

*Citokines: a review*Pedro P. V. Varella<sup>1</sup>, Wilma C. Neves Forte<sup>2</sup>

1 - Graduado da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (F.C.M.S.C.S.P.); 2 - Responsável pela Disciplina de Imunologia da F.C.M.S.C.S.P.

**Resumo****Objetivo:** Revisão das atividades biológicas das citocinas.**Métodos:** Estudo das citocinas em 171 artigos da literatura médica dos últimos anos.**Resultados:** INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  têm potente ação antiviral. INF- $\gamma$  é um imunomodulador, estimulando o perfil de resposta Th1. IL-1 atua como potente agente inflamatório, ativando ainda osteoclastos, adipócitos, com ação em hipotálamo e adrenal. TNF tem ações semelhantes à IL-1, sendo mediador na defesa anti-humoral e anti-viral. IL-2 é o principal agente proliferativo para células T. IL-3, IL-7, IL-9 e IL-11 estimulam células progenitoras. A IL-4, IL-5 e IL-6 atuam nas parasitoses e nas reações alérgicas. A IL-8 agrupa os fatores quimiotáticos. IL-12, IL-16 e IL-20 são também agentes inflamatórios, enquanto que IL-10, IL-13 e IL-19 deprimem a resposta imunológica.**Conclusões:** Citocinas têm ações bem equilibradas, auxiliando na defesa contra agentes infecciosos; distúrbios no equilíbrio destas moléculas podem contribuir para diferentes doenças, sendo o seu conhecimento de fundamental importância para o médico.*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(4):146-154*  
citocinas, interleucinas, interferons, resposta imunológica.**Abstract****Objective:** To review cytokine biological activities.**Methods:** Study of cytokines in 171 articles from the medical literature of recent years.**Results:**  $\alpha$ -INF,  $\beta$ -INF shows potent antiviral action.  $\gamma$ -INF is an immunomodulator, activating osteoclasts, adipocytes cells, hypothalamus, and adrenals. TNF has similar effects of IL-1, being a mediator in antitumoral and antiviral defense. IL-2 is the main T cell proliferative agent. IL-3, IL-7, IL-9 and IL-11 stimulate stem cells. IL-4, IL-5 and IL-6 are important in parasitosis and allergic reactions. IL-8 groups chemotactic**Interleucina-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-19**A IL-4 é uma citocina sintetizada por células Th2, entretanto existem dúvidas se esta seria a principal citocina de células Th2, ou se seria IL-5 ou IL-6. As células Th1 também podem produzi-la, mas em quantidades menores quando comparadas à população Th2<sup>34</sup>.A atividade principal da IL-4 é determinar o perfil da resposta imune em Th2. A IL-4 induz a proliferação e diferenciação de células B, aumenta a expressão de MHC-II, possibilitando maior ativação de Th2. Aumenta ainda a expressão de receptores de alta afinidade para IgE (Fc $\epsilon$ RI) em mastócitos e basófilos e de baixa afinidade para IgE (Fc $\epsilon$ RII) em células B não-ativadas<sup>34</sup>. Nas células B ativadas estimula a síntese principalmente de IgE e de IgG1, sendo seu efeito antagonizado por IFN- $\gamma$ <sup>35</sup>.A IL-5 é produzida principalmente por linfócitos T<sup>36</sup>. A IL-5 é um fator específico de crescimento e diferenciação dos eosinófilos. Produz o crescimento das células BFU-E, mas não causa diferenciação de células primordiais em CFU-E. Assim, estimula a proliferação de precursores e ativação de eosinófilos. Em células B atua como importante fator na mudança de classe para produção de IgA<sup>36,37</sup>.A IL-6 pode ser produzida por vários tipos celulares, sendo as células B, T e monócitos as principais fontes. Os estímulos para a sua síntese são IL-1, LPS e TNF. Os antibióticos macrolídeos podem atuar estimulando sua síntese por monócitos. Os glicocorticóides inibem a síntese de IL-6, enquanto TGF- $\beta$  apenas a diminui<sup>13</sup>.A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que influencia respostas imunes antigênicas específicas e reações inflamatórias, sendo um dos maiores mediadores da fase aguda da inflamação. Estimula a produção de proteínas da fase aguda da inflamação nos hepatócitos e aumenta a concentração de zinco intracelular nestas células o que, teoricamente, previne a toxicidade causada pelo tetracloreto de metila. Tem ainda ação importante na atração de eosinófilos para o local de inflamação<sup>38</sup>.

factors. IL-12, IL-16 and IL-20 are also inflammatory agents, while IL-10, IL-13 and IL-19 down regulate the immunological response.

**Conclusions:** Citokines present well established actions helping on the defense against infectious agents; disturbs at the balance of these molecules may contribute to different diseases, so this knowledge is of great importance for physicians.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(4):146-154*  
citokines, interleukines, interferons, immune response.

## Introdução

Citocinas são moléculas protéicas, glicosiladas ou não, que enviam diversos sinais estimulatórios, modulatórios ou mesmo inibitórios para as diferentes células do sistema imunológico. Têm função autócrina agindo na própria célula produtora, parácrina atuando em células próximas e endócrina quando sua ação é à distância. Atuam em concentrações baixíssimas e sua síntese habitualmente ocorre após estimulação antígenica.

O presente artigo tem como objetivo a revisão das diferentes e principais citocinas descritas, com ênfase em suas atividades biológicas.

## Métodos

Foram estudados 171 artigos existentes na literatura médica de 1987 a 2001, após revisão pelo Medline e Index Medicus.

## Resultados

Os resultados foram agrupados considerando-se as atividades biológicas semelhantes das diferentes citocinas.

## Interferons

Os IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  (tipo 1) são produzidos por monócitos, macrófagos, células linfoblásticas, fibroblastos e células infectadas por vírus. Existem 23 membros funcionais identificados como IFN tipo 1, além de análogos sintéticos, principalmente de IFN- $\beta$ , como o consensus interferon<sup>1</sup>. O IFN- $\beta$  apesar de agir nos mesmos receptores que IFN- $\alpha$ , tem atividade biológica mais diferenciada.

As principais atividades biológicas dos interferons tipo 1 são a limitação da propagação de infecções virais e das parasitoses.

Células infectadas por vírus produzem IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . Estes irão atuar em outras células infectadas pelo mesmo vírus, fazendo com que o núcleo desta segunda célula sintetize uma proteína anti-viral. IFN- $\alpha$  e, em menor grau IFN- $\beta$ , atuam assim na resposta anti-viral basicamente de duas formas: degradando o mRNA-viral e inibindo a síntese

Assim como a IL-1, a IL-6 também estimula a produção de ACTH pela hipófise, estabelecendo um "feedback negativo" entre o sistema imune e o eixo neuroendócrino<sup>13</sup>.

A IL-10 é produzida principalmente por células CD8+ ativadas. Células Th0, Th1, Th2 ativadas, linfócitos B, mastócitos e monócitos ativados por LPS também podem produzir IL-10, sendo fontes menos importantes. Pacientes com AIDS e linfoma de Burkitt secretam grandes quantidades de IL-10. A síntese é inibida por IL-4 e pela própria IL-10<sup>39</sup>.

O efeito principal da IL-10 é inibir a síntese de outras citocinas, como o IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, TNF- $\beta$ . Inibe ainda a proliferação de células Th1, mas não de Th2, diminuindo ainda a função citolítica e secretora de citocinas por Th1 e facilitando o desenvolvimento de respostas Th2<sup>40</sup>. IL-10 atua como um co-estimulador para a proliferação de mastócitos e seus progenitores. É ainda co-estimulador no crescimento dos tímócitos imaturos, agindo como fator de diferenciação para as células T citotóxicas, sendo esta ação de menos intensidade<sup>40</sup>.

A IL-13 é produzida por células Th0, Th1, Th2 e CD8+, mas não se expressa no coração, pulmão, cérebro, placenta, fígado ou músculo esquelético<sup>41</sup>. A IL-13 inibe a atividade quimiotática e fagocitária de monócitos/macrófagos<sup>42</sup>; reduz expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) e quimiocinas (MIP-1 e MCP); aumenta a produção de IL-1 $\gamma$ . Desta forma IL-13 atua diminuindo a resposta inflamatória. Por outro lado, a IL-13 induz a diferenciação de monócitos e de células B<sup>42</sup>, aumentando os níveis de IgM, IgG, mas não de IgA e é sinérgica quanto à produção de IFN- $\gamma$  por linfócitos grandes granulares, sendo estas ações inflamatórias bem menos intensas, que muitas vezes é útil para conter infecções virais<sup>43</sup>.

A estrutura química da IL-19 lembra a da IL-10, com 5943 pares bases. Apresenta cerca de 21% de homologia com a estrutura quaternária da IL-10 humana. Apenas um receptor foi descrito. A IL-19 é produzida pelo estímulo de lipopolissacarídeos bacterianos, sendo potencializada por IL-4, IL-13 e GM-CSF. Sua síntese é feita principalmente por monócitos ativados<sup>44</sup>.

Quanto à atividade biológica, a IL-19 faz parte do grupo de citocinas que inibe a resposta imunológica, tanto por ação direta nas células inflamatórias, quanto pela inibição de outras citocinas, tendo como efeito importante a diminuição da síntese de IL-2<sup>44</sup>.

## Interleucina-8

Produzida principalmente por monócitos/macrófagos e em menor quantidade por fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, melanócitos, hepatócitos e condrócitos. Seus

protéica, com conseqüente inibição da replicação viral<sup>2</sup>.

O IFN- $\beta$  é uma molécula extremamente lipofílica, o que possibilita maior utilização clínica, podendo ser utilizado em injeções intralesionais, como no sarcoma de Kaposi<sup>1,3</sup>. Os interferons tipo 1 são usados em doenças, como AIDS, em combinação a outras drogas. Doenças neurológicas como a esclerose múltipla são tratadas com sucesso através de injeções intramusculares de IFN- $\beta$ -1a<sup>4</sup>. Nas hepatites virais B e C também é utilizado IFN-a-2b como adjuvante no tratamento<sup>5</sup>. Alguns carcinomas de células renais apresentam redução da massa neoplásica no tratamento com IFN- $\beta$  e muitas vezes em associação com IL-2 e anticorpos monoclonais<sup>6</sup>.

O IFN-g, anteriormente denominado interferon imune, é produzido principalmente por células T, B e NK. É sinérgico ao IFN-a e IFN- $\beta$  na atividade anti-viral e anti-parasitária, mas sua principal atividade é imunomoduladora<sup>7</sup>. Assim, entre as principais atividades do IFN-g encontram-se a inibição da proliferação de células que sintetizam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e a diminuição da produção de algumas imunoglobulinas em situações especiais, como IgG1, IgG4 e IgE. O IFN-g aumenta a expressão dos genes do MHC classe I e II<sup>7</sup>. Em monócitos e macrófagos estimula a produção de receptores de alta afinidade para IgG (Fc $\gamma$ RI), além de induzir a síntese de TNF-a por estas células. As células T auxiliares em repouso (Th0) podem se diferenciar em Th1 ou Th2 conforme as citocinas produzidas. Th1 são responsáveis pela síntese de IL-2, IFN-g, IL-12, IL-16, IL-18, todas aumentando a resposta inflamatória, enquanto que Th2 tem como característica a produção de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, e IL-13, as quais podem atuar na defesa contra parasitas e fazer parte dos processos alérgicos. IFN-g é indutor da IL-2 agindo no perfil da resposta imunológica Th2 para Th1<sup>2</sup>.

Os análogos sintéticos de IFN-g também têm uso clínico, apesar de acentuados efeitos colaterais. O IFN-g-1b em associação à prednisolona retarda a progressão da fibrose pulmonar idiopática, mas não impede sua evolução<sup>8</sup>. Neoplasias como o melanoma maligno apresentam menor recidiva quando no pré-operatório é utilizado IFN-g, sendo que IFN-a-2b e IL-12 podem reduzir a dose de IFN-g quando administrados em conjunto<sup>9</sup>. Existem ainda evidências que o IFN-g esteja envolvido na patogênese da arteriosclerose.

### Interleucina-1

Monócitos e macrófagos são a principal fonte de IL-1, produzindo principalmente IL-1 $\beta$ , enquanto os queratinócitos produzem IL-1a. Outros tipos celulares podem produzir IL-1, como células endoteliais, fibroblastos, miócitos, células de Langerhans e linfócitos B e T<sup>10</sup>. Macrófagos infectados por vírus produzem grandes quantidades de IL-1g. A síntese de IL-1 pode ser induzida por TNF-a, IFN-a,  $\beta$  e g, LPS, vírus e antígenos<sup>11</sup>.

Estímulos normalmente são a IL-1, TNF-a e IFN-g. Pode ser inibida por corticosteróides e ciclosporina A. É uma quimiocina: aumenta a quimiotaxi e é fator quimiotático<sup>45</sup>. Outras quimiocinas são MIP 1a e B, MCP, eotaxina e RANTES.

A principal ação da IL-8 é o grande estímulo migratório para as células do sistema imune, principalmente neutrófilos, determinando ainda um aumento da expressão de moléculas de adesão por células endoteliais. Também ativa polimorfonucleares neutrofílicos, aumentando o metabolismo oxidativo. Antagoniza a produção de IgE estimulada pela IL-4, mas não afeta a produção das demais imunoglobulinas<sup>46</sup>.

Altas concentrações são observadas em psoríases, o que pode explicar a paraceratose e a hiperkeratose observadas, uma vez que esta citocina estimula a divisão dos queratinócitos. Os micro-abscessos de Munro também podem ser atribuídos a esta citocina, pois são formados por neutrófilos<sup>47</sup>.

### Interleucina-14, IL-15, IL-16 e IL-17

IL-14, também chamada HMW-BCGF (fator de crescimento de células B de alto peso molecular), é isolada de células T e de algumas linhagens de B após estimulação com fitohemaglutinina. É mitógeno para células B<sup>48</sup>. Propriedades antigênicas e atividades funcionais desta citocina mostram pronúncia homologia ao fator Bb do complemento. Anticorpos contra IL-14 afetam também o fator Bb e inibem a atividade mitogênica das células B sensíveis a IL-14<sup>48</sup>.

A IL-15 é produzida principalmente por monócitos, mas astrócitos e micróglia fetal também podem produzi-la, em resposta a IL-1- $\beta$ , IFN-g, TNF-a, sugerindo que esta citocina tenha importância na resposta imune mediada por células T no SNC<sup>49</sup>.

Algumas atividades da IL-15 lembram atividades da IL-2, mas diferem quanto à expressão e secreção. Seus principais alvos são linfócitos T e B ativados, levando ambos à proliferação, em especial células CD8+. Induz a proliferação de mastócitos e parece ativar células NK<sup>49</sup>.

A IL-16 é secretada por células CD8+ e, em menor grau, por eosinófilos, em resposta à histamina liberada. É um potente fator quimiotático para linfócitos, sendo seu principal alvo células CD4+. Em também alguma ação quimiotática para monócitos e eosinófilos. A descoberta de que células CD4+ transfectadas com a proteína IL-16 (130 aminoácidos) mostram-se resistentes à infecção pelo HIV-1, a transformou em alvo de intensas pesquisas. A IL-16 também impede a replicação do SIV e do HIV, por mecanismos ainda obscuros<sup>50</sup>.

A IL-17 é produzida principalmente por células T CD4+, mas células epiteliais, fibroblastos e células endoteliais

As formas  $\alpha$  e  $\beta$  da IL-1 têm atividades seme-lhantes, entretanto, uma terceira forma descrita, a IL-1g, também chamada antagonista de receptor de IL-1, é um inibidor competitivo, bloqueando os efeitos da IL-1<sup>11</sup>. Uso de IL-1g pode prevenir efeitos maléficos da IL-1. As ações da IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) podem ser diretas ou através de mediadores, como PGE<sub>2</sub>, CSF's, IL-6 e IL-8<sup>12</sup>.

As atividades biológicas primordiais da IL-1 incluem a estimulação de células CD4+ a que se-cretem IL-2 e produzam receptores para a IL-2; proliferação e ativação de linfócitos B, neutrófi-los, monócitos/macrófagos, aumentando as ativi-dades quimiotáticas e fagocitárias. Estimula a adesão de leucócitos, aumenta a expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais, inibe a proliferação das células endoteliais, au-menta a atividade de coagulação, tendo participa-ção na gênese da coagulação intravascular disse-minada<sup>10,11</sup>. A IL-1 também estimula hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda de inflama-ção. Ainda estimula a hematopoese, tanto por atuar na própria célula primordial quanto por au-mentar a liberação de CSF's, tendo ação sinérgica a estes. Pode ser utilizada com a finalidade de au-mentar a hematopoese<sup>12</sup>.

A IL-1 $\beta$  atua no hipotálamo, exercendo a fun-ção de pirógeno endógeno; origina ainda uma al-ça de inibição da sua própria produção, pois esti-mula a liberação de CRH pela hipófise posterior. CRH atua na hipófise anterior fazendo com que haja liberação de ACTH, o qual estimula a região fasciculada do córtex da adrenal, aumentando a produção de corticosteróides, os que irão inibir a síntese primária de IL-1 e são responsáveis pela hiperglicemia em pacientes diabéticos com pro-cesso infeccioso. Também atua aumentando a ati-vidade de osteoclastos e adipócitos, sendo grande responsável pelo emagrecimento e tendência a fraturas de pacientes com processos infecciosos crônicos<sup>13</sup>.

A IL-1g pode ser utilizada em doenças inflama-tórias crônicas progressivas, retardando o curso natural da doença<sup>14</sup>.

### Fator de necrose tumoral (TNF)

Sintetizado principalmente por macrófagos, sendo que monócitos, neutrófilos, células T e NK, após estimulação por LPS, também o sintetizam. A produção é estimulada por IFN, IL-1, IL-2, GM-CSF, substância P, bradiginina, imunocom-plexos, inibidores da ciclooxigenase e PAF. A pro-dução é inibida por ciclosporina, dexametasona, PGE<sub>2</sub>, IL-6 e antagonistas do PAF. TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  ligam-se aos mesmos receptores no início, mas intracelularmente, após a endocitose deste complexo, exercem atividades distintas<sup>15</sup>.

A principal atividade biológica do TNF é uma acentuada citólise e citoestase em diferentes li-nhagens neoplásicas, tendo ação antitumoral im-portantíssima. É o principal mediador na caquexia das neoplasias malignas<sup>16,17</sup>.

também a produzem . A IL-17 aumenta a expressão de ICAM-1 em fibroblastos, epitélios, endotélios e estimula a secreção de IL-6, IL-8, GM-CSF, PGE<sub>2</sub> por estas células. Man-tém a proliferação de progenitores hematopoéti-cos e sua maturação preferencial em neutrófilos<sup>52</sup>.

### Conclusões

Citocinas são um grupo heterogêneo de molé-culas, tendo ações antagonicas, porém muito bem balanceadas.

Existem citocinas que podem ser consideradas como "inflamatórias", pois aumentam as diferen-tes etapas da resposta imunológica: IL-1 IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-20 TNF e IFN $\alpha$ . Outras citocinas atuam prefe-rencialmente na maturação de células, sendo e-xemplos principais a IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, e os fatores estimuladores de crescimento de colônias. IL-4, IL-5, IL-6 atuam na defesa contra parasitas tendo também importância nos processos alérgi-cos. A IL-8 agrupa os fatores quimiotáticos. Ou-tras citocinas atuam como imunomoduladoras, como IL-2, TNF-g, IL-10, IL-13, IL-19 sendo as IL-10, IL-13 e IL-19 imunossupressoras.

Distúrbios no equilíbrio da produção e libera-ção das citocinas têm papel significativo no de-sencadeamento e agravamento de diversas pato-logias e a elucidação deste papel será importante para compreender a patogenia e para influir no seu controle.

### Referências bibliográficas

1. Borden EC. Interferons: Pleiotropic cellular mo-dulators. Clin Immunol Immunopathol. 1992;62: s18-s24.
2. Roitt, Brostoff, Male. Imunologia, 5ª edição, São Paulo: Ed. Manole. 1999; p.123-124.
3. Groopman JE, Scadden PT. Interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with AIDS. Ann In-ter Med. 1989;110 (número 5, March 1):335-337.
4. Jacobs CD, Cookfair DC, Rudick RA, and The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Intramuscular interferon-beta-1a for a disease pro-gression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neu-rol. 1996;39:285-294.
5. Molloy PJ, Azzouz M, Venthriel DH. Treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C with interfe-ron alpha-2b. Am Fam Physician. 1996;10:412-420.
6. Krown SE. Interferon treatment of renal cell car-cinoma: current status and future prospects. Can-cer. 1987;59(suppl 3):647-651.
7. De Maeyer E, De Maeyer-Guinard J. Interferon- -gamma. Curr Opin Immunol. 1992;4:321-326.
8. Ziesche R, Hofbauer E, Wittman K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long term treat-ment with interferon-gamma-1b and low dose pre-dinolone in patients with idiopathic pulmonary fi-brosis. N Eng J Med. 1999;341:1264-1269.
9. Carson WE. Pre-treatment of malignant melano-ma tumor with interferon-gamma potetiates IFN-a jak-satat signaling: potential role for IL-12 thera-py. Am Soc Clin Oncol. 1998;20:420-430.
10. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1989;87(6):2095-2147.
11. Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. J Clin Invest. 1991;88:1445-1451.

As demais ações do TNF são semelhantes às da IL-1<sup>16</sup>. As alterações endoteliais, principalmente a perda da função de diminuição de coagulação, a atividade quimiotática e estímulo ao metabolismo oxidativo de fagócitos são ações do TNF compar-tilhadas com a IL-1. Tem também atividade de pi-rógeno endógeno, aumenta a reabsorção óssea, a atividade de adipócitos e a expressão de MHC-I e II. Diferentemente da IL-1, o TNF não tem ação em córtex da adrenal. Estimula a produção de IL-6 fazendo com que os hepatócitos produzam pro-teínas da fase aguda da inflamação<sup>16,17</sup>.

Altas concentrações de TNF no sangue de paci-entes com septicemias correlacionam-se com a piora do prognóstico<sup>18</sup>. Em animais de laborató-rio, injeções de TNF, mesmo na ausência de bac-térias, levam a quadro semelhante ao choque sép-tico, sugerindo uma importante ação deletária quando sintetizado em quantidades excessivas<sup>18</sup>.

O TNF também pode ser útil no tratamento de neoplasias secundárias a AIDS, principalmente no sarcoma de Kaposi. Injeções intralesionais ou sistêmicas são aplicadas, havendo certa regressão da neoplasia. Receptores solúveis de TNF (sTNF-R1) podem ser utilizados como adjuvante na tera-pêutica convencional<sup>19,20</sup>.

## Interleucina-2

É produzida principalmente por células T ativa-das, principalmente CD4+, sendo sintetizada em menor quantidade por células B e monócitos. O principal estímulo para sua produção são as bac-térias e seus produtos; alguns parasitas também podem induzir sua síntese, além de outras citoci-nas como IFN-a e IL-1. São necessários sinais, principalmente presença de IFN-a e IL-1 para que haja máxima produção de IL-2. A síntese desta citocina pode ser inibida por ciclosporina A e dexametasona<sup>21</sup>.

Suas atividades são mediadas por um receptor de membrana, expresso em células T ativadas, em menor número em T não-ativadas e B ativadas; monócitos raramente expressam este receptor. Existem três tipos de receptores de afinidades al-ta, baixa e intermediária<sup>22</sup>. A subunidade g deste receptor (necessária para os de alta afinidade e os de afinidade intermediária) faz parte dos recepto-res de IL-4, IL-7 e provavelmente também dos receptores de IL-13<sup>22</sup>.

A IL-2 é o principal fator estimulador de célu-las T, sendo um fator de crescimento e ativação para todas as subpopulações de linfócitos T, indu-zindo ciclo celular para células T não-ativadas e expansão clonal de células T ativadas<sup>22</sup>. É um agente proliferativo antígeno inespecífico. Ativa ainda células B, necessitando para tal de fatores adicionais, como IL-4. Estimula a proliferação e ativação de células NK, tendo assim atividade anti-humoral. Promove asíntese de IL-1, TNF-a, TNF-β, sendo esta ação mediada

12. Monroy RL, Skelly RR, Davis TA, Mac Vittie TJ. Therapeutic evaluation of interleukin-1 for estimu-lation of hematopoiesis in primates after autologos bone marrow transplantation. *Biotherapy*. 1992;4: 97-108.

13. Rothewell NJ. Functions and mechanisms of interleukin 1 in the brain. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:430-436.

14. Bolon B, Campagnualo G, Hu Y, Durynea D, Fei-gne V (California). Arthritis patterns in rats with adjuvant-induced arthritis define distinat mecha-nisms of joint protection for IL-1 ra, PEG, sF-R1 and OPG. 2000 Eur Cong Rheumatol Annual Meeting, day 1.

15. Tracey KJ, Cerami F. A tumor necrosis factor: an update review of its biology. *Crit Care Med*. 1993; 21:S415-422.

16. Mackay F, Loester H, Stueber D, Gehr G, Les-slaur W. Tumor necrosis factor alpha (TNF-al-pha)-induced cell adhesion to human endotelial cells is under dominant control of one TNF recep-tor type, TNF-R55. *J Exp Med*. 1993;177:1277-1286.

17. Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GH, Goeddel DV. A novel domain within the 55 kd TNF recep-tor signals cell death. *Cell*. 1993;74:845-853.

18. Kunkel SL, Striter RM, Chensue SW, Campbell DG, Remick DG. The role of TNF in diverse pa-thologic processes. *Biotherapy*. 1991;3:135-141.

19. Aboulapia P, Miles SA, Saks SR, Mitsuyasu RT. Intravenous recombinant tumor necrosis factor in treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J AIDS*. 1989;1 (vol 2):54-58.

20. Kaln JO. Itralesional recombinantTNF-a for AIDS-associated Kaposi's sarcoma: a randomized, double blind trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1997;3 (vol 2):217-223.

21. Waxman J, Balkwill F (eds). *Interleukin 2*. Black-well Sci Publ. Oxford. 1992.

22. Hatakeyama M, Tsudi M, Minamoto S, Kono T, Doi T, Miyata T, *et al*. Interleukin 2 receptor beta chain gene: generation of the three receptor forms by cloned human alpha and beta chain DNAs. *Sci-ence*. 1989;244:551-556.

23. Torigoe K, Ushio S, Okura T, Kobayashi S, Ta-niai M, Kunikata T, *et al*. Purification and charac-terization of the human interleukin-18. *J Biol Chem*. 1997;272(41):25737-25742.

24. Chan SH, Perussia B, Gupta JW, Kobayashi M, Pospjiysil M, Young HA, *et al*. Induction of inter-feron gamma production by natural killer cell sti-mulatory factor: characterization of the responder cells and synergy with other induces. *J Exp Med*. 1991;173:869-879.

25. Chandraseker Y, Blumberg H. Interleukin 20: discovery, receptor, identification and role in epi-dermal function. *Cell (Seattle)*. 2001;74:235-238.

26. Ihle JN. Interleukin-3 and hematopoiesis. *Chem Immunol*. 1992;51:65-106.

27. Difalco MR, Dufresne L, Corgot LF. Efficacy of a insulin-like growth-factor-interleukin-3 fusion protein in reversing the hematopoietic toxicity as-sociated with azidothymidine in mice. *J Pharma-col Exp Ther*. 1998;284(2):449-454.

28. Melchers F, Haasner D, Streb M, Rolink A. B lymphocyte lineage-committed, IL7 and stroma cell-reactive progenitors and precursors, and their differentiation to B cells. *Adv Exp Med Biol*. 1992;323:111-117.

29. Pavletic Z, Benyunes MC, Thompson JA, Lind-gren CG, Massumoto C, Alderson MR, *et al*. In-duction by interleucin 7 of lymphocyte-activated killer activity in lymphocytes from autologous and syngenic marrow transplant recipients before and after systemic interleukin 2 therapy. *Exp Hematol*. 1993;21:1371-1378.

30. Renauld JC, Houssiau F, Louahet J, Vink A, Van Snick J, Uyttenhove C. Interleukin9. *Adv Immu-nol*. 1993;54:79-97.

31. Yang YC. Human interleukin-9: a new cytokine in hematopoiesis. *Leuk Lymphoma*. 1992;8:441-447.

32. Queniaux VF, Mayer P, Liehl E, Turner K, Gold-man SJ, Fagg B. Review of a novel hematopoietic cytokine, interleukin 11. *Int Rev Exp Pathol*. 1993;34:205-214.

pela produção de IFN-g.

Terapia anti-humoral associada à administração de IL-2 tem apresentado remissões em até 30% dos pacientes com carcinoma renal metastático, aumentando também a sobrevida de pacientes com melanoma e leucemia mieloide aguda<sup>21</sup>. Imunodeficiências celulares e humorais têm apresentado bons resultados com a administração de IL-2<sup>21,22</sup>.

### Interleucina-12, IL-18 e IL-20

O mRNA codificante da IL-18 e da IL-12 pode ser encontrado nas células de Kupffer e em macrófagos ativadas, suas principais fontes. Também chamada de IGIF (fator indutor de interferon g), a IL-18 não tem estrutura similar às outras proteínas<sup>23</sup>. Os receptores da IL-18 foram primeiro identificados em células de linhagem 428 da doença de Hodgkin, podendo ser um dos fatores de crescimento e de marcadores prognósticos da doença. Estes receptores após clonados mostraram-se idênticos ao IL-1R $\alpha$  (proteína receptora de IL-1)<sup>23</sup>.

A ação principal da IL-12 é estimular células NK, efeito bloqueado por anticorpos anti-TNF- $\alpha$ . Aumenta a síntese de IFN-g em linfócitos periféricos. Está envolvida na seleção do isotipo de imunoglobulinas, inibindo a síntese de IgE<sup>24</sup>.

A IL-18 ativa células NK, leva a proliferação de linfócitos T, e estimula a produção de GM-CSF, além de inibir a produção de IL-10. Aumenta a produção de IL-12, apresentando sinergismo com esta citocina para a produção de IFN-g<sup>23</sup>.

Há dois receptores descritos para IL-20:  $\alpha$  e  $\beta$ , ambos presentes em quantidades consideravelmente altas nas células da epiderme, sendo que o receptor  $\alpha$  está presente também em outros locais, como sinóvia e fígado<sup>25</sup>.

A IL-20 é uma citocina estimulatória. Sua atividade biológica primordial é promover a proliferação e a ativação de linfócitos nas respostas antígeno-específicas. Não atua na migração de neutrófilos. Ativa ainda a proliferação de queratinócitos, tendo importância na gênese da psoríase<sup>25</sup>.

### Interleucina-3, IL-7, IL-9 e IL-11

A IL-3 é sintetizada principalmente por células T ativadas por antígenos e mitógenos, mas queratinócitos, células NK, células endoteliais também podem sintetizar IL-3. Sua produção pode ser inibida por substâncias inativadoras de linfócitos. A IL-3 habitualmente associa-se à matriz extracelular, formando complexos com heparina/sulfato, mas ainda assim exerce ação parácrina. Os mecanismos pelos quais dissocia-se da matriz extracelular, ainda não foram bem elucidados<sup>26</sup>.

Macrófagos, mastócitos, eosinófilos, megacariócitos, basófilos e células progenitoras da medula óssea<sup>26</sup>

33. Kobayashi S, Teramura M, Sugawara I, Oshimi K, Mizoguchi H. Interleukin-11 acts as an auto-crine growth factor for human megakaryoblastic cell lines. *Blood*. 1993;81:889-893.
34. Le HV, Ramanathan L, Labdon JE, Mays-Ichinco CA, Syto R, Arai N, *et al*. Isolation and characterization of multiple variants of recombinant human interleukin 4 expressed in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1988;263:10817-10823.
35. Sato TA, Winmer MB, Finkelman FD, Madani H, Jacobs CA, Grabstein KH, *et al*. Recombinant soluble murine IL4 receptor can inhibit or enhance IgE responses in vivo. *J Immunol*. 1993;150:2717-2723.
36. Takatsu K, Tominaga A, Harada N, Mita S, Matsumoto M, Takahashi T, *et al*. T cell-replacing factor (TRF)/interleukin 5 (IL5) molecular and functional properties. *Immunol Rev*. 1988;102: 107-135.
37. Clutterbuck E, Shields JG, Gordon J, Smith SH, Boys A, Callard RE, *et al*. Recombinant human interleukin 5 its an eosinophil differentiation factor but has no activity in standard human B cell growth factor assays. *Eur J Immunol*. 1987;17: 1743-1750.
38. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265(3):621-636.
39. Benjamin D, Knoblock TJ, Dayton MA. Human B cell interleukin-10 cell lines derived from patients with acquired immunodeficiency syndrome and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of interleukin-10. *Blood*. 1992;80(5): 1289-1298.
40. Thompson-Snipes L, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM. Interleukin 10: a novel stimulatory factor mast cells and their progenitors. *J Exp Med*. 1991;173:507-510.
41. Zurawki G, Vries JE. Interleukin13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today*. 1994;15:19-26.
42. Aman MJ. CDNA cloning and characterization of the human interleukin 13 receptor alpha chain. *J Biol Chem*. 1996;271:29265-29270.
43. Montaner LJ. Interleukin 13 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in primary blood-derived human macrophages in vitro. *J Exp Med*. 1993;178:743-747.
44. Gallagher G. Interleukin 19, a inhibitory cytokine. *Genes & Immunity*, 2001;1:442-450.
45. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines – CXCL and CC chemokines. *Adv Immunol*. 1994;55:97-179.
46. Zwahlen R, Walz A, Rot A. In vitro and in vivo activity and pathophysiology of human interleukin-8 and related peptides. *Int Rev Exp Pathol*. 1993;34:27-42.
47. Gillitzer R, Berger R, Mielke V, Müller C, Wolff K, Stingl G. Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions express high levels of IL-8 mRNA in situ. *J Invest Dermatol*. 1991;97:73-79.
48. Ambrus JL JR, Chesky L, Chused T, Young KR JR, McFarland P, August A, *et al*. Intracellular signaling events associated with the induction of proliferation of normal human B lymphocytes by two different antigenically related human B cell growth factors (high molecular weight B cell growth factor (HMW-BCGF) and the complement factor Bb). *J Biol Chem*. 1991;266:3702-3708.
49. Lee YB, Satoh J, Walker DG, Kim SU. Interleukin 15 gene expression in human astrocytes and microglia in culture. *Neuroreport*. 1996;7(5):1062-1066.
50. Baier M, Werner A, Mannert N, Metzner K, Kurt R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature*. 1995;378:563.
51. Kennedy J. Mouse IL-17: a cytokine preferentially expressed by alpha beta TCR+CD4+ CD8-T cells. *J Interferon Cytokine Res*. 1996; 16(8):611-617.
52. Fossiez F. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce

produzem e expressam receptores para esta citocina, os quais também podem ser encontrados em leucemia mielóide crônica, participando da patogênese desta. Uma subunidade do receptor conhecida como  $\beta$  (beta) C está envolvida na formação de receptores para IL-3, IL-5 e para GM-CSF<sup>26</sup>.

A IL-3 é uma citocina que liga o sistema imune ao sistema hematopoético, favorecendo a proliferação e o desenvolvimento de várias linhagens celulares como os granulócitos, macrófagos, eritrócitos e megacariócitos. Sua presença não é obrigada para que haja o desenvolvimento da hematopoese normal. Clinicamente pode ser útil no tratamento da aplasia de medula ou na prevenção da mielotoxicidade causada por outras drogas<sup>27</sup>.

A IL-7 é secretada por células estromais da medula óssea e também por células tímicas<sup>28</sup>. Receptores de IL-7 são expressos em células pré-B e em suas progenitoras. Basicamente esta citocina estimula a proliferação das células precursoras de linfócitos B, sem afetar sua diferenciação, sendo também um dos marcadores mais precoces da rejeição de enxertos. Estimula ainda a maturação de megacariócitos<sup>29</sup>.

A IL-9 é produzida por células CD4+ estimula-das por mitógenos ou antígenos<sup>30</sup>. Seu efeito principal sobre as células do sistema imune é a proliferação principalmente de células CD4+, mastócitos/macrófagos, sendo este efeito acentuado na medula óssea em presença de IL-3. Estimula blastos formadores de colônias de eosinófilos a responderem a IL-3<sup>31</sup>.

A IL-11 é produzida por fibroblastos do estroma da medula óssea e um grande número de células mesenquimais<sup>32</sup>. Biologicamente IL-11 promove a resposta imune primária e secundária, modulando reações antígeno específicas. Apresenta ação sinérgica com a IL-6, G-CSF, IL-3 em relação às colônias de megacariócitos, sendo um importante regulador da megacariopoese. Está ainda envolvida na patogênese da leucemia mielóide aguda M7<sup>33</sup>.

### **Fatores estimuladores de crescimento de colônias**

Os fatores estimuladores de colônia podem ser considerados citocinas, uma vez que são produzidos por células do sistema imunológico e atuam em células progenitoras. Os principais representantes são M-CSF e GM-CSF.

O M-CSF é produzido principalmente por monócitos; fibroblastos o produzem em menores quantidades. Atua nas células precursoras dos monócitos, fazendo com que proliferem e assim exista maior produção de monócitos pela medula óssea<sup>2</sup>.

O G-CSF é sintetizado por macrófagos e em pequena escala por monócitos e fibroblastos. Atua principalmente nas células-tronco da medula óssea estimulando sua divisão e

proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6): 2593-2603.

### **Endereço para correspondência**

Wilma C. Neves Forte  
Alam. Barros, 399 / 162 - Higienópolis  
01232-001 - São Paulo - SP  
Tel/Fax: 0XX-11-3666.7150

diferenciação em polimorfonucleares, principalmente neutrofili-cos<sup>2</sup>.

Linfócitos T, macrófagos e, em menores quan-tidades, células endoteliais e fibroblastos produ-zem GM-CSF. Atua em células percussoras de monócitos/macrófagos e de granulócitos, estimu-lando sua proliferação e diferenciação, promo-vendo a produção destas células pela medula óssea<sup>2</sup>.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000