

IMUNOSSUPRESSÃO MEDIADA POR SORO NA LEISHMANIOSE VISCERAL

A leishmaniose visceral se caracteriza imunologicamente por hiperprodução de imunoglobulinas e depressão acentuada da imunidade celular. A imunossupressão celular está representada em dois níveis: 1) os linfócitos de pacientes são incapazes de responder ao estímulo conferido pelo antígeno parasitário específico, não exibindo proliferação celular nem a produção de interleucina 2 ou de interferon gama; 2) o soro de pacientes exerce um efeito supressivo inespecífico sobre linfócitos, mesmo de voluntários normais, impedindo a sua proliferação frente ao estímulo dado por lectinas mitogênicas.

No presente estudo foram investigados os mecanismos pelos quais o soro de pacientes com leishmaniose visceral exerce o efeito supressor, e averiguada a participação da IgG como agente da supressão.

Soros de 19 pacientes com diagnóstico clínico e parasitológico de leishmaniose visceral foram comparados com soros obtidos de voluntários normais, sem história de leishmaniose e com testes sorológicos para *Leishmania donovani* negativos. O soro de pacientes reduziu acentuadamente a resposta proliferativa de indivíduos normais estimulados pela Concanavalina A, ou pelo PPD. A supressão da resposta antigênica e mitogênica caracteriza a inespecificidade do efeito supressivo do soro. Foi também demonstrado que o efeito supressor ocorre mesmo quando a concentração do soro de pacientes é de apenas 1% em relação ao meio de cultivo; porém o soro deve ser adicionado nas primeiras 24 horas após a estimulação mitogênica para exercer o seu efeito máximo. Isto indica que o efeito supressivo do soro se dá antes da produção dos RNA mensageiros dos produtos envolvidos na multiplicação celular, e que é ineficaz quando se inicia o período S do ciclo de divisão da célula.

O soro de pacientes com leishmaniose visceral não parece atuar através da produção de prostaglandinas, já que a adição de indometacina não reverte o efeito supressivo. O soro de pacientes não aumenta a geração de células supressoras, isoladamente ou em combinação com a Concanavalina A, acima do efeito observado com o soro humano normal.

O soro de pacientes com leishmaniose visceral inibe a produção de interleucina 2 e de interferon gama, por linfócitos estimulados. A adição de l-2 exógena restaura, parcialmente, a capacidade proliferativa das células e a produção de interferon. A adição de l-1 não é capaz de restabelecer a proliferação linfocitária. No soro destes pacientes há concentrações elevadas da forma solúvel do receptor de l-2.

Visceral leishmaniasis is immunologically characterized by elevation of immunoglobulin levels and by depression of cell-mediated immunity. There are two areas of cellular immunosuppression in this disease: 1) lymphocytes are not activated by leishmanial antigen stimulation, neither proliferating nor producing interleukin-2 and gamma-interferon; 2) sera exhibit a potent, non-specific suppressive effect. That will inhibit mitogen-driven lymphocyte proliferation.

In this study, the operative mechanisms which mediate the suppressive activity of sera in visceral leishmaniasis were evaluated. The role of IgG as a suppressive element was also investigated.

Sera was obtained from 19 clinically and parasitologically confirmed visceral leishmaniasis patients and from normal volunteers with no history or laboratory findings of visceral leishmaniasis.

Patients' sera markedly reduced Concanavalin A-, or PPD-induced lymphocyte proliferative responses in lymphocytes from normal volunteers; thus confirming the non-specificity of serum suppressive capacity. This suppressive effect was achieved with serum concentrations as low as 1% in culture. In order to achieve maximal suppression, serum must be added within 24 hours following mitogenic stimulation. This timing suggests an effect involving the production, or transcription of mRNA for the products of cell multiplication, a process completed during the first 24 hours, before the initiation of the S phase of cell division.

Prostaglandins are not likely to be involved in the serum suppressive effect as the effect was not altered by the addition of indomethacin to the cultures. Furthermore, there is no indication that the patients' sera induce or enhance the Con A induced suppressor cells.

Interleukin-2 and gamma-interferon production, however, are inhibited by patient's sera. Addition of exogenous recombinant human L-2, but not L-1 or GM-CSF, partially reverses the lymphocyte proliferative capacity, and restores interferon production. This L-2 effect is consistent with the finding that sera from visceral leishmaniasis patients have greatly elevated soluble interleukin-2 receptor levels (about 18 times over normal control values).

The role of IgG in the serum suppressive effect was also investigated. IgG adsorption (by Protein A-Sepharose column) reduced serum suppressive capacity. Eluted IgG (from both normal or patients' sera) restored the suppressive ability only when added at high concentrations.

A remoção da IgG do soro de pacientes diminui o seu potencial supressor. A adição de IgG (obtida do soro de pacientes ou de voluntários normais) em concentrações elevadas restabelece o efeito supressivo.

Em conjunto, estes dados indicam que o efeito supressor do soro de pacientes com leishmaniose visceral é um processo complexo. O seu efeito se dá, pelo menos parcialmente, inibindo a produção de L-2 e aumentando o seu consumo através da presença em grande quantidade da forma solúvel do receptor de L-2. A IgG é um dos elementos responsáveis pela supressão, como indicado pela redução do potencial supressor após a sua remoção. A avaliação dos mecanismos, e o reconhecimento dos elementos supressores presentes no soro de pacientes com leishmaniose visceral é importante para a compreensão da imunossupressão nesta enfermidade. A imunossupressão, por sua vez, pode estar implicada nas infecções que freqüentemente acometem estes pacientes e são responsáveis, muitas vezes, pelo êxito letal.

Taken together, these data point to a complex process involved in carrying out serum mediated suppression. The mechanism involves decreased L-2 production, and higher consumption by soluble L-2 receptor. IgG also appears to be a suppressive agent, as indicated by the decrease of suppressor effect upon its removal. Suppression of cell-mediated immunity may be implicated in the development of bacterial infections frequently seen in patients with visceral leishmaniasis. The knowledge of mechanisms and agents involved in suppressing cellular immunity may be important in the management of visceral leishmaniasis.

Manoel Barral Netto

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade Federal da Bahia para
obtenção do Título de Doutor em Medicina
Salvador, Bahia, Brasil, 1988