

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

ENDILY CRISTINE DA SILVA CÂNDIDO

O PAPEL DA IL-22 NA PATOGÊNESE DE DOENÇAS

BAURU  
2019

ENDILY CRISTINE DA SILVA CÂNDIDO

O PAPEL DA IL-22 NA PATOGÊNESE DE DOENÇAS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Fávaro  
Trombone Garlet.

BAURU  
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

C651p	<p>Cândido, Endily Cristine da Silva</p> <p>O papel da IL-22 na patogênese de doenças / Endily Cristine da Silva Cândido. -- 2019. 32f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Fávaro Trombone Garlet</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP</p> <p>1. IL-22. 2. Imunorregulação. 3. Patologias. I. Garlet, Ana Paula Fávaro Trombone. II. Título.</p>
-------	---

ENDILY CRISTINE DA SILVA CÂNDIDO

O PAPEL DA IL-22 NA PATOGÊNESE DE DOENÇAS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Fávaro  
Trombone Garlet.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone Garlet (Orientadora)  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Dra. Camila Peres Buzalaf  
Faculdades Integradas de Bauru

Dedico este trabalho a Deus que me sustentou  
em todos os momentos, sendo a minha força e o meu amparo.  
E aos meus pais Ana Lúcia da Silva Cândido  
e Djalma Francisco Cândido pelo apoio, dedicação e compreensão.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me fortalecido nos momentos de dificuldades e por todo o ânimo que me ofereceu sendo possível cumprir esta meta.

À Universidade ofereço minha gratidão por ter me acolhido da melhor forma e agradeço pelo ambiente propício à evolução e crescimento tanto pessoal quanto profissional.

À todos os meus professores, em especial os do primeiro ano de graduação que contribuíram diretamente na minha determinação e responsabilidade. E os outros todo o meu respeito e admiração pelo esforço incansável, pela inefável disposição em ajudar. Foram mais que professores, se tornaram grandes amigos.

À minha orientadora Profa. Dra. Ana Paula Fávaro Trombone Garlet pela paciência, amizade e apoio.

À minha família por serem a base de todas as decisões tomadas, por sempre me lembrarem que todo o esforço vale a pena e nunca me deixarem desistir dos desafios por maiores que eles pareçam.

Aos amigos que fiz na Universidade que estiveram ao meu lado desde os momentos mais felizes quanto os mais infelizes, me apoiando e me incentivando a melhorar. A eles, minha eterna gratidão.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram de forma indireta e/ou direta no meu percurso.

Sem vocês, este sonho não seria possível.

”Que os vossos esforços desafiem as  
impossibilidades, lembrai-vos de que as  
grandes coisas do homem foram conquistadas  
do que parecia impossível.“

(Charles Chaplin)

## RESUMO

O sistema imunológico é um conjunto de células, tecidos e moléculas responsáveis pela eliminação de agentes estranhos, com a finalidade de manter a homeostasia do organismo. A resposta imune é composta pela resposta inata (primeira linha de defesa) e pela resposta adaptativa, sendo que a última é dividida em dois tipos: a resposta humoral e a resposta celular. Considerando a resposta imune celular, diversas subpopulações estão envolvidas na eliminação de micro-organismos, entre elas, Th1, Th2, Th17 e Th22. Estes perfis diferenciam-se pelo tipo de citocinas produzidas e as ações das mesmas. Nesta revisão, o foco foi a citocina IL-22, produzida pelas células Th17 e Th22. Esta citocina atua principalmente em células epiteliais e células estromais e sua ação ainda não está totalmente esclarecida. Diante disto, o presente trabalho teve como objetivo geral apresentar o papel da interleucina-22 nas respostas imunológicas, abordando tanto o aspecto benéfico desta citocina, quanto o seu papel em diversas patologias. Para elucidar a função da citocina IL-22 utilizou-se as plataformas digitais como PUBMED, separando artigos dos últimos 22 anos, os quais relataram as atividades dessa citocina em diferentes situações. Os resultados obtidos nesse trabalho demonstraram que a citocina IL-22 possui diferentes atividades, podendo ser benéficos e/ou maléficos dependendo do tecido acometido, porém, estudos adicionais ainda são necessários para esclarecer o seu papel.

Palavras-chave: IL-22. Imunorregulação. Patologias

## **ABSTRACT**

The immune system is a set of cells, tissues and molecules responsible for the elimination of foreign agents, in order to maintain the body's homeostasis. The immune response consists of the innate response (first line of defense) and the adaptive response, the latter is divided into two types: humoral response and cellular response. Considering the cellular immune response, several subpopulations are involved in the elimination of microorganisms, including Th1, Th2, Th17 and Th22. These profiles differ by the type of cytokines produced and their actions. In this review, the focus was cytokine on IL-22, produced by Th17 and Th22 cells. This cytokine acts mainly on epithelial cells and stromal cells and its action is not yet fully understood. Given this, the present work had as general objective present the role of interleukin-22 in immune responses, addressing both the beneficial aspect of this cytokine and its role in various pathologies. To elucidate the function of cytokine IL-22, used as digital platforms like PUBMED, separating articles from the last 22 years, which are reported the activities of this cytokine in different situations. The results obtained in this work demonstrated that the cytokine IL-22 has different activities, may be beneficial and / or harmful depending on the affected tissue, but additional studies are still needed to clarify your role.

**Keywords:** IL-22. Immunoregulation. Pathologies

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Funcionamento dos diferentes tipos de imunidade.....	14
Figura 2 - Funções dos principais perfis imunológicos .....	16
Figura 3 - Principais perfis que produzem a citocina IL-22.....	17

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Ação da citocina IL-22 nas respostas agudas e crônicas .....	20
---	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
3.1 PRINCIPAIS PERFIS CELULARES E SUAS CITOCINAS.....	13
3.2 AÇÃO DA CITOCINA IL-22 .....	17
3.3 EFEITO PROTETOR DA CITOCINA IL-22 .....	20
3.4 EFEITO NÃO PROTETOR DA CITOCINA IL-22.....	22
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	24
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	25
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico possui uma complexa rede de células e moléculas dispersas por todo o organismo e é caracterizado pela capacidade de reconhecer especificamente determinadas estruturas ou antígenos, desenvolvendo uma resposta efetora diante desses estímulos, provocando a destruição ou a inativação. Representa um sistema eficaz na defesa contra micro-organismos ou contra a transformação maligna de células, sendo uma função essencial contra o desenvolvimento de infecções e tumores.

Essa capacidade de defesa do sistema imunológico se fundamenta na ativação de algumas células efetoras como os linfócitos, células apresentadoras de antígenos e na produção de anticorpos (MARTINEZ *et al.*, 1999). A imunidade mediada por células se desenvolve por meio de interações que resultam em defesa do organismo contra agentes invasores que podem sobreviver dentro ou fora das células. Destacam-se diversos perfis sendo eles: Th1, Th2, Th17, Th22 e células T regulatórias (Tregs), os quais produzem citocinas características (ABBAS *et al.*, 2019). Embora, a resposta imune seja fundamental na defesa contra a maioria dos agentes infectantes, existem evidências de que em muitas doenças infecciosas os principais aspectos patológicos não estão relacionados com uma ação direta do agente agressor, mas sim com uma resposta imune anormal. Neste contexto, todos os perfis apresentam suas ações benéficas e maléficas, as quais são desempenhadas pelas citocinas produzidas por tais células. Dentre estas citocinas, pode-se destacar a IL-22, produzida pelos perfis Th17 e Th22, a qual ainda não apresenta um papel totalmente esclarecido (MACHADO *et al.*, 2004).

A interleucina-22 (IL-22) é um membro da família das citocinas IL-10, produzida principalmente pelo perfil Th22. As principais fontes de IL-22 são os leucócitos, como o perfil Th22 e populações de células Natural Killer. Essa citocina atua principalmente em células epiteliais teciduais e células estromais para induzir mecanismos de defesa do hospedeiro visando controlar a invasão de patógenos. Além disso, desempenha o papel de proteção à integridade da barreira e a homeostase dos tecidos através da promoção da proliferação, remodelação e reparo tecidual de diversos órgãos (OUYANG *et al.*, 2011).

A IL-22 é reconhecida por um receptor constituído por IL-22R e IL-2210R $\beta$ ; a expressão de IL-22R é confinada principalmente as células epiteliais, fornecendo especificidade de sinalização aos tecidos (WOLK *et al.*, 2004). As células alvo de IL-22 incluem queratinócitos, hepatócitos e células epiteliais do cólon. Essa ligação, por sua vez,

resulta na indução de inúmeros genes específicos do tecido, que promovem efeitos localizados, além de induzir vias de proliferação, permitindo a preservação tecidual (RADAEVA, S *et al.* 2004).

Apesar da importância da interleucina-22, ainda não há conhecimento suficiente em relação aos benefícios e malefícios da ação desta citocina. Estudos indicam que a IL-22 é altamente expressa em várias condições inflamatórias crônicas como a psoríase. Essa regulação positiva da IL-22 está correlacionada com a doença; porém, não se pode concluir que a IL-22 é uma causa da inflamação e/ou resultado dela. Com isso, modelos animais têm sido empregados para elucidar o papel da IL-22 nas respostas inflamatórias (WOLK *et al.*, 2006), visando reunir informações com o propósito de responder as seguintes questões: “Como a interleucina-22 atua? Possui ação positiva e/ou negativa no organismo? Quais as consequências da sua ação?”.

A análise da interleucina-22 é uma ferramenta importante para o entendimento da resposta imune de diversas patologias. De fato, a IL-22 induz mecanismos de defesa do hospedeiro e respostas de cicatrização. No entanto, a expressão descontrolada da IL-22 pode causar inflamação da pele. Conforme mencionado anteriormente, na Psoríase essa interleucina apresenta expressão aumentada e é responsável por causar o espessamento da epiderme, mas, também a diferenciação anormal dos queratinócitos (EIDENSCHENK *et al.*, 2013).

Diante do papel importante da IL-22 na resposta imune, o presente estudo realizou uma revisão bibliográfica sobre a atuação protetora e não protetora da interleucina-22 nas respostas imunológicas, através de referências atuais, visando compreender a ação desta citocina.

## **2 OBJETIVOS**

O presente trabalho, por meio da análise de estudos atuais, teve como objetivo geral apresentar o papel da interleucina-22 nas respostas imunológicas de diversas patologias.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Na revisão de literatura, visando aprofundar o conhecimento sobre este assunto, serão abordadas questões como o desempenho geral dos principais perfis já existentes, a atuação da IL-22 em células específicas, a ação benéfica e maléfica sobre a sua atividade.

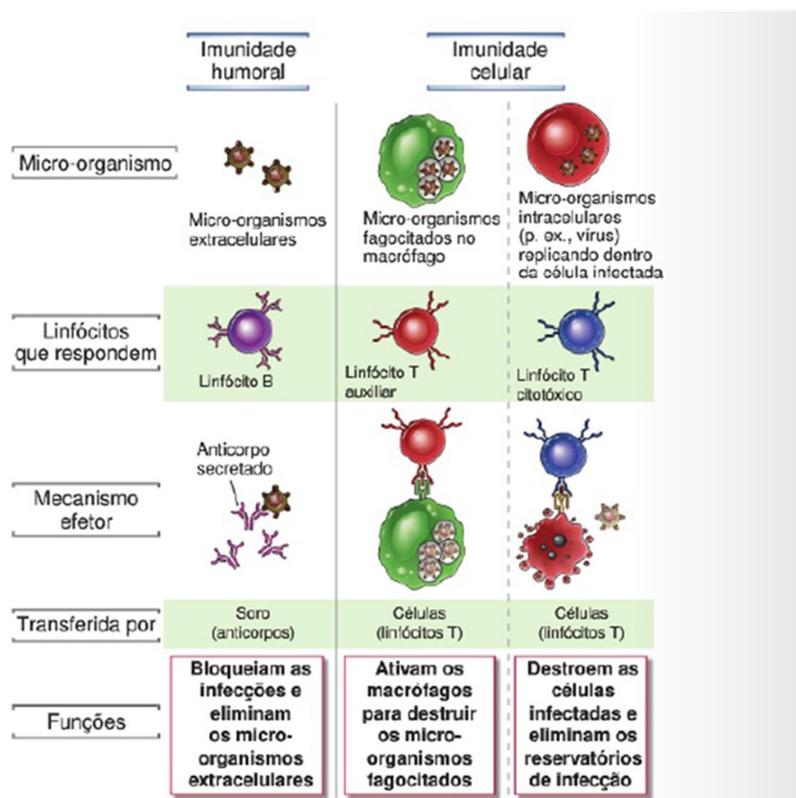
#### 3.1. PRINCIPAIS PERFIS CELULARES E SUAS CITOCINAS

O sistema imunológico é um conjunto de células, tecidos e moléculas responsáveis pela eliminação de agentes estranhos, com a finalidade de manter a homeostasia do organismo. O funcionamento do sistema imune consiste na resposta coletiva e coordenada das células e moléculas diante dos agentes estranhos. O sistema imune é dividido em dois tipos de imunidade que caracterizam dois tipos de respostas: a imunidade inata ou também chamada de natural e imunidade adquirida, também chamada de adaptativa.

A resposta inata é a primeira linha de defesa do organismo, caracterizada por uma resposta rápida e composta principalmente por barreiras físicas e químicas; diversas células (células NK, macrófagos, neutrófilos), sistema complemento e citocinas. Já a resposta adaptativa; a qual pode ser dividida em dois tipos, humoral e celular (conforme demonstrado na Figura 1); é caracterizada por uma resposta tardia e é composta pelos linfócitos T e B. A imunidade humoral (linfócitos B) é responsável pela produção de anticorpos, sendo o principal mecanismo de defesa contra micro-organismos extracelulares e suas toxinas.

Os anticorpos reconhecem antígenos, neutralizam os patógenos e os eliminam por diversos mecanismos efetores. Por outro lado, a imunidade celular gera uma resposta mediada pelos linfócitos T. Quando micro-organismos intracelulares como vírus e algumas bactérias, sobrevivem e proliferam dentro das células hospedeiras, estando inacessíveis aos anticorpos circulantes, os linfócitos T promovem destruição do micro-organismo ou a morte das células infectadas, para eliminar a infecção (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Figura 1 - Funcionamento dos diferentes tipos de imunidade



Fonte: Abbas, 2003

Dentre os perfis de linfócitos T, podem-se destacar os linfócitos T citotóxicos (CD8) e os linfócitos T auxiliares ou *helper* (Th; CD4), sendo que os primeiros são capazes de eliminar as células infectadas, enquanto que os T auxiliares secretam diferentes citocinas que irão atuar na resposta imunológica. As citocinas podem ser classificadas como polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares e são hidrossolúveis. São produzidas em diferentes locais e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinases. Estas células podem secretar a mesma citocina, e uma única citocina pode agir de maneira diferente em diversos tipos de células, fenômeno denominado de pleiotropia. Suas atividades podem ser semelhantes e desencadeadas por diferentes citocinas, sendo essas funções ativadas em forma de cascata, ou seja, uma citocina produzida estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas, modulando a resposta imune. Dessa forma, as citocinas podem influenciar a atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência das células imunológicas.

As citocinas são responsáveis por regular a produção e a atividade de outras citocinas que podem aumentar a resposta imune, denominadas de pró-inflamatórias, ou atenuar a resposta, denominadas de anti-inflamatórias. As citocinas são mediadores necessários para

conduzir a resposta inflamatória nos locais de infecção ou lesão, favorecendo a cicatrização tecidual, porém, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou com distúrbios metabólicos (PARKIN *et al.*, 2001).

Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativados secretam citocinas que promovem o crescimento e diferenciação de diversas células. Assim, existem diferentes perfis, os quais produzem citocinas características, com diferentes funções. Dentre eles, podem-se destacar os perfis Th1, Th2, Th17, Th22 e células T regulatórias. O perfil Th1 produz principalmente a citocina interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que atua na ativação dos macrófagos, permitindo a eliminação de patógenos intracelulares (BRADLEY *et al.*, 2003).

Por outro lado, o perfil Th2 é caracterizado principalmente pela produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. As respostas Th2 estão associadas à resposta imune contra helmintos, por estimular (IL-4) os linfócitos B a produzir IgE, a qual está envolvida na opsonização dos helmintos, seguido da degranulação de eosinófilos e mastócitos. Estes eventos culminam na eliminação de tais patógenos. É válido ressaltar que, o perfil Th2 está também envolvido nas reações de hipersensibilidade do tipo I (alergias).

Outro perfil a ser destacado é o Th17, importante na proteção contra infecção por micro-organismos extracelulares. Esta nova via de diferenciação Th começou a ser elucidada com a descoberta da citocina IL-23, que juntamente, com a IL-1 e IL-6 pode levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Este perfil produz citocinas IL-22, IL-26 e citocinas da família IL-17. As citocinas dessa família são potentes indutoras da inflamação, induzindo à infiltração celular e produção de outras citocinas pró-inflamatórias (MESQUITA *et al.*, 2009). A produção desregulada de IL-17 está associada a várias condições autoimunes, como: esclerose múltipla, doença intestinal inflamatória, psoríase e lúpus. A via de diferenciação Th17 é antagonizada pelas citocinas Th1 e Th2 e, em alguns modelos experimentais de autoimunidade causada por Th17, as citocinas do perfil Th1 e Th2 têm se mostrado protetoras (CHEN *et al.*, 2007).

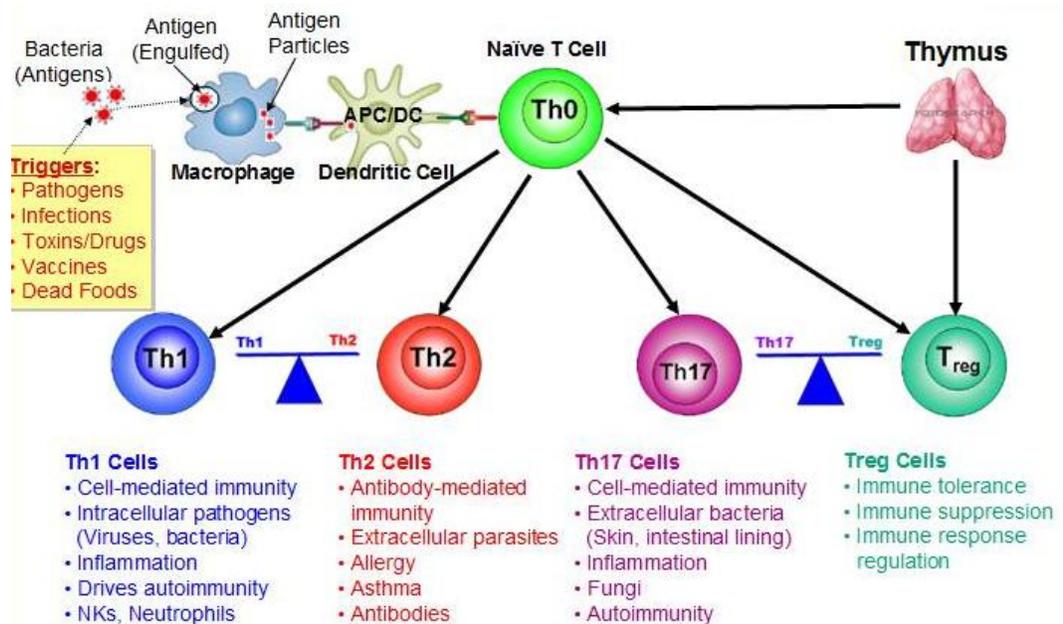
A IL-22, conforme mencionado anteriormente, é uma das citocinas efectoras das células Th17, mas também é uma citocina característica de outro subtipo de células T *helper* (Th), denominado Th22 (LIANG *et al.*, 2006). As células Th22 foram identificadas por dois grupos independentes (no sangue periférico - humano), e caracterizadas fenotipicamente pela expressão de CCR4, CCR6, CCR10 e produção de IL-22, mas não de IL-17A ou IFN-gama. Atualmente, sabe-se que a citocina IL-22 pode ser produzida por subpopulações de células T

helper (Th22, Th1 e Th17) e células NK, e que sua atuação ocorre por meio do receptor IL-22R, o qual é constituído pelo complexo IL-22R1 e IL-10R2.

Além dos perfis acima citados, com ação regulatória, visando a homeostase, podem-se destacar as células T regulatórias, as quais apresentam como característica básica a capacidade de produção de citocinas imunossupressoras tais como IL-10 e TGF- $\beta$ . Essas citocinas atuam em uma complexa rede de mecanismos reguladores destinados a assegurar a modulação das respostas imunológicas frente aos diversos antígenos. Há um grande interesse no estudo dos linfócitos reguladores por sua função chave na manutenção dos mecanismos de autotolerância e regulação da resposta imune (CRUVINEL *et al.*, 2008).

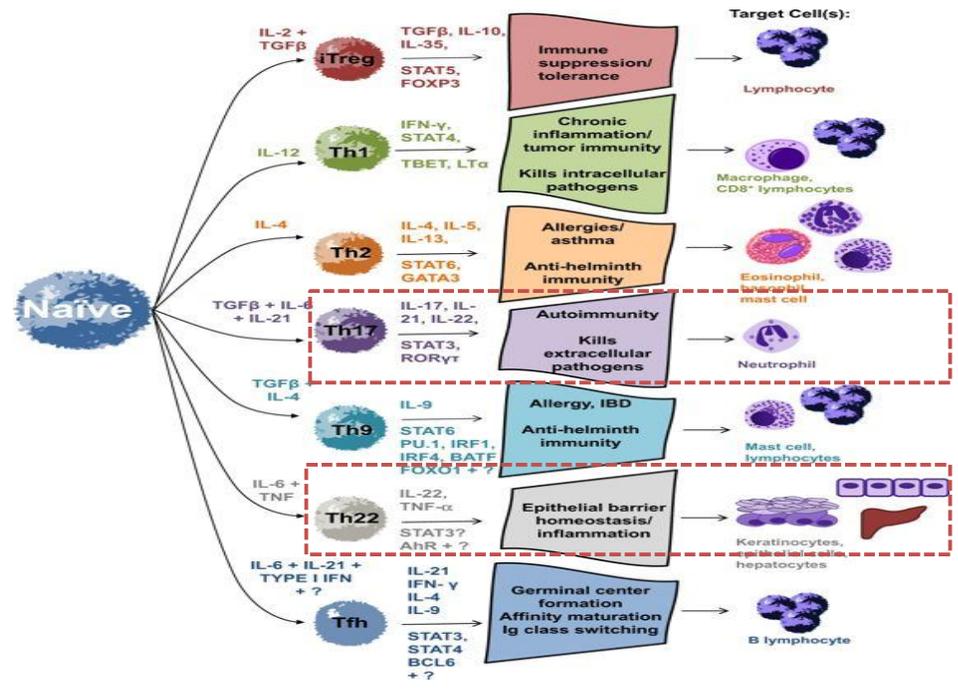
A figura abaixo (Figura 2) representa as principais ações das subpopulações acima mencionadas. Note que o foco deste estudo é a citocina IL-22, citocina esta produzida pelos perfis Th17 e Th22 (conforme demonstrado na figura 3).

Figura 2 - Funções dos principais perfis imunológicos



Fonte: DTD Autoimmune Diseases Book, 2013.

Figura 3 - Principais perfis que produzem a citocina IL-22



Fonte: Zhigang, 2019 - Adaptada

### 3.2. AÇÃO DA CITOCINA IL-22

A interleucina-22 (IL-22) foi inicialmente descrita apenas como uma citocina produzida pelo perfil Th17, pois, a sua produção foi observada nas mesmas células que produziam a interleucina-17 (IL-17), porém, evidências posteriores indicaram que ela pode ser produzida independentemente do perfil Th17, ou seja, pelo perfil Th22, conforme mencionado no item anterior. Ao contrário da maioria das células que tem como alvo as células hematopoiéticas, o principal alvo da IL-22 é em células não hematopoiéticas e fibroblastos de tecidos diversos como: pulmão, fígado, rim, timo, pâncreas, mama, intestino, pele e no líquido sinovial (DUDAKOV *et al.*, 2015)

O receptor de IL-22 é um heterodímero composto por duas cadeias sendo: IL-22R1 e IL-22R2, expresso em células não hematopoiéticas, como as células epiteliais dos sistemas respiratório, gastrointestinal, renal e também queratinócitos. (SONNENBERG *et al.*, 2011). Nesses tecidos, a IL-22 atua como um estímulo para a produção de peptídeos antimicrobianos, como o  $\beta$ 2 defensina, a proteína S100 ligante de cálcio e proteínas responsáveis pela diferenciação de células epiteliais, desempenhando um papel na resposta inata contra patógenos.

A sinalização da IL-22 ocorre através de um complexo receptor (IL-22R e IL-10R $\beta$ ), sendo a IL-22R não expressa pelas células imunes, mas pode ser expressa pelas células epiteliais e pode ser regulada durante a inflamação. Esse complexo leva a ativação do fator de transcrição STAT3, que se desloca para o núcleo, se liga e promove a transcrição de genes seletivos nas células-alvo. Portanto, conclui-se que a IL-22 tem efeitos conservados e únicos em diferentes tipos de células em diferentes tecidos (SONNENBERG *et al.*, 2010).

A IL-22 age *in vitro* e *in vivo* de formas diferentes, sendo *in vitro* como fator que favorece a proliferação e diferenciação das células epiteliais e *in vivo* auxilia na resistência epitelial contra o dano tecidual realizado após infecção bacteriana no intestino e no pulmão (KAMANAKA *et al.*, 2011). A IL-22 foi avaliada no contexto da inflamação da pele, incluindo a Psoríase, sendo reconhecida como regulador de forma positiva em doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal. Estudos adicionais associaram altos níveis de citocinas em pacientes, comparados com controles saudáveis, e apontaram que a IL-22 é importante em muitas doenças, mas, ainda não é possível esclarecer se a IL-22 é a causa e/ou resultado da inflamação (ZENEWICZ *et al.*, 2018).

Estudos recentes descreveram que a citocina IL-22 tem papel importante no reparo tecidual e proliferação de células epiteliais das vias aéreas, no trato intestinal e da pele. Esse papel reparador ocorre através da indução de proteínas relacionadas com a sobrevivência celular. Porém, as propriedades da IL-22 são controversas podendo agir como citocina pró ou anti-inflamatória (BESNARD *et al.*, 2011; VIVIER *et al.*, 2009).

Estudos apontaram que esta citocina está relacionada com a Psoríase, desenvolvendo inflamação na pele; em doenças respiratórias como a asma que expressa proteção, e no processo inflamatório da artrite reumatoide, além de outros alvos.

Além disso, apesar dos estudos serem relacionados com doenças, já se tem estudos que apontaram sua eficácia na vacinologia, onde é uma área de potencial descoberta e inovação, pois, a IL-22 fornece proteção contra a infecção de inúmeros patógenos bacterianos. O aumento das respostas a IL-22 pode ser fundamental para o planejamento de vacinas para mucosas mais eficazes. Por outro lado, as respostas neutralizantes e limitadoras da citocina IL-22 no momento da vacinação da mucosa, podem melhorar a geração de respostas das células T através do aumento da permeabilidade da barreira. Assim, o conhecimento da biologia da IL-22 no desenvolvimento de vacinas é uma das áreas mais procuradas para a investigação (BUDDA *et al.*, 2018).

Dessa forma, atualmente, são realizados estudos para a compreensão da biologia de citocina, para que futuramente a mesma possa ser utilizada. No entanto, ainda não existe medicamento aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para a utilização da IL-22.

Um ensaio clínico recente, como resultados preliminares demonstrou eficácia na neutralização de IL-22 com a terapêutica IL-22 Ab em pacientes com dermatite atópica moderada a grave. A droga deve desenvolver sua ação de forma tolerante sem causar efeitos adversos, porém, os únicos efeitos relatados foram infecções virais principalmente no trato respiratório superior, e os pacientes tratados com a terapêutica anti-IL-22 podem apresentar uma maior susceptibilidade a infecções fúngica.

Esses pacientes tratados desenvolvem autoanticorpos contra IL-22, resultando numa diminuição significativa na circulação, porém, esse evento leva a frequentes infecções mucocutâneas crônicas por *Candida sp.* Estudos futuros devem avaliar o aumento a susceptibilidade a certos patógenos e como esta medicação irá modular as bactérias comensais, pois, devido à ausência da citocina os camundongos nocautes tem a flora alterada contribuindo para a colite exacerbada, sendo transmissível para os camundongos selvagens (ZENEWICZ *et al.*, 2013).

Apesar disso, há medicamentos que foram aprovados que podem modular indiretamente a IL-22, como os que têm como alvo IL-23, IL-1 e IL-6 (SABAT *et al.*, 2014).

Dessa forma, dentre os estudos com caráter protetor e não protetor a citocina IL-22 pode atuar em diversos tecidos podendo ter ação em diferentes graus da inflamação sendo aguda ou crônica. Portanto, são necessários estudos complementares para auxiliar no entendimento da imunorregulação que envolve esta citocina.

Tabela 1 - Ação da citocina IL-22 nas respostas agudas e crônicas

<b>Patologias</b>	<b>Resposta Imunológica</b>	<b>Ação da citocina</b>
Doenças hepáticas	Aguda/Crônica	Protetora / Não protetora
Infecção bacteriana	Aguda/Crônica	Protetora
Doença do enxerto contra o Hospedeiro	Aguda/Crônica	Protetora
Problemas Respiratórios	Crônica	Protetora/Não protetora
Psoríase	Crônica	Não protetora
Neoplasias	Aguda /Crônica	Não protetora

Fonte: Elaborada pela autora

Diante disso, em seguida serão destacados os principais exemplos, demonstrando a ação da citocina em diversos tecidos e em diferentes respostas imunológicas. Mostrando a sua ação protetora e não protetora em cada uma das patologias destacadas (conforme demonstrado na tabela 1).

### 3.3. EFEITO PROTETOR DA CITOCINA IL-22

A IL-22 tem funções importantes na defesa do hospedeiro em superfícies mucosas, bem como na reparação tecidual. A natureza dupla da IL-22 foi descrita após uma infinidade de modelos experimentais. Sabe-se que essa citocina possui funções diversas em diferentes tipos de tecido. Em alguns contextos inflamatórios, a IL-22 é patogênica e, em outros, possui a função protetora. Alguns fatores relevantes podem contribuir para o esclarecimento da citocina, uma das hipóteses é que o tecido alvo dita a função (PAN *et al.*, 2013; PLANK *et al.*, 2017).

Em tecidos como o fígado, por exemplo, apresenta função protetora. A proteção eficaz do hospedeiro é caracterizada por respostas integradas de imunidade inata e adaptativa. Na infecção aguda, em curto prazo, a capacidade da IL-22 para dirigir a proliferação celular, inibir a apoptose pode levar um benefício imediato ao indivíduo. Já na infecção crônica, a produção da IL-22 em grandes quantidades, aumenta a proliferação e diferenciação celular, diminuindo a apoptose, podendo levar a hiperplasia (ANDOH *et al.*, 2005; ZENEWICZ *et al.*, 2011).

Estudos demonstraram que nos anos de 2012 e 2013, além das funções já conhecidas da IL-22, essa citocina pode ter associação com a microbiota, pois, possui a capacidade de regular mucina, peptídeos antimicrobianos e fucosilação, sugerindo que a citocina pode ter efeitos indiretos na composição e na localização de bactérias comensais. A IL-22 também desempenha um papel na prevenção na disseminação de espécies bacterianas de *Alcaligenes* do trato gastrointestinal para o fígado, ou seja, a IL-22 testada em modelos experimentais apontou que na presença dessa citocina, a infecção não migra para outros tecidos (SONNENBERG *et al.*, 2012; ZENEWICZ *et al.*, 2013).

Estudos recentes também mostraram que além de todas as funções fisiológicas, a principal entre elas está o reforço da barreira epitelial que se dá pela indução de peptídeos antimicrobianos também chamados de AMP's que promovem imunidade antimicrobiana também na pele, e cicatrização de feridas pela indução da proliferação e sobrevivência de células após o dano tecidual em condições fisiopatológicas sugerindo manutenção da integridade epitelial em superfícies de barreira. Porém, a sinalização exacerbada ou descontrolada de IL-22 pode levar a uma inflamação tecidual, acelerando patologias como Psoríase e Artrite Reumatoide (SABAT *et al.*, 2014; LINDEMANS *et al.*, 2015).

Já em 2019, estudos apontaram que existe a associação da IL-22 na melhora da neuropatologia e protege da autoimunidade do sistema nervoso central, pois, em testes com

camundongos sem a deficiência de IL-22 e na presença de injeções intra-oculares de anticorpos anti IL-22 apresentaram dano retinal exacerbado, sugerindo que a IL-22 pode funcionar localmente dentro da retina para reduzir o dano inflamatório e fornecer neuroproteção afetando diversas células.

Também em 2019, estudos destacaram que pacientes que fazem a utilização de quimioterapia e radioterapia, desenvolvem a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) sendo necessário realizar o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. As células linfóides inatas (ILC) são responsáveis pela homeostase tecidual e no reparo que ocorre por meio da produção da interleucina-22 que possui a atuação nas células-tronco intestinais. A capacidade de cicatrização de tecidos da ILC via IL-22 foi demonstrada anteriormente pelo teste com camundongos (HAZENBERG *et al.*, 2019).

Outros estudos apontaram relação regeneradora dessa citocina em tratamento de carcinoma hepatocelular com quimioembolização transarterial (TACE) que induz inflamação tanto no local de acometimento do tecido quanto sistêmica. Revelou-se que após o tratamento, os níveis de IL-22 aumentam em uma determinada região e se manteve atenuada na inflamação sistêmica, promovendo efeito benéfico na regeneração do tecido hepático (JEKARL *et al.*, 2019).

Outra evidência relacionada com o papel efetor da citocina IL-22 está a sua função benéfica em patologias nas vias respiratórias como a Asma. Estudos anteriores demonstravam a relação da citocina IL-22 no pulmão, porém, não há esclarecimento total de sua atuação, devido a isso, realizou-se um estudo da asma experimental induzida por sensibilização por ovalbumina (OVA) onde foi observado o aumento da produção IL-22 no pulmão quando comparado aos animais que não foram expostos ao alérgeno.

Durante o experimento administraram-se anticorpos monoclonais contra IL-22 que exacerbou a inflamação no pulmão em comparação com os animais que não receberam os anticorpos, sugerindo que a citocina IL-22 possui um papel protetor na fase efetora da asma (SCHNYDER *et al.*, 2010).

Portanto, a compreensão de como a regulação da IL-22 ocorre e como os ambientes inflamatórios são importantes para o entendimento da biologia da IL-22 e a partir disso, é possível relatar como o hospedeiro responde à citocina, demonstrando sua capacidade de proteção e regeneração tecidual. (MATTAPALLIL *et al.*, 2019).

### 3.4. EFEITO NÃO PROTETOR DA CITOCINA IL-22

A IL-22 possui efeitos opostos em diferentes tecidos desde pró-inflamatórios até protetores. Existem modelos que explicam a inflamação da pele chamada Psoríase, evidenciando a sua fisiopatogenia, ao compararem a pele doente com a não-lesionada, demonstraram diferenças na composição celular e de mediadores inflamatórios. A psoríase é uma doença inflamatória da pele e das articulações. Apesar de ter sua patogenia pouco conhecida, é a doença mediada por células T mais frequentes do ser humano e uma das enfermidades autoimunes mais comuns (ARRUDA *et al.*, 2010; DUARTE *et al.*, 2010).

Sabe-se que as diferenciações das células estão associadas à hiperproliferação dos queratinócitos que ocorre ao aumento da quantidade de fator de crescimento epidérmico (EGF), e transformação alfa (TGF-alfa). Mesmo não possuindo um esclarecimento sobre os mecanismos causadores da psoríase, pois, não há comprovação exata da causa da multiplicação celular, acredita-se que a resposta imunológica anormal é responsável pelo dano tecidual, resultado da disfunção dos queratinócitos (DIAMANTINO *et al.*, 2011).

Os queratinócitos podem também conduzir perturbações nas interações dos linfócitos T, que produzem uma reação inflamatória com alta demanda de células T ativadas. Após serem ativadas, as células T expressam moléculas em sua superfície, tornando-se células T efetoras. Essas células possuem o papel de ativar ou levar a célula alvo à morte. Assim, as células T efetoras migram para o local para desencadear suas ações e logo em seguida, morrem. No caso, das células efetoras de memória, elas circulam produzindo citocinas pró-inflamatórias entre a pele e a circulação (CARNEIRO *et al.*, 2007).

Estudos apontaram que essas células funcionam como APC (células apresentadoras de antígenos) para os linfócitos T e também como células inflamatórias, que produzem IL-20, esta possui a função de produzir óxido nítrico que favorece a vasodilatação. A IL-23 que também é produzida estimula a proliferação de linfócitos do perfil Th17 liberando IL-22 e IL-6 que auxiliam na proliferação dos queratinócitos. Assim, as citocinas do perfil Th17 são responsáveis pela proliferação e pela produção de inúmeras proteínas inflamatórias, agravando a inflamação tecidual (GOTTILIEB *et al.*, 2005; GUTTMAN *et al.*, 2007).

Diante disso, estudos preliminares em análises de células neoplásicas demonstraram que da mesma forma que a citocina IL-22 atua de forma diferente em determinados tecidos, pode atuar da mesma forma em diferentes tipos de células tumorais.

Dessa forma, estudos recentes demonstram a relação da citocina IL-22 e a neoplasia de pulmão, onde analisou-se a progressão do câncer e a resistência á quimioterapia em células do pulmão humano. Nesse estudo utilizou-se o soro e o plasma dos pacientes que receberam uma determinada medicação para tratar o câncer. Os resultados obtidos demonstraram que a presença da citocina IL-22 confere resistência a quimioterapia empregada e diminuiu a apoptose das células cancerígenas. Concluiu-se com esse estudo que a citocina IL-22 nesse caso desempenha um papel na progressão do tumor e resistência, indicando que esta citocina pode ser utilizada como biomarcador de resistência ao tratamento (WANG *et al.*, 2019).

Outro estudo relacionado a neoplasias, sendo no estudo destacado o câncer de mama, analisou-se a progressão do câncer em modelo de camundongos. Os resultados obtidos desse estudo demonstraram uma transformação maligna das células cancerígenas e quando há a deleção do gene da IL-22 é parado o estágio de transição maligna, redução da invasão e da carga do tumor, porém, estes resultados são preliminares e apenas sugerem a relação entre a atividade imunológica e o câncer de mama (KATARA *et al.*, 2019).

Atualmente, existem estudos relacionados á parasitologia que ainda não são definidos totalmente, pois, a citocina IL-22 confere proteção quando é introduzido o patógeno diretamente no sistema gastrointestinal, sendo um tecido já sabido na literatura que há efeitos benéficos, porém, quando é introduzido de forma oral confere ação patogênica, expressando uma atuação exacerbada aumentando a infecção (SIEGEMUND *et al.*, 2009).

#### 4 METODOLOGIA

Para a seleção dos artigos para compor a revisão, foi realizado uma pesquisa na base de dados *National Center of Biotechnology Information* (NCBI – PUBMED) com as seguintes palavras-chave: *IL-22, Immunoregulation, Pathologies* em um período de 22 anos (1997-2019). Após a pesquisa foram encontrados 85 artigos, os quais foram analisados de acordo com o título escolhido. Dos 85 artigos analisados, 33 foram descartados por não apresentarem títulos compatíveis com o assunto de escolha, restando assim, 52 artigos, dos quais foram lidos os resumos e excluídos 15 artigos por não abordarem o tema de acordo com o título. Os outros 15 artigos foram excluídos por não abordarem o assunto esperado pela revisão. Assim, essa revisão compôs um total de 30 artigos analisados, além de outros artigos que foram necessários para o entendimento do tema e para a construção dessa revisão de literatura.

Portanto, para a inclusão das referências bibliográficas foram separadas as que abordassem o papel da interleucina-22 não apenas como benefício para a sociedade, mas, como a ação exacerbada pode causar danos à população de forma geral.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nesta revisão destacou-se a ação da citocina IL-22. Foram descritos estudos que demonstraram a eficácia e a importância dessa citocina em diversos tecidos, podendo estar relacionada com a resposta da inflamação, sendo crônica ou aguda, no entanto, outros resultados apontaram que sua expressão pode promover o agravamento de determinadas patologias. Conclui-se com esta revisão de literatura que ainda há um longo caminho para o conhecimento pleno da ação da IL-22, assim, estudos adicionais são necessários para esclarecer a atuação desta citocina na imunoregulação do sistema imunológico.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2008. Cap. 10-16.
- ANDOH, A. *et al.* A interleucina-22, um membro da subfamília da IL-10, induz respostas inflamatórias nos miofibroblastos subepiteliais do cólon, **Gastroenterology**, v. 129. p. 969-984. 2005.
- ARRUDA, C.S. *et al.* “Avanços e desafios da enfermagem na produção científica sobre psoríase”, **Rev Bras Enferm**, v. 63. p. 264-273. 2010.
- BESNARD, A.G. *et al.* Dual role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 9 . p. 1153-1163. 2011.
- BRADLEY, L. M. Migration and T-lymphocyte effector function. **Curr Opin Immunol**, v. 15. p. 343-8. 2003.
- BUDDA, S. *et al.* A deficiência de IL-22 aumenta as respostas das células T CD4 à imunização da mucosa. **Vacina**. v.36. p. 3694 – 3700. 2018.
- CARNEIRO S.C.S. [tese-doutorado] “Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas”, São Paulo: **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**; 2007.
- CHEN. Z. *et al.* Distinct Regulation of Interleukin-17 in Human T Helper Lymphocytes. **Arthritis & Rheumatism**. v. 56. p. 2936-46. 2007.
- CRUVINEL, W. M *et al.* Sistema imunitário – Parte 1. Fundamentos da Imunidade Inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol**, v.4. p. 434-61. 2010.
- CRUVINEL, W. M. *et al.* Natural Regulatory T cells in Rheumatic Diseases. **Rev Bras Reumatol**, v.48. p. 342-355. 2008.
- DIAMANTINO F. *et al.* “Perspectivas futuras no tratamento da psoríase”, **Acta Med Port**, v. 24. p. 997-1004. 2011.
- DUARTE G.V. *et al.* “Psoríase e obesidade: revisão de literatura e recomendações no manejo”, **An Bras Dermatol**, v.85. p. 355-360. 2010.
- DUDAKOV, J. A. *et al.* Interleukin-22: immunobiology and pathology. **Annu Rev Immunol**, v.33. p. 747-785. 2015.
- EIDENSCHENK, C. *et al.* IL-22, not simply a Th 17 cytokine. **Immunological Reviews**, v.252. p. 116-132. Feb. 2013.
- GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. **Atlas**, 6ª ed., 2008.

GOTTILIEB, A. B. *et al.* TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. **J Immunol**, v. 175. p. 2721-2729. 2005.

GUTTMAN, Y. E. *et al.* Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. **Br J Dermatol**, v. 157. p. 1103-1115. 2007.

HAZENBERG, M.D. *et al.* Human ectoenzyme-expressing ILC3: immunosuppressive innate cells that are depleted in graft-versus-host disease. **Blood adv**, v.3. p. 3650-3660. 2019.

JEKARL, D.W. *et al.* Complex interaction networks of cytokines after transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. **PLoS One**, v.11. n.14, e.0224318, nov. 2019.

KAMANAKA, M. *et al.* Memory/effector (CD45RBL<sup>o</sup>) CD4 T cells are controlled directly by IL-10 and cause IL-22- dependent intestinal pathology. **Journal of Experimental Medicine**. v. 5. p. 208. 2011.

KATARA, G.K. *et al.* Interleukin-22 promotes development of malignant lesions in a mouse model of spontaneous breast cancer. **Mol Oncol**. v. 10. p. 1878-0261. 2019.

LIANG, S.C. *et al.* Interleukin IL-22 and IL-22 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 10. p. 2271-9. 2006.

LINDEMANS, C. A *et al.* Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. **Nature**, v. 528. p. 560-564. 2015.

MACHADO, P. R.L. *et al.* Immune response mechanisms to infections. **An bras Dermatol**, v.79. p. 647-664. 2004.

MARTINEZ, C. A. *et al.* O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Rev Bras Med Esporte**, v. 5. p. 120-125. 1999.

MARTINS, G. A. *et al.* Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos. **Atlas**, São Paulo, 2001.

MESQUITA, Jr. D. *et al.* Autoimmune diseases in the TH17 era. **Braz J Med Biol Res**, v. 42. p. 476-486. 2009.

METTAPALLIL, M. J. *et al.* Interleukin 22 ameliorates neuropathology and protects from central nervous system autoimmunity, **J Autoimmun**. 2019.

OUYANG, W. *et al.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. **Annu Rev Immunol**, v.29. p. 71–109. 2011.

PAN, F.H. *et al.* Papel emergente da interleucina-22 nas doenças autoimunes, **Rev Fator de Crescimento de Citocina**, v. 24. p. 51-57. 2013.

PARKIN, J. *et al.* An overview of the immune system. **Lancet**, v. 357. p.1777-89. 2001.

PLANK, W.M. *et al.* Th22 cells form a distinct Th lineage from Th17 Cells in vitro with unique transcriptional properties and Tbet-dependent Th1 plasticity, **J. Immunol**, v. 198. p. 2182-2190. 2017.

RADAEVA S. *et al.* A interleucina 22 (IL-22) desempenha um papel protetor na hepatite murina mediada por células T: a IL-22 é um fator de sobrevivência para hepatócitos via ativação STAT3. **Hepatologia**, v.39. p. 1332. 2004.

SABAT, R. *et al.* Therapeutic opportunities of the IL-22–IL-22R1 system. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13. p. 21-38. 2014.

SCHNYDER, B. *et al.* Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. **Cytokine**. v.2. p. 220-227. 2010.

SIEGEMUND, S. *et al.* Requisito diferencial de IL-23 para a produção de IL-22 e IL-17A durante imunidade inata contra Salmonella enterica serovar Enteritidis, **Int. Immunol**. v 21. p. 555. 2009.

SONNENBERG, G.F. *et al.* Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. **Nature Immunology**. v. 5. p. 383-390. 2011.

SONNENBERG, G.F. *et al.* Células linfoides inatas promovem a contenção anatômica de bactérias comensais residentes em linfoides, **Science**, v.336. p. 1321-1325. 2012.

SONNENBERG, G.F. *et al.* Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A, **J Exp Med**, v.6. p. 1293-1305. 2010.

TUERLINCKX, D. *et al.* Disseminated Mycobacterium avium infection in a child with decreased tumour necrosis factor production. **Eur J Pediatr**, v. 156. p. 204-6. 1997.

VIVIER, E. *et al.* Interleukin -22-producing innate immune cells: new players in mucosal immunity and tissue repair?. **Nature Reviews Immunology**. v. 9. p. 229-234. 2009.

WANG, X. *et al.* IL-22 Confers EGFR-TKI Resistance in NSCLC via the AKT and ERK Signaling Pathways. **Front Oncol**, v. 9. p. 1167. 2019.

WOLK K. *et al.* A IL-22 regula a expressão de genes responsáveis pela defesa antimicrobiana, diferenciação celular e mobilidade em queratinócitos: um papel potencial na psoríase, **J. Immunol**, v.36. p. 1309. 2006.

WOLK, K. *et al.* IL-22 aumenta a imunidade inata dos tecidos, **Imunidade**, v.21. p. 241. 2004.

ZENEWICZ, L.A. *et al.* IL-22: A deficiência de IL-22 altera a microbiota colônica para ser transmissível e colitogênica, **J. Immunol**, v. 190. p. 5306-5312. 2013.

ZENEWICZ, L.A. *et al.* IL-22: Existe uma lacuna no nosso conhecimento. **ImmunoHorizons**, v. 2. p. 198-207. 2018.