

O reumatologista revisita:

A reação inflamatória autoimune e possibilidades de seu controle (Parte 1)

A inflamação é um processo reacional complexo, no qual participam diversas células, moléculas mediadoras, sistemas enzimáticos e vias de sinalização, entre outras, como tentativa de destruir o agente injurioso e reparar o dano tecidual ao tentar controlar o “inflamossoma”.

Inicialmente, na fase aguda, os leucócitos migram através do sistema vascular para a região lesada, a fim de destruir os agentes potencialmente responsáveis pela injúria em desenvolvimento. Por sua vez, diferentemente da resposta aguda, que transcorre de forma pontual e tem efeito benéfico, a inflamação crônica pode chegar a degenerar completamente um tecido. Este infiltrado leucocitário – constituído principalmente de neutrófilos, transcorridas as primeiras 24-48 horas e, conforme a resposta, vai tornando-se crônica e as células predominantes passam a ser do tipo mononuclear, como macrófagos e linfócitos. Um dos mediadores que intervêm nessa transição no recrutamento de neutrófilos para monócitos é a interleucina-6, uma citocina pleiotrópica tradicionalmente considerada um ativador da inflamação de fase aguda, mas que também intervém na resposta inflamatória crônica como agente pró-inflamatório, sendo o principal indutor da proteína C reativa (PCR), do fibrinogênio e da proteína amiloide A.

É comum o médico não conhecer profundamente todos esses elementos não estando adequadamente atualizado, visto que constituem um aspecto fisiopatológico da medicina um pouco distante da prática diária e, principalmente, por ser um campo em constante evolução em função de novas descobertas de mecanismos relacionados à inflamação aguda e crônica.

Um destes elementos mais estudados neste estado patogênico é o mediador denominado de interleucina-6 (IL-6). Sabe-se que o aumento dos níveis desta citocina em diversas doenças inflamatórias é uma das principais causas da persistência da inflamação. Por outro lado, a inibição de IL-6 pelo bloqueio de seus receptores é uma opção terapêutica real para doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico.

Wiliam Habib Chahade

Editor de Temas de Reumatologia Clínica

(Do trabalho de revisão “A interleucina-6 e a Inflamação” modificado, de J.L. Mateos do Departamento de Informação e Documentação Médica da Thomson Reuters, publicado em Drugs of Today, 44 (suppl. 1): 1-15, 2008)

DADOS BÁSICOS SOBRE A IL-6

Em 1986, o grupo de pesquisadores liderado pelo dr. Kishimoto conseguiu clonar e estudar um dos fatores implicados na interação entre linfócitos T e B – o fator atualmente conhecido como interleucina-6. Vários nomes foram utilizados para se referir à essa substância, dependendo da área de pesquisa. Assim, foi denominado Fator 2 Estimulador de Células B e considerado um novo interferon (IFN- γ 2), embora tenha sido posteriormente demonstrado que não apresentava atividade de IFN. Igualmente, percebeu-se que essa substância tinha um potente efeito estimulante sobre o crescimento do plasmocitoma em ratos, de hepatócitos e do mieloma humano.

Tradicionalmente, as citocinas são classificadas de acordo com estes três critérios: i) propriedades biológicas (pró- ou anti-inflamatórias); ii) das moléculas receptoras que são utilizadas; e iii) estrutura tridimensional. Apesar da carência de homogeneidade na sequência de aminoácidos, em 1990, Bazan fez uma primeira classificação das citocinas e, nessa classificação, ficaram agrupadas como de uma mesma família aquelas que possuíam uma estrutura em cadeia de a-hélice. Mais tarde, esta família foi dividida em citocinas a-hélice de cadeia curta e de cadeia longa. A estas últimas pertence a família atualmente conhecida como *Família Interleucina-6*. De fato, é geralmente aceito que a interleucina-6 (IL-6) participa desta família, que é composta de IL-6, IL-11, IL-12, fator inibidor da leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), eritropoietina (Epo), hormônio do crescimento (GH), pro-

lactina (PRL), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), fator de crescimento neurotrófico (CNTF), cardiotrofina 1 (CT-1), uma citocina tipo cardiotrofina (CLC) e a leptina.

Conforme veremos mais adiante, dentre todas estas citocinas, IL-6, IL-11, LIF, OSM, CNTF e CT-1 utilizam o mesmo tipo de receptor.

Os pesquisadores já conseguiram clonar os genes que expressam IL-6 em ratos e em seres humanos. IL-6 humana tem uma massa molecular de 21 a 28 kDa e é composta de 212 aminoácidos, que incluem dois sítios potenciais de glicosilação (um deles já demonstrado) e quatro resíduos de cisteína. A estrutura tridimensional da interleucina-6 foi determinada por meio de cristalografia com raios X e por espectroscopia com ressonância magnética nuclear. Dados topológicos de CNTF e LIF confirmam a presença nas três estruturas das quatro α -hélices, unidas entre si por duas alças de conexão, características da família interleucina-6.

A comparação da IL-6 de ratos com a dos seres humanos revela uma homologia de sequência de DNA de aproximadamente 65% e de 42% em termo de conteúdo proteico. A região N-terminal entre ambas as citocinas não apresenta homologia, mas há quatro resíduos de Cys que são preservados nas porções centrais de ambas as proteínas. Originariamente, considerou-se que esta zona pudesse ser muito importante para o desenvolvimento da atividade da IL-6, embora esta se mantivesse completamente funcional ao se gerar uma IL-6 recombinante que não apresentava estes resíduos.

O gene da interleucina-6 humana contém quatro éxons e quatro íntrons e está mapeado no braço longo do cromossomo 7 (região 7p21).

Dispõem de três sítios de iniciação da transcrição e três códons de terminação. Além disso, o gene para IL-6 contém um elemento ativador *c-fos* e outras sequências de consenso para a indução de AMPc, um ativador para a ligação à proteína 1 (proteína de adesão endotelial de origem em monócitos) e sítios de ação dos glicocorticoides. Todas elas reafirmam o papel de IL-6 na inflamação.

De fato, um modelo experimental desenvolvido em ratos *knockout* (com deleção) para a síntese de IL-6 demonstrou não somente uma migração de leucócitos para o sítio da inflamação, mas, também, que a transição para um infiltrado de células mononucleares transcorreu de modo defeituoso. IL-6 é uma interleucina, ou seja, uma citocina com efeito anti ou pró-inflamatório, segundo a fase da resposta inflamatória em que esteja implicada.

A interleucina-6 é secretada por uma grande variedade de células, que incluem os linfócitos T e B, macrófagos e outras células que participam da estimulação do sistema imune em resposta a um traumatismo que determine a inflamação.

IL-6 também é sintetizada no músculo, em resposta à contração muscular, e seus níveis são especialmente elevados com a prática de atividades físicas. Além disso, foi demonstrado *in vitro* que a IL-6 é capaz de estimular a formação dos osteoclastos a partir de osteoblastos. Na túnica média de numerosos vasos sanguíneos, a IL-6 é sintetizada como uma citocina pró-inflamatória. No que se refere à expressão, sabe-se que a interleucina-6 não é expressa constitutivamente; na realidade, é induzida a partir de diversos estímulos, incluindo a infecção bacteriana, como é o caso do *Streptococcus pneumoniae*, e a infecção viral, como pelo HIV e pelos lipopolissacarídeos.

Muitas citocinas, como é o caso da IL-1 β , do fator de necrose tumoral TNF α , do fator de crescimento derivado de plaquetas e do interferon-gama, também são capazes de induzir a expressão de IL-6 em vários tipos de células. A ativação da via de sinalização celular dependente da proteína quinase C pode favorecer a expressão de IL-6 nos linfócitos das tonsilas palatinas e nos fibroblastos. No caso da artrite reumatoide, parece que a principal fonte produtora de IL-6 são as células sinoviais tipo fibroblastos, que se encontram nas articulações comprometidas, chegando, inclusive, a estabelecer uma relação entre os níveis desta citocina e a gravidade da lesão observada radiograficamente.

As referências bibliográficas serão publicadas no final da última parte.