esses processos.

Concretamente, isso significa que, fosse possível um metabolismo energeticamente perfeito e 100% eficiente, seu proprietário necessitaria comer muito pouco, seria próximo de imortal e eterno. Como, na realidade, o metabolismo de qualquer organismo está repleto de ineficiências, sua manutenção demanda significativo e contínuo dispêndio energético. Havendo energia suficiente e disponível para alocação, o organismo não encontra dificuldade em pagar o débito energético para manter seus processos vitais dentro dos parâmetros aceitáveis para a homeostase, ou seja, sustentar o equilíbrio dinâmico que chamamos de “saúde”. Se a energia escasseia, fica mais difícil saldar esse débito e o organismo é obrigado a priorizar vias metabólicas vitais em detrimento de outras. Essas opções forçam o reequilíbrio da homeostase em novo patamar (quase certamente inferior ao anterior), e os substratos metabólicos e funcionais das vias negligenciadas começam a provocar, por falta ou excesso, disfunções locais e/ou sistêmicas reconhecidas como sinais e sintomas. Ou seja: aquilo que chamamos de “doença” nada mais é que o reflexo concreto dos sacrifícios feitos pelo organismo para impedir o colapso de seu metabolismo. Tanto maior a ineficiência, maior o débito, mais difícil saldá-lo e, por

consequente, mais grave a doença. Por fim, quando o débito se torna impagável, o ciclo se interrompe, e a vida cessa.

Uma conclusão natural desse raciocínio é que sobreviver a um desafio depende mais da capacidade hábil do organismo em concentrar, mobilizar e alocar recursos energéticos adequados, do que da natureza ou intensidade daquele desafio.

Dividendos evolutivos de um sistema imune

Seja como enzimas de restrição em bactérias, antimicrobianos em fungos, anticorpos em mamíferos ou celomócitos em ouriços, não existem organismos isentos de algum tipo de imunidade, sem exceções. Essa observação indica que, apesar de representar um alto investimento energético, a imunidade paga bons dividendos. Qual seria, então, o benefício evolutivo de um sistema imune?

Resumidamente, o sistema imune existe por ser a forma mais econômica de um organismo garantir para si a integridade e o monopólio do uso de suas reservas energéticas para suas próprias necessidades. Em outras palavras, sua função é eliminar qualquer elemento que insista em se manter alheio ao controle homeostático do organismo e/ou produza dispêndio improdutivo de energia. Assim, bactérias consumindo nutrientes no meio interno, toxinas prejudicando o funcionamento adequado de um órgão, ou tumores proliferando à revelia dos limites homeostáticos são indistinguíveis para o sistema imune. Todos representam dispêndio improdutivo de energia, o que os torna intoleráveis e marcados para eliminação. Variam apenas os métodos.

Concluindo: onde o controle da energia reina como indicador supremo de sucesso evolutivo, possuir um sistema imune eficiente representa uma vantagem inestimável.

Saúde, doença e terapêutica, na perspectiva termodinâmica

As particularidades do raciocínio termodinâmico transparecem melhor quando este é contrastado ao que denominaremos “abordagem higiênica”: uma outra perspectiva sobre relacionamentos entre organismos com viés antropocêntrico, que tende a considerar prejudicial a presença de micro-organismos.

Por exemplo, se analisarmos a definição de parasitismo proposta por Markell, ela afirma que: “parasitismo é uma relação íntima e prolongada na qual um organismo, o hospedeiro, é prejudicado em certo grau pelas atividades de outro organismo, o parasita”⁽³⁾. Note-se que a própria definição de parasita já embute prejuízo

ao hospedeiro. É uma definição absoluta, sem espaço para discussão ou atenuantes. Na abordagem termodinâmica, exatamente como postulado na lei de Hess, o número e natureza dos organismos envolvidos é absolutamente irrelevante, importando apenas o balanço energético final (ou a energia livre de Gibbs). Como este permite fluxo em ambos os sentidos, os conceitos se relativizam.

Para ilustrar melhor, consideremos o *Ascaris lumbricoides*, um organismo ao qual poucos negariam o título de o “protótipo de um parasita”. Na perspectiva higiênica, a ascariíase é uma doença e demanda tratamento.

Na perspectiva termodinâmica, é necessário fazer as contas antes de concluir. Se o hospedeiro for um organismo saudável, o áscaris realmente representa um dreno energético pequeno, porém desnecessário e improdutivo. Sua presença contribui para um balanço energético desfavorável e, portanto, ele é imunologicamente inaceitável. Por outro lado, em seu processo de adaptação ao parasitismo, o áscaris aprendeu a modular a resposta imune do hospedeiro, minimizando seu caráter inflamatório e, por isso, se considerarmos essa mesma infecção em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, notaremos uma melhora significativa da inflamação autoimune, com economia da energia despendida improdutivamente pela doença. Conclui-se, então, que a infecção contribui para a melhora do balanço energético final, com direto benefício para o hospedeiro e, em direta contradição à abordagem higiênica, o áscaris não mais deve ser classificado como parasita, mas como mutualista.

Outros exemplos marcam essa diferença: a infusão do bacilo de Calmette-Guérin no tratamento de tumores de bexiga⁽⁴⁾, o uso de larvas para debridamento de tecido necrótico⁽⁵⁾, a fasciotomia no tratamento da síndrome compartimental ou mesmo uma cirurgia

para excisão de tumor. Analisando melhor esse último exemplo, a única justificativa para submeter alguém a um procedimento dessa natureza é a promessa de que a eliminação do dreno energético neoplásico permitirá um excedente de energia, que será utilizado pela fisiologia do paciente para promover o restabelecimento da homeostase e a cura, ou seja, é termodinâmico o raciocínio que embasa o próprio princípio terapêutico do risco/benefício.

Para concluir, segundo essa premissa termodinâmica, uma intervenção terapêutica só se justifica se, ao final, ela melhorar o balanço energético do organismo e isso só é possível de dois modos: a) identificando, de forma inequívoca, um gargalo energético, que pode ser corrigido (por exemplo: anemia ferropriva), ou b) um dreno energético que pode ser eliminado (por exemplo, tumores ou infecções). Acreditar que, além dessas duas possibilidades, somos capazes de fazer nosso infinitamente complexo e predominantemente desconhecido metabolismo funcionar melhor do que estipulado em seu programa interno, continuamente testado e refinado ao longo de 3,5 bilhões de anos é uma perigosa presunção.

REFERÊNCIAS

1. Kashefi K, Lovley DR. Extending the upper temperature limit for life. *Science*. 2003;301(5635):934.
2. Borgonie G, García-Moyano A, Lithauer D, Bert W, Bester A, van Heerden E, et al. Nematoda from the terrestrial deep subsurface of South Africa. *Nature*. 2011;474(7349):79-82.
3. Markell EK, John DT, Krotoski WA. Relações parasito, parasitismo e hospedeiro. In: John DT, Krotoski WA. *Parasitologia médica*. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 6-7.
4. Hilton WM, Ercole B, Parekh DJ, Sonpavde G, Ghosh R, Svatek RS. Efficacy of combined intravesical immunotherapy and chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(6):949-57.
5. Hall S. A review of maggot debridement therapy to treat chronic wounds. *Br J Nurs*. 2010;19(15):S26, S28-31.