

CITOCINAS E INTERLEUCINAS

Paulo Cesar Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP

www.ciencianews.com.br

Novembro de 2009

Citocinas: são agentes secretados por um tipo de célula imunológica que estimula um outro tipo de célula. As citocinas são proteínas com atividades diversificadas:

- mediação de respostas imunes e inflamatórias;
- atuação sobre vários tipos de células;
- atuação sobre processos de síntese de RNAm.

As citocinas incluem as interleucinas e interferons.

Interleucinas (IL): conhecidas também por linfocinas – são proteínas (polipeptídeos) envolvidas na comunicação entre linfócitos. Algumas IL são produzidas por várias células não leucocitárias. As atividades das interleucinas podem ser resumidas em:

- 1) Reconhecimento de antígenos estranhos por células T;
- 2) Amplificação da proliferação de células T ativadas;
- 3) Atração de macrófagos e identificação de mecanismos efetivos para fagocitose de micorganismos;
- 4) Na promoção da eritropoiese.

As interleucinas constituem, portanto, um grupo de proteínas diferentes, com origens diversas – a maioria em células T – com atuação em células-alvo e efeitos específicos sobre cada alvo. São identificadas por números: IL-1, IL-2, etc. As mais conhecidas interleucinas são as seguintes:

Interleucina-1: A principal atividade da IL-1 é a de ser mediadora da inflamação. Associada ao Fator de Necrose Tumoral (TNF) partilha muitas propriedades biológicas. É produzida por monócitos e macrófagos e sua importância fisiológica pode ser apreciada na **figura 1**, a seguir.

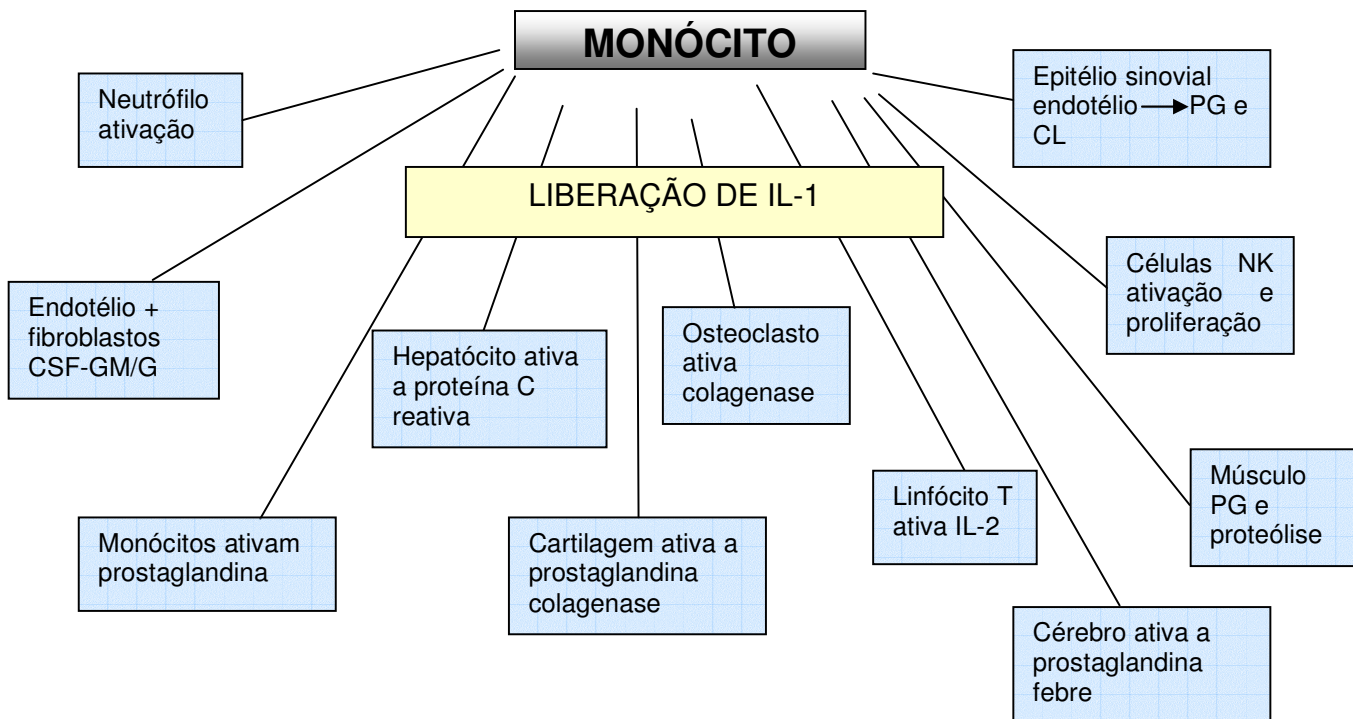


Figura 1: Ações da IL-1 liberada pelos monócitos e macrófagos.

Sua ação mais importante na inflamação se deve aos efeitos no endotélio, leucócitos e fibroblastos, bem como a indução das reações da fase aguda. No endotélio, a IL-1 induz várias mudanças, a maioria relacionada ao nível de transcrição de gene para síntese de:

- moléculas de adesão endotelial;
- mediadores químicos: citocinas, fator de crescimento, óxido nítrico;
- produção de enzimas associadas à remodelação de células matrizes;
- aumento na superfície trombogênica do endotélio;
- associada ao TNF induz a resposta da fase aguda à infecção ou agressão tecidual.

Essa atividade específica da IL-1, também desencadeada pelo monócito, tem muito a ver com a regulação da leucopoiese durante um processo infeccioso. Conforme mostra a **figura 2**, a IL-1 atua junto aos fibroblastos e células endoteliais estimulando a liberação de fatores de crescimento (CSF) para granulócitos (G), granulócitos e macrófagos (GM) e monócitos (M). Além disso libera o fator de necrose tumoral (TNF) que estimulará os linfócitos T a produzirem anticorpos específicos.

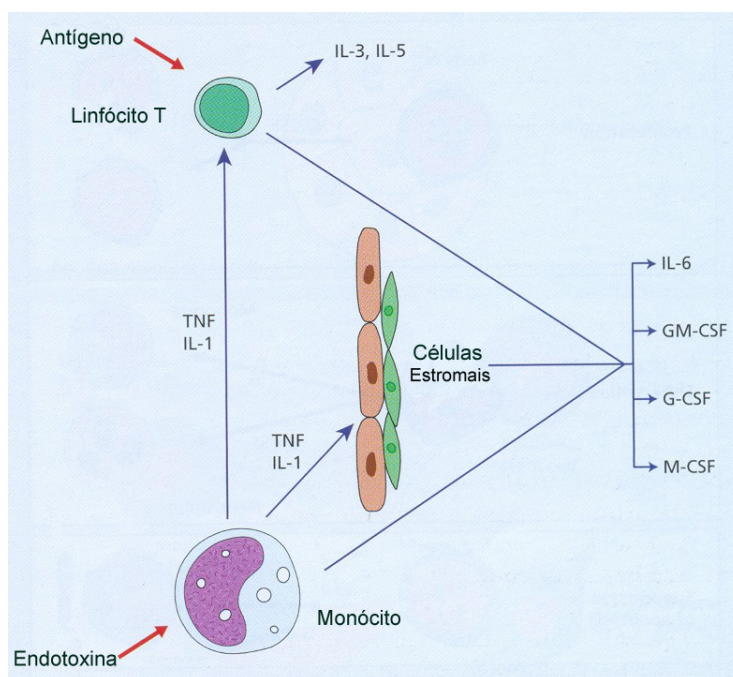


Figura 2: Várias vias de estimulação celular promovidas pela liberação de IL-1.

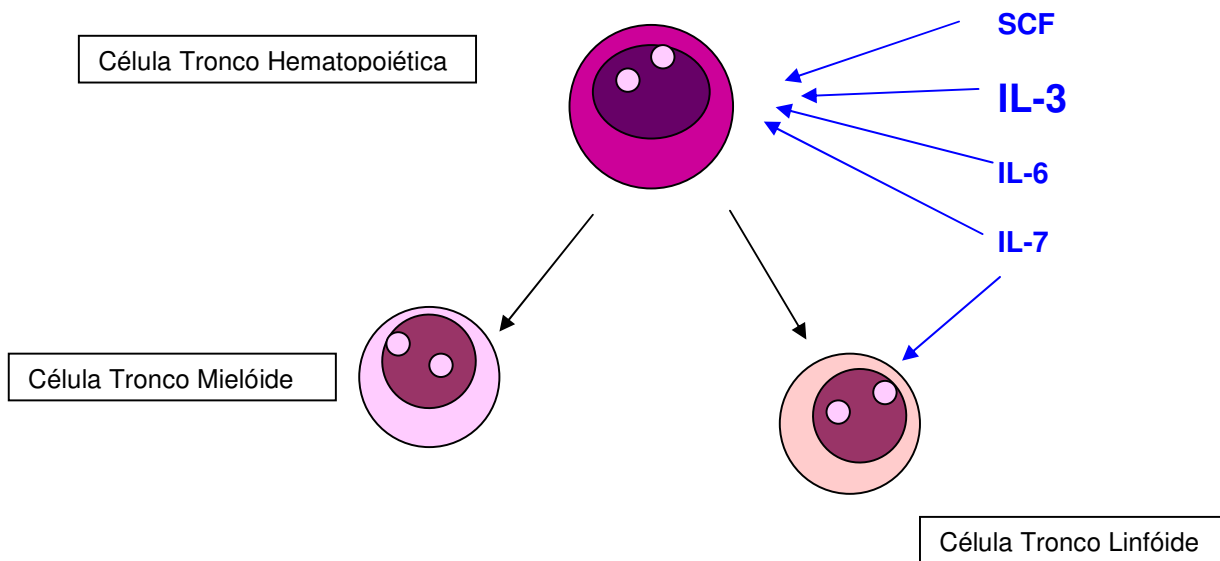
Interleucina-2: A IL-2 originalmente chamada Fator de Crescimento da Célula T (TCGF) é a principal citocina responsável pela progressão dos linfócitos T da fase G1 para a fase S do ciclo celular.

- A IL-2 é produzida pelas células T CD_4^+ , e em menor quantidade, pelas células CD_8^+ .
- A IL-2 atua sobre as mesmas células que a produzem, isto é, funciona como um fator de crescimento autócrino;
- A ação da IL-2, que é uma glicoproteína, sobre as células T, é mediada pela ligação às proteínas que formam o receptor de IL-2.
- A IL-2 estimula o crescimento das células NK e facilita sua ação citolítica, fazendo-a “matadora”. **Infusões de IL-2, com ou sem células NK estimuladas (células LAK), tem sido usadas para tratar tumores humanos.**
- A IL-2 age sobre os linfócitos B como estímulo para formação de anticorpos.

Interleucina-3: A IL-3 é também conhecida como fator estimulador de multilinhagens de colônias (multi CSF) e é um produto de células T CD_4^+ , que atua sobre a célula tronco e nas células imaturas da medula. Essa atuação promove a

expansão de células que se diferenciam em todos os tipos de células maduras conhecidas. Assim, a ação da IL-3 sobre a célula tronco pode ser resumida em:

- controle da sobrevivência celular;
- proliferação celular;
- diferenciação celular.



Interleucina-4: A IL-4 regula as reações imunes mediadas pela Ig E e por mastócitos e eosinófilos. A IL-4 exerce importantes ações sobre diversos tipos celulares, e suas principais características são:

- a IL-4 é necessária para a produção de Ig E;
 - atua como fator de crescimento e diferenciação das células T;
 - estimula a expressão de certas moléculas de adesão.
-

Interleucina-5: É uma proteína produzida pela subpopulação de células T_H2 das células CD_4^+ , bem como por mastócitos ativados. A principal função da IL-5 é estimular o crescimento e a diferenciação dos eosinófilos e ativar eosinófilos maduros que atuam contra os helmintos.

Esta atividade da IL-5 é complementada pelas atividades da IL-4 (como na mudança para a Ig E e recrutamento de eosinófilos), contribuindo para as reações

alérgicas mediadas por T_H2 e nas respostas às infecções por helmintos e artrópodes.

Interleucina-6: é uma citocina com potente atividade antiviral, com grande atuação como reposta imunológica durante a fase aguda de uma infecção. A IL-6 atua no estímulo da unidade formadora de colônias de granulócitos-macrófagos (CSF-GM) e na célula tronco. A produção de mutantes de IL-6 por células neoplásicas é um fator que contribui para o crescimento de linfócitos B leucêmicos, linfomas das células T, e no Sarcoma de Kaposi. A IL-6 anormal é polimórfica, e uma dessas formas variantes ou mutantes de IL-6 está associada com hipertrigliceridemia. Outros tipos de IL-6 mutantes desencadeiam o Sarcoma de Kaposi em indivíduos infectados pelos vírus HIV.

Interleucina-7: Age sobre as células primitivas (tronco) hematopoiéticas, comprometidas com as linhagens dos linfócitos T e B, atuando no crescimento e diferenciação de linfócitos.

Interleucina-8: é uma citocina secretada por vários tipos de células, incluindo linfócitos T e macrófagos, em resposta a estímulos inflamatórios. Quando liberada na circulação, IL-8 atrai neutrófilos, basófilos (que no tecido se tornam mastócitos), linfócitos T, e promovem a angiogênese até o foco infeccioso. Tem sido relacionada com a patogênese desencadeada por vírus sinciciais respiratórios (RSV), cuja elevação indica maior gravidade da doença.

Interleucina-9: é uma citocina que tem atividade estimulatória dos sistemas mielóides e linfóides. Esta interleucina promove a transferência de imunoglobulinas da classe Ig E.

Interleucina-10: é uma citocina anti-inflamatória secretada pelos linfócitos T auxiliares – tipo 2 (T_H2), que regula a resposta imune, inibindo reações alérgicas. A IL-10 limita a replicação do vírus HIV. Por outro lado, variantes de IL-10 originados por mutações em sua estrutura podem estar associados ao maior risco de infecção pelo HIV, com rápida progressão para a AIDS.

Interleucina-11: é uma citocina com amplo espectro de atuação, atuando sinergicamente com várias outras citocinas da linhagem hematopoiética.

Interleucina-12: esta interleucina é secretada por células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Estimula a produção de interferon-gama (IFN- γ) pelos linfócitos T auxiliares – tipo 1 (T_H1) e pelas células NK. Mutações na IL-12 produzem variantes que induzem a infecção por micobactérias (tuberculose) e maior susceptibilidade a infecções por Salmonella enteriditis.

Interleucina-13: é secretada pelos linfócitos T auxiliares – tipo 2 (T_H2) e sua presença estimula a liberação de eotaxina – uma quimiocina que tem função de “recrutar” eosinófilos para ações imunológicas. Sua presença está relacionada com maior susceptibilidade ao desenvolvimento de asma (bronquite).

Interleucina-14: estimula os linfócitos B, porém com ação imunológica desconhecida.

Interleucina-15: a IL-15 ativa os linfócitos T a produzirem interferon-gama (IFN- γ). Parece ter relação com a IL-12.

Interleucina-16: é uma citocina pró-inflamatória, via linfócito T CD₄⁺.

Interleucina-17: é uma citocina pró-inflamatória que se expressa quando se ativam os linfócitos T de memória.

Interleucina-18: é uma citocina secretada por macrófagos e que promove a secreção de interferon-gama (IFN- γ) pelos linfócitos T. Estimula a resposta imunológica de células NK.

Interleucina-19: é uma citocina muito ligada às ações da IL-10 e IL-20. Regula o funcionamento dos linfócitos B.

Interleucina-20: é uma citocina geneticamente ligada à IL-10 e IL-19. Os receptores da IL-20 são encontrados na pele e estão relacionados com psoríases.

BIOCHIP PARA ANÁLISE DE CITOCINAS

Os arranjos de Biochip para análise de citocinas permitem a detecção simultânea de mais de 12 citocinas e fatores de crescimento em uma pequena amostra (100 µL) de plasma ou soro do paciente.

Citocinas são sinalizadores moleculares e intracelulares envolvidos principalmente na regulação do sistema imune. Essas proteínas solúveis são ativadas em casos de inflamação, respostas sistêmicas a lesões e na hematopoiese. As funções incluem ativação da proliferação celular, migração celular e iniciação da apoptose. As citocinas tem sido implicadas em várias condições patológicas que incluem: doença cardio-vascular; câncer e doenças auto-imunes. Dessa forma, suas concentrações podem ser usadas como marcadores de prognósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIN, B. J. & GUPTA, R., **A-Z of Haematology. Blackwell Publishing, Oxford, 2003.**

COTRAN, R. S., KUMAR, V. & COLLINS, T., **Pathologic Basis of Disease, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1999.**