

EDITORIAL

CITOCINAS, INTEGRINAS E PATOGENIA DA MALÁRIA

Ao iniciar o ciclo eritrocitário, o plasmódio desencadeia um complexo conjunto de reações inflamatórias e imunológicas decorrentes da ativação de macrófagos^{33 35}, linfócitos T¹⁶, B¹ e células NK²⁵. Em consequência, várias citocinas são produzidas e liberadas por estas células, inclusive as interleucinas (IL), interferons (IFN) e fatores de necrose tumoral (FNT), além de diversos fatores de crescimento. As citocinas, agindo através de suas ações autócrinas e parácrinas, em concentrações mínimas, são essenciais para a indução e a regulação da resposta imune. Dados experimentais e clínicos sugerem que a interação do parasito com o hospedeiro pode apresentar uma evolução binomial. Em um pólo, as citocinas podem apresentar atividade antiplasmódio, como ocorre com o fator de necrose tumoral-alfa (FNT-alfa)^{14 32}. Esta citocina apresenta em comum com a IL-1 e IL-6 a capacidade de induzir febre, síntese de proteínas da fase aguda, aumento de atividade procoagulante²³ ativação de fagócitos e de células endoteliais^{16 23}. Contudo, no outro pólo, estas mesmas citocinas, quando produzidas em excesso, podem estar envolvidas na fisiopatogenia da malária grave. Grau e cols¹¹ mostraram em camundongos inoculados com *P. berghei*, que apenas nos animais com níveis séricos elevados de FNT-alfa ocorria desenvolvimento de malária cerebral. O uso de anticorpos monoclonais (AcM) anti-FNT-alfa¹¹ ou anti-IFN-gama¹² impede o desenvolvimento das lesões cerebrais. Além disso, a anemia²⁴, a diseritropoiese⁸ e o aborto associado à malária⁷ podem ser induzidos e/ou mediados, pelo menos em parte, pelo FNT-alfa.

Existe similaridade entre o quadro clínico da sepse e o da malária grave⁶. No entanto, até o momento, ainda não foi definitivamente estabelecida a semelhança na fisiopatogenia das duas condições clínicas. A exemplo da sepse, em que ocorre envolvimento de toxinas, também na malária ocorre intensa produção e liberação de FNT-alfa^{2 3 20 27 31}.

Apesar do grande desenvolvimento dos conhecimentos sobre a fisiopatogenia da malária, muitas questões ainda permanecem sem resposta. Por que em uma parcela de pacientes com malária aguda apresenta aumento nos níveis séricos de FNT-alfa, como demonstrado em vários trabalhos^{8 13 20 30}? A resposta a esta pergunta necessitará de uma definição mais clara da cinética e da dinâmica das interações entre as citocinas. O achado recente de inibidores naturais de citocinas^{18 22} e da presença de anticorpos naturais anti-FNT ou IL-1⁴ em indivíduos normais,

CYTOKINES, INTEGRINS AND THE PATHOGENESIS OF MALARIA

Malaria parasites bring about, during the erythrocyte cycle, a complex body of inflammatory and immune reactions, due to the activation of macrophages^{33 35}, T¹⁹ and B¹ lymphocytes and NK cells²⁵. As a consequence, several cytokines are produced and released by these cells, such as interleukins (IL), interferons (IFN) and tumour necrosis factors (TNF), together with some growth factors. These cytokines act, in minute concentrations, through autocrine and paracrine actions, in the induction and modulation of immune response. Some experimental and clinical data suggest that the interactions between malaria parasite and the host cells may follow a binomial feature. In one hand cytokines may display antiplasmodial activity as happens with TNF-alpha^{14 32}. Similar to TNF-alpha, IL-1 and IL-6 are capable to induce fever, the synthesis of acute phase proteins, show procoagulant activity²³, and activate both phagocytes and endothelial cells^{8 23}. On the other hand, when the production of these cytokines is enhanced they may play a role in the pathogenesis of complicated malaria. Grau et al have demonstrated that mice inoculated with *P. berghei* and showing nervous system involvement presented high levels of serum TNF-alpha. Monoclonal antibodies against TNF alpha¹¹ or gamma-IFN¹² were able to protect infected animals from the development of cerebral malaria. Moreover, some of the pathological features of malaria such as anemia²⁴, dyserythropoiesis⁷ and abortion⁶ may be caused, at least in part, by TNF-alpha.

There are some similarities between the clinical picture of severe malaria and sepsis⁵, although it has not been possible to establish whether the same factors are involved in the pathogenesis. As in sepsis, high levels of serum TNF-alpha are detected in malaria^{2 3 20 27 31}.

Some important questions remain unanswered, for instance: why only some patients with acute malaria present increased levels of serum TNF-alpha, as demonstrated by several authors^{7 13 20 30}? A better knowledge of the kinetics, and of the dynamics of the interactions between different cytokines is needed. The recent finding of natural serum inhibitors of cytokines^{18 22}, and of the occurrence of anti-IL-1 and anti-TNF-alpha antibodies in normal people⁴ may help us to understand individual susceptibility to severe and complicated malaria.

The sequestration of parasitized erythrocytes within small vessels is a hallmark of the pathogenesis

que aumentam após determinados estímulos infecciosos, pode concorrer para um melhor entendimento sobre a susceptibilidade individual para o desenvolvimento de quadros graves de malária.

O seqüestro de eritrócitos parasitados na microcirculação constitui uma das características fundamentais da patogenia da malária pelo *P. falciparum*. A ligação destes eritrócitos com as células endoteliais tem sido atribuída, em grande parte, à propriedade de algumas moléculas de superfície destas células. As mais conhecidas são as CD-36, a trombospodina e a CD-54 (ICAM-1)¹⁷. Esta última faz parte do grupo das integrinas, receptores para moléculas de aderência celular¹⁶, processo essencial para a citotoxicidade mediada por células, a fagocitose, a quimiotaxia, a indução da proliferação e diferenciação celular, a domiciliação celular e aderência às células endoteliais^{16 24}. Na malária, as integrinas são fundamentais para o desenvolvimento de lesões, inclusive as cerebrais. O uso de AcM antimoléculas de aderência impede a ligação das hemácias parasitadas às células endoteliais¹⁷. Por outro lado, citocinas como FNT-alfa, IL1-alfa, IL1-beta e IFN-gama podem modular a densidade de receptores e ligantes de aderência na superfície celular de fagócitos ou de células endoteliais²⁸. Recentemente, em estudo prospectivo de 65 crianças malauianas, com malária por *P. falciparum*, a concentração sérica inicial do FNT-alfa foi maior nos pacientes que faleceram¹³. Houve também, uma associação entre as concentrações desta citocina e hipoglicemia, hiperparasitemia e o desenvolvimento de malária cerebral. Todavia, ainda resta a demonstrar, o envolvimento in vivo de citocinas e integrinas na lesão das células endoteliais nos casos de malária grave.

As perspectivas de utilização dos conhecimentos das citocinas e integrinas na patogenia da malária são enormes: 1) o desenvolvimento de uma vacina contra exoantígenos que estimulem as citocinas constitui uma possibilidade muito atraente²⁶, principalmente quando se considera que o desenvolvimento de vacinas antiparasitárias tem logrado somente êxito parcial até o momento; 2) a manipulação nutricional é um outro aspecto importante, já que ácidos graxos essenciais¹⁰ ou micronutrientes (zinco e cobre)²⁹ podem modular a produção e liberação de IL1-alfa e beta e de FNT-alfa; 3) o uso de fármacos capazes de interferir com a produção ou ação das citocinas. Apesar de os corticosteróides serem capazes de inibir a produção de FNT-alfa²¹, dois estudos controlados demonstraram ser desfavorável o seu uso nos casos de malária cerebral^{15 36}. Isto provavelmente decorre, em parte, do fato de que estes fármacos atuam somente na etapa pré-transcricional do FNT-alfa²¹. Existe, entretanto, drogas capazes de atuar em níveis pós-transcripcionais, como a pentoxifilina³⁴, ou até mesmo ao nível dos receptores das citocinas⁹.

of *P. falciparum* malaria. The binding of these erythrocytes to endothelial cells involves the presence of adhesion molecules and their respective receptors, including CD-36, thrombospondin, and CD-54 (ICAM-1)¹⁷. This latter protein belongs to the family of the integrins and behave as receptors for adhesion molecules responsible for phenomena as diverse as cell-mediated cytotoxicity, phagocytosis, chemotaxis, cell proliferation and differentiation, homing of lymphocytes, and binding to endothelial cells³⁰. Integrins probably play a crucial role in pathogenesis of malaria, since monoclonal antibodies to adhesion molecules block the binding of parasitised erythrocytes to endothelial cells¹⁷. Furthermore, some cytokines as TNF-alpha, IL-1 alpha and gamma-IFN modulate the density of receptors and ligands of adherence on the surface of phagocytes and endothelial cells²⁸.

This new information on the pathogenesis of malaria may open up new avenues for the management of this infection: 1) Development of vaccines using some exo-antigens capable to stimulate cytokine production²⁶; 2) A nutritional modulation of cytokine synthesis through essential fat acids¹⁰ or micronutrients such as zinc and copper²⁹; 3) The use of drugs, which can interfere with either the production or the action of cytokines. Corticosteroids are capable of inhibiting the synthesis of TNF-alpha, but at a pre-transcriptional level²¹. Indeed, two controlled trials showed no benefit in the usage of corticosteroids for the treatment of cerebral malaria^{15 36}. Some drugs, however, such as pentoxifylin³⁴ may block TNF-alpha at a post-transcriptional level³⁴, or even at the level of its receptors¹⁰.

It is possible to anticipate that a better knowledge of the role played by cytokines and integrins in the pathogenesis of malaria will contribute to improve the prevention and treatment of severe and complicated cases of this infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballet JJ, Jaureguiberry G, Deloron P, Agrapart M. Stimulation of Thymocyte-dependent differentiation of activated human B lymphocytes by *Plasmodium falciparum* supernatants. Journal of Infectious Diseases 155: 1037-1040, 1987.
2. Bate CAW, Taverne J, Playfair JHL. Malarial parasites induce TNF production by macrophages. Immunology 64: 227-231, 1988.
3. Bate CAW, Taverne J, Playfair JHL. Soluble malarial antigens are toxic and induce the production of tumour necrosis factor in vivo. Immunology 66: 600-605, 1989.

Um melhor conhecimento do papel das citocinas e das integrinas na fisiopatogenia da malária, possibilitará uma nova perspectiva na prevenção e na terapêutica desta infecção que cursa com alta morbidade e mortalidade.

4. Bendtzen K, Svenson M, Jonsson V, Hippe E. Autoantibodies to cytokines – friends or foes? *Immunology Today* 11: 167-169, 1990.
5. Beutler BA, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, distribution, and metabolic fate in vivo. *Journal of Immunology* 135: 3972-3977, 1985.
6. Clark IA. Suggested importance of monokines in pathophysiology of endotoxin shock and malaria. *Klinische Wochenschrift* 60: 756-758, 1982.
7. Clark IA, Chaudhri G. Tumor necrosis factor in malaria-induced abortion. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 39: 246-249, 1988.
8. Clark IA, Cowden WB, Chaudhri GR. The pleiotropic effects of tumour necrosis factor in malaria. In: Tumor necrosis factor: structure, mechanism of action, role in disease and therapy. Bonavida B, Granger G (eds.). S. Karger, Basel, Switzerland. p. 156-161, 1990.
9. Ding A, Porten F, Sanchez E, Nathan CF. Downregulation of tumor necrosis factor on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *The Journal of Experimental of Medicine* 171: 715-727, 1990.
10. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van Der Meer JWM, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, Schaefer EJ, Wolff SM, Dinarello, CA. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *The New England Journal of Medicine* 320: 265-271, 1989.
11. Grau GE, Fajardo LF, Piguet PF, Allet B, Lambert PH, Vassalli P. Tumor necrosis factor (cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria. *Science* 237: 1210-1212, 1987.
12. Grau GE, Heremans H, Pighet PF, Pointaire P, Lambert PH, Billiau A, Vassalli P. Monoclonal antibody against interferon gamma can prevent experimental cerebral malaria and its associated overproduction of tumor necrosis factor. *Proceedings of The National Academy of Sciences of United States of America* 86: 5572-5576, 1989.
13. Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Vassalli P, Hommel M, Lambert PH. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *The New England Journal of Medicine*. 320: 1586-1591, 1989.
14. Haidaris CG, Haynes JD, Meltzer MS, Allison AC. Serum containing tumor necrosis factor is cytotoxic for the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Infection and Immunity* 42: 385-393, 1983.
15. Hoffman SL, Rustama D, Punjabi NH, Surampaet B, Sanjaya B, Dimpudus AJ, McKee KT Jr, Paleologo FP, Campbell JR, Marwoto H, Laughlin L. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases* 158: 325-331, 1988.
16. Hogg N. The leukocyte integrins. *Immunology Today* 10: 111-114, 1989.
17. Howard RJ, Gilladoga AD. Molecular studies related to the pathogenesis of cerebral malaria. *Blood* 74: 2603-2618, 1989.
18. James K. Interactions between cytokines and α -macroglobulin. *Immunology Today* 11: 163-166, 1990.
19. Kremsner PG, Bienzle V. Soluble CD8 antigen in *Plasmodium falciparum* malaria. *Journal of Infectious Diseases* 160: 357-358, 1989.
20. Kwiatkowski D, Cannon JG, Manogue KR, Cerami A, Dinarello CA, Greenwood BM. Tumour necrosis factor production in falciparum malaria and its association with schizont rupture. *Clinical and Experimental Immunology* 77: 361-366, 1989.
21. Kunkel SL, Remick DG, Strieter RM, Larrick JW. Mechanisms that regulate the production and effects of tumor necrosis factor-alpha. *Critical Reviews in Immunology* 9: 93-117, 1989.
22. Larrick JW. Native interleukin 1 inhibitors. *Immunology Today* 10: 61-66, 1989.
23. Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. *Immunology Today* 10: 370-375, 1989.
24. Miller KL, Silverman PH, Kullgren B, Mahlmann LJ. Tumor necrosis factor alpha and the anemia associated with murine malaria. *Infection and Immunity* 57: 1542-1546, 1989.
25. Ojo-Amaize EA, Vilcek J, Cochrane AH, Nussenzweig RS. *Plasmodium berghei* sporozoites are mitogenic for murine T cells, induce interferon, and activate natural killer cells. *Journal of Immunology* 133: 1005-1009, 1984.
26. Playfair JHL, Taverne J, Bate CAW, Souza JB. The malaria vaccine: anti-parasite or anti-disease? *Immunology Today*: 11: 25-27, 1990.

27. Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Barbe G, Marsh K, Ambroise-Thomas P. Tumour necrosis factor production by human macrophages stimulated in vitro by *Plasmodium falciparum*. Infection and Immunity 58: 214-216, 1990.
28. Pober JS. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. American Journal of Pathology 133: 426-433, 1988.
29. Scuderi P. Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monokine cytokine secretion. Cellular Immunology 126: 391-405, 1990.
30. Scuderi P, Sterling KE, Lam KS, Finley PR, Ryan KJ, Ray CG, Petersen E, Slymen DJ, Salmon SE. Raised serum levels of tumour necrosis factor in parasitic infections. The Lancet 2: 1364-1365, 1986.
31. Taverne J, Bate CAW, Playfair JHL. Induction of TNF in vitro as a model for the identification of toxic malaria antigens. Lymphokine Research 8: 317-322, 1989.
32. Taverne J, Tavernier J, Fiers W, Playfair JHL. Recombinant tumour necrosis factor inhibits malaria parasites in vivo but not in vitro. Clinical and Experimental Immunology. 67: 1-4, 1987.
33. Tosta CE, Ruiz G, Wedderburn N. Effects of lethal and non-lethal malaria on the mononuclear phagocyte system. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 16: 58-67, 1983.
34. Zabel P, Wolter DT, Schönharting MM, Schade UF. Oxypentifylline in endotoxaemia. The Lancet 2: 1474-1477, 1989.
35. Ward KN, Warrell MJ, Rhodes, J, Looareesuwan S, White NJ. Altered expression of human monocyte Fc receptors in *Plasmodium falciparum* malaria. Infection and Immunity 44: 623-626, 1984.
36. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. The New England Journal of Medicine 306: 313-319, 1982.

Carlos Eduardo Tosta e Leopoldo L. Santos-Neto
Laboratório de Malária
Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade de Brasília
Brasília DF Brasil