Rev Bras Hipertens vol. 22(4):126-8, 2015

Sistema imune, gênero e hipertensão

Immune system, gender and hypertension

Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca[1]

RESUMO

A hipertensão arterial é um fator de risco cardiovascular comum entre homens e mulheres, com grande prevalência na população adulta. Estudos têm revelado diferenças entre os gêneros no risco cardiovascular e na pressão arterial até o início da menopausa. No entanto, há pouca compreensão dos mecanismos relacionados aos hormônios sexuais na resistência à hipertensão. Estudos experimentais apontam para uma regulação central da pressão arterial entre as células imunes, os hormônios femininos e os neurônios, podendo haver uma resistência à hipertensão relacionada a um *feedback* neuro-imune-endócrino. O recrutamento de células do sistema imune adaptativo ao centro de controle da pressão arterial apresenta-se com um fator preponderante para a hipertensão; no entanto, a sinalização inflamatória pode estar regulada por um mecanismo relacionado aos receptores de estrógeno tanto em células imunes quanto em células neuronais. Esses mecanismos podem explicar, em parte, as diferenças observadas entre os gêneros na hipertensão arterial. Contudo, são necessários mais estudos para clarificar os possíveis mecanismos celulares envolvidos.

PALAVRAS-CHAVE

Sistema imune; gênero; hipertensão.

ABSTRACT

Hypertension is a common cardiovascular risk factor among men and women with high prevalence in the adult population. Studies have shown gender differences in cardiovascular risk and blood pressure until the onset of menopause. However there is little understanding of the mechanisms associated to sex hormones in the resistance to hypertension. Experimental studies suggest a central regulation of blood pressure between immune cells, neurons and female hormones, may be a resistance to hypertension by a neuro-immune-endocrine feedback. Recruitment of the adaptive immune cells to blood pressure control center showed with an important factor for hypertension genesis, however inflammatory signaling may be regulated by a mechanism related to estrogen receptors in immune and neuronal cells. These mechanisms may explain in part the differences observed between the genders in hypertension. However further studies are needed to understand the possible cellular mechanisms involved at gender, immune systems and hypertension.

KEYWORDS

Immune system; gender; hypertension.

INTRODUÇÃO

A hipertensão é o fator de risco cardiovascular modificável mais comum na população mundial. Nesse tocante, a compreensão sobre mecanismos envolvidos na gênese da doença e possíveis fatores agravantes pode contribuir para novas ferramentas terapêuticas e entendimento das alterações em diferentes órgãos por essa entidade, que até há alguns anos se acreditava ser apenas uma alteração das forças hidrostáticas no interior do vaso sanguíneo. Porém as constantes modificações nas forças físicas que regem o fluxo sanguíneo na hipertensão proporcionam danos celulares que requerem reparos e remoção de material celular derivado da apoptose de células que não resistiram a tais modificações biofísicas; para tal, o sistema imune contribui de forma substancial para o restabelecimento da homeostase, auxiliando no reparando de células e realizando o *clearance* de conteúdo apoptótico.[1,2]

Contudo, a ativação do sistema imune pode se tornar um *feedback* negativo para o estabelecimento do processo hipertensivo, pois a sua atividade proteolítica, fagocítica e de sinalização inflamatória contribui para a instalação regional de um processo inflamatório crônico em determinados órgãos-chave no controle pressórico, como nos rins, no sistema nervoso central (SNC), entre outros.[3]

Recebido em 10/12/2015. Aprovado em 20/02/2016.

[1]Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Laboratório de Imunofisiopatologia, Instituto de Ciências Biomédicas IV, Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.
Correspondência para: Henrique Andrade Rodrigues da Fonseca – Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular – Universidade Federal de São Paulo – Rua Loefgren, 1.350 – Vila Clementino – CEP: 04030-030 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: har.fonseca@yahoo.com.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

O processo crônico inflamatório de reparo pode, de certa forma, alterar outros conteúdos celulares que não estavam envolvidos na atividade inflamatória inicial, como é o case de células endoteliais sadias que estavam próximas ao sítio de inflamação, deflagrando ou estendendo o sítio inflamatório.

Contudo, nesse cenário de inflamação crônica e hipertensão alguns estudos sugerem que o gênero pode ter influência no estabelecimento de valores aumentados de pressão arterial e, de alguma forma, contribuir para a manutenção do estado hipertensivo.

HIPERTENSÃO E GÊNERO

Alguns estudos sugerem que a hipertensão apresenta-se de forma mais tardia nas mulheres, quando comparadas aos homens,[4] e até as lesões em órgãos-alvo são derivadas e as regiões de controle da pressão arterial são, de certa maneira, gênero-dependentes.[5-7] O surgimento da hipertensão na mulher tende a ser frequentemente observado quando da deficiência de hormônios ovarianos ou no início da menopausa, em que há grande queda dos hormônios femininos.[8,9] Essas observações são rechaçadas em modelos experimentais em que a infusão de derivados do hormônio feminino estradiol reduz a pressão arterial em camundongos deficientes desse hormônio;[5] além disso, ratos jovens espontaneamente hipertensos apresentam reduzida pressão arterial, quando comparados aos machos de mesma idade.[10] No entanto, os estudos em modelos experimentais para avaliação do efeito do gênero no controle da pressão arterial são poucos, pois grande parte dos estudos no contexto da hipertensão arterial utiliza animais machos, ou até mesmo não se refere ao gênero.

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL, GÊNERO E SISTEMA IMUNE

Estudos iniciais da década de 1960 já revelavam a contribuição do sistema imune na gênese da hipertensão arterial. Um estudo conduzido por Okuda e Grollman, em 1967, demonstrou que transplantes de células derivadas do baço de ratos com alterações renais a ratos normotensos aumentavam a pressão arterial;[11] no entanto, esse trabalho foi todo realizado com ratos machos. Já em meados dos anos 2000 um importante estudo conduzido por Guzik e colaboradores revelou, de forma muito importante, que camundongos deficientes de células B e T maduras por uma deficiência no *recombinant activating gene-1* (Rag-1$^{-/-}$) apresentavam reduzida pressão arterial, quando comparados aos camundongos sem a depleção desse gene. Esse gene atua na maturação dos linfócitos e na apresentação de antígeno para produção de anticorpos, sendo muito importante no sistema imune adaptativo.[12] Esse estudo ainda revelou que a transferência de células T de animais não deficientes da Rag-1 aos animais Rag-1$^{-/-}$ associada à infusão de Angiotensina II (Ang II) elevou a pressão arterial, demonstrando a relação existente entre a ativação de linfócitos por Ang II e a gênese da hipertensão. Contudo, esse estudo não especifica o gênero dos animais utilizados.

Contudo, em 2014, o grupo da pesquisadora Sandberg publica um estudo[13] muito semelhante ao estudo de Guzik, de 2007, porém avaliando o papel do gênero na susceptibilidade à hipertensão em animais Rag-1$^{-/-}$, e de forma muito interessante observa que, mesmo após a transfusão de células e infusão de ANG-II derivados de animais selvagens, camundongos fêmeas Rag-1$^{-/-}$ apresentaram resistência a induzir hipertensão; além disso, o gênero demonstrou-se importante na ativação dos linfócitos T CD4.[13] Esse estudo abre um importante questionamento, pois em 2014 é publicado na revista *Nature* um editorial como um posicionamento do *National Institutes for Health* (NIH) sobre o constante erro de extrapolar achados pré-clínicos de estudos com drogas, cabendo aqui drogas anti-hipertensivas, realizados basicamente em modelos experimentais machos, faltando compreensões sobre os possíveis efeitos e alterações de tratamentos no gênero feminino.[14] Algumas condições podem ser observadas em alguns *trials* clínicos quando são avaliados os possíveis efeitos gênero-dependentes.

Diversos estudos têm revelado que as infiltrações de células imunes em órgãos-alvo do controle pressórico contribuem para o estado hipertensivo em animais machos. A infiltração de células dos tipos CD8 e CD4 nos tecidos renal, adiposo perivascular e endotelial e nas áreas atrioventriculares cerebrais condiciona para o aumento da pressão arterial.[15,16] Em 2012, um estudo conduzido pelo grupo da pesquisadora Jeniffer Sullivan demonstra pela primeira vez que ratas espontaneamente hipertensas apresentam maiores níveis de circulação de células imunes CD3 e CD4, células pró-inflamatórias $CD3^{+}CD4^{+}ROR\gamma^{+}$ e células Th17, quando comparadas aos animais machos, que apresentam maiores níveis circulantes de células $CD3^{+}CD4^{+}Foxp3^{+}$ e células T regulatórias. Além disso, as ratas apresentavam maiores níveis de células T CD8 nos infiltrados renais; contudo, quando os animais foram submetidos ao tratamento com o imunossupressor micofenolato de mofetil, foi possível observar queda das células T circulantes nos infiltrados renais e alterações nos fenótipos de células imunes residentes de forma gênero-dependente.[17] Esses achados revelam que os mecanismos envolvidos no recrutamento e na diferenciação celular na gênese da hipertensão dependem da presença de hormônios sexuais.

Estudos têm demonstrado que o 17-β estradiol e o receptor de estrógeno protegem o cérebro de alterações inflamatórias que podem contribuir para a elevação da pressão arterial por estimular a sobrevida celular por ativação de vias antiapoptóticas e por reduzir o estresse oxidativo.[18,19] Astrócitos e macrófagos expressam dois subtipos de receptores de estrógeno (ERα e ERβ) que, ativados por 17-β estradiol, regulam as vias inibitórias da resposta

inflamatória, de forma a reduzir a infiltração de células T no SNC.[20] Esse mecanismo pode estar relacionado à gênese da hipertensão gênero-dependente em relação ao controle central da pressão arterial. Para tal, uma ação da Ang II aumenta a atividade simpática, que também exerce ação no recrutamento de células T; além disso, o recrutamento e a ativação dessas células se dão também pela liberação por macrófagos, residentes no sistema nervoso, de proteínas pró-inflamatórias por meio da ação da Ang II.[21,22] Nesse sentido, é possível que a proteção gênero-dependente do aumento da pressão artéria possa advir da ação dos receptores de ERβ nos macrófagos que podem inibir o recrutamento celular. Em animais ovariectomizados a infusão de 17-β estradiol na região intracerebroventricular atenuou a resposta hipertensora da Ang II.[23] Em diferentes modelos experimentais de hipertensão foi verificado que o bloqueio dos ERs no cérebro implica na perda da função hipotensora do estradiol,[10,23] revelando, dessa forma, um dos mecanismos associados à gênese da hipertensão gênero-dependente ao nível de controle central da pressão arterial.

O ciclo responsável pela hipertensão por infiltração de células T também tem contribuição da ação da Ang II no órgão subfornical, que tem se mostrado, em estudos em modelo experimental, um importante centro modulador da pressão arterial e de recrutamento de células inflamatórias. Essa região no cérebro também expressa ERs, podendo ser uma das vias de inibição da resposta hipotensora observada no gênero feminino.[24-26] Os receptores AT1-R nas células endoteliais também contribuem para o recrutamento de células T, pois também liberam citocinas inflamatórias, como a CCL2, que contribuem para a liberação de epinefrina pelos neurônios, produzindo um ciclo de ativação neuro-imune-endócrina de controle de pressão arterial.

A ativação dos receptores de estrógeno pode reduzir a cascata de sinalização intracelular em diferentes regiões do cérebro, importantes para aumento do tônus simpático, e também para a inibição da resposta inflamatória das células imunes residentes no SNC. Dessa forma, observa-se que o estrógeno pode proporcionar ação hipotensora por duas vias distintas.[13]

Outros mecanismos associados ao sistema imune na hipertensão podem estar relacionados de alguma forma ao estrógeno, visto que outras células do sistema imune expressam esse receptor e possivelmente estão envolvidas com a gênese da hipertensão, como é o caso dos neutrófilos, células do sistema imune inato que podem ser reguladas por hormônios sexuais e estão intimamente associados à disfunção endotelial.[27,28] Cabe ressaltar que estudos recentes têm demonstrado que a resposta imune humoral natural possui relação com níveis de pressão arterial[29] e, possivelmente, está relacionada ao gênero; contudo, esse é um novo caminho a ser explorado no contexto da resposta imune à hipertensão arterial e de novas terapias anti-hipertensivas baseadas na imunomodulação.

REFERÊNCIAS

1. Harrisson DG. The immune system in hypertension. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2014;125:130-8.
2. Fonseca HA, Gidlund M. Autoimmunity and hypertension. Int Trend Immun. 2015;3:89-95.
3. Trott DW, Harrisson DG. The immune system in hypertension. Adv Physiol Educ. 2014;38:20-4.
4. Zimmerman MA, Sullivan JC. Hypertension: what's sex got to do with it? Physiology. 2013;2823444.
5. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. Biol Sex Differ. 2012;3:7.
6. Wenner MM, Stachenfeld NS. Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women, J Physiol. 2012;590(23):5949-61.
7. Reckelhoff JF, Maric C. Sex and gender differences in cardiovascular-renal physiology and pathophysiology. Steroids. 2010;75:745-6.
8. Pal L, Santoro N. Premature ovarian failure (POF): discordance between somatic and reproductive aging. Ageing Res Rev. 2002;1(3):413-23.
9. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens. 1997;11:507-14.
10. Xue B, Badaue-Passos Junior D, Guo F, Gomez-Sanchez CE, Hay M, Johnson AK. Sex differences and central protective effect of 17beta-estradiol in the development of aldosterone/NaCl-induced hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;296:H1577-85.
11. Okuda T, Grollman T. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. Tex Rep Biol Med. 1967;25:257-64.
12. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med. 2007;204:2449-60.
13. Ji H, Zheng W, Li X, Liu J, Wu X, Zhang MA. Sex-specific T-cell regulation of angiotensin II dependent hypertension. Hypertension. 2014;64(3):573-82.
14. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. Nature. 2014;509:282-3.
15. Pollow DP, Uhrlaub J, Romero-Aleshire MJ, et al. Sex differences in T-lymphocyte tissue infiltration and development of angiotensin II hypertension. Hypertension. 2014;64:384-90.
16. Tipton AJ, Sullivan JC. Sex differences in blood pressure control: are T lymphocytes the missing link? Hypertension. 2014;64:237-9.
17. Tipton AJ, Baban B, Sullivan JC. Female spontaneously hypertensive rats have greater renal anti-inflammatory T lymphocyte infiltration than males Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;303(4):R359-67.
18. Johann S, Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia, J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;137:71-81.
19. DonCarlos LL, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of selective estrogen receptor modulators. Psychoneuroendocrinology. 2009;34 Suppl 1:S113-22.
20. Spence RD, Hamby ME, Umeda E, et al. Neuroprotection mediated through estrogen receptor-alpha in astrocytes Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(21):8867-72.
21. Marvar PJ, Lob H, Vinh A, Zarreen F, Harrison DG. The central nervous system and inflammation in hypertension. Curr Opin Pharmacol. 2011;11(2):156-61.
22. Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. Circ Res. 2010;107(2):263-70.
23. Xue B, Zhao Y, Johnson AK, Hay M. Central estrogen inhibition of angiotensin II-induced hypertension in male mice and the role of reactive oxygen species. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295(3):H1025-32.
24. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, Davisson RL, Harrison DG. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. Hypertension. 2013;61(2):382-7.
25. Ciriello J. Afferent renal inputs onto subfornical organ neurons responsive to angiotensin II. Am J Physiol. 1997;272:R1684-9.
26. Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP, Ciriello J. Co-localization of estrogen and angiotensin receptors within subfornical organ neurons. Brain Res. 1999;837:254-62.
27. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol. 2015;294:63-9.
28. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. J Autoimmun. 2012;38:J282-91.
29. Fonseca HA, Fonseca FA, Lins LC, et al. Antihypertensive therapy increases natural immunity response in hypertensive patients. Life Sci. 2015;143:124-3.