

## IL-18 e sua importância na patogenia das doenças crônico-inflamatórias

### *IL-18 and its importance for the Chronic inflammation diseases*

Tânia L. Oliveira<sup>1</sup>, Carlos Marcelo Figueredo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista em Periodontia – UERJ; Mestranda em Periodontia pela Universidade Veiga de Almeida – Departamento de Periodontia – Faculdade de Odontologia; <sup>2</sup> Dds, MDSc, PhD, Post-doc; Professor adjunto de Periodontia – UERJ;

Pesquisador convidado do Instituto Karolinska, Suécia.

#### Resumo

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre a IL-18, sua expressão dentro das diversas doenças inflamatórias e seu papel na atividade e desenvolvimento da Doença Periodontal. A inflamação crônica é uma condição patológica que se caracteriza por um processo inflamatório de longa duração e destruição tecidual. Independentemente de sua etiologia, se o agente causador da inflamação não for removido, a resposta inflamatória perdura, evoluindo para um quadro crônico. Na doença inflamatória crônica, as células predominantes são mononucleares, tais como: linfócitos, plasmócitos e macrófagos, que coexistem com elementos envolvidos na reparação, tais como fibroblastos, vasos neoformados e brotamentos axonais. A IL-18 é uma citocina originalmente reconhecida como fator de indução para o Interferon- $\gamma$ , mediante a ativação de células T, e está sempre presente nas inflamações crônicas. Na periodontite, foram detectados níveis elevados de IL-18 no fluido gengival, indicando a participação dessa citocina no processo inflamatório periodontal. Sendo assim, podemos concluir que a IL-18 pode tanto atuar sobre Th1, induzindo uma resposta inflamatória aberrante, quanto em Th2, induzindo respostas alérgicas, ou atuar fisiologicamente nos processos reparativos ósseos, ativando macrófagos via GM-CSF.

**Palavras-chave:** IL-18 – doença periodontal; citocinas – doenças inflamatórias crônicas.

#### Abstract

*The aim of this study was a review about the role of IL-18 role in chronic inflammatory diseases and its impact in the development of Periodontitis'. Chronic inflammation is a pathological condition characterized by continuous active inflammation response and tissue destruction. Despite its etiology, the cause must be removed, otherwise inflammation will be everlasting and turned into a chronic state. During inflammatory process some cellular types seem to coexist: inflammatory cells like lymphocytes, plasmocytes and macrophages, take place together with healing factors such as fibroblasts, vessels and axonal budding. IL -18 was originally described as an IFN- $\gamma$ -inducing Th1 pathway. High levels of IL-18 were detected within the gingival crevicular fluid during periodontitis' inflammation process. This cytokine has been extensively studied and plays a critical role inducing a severe inflammatory response in major inflammatory disorders. We've concluded that IL-18 can either enhances the inflammatory process by acting on Th1cells, induces allergic responses with the Th2 cells or activating osseous healing by GM-CSF pathway on macrophages.*

**Keywords:** IL-18 – periodontal disease; cytokines – chronic inflammatory diseases.

#### INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo natural que tenta resolver as agressões sofridas pelo organismo, independentemente de serem agressões externas (micro-organismos) ou internas (doenças autoimunes) (VODOVOTZ et al., 2009). A gravidade e a progressão das doenças inflamatórias crônicas estão relacionadas ao equilíbrio e à regulação de fatores químicos pró-inflamatórios chamados de citocinas. No cenário atual, a IL-18 vem se apresentando como um importante determinante do caráter agressivo das doenças, principalmente nos processos crônicos (SEYMOUR; GEMMELL, 2001).

Estudos demonstram que os níveis de IL-18 e sua ação sobre neutrófilos representam um importante fator

de destruição tecidual, levando à liberação de enzimas e radicais livres (KIDD, 2003; NAKANISHI et al., 2001). Essa destruição pode ser observada na artrite reumatoide, artrite juvenil idiopática, diabetes, lúpus, tuberculose e periodontite (MIRANDA et al., 2007; JOHNSON; SERIO, 2005; CALVANI et al., 2005; KAWAKAMI, 2002). Níveis elevados de IL-18 foram detectados em bolsas periodontais profundas e têm sido associados aos casos de periodontite de difícil controle (JOHNSON; SERIO, 2005), embora nem sempre estejam associados com o desafio bacteriano especificamente (FIGUEREDO et al., 2008).

A IL-18 foi originalmente reconhecida por induzir as células Natural Killers (NK) e Linfócitos T (Tcel) a produzirem IFN- $\gamma$ . Agindo sinergicamente com IL-12 e IL-3, induz células NK, Tcel e basófilos a secretarem citocinas IL-4 e IL-13, que normalmente são sintetizadas por Th2, modificando o curso do processo inflamatório (KAWAKAMI, 2002).

Recebido em 28 de abril de 2009; revisado em 28 de maio de 2010.  
Correspondência / Correspondence: Tânia Lúcia de Oliveira Silva.  
Rua Ministro Raul Fernandes, 160/202. 22260-040 Rio de Janeiro  
- RJ - Brasil. Tel: (21) 2527-5029. E- mail: taniaperio@ig.com.br

A IL-18 atua sobre ambos os Linfócitos Th1 e Th2, células que comandam todos os tipos de resposta imunológica, secretando vários tipos de citocinas. Macrófagos ativados (ou células apresentadoras de antígenos) são os que mais secretam IL-18. Mas Nakanishi e colaboradores (2001) demonstraram que uma variedade de células – células da glia, macrófagos do baço, pulmão e tecido ósseo – secretam IL-18, quando submetidas a estímulos. A IL-18 atua diretamente em Th1, estimulando a produção de Interferon- $\gamma$ , enquanto que, sobre Th2, induz a secreção de IL-4 e IL-5, responsáveis pela ativação da resposta humoral e pela ativação de eosinófilos nos processos alérgicos. Estudos mais recentes mostram que, além da sua atividade inflamatória, ela pode atuar fisiologicamente no tecido ósseo, induzindo a cicatrização a partir de macrófagos residentes (PETIT et al., 2008; QUINN; SALEH, 2009; CORNISH et al., 2003).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sobre a IL-18, sua expressão dentro das diversas doenças inflamatórias e seu papel na atividade da doença periodontal.

## REVISÃO DA LITERATURA

A IL-18 é uma citocina pró-inflamatória de baixo peso molecular, formada por uma cadeia simples de peptídeos, que foi inicialmente identificada como potente fator de indução do IFN- $\gamma$  na presença de LPS bacterianos. Não é identificada com nenhuma outra proteína conhecida. Pertence à superfamília da IL-1 e é sintetizada na forma de um precursor inativo (24-kDa) chamado de pró-IL-18 (NAKANISHI et al., 2001).

Apesar de serem homólogas em sua configuração, IL-18 e IL-1 $\beta$  têm funções diferentes. Biologicamente, a IL-18 tem atividade sinérgica com a IL-12, embora não haja semelhança estrutural entre elas (NAKANISHI et al., 2001). A pró-IL18 mostra semelhanças estruturais com a IL-1  $\beta$ , e ambas sofrem clivagem feita pela enzima Caspase 1 ainda dentro da célula, transformando a pró-IL-18 em IL-18 madura (GHAYUR et al., 1997).

A enzima Caspase 1 é expressa em vários tipos de células, incluindo macrófagos, linfócitos T e neutrófilos. Alguns estudos demonstraram que macrófagos presentes em diferentes tecidos (baço, pulmões, peritônio e microglia) têm a capacidade de secretar IL-18 na forma ativa, quando estimulados por FasL, sem o envolvimento da Caspase 1 para a sua clivagem (MIWA et al., 1998).

Fantuzzi e Dinarello (1999), em sua revisão sobre a IL-18, sugeriram que a Proteínase-3 poderia ser uma possível alternativa fora da célula para a conversão de IL-1  $\beta$  e IL-18 inativas em ativas, provavelmente utilizando um sítio diferente do usado pela Caspase 1.

Monócitos periféricos e queratinócitos da pele podem secretar pró-IL-18 em resposta à estimulação de alérgenos, sendo que essas células não possuem a enzima Caspase 1. Esse fato demonstra que a IL-18 pode

ser ativada também no meio extracelular, muito provavelmente pela Proteínase -3. Outras células – células dendríticas, células epiteliais intestinais, respiratórias, do estroma ósseo, do Sistema Nervoso Central e do Sistema Endócrino – também são capazes de produzir IL-18. Esses achados levam a crer que a IL-18, assim como a IL-1 e o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tem o importante papel de conectar o sistema imunológico ao sistema nervoso e ao sistema endócrino.

## RECEPTORES DE MEMBRANA PARA IL-18

Os receptores para IL-18 (IL-18R) são semelhantes aos receptores para IL-1. Células NK e Th1 têm IL-18R, mas os Th2 só têm receptores IL-1R. Portanto, nesse caso, os receptores podem ser usados como identificadores de superfície para Th1 e Th2. Já as NK apresentam os dois receptores para IL-18 e IL-12 (SERGI; PENTTILA, 2004).

As próprias citocinas funcionam como reguladoras da expressividade dos receptores de membrana. IL-12 e IL-18 agem sinergicamente, induzindo Th1 a produzir IFN- $\gamma$

A IL-18 atua aumentando a quantidade de receptores celulares para IL-12, que, por sua vez, aumenta a expressividade de receptores IL-18 nos linfócitos Th1. Essa regulação recíproca pode explicar, pelo menos parcialmente, o mecanismo de ação das IL-12 e IL-18 na produção de IFN- $\gamma$  (NAKANISHI et al., 2001).

Uma proteína IL-18ligante (IL-18BP), descoberta na urina humana, foi isolada no meio extracelular e chamada de solúvel, pois ela tem a capacidade de ligar-se a um sítio do receptor, impedindo, assim, a aproximação da IL-18. Na insuficiência renal crônica, o excesso de IL18-BP circulando no sangue leva à inibição quase total da IL-18, causando imunossupressão (DINARELLO et al., 2003).

A IL18-BP funciona, portanto, como uma inibidora natural da produção de IFN. O RNAm para essa proteína pode ser encontrado em diversos órgãos como coração, pulmões, cérebro e baço. Alguns vírus têm códigos de proteínas homólogos a IL-18BP, levando à inibição da produção de IFN- $\gamma$  no hospedeiro (NAKANISHI et al., 2001).

Por esse motivo, a IL-18BP tem sido isolada e purificada, por apresentar grande potencial para o tratamento de alergias (KIMURA et al., 2008).

## FUNÇÕES BIOLÓGICAS DA IL -18 NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA CRÔNICA

### 1ª - Modulação de Th1 e Th2

O papel imunológico da IL-18 tem sido exaustivamente estudado, devido à sua participação em inúmeros processos de ativação celular, dependendo da sua interação com outras citocinas existentes no meio extracelular (NAKANISHI et al., 2001; KAWAKAMI, 2002; MERCADO; MARSHALL; BARTOLD, 2003; BOSSU et

al., 2003; JOHNSON; SERIO, 2005; MIRANDA et al., 2005; CALVANI et al., 2005).

A IL-18 tem função primordial na defesa do hospedeiro contra agentes patogênicos, podendo regular tanto a resposta imune inata quanto a adquirida. Vários estudos têm demonstrado a presença de IL-18 em quantidades aumentadas nas doenças inflamatórias crônicas e destrutivas, sugerindo que a presença da IL-18 deva ser um fator relevante na severidade dessas patologias (KAWAKANI, 2002; CALVANI et al., 2005).

Atualmente, sabe-se que a IL-18 é um fator pleiotrópico com muitas funções pró-inflamatórias, seja estimulando a proliferação de células T ativadas, diferenciando células T helper em Th1, aumentando a toxicidade de NK, a adesão de moléculas em superfícies, seja aumentando o fator de crescimento de macrófagos (GM-CSF). Pode, também, atuar sobre células Th2, linfócitos B, basófilos/mastócitos, mostrando seu potencial para induzir respostas alérgicas (CORNISH et al., 2003).

A IL-18 age sinergicamente com a IL-12. Essa última é produzida por macrófagos, em resposta à presença de LPS, potencializa o efeito de indução da IL-18 sobre as células, aumentando a expressão de receptores de membrana para IL-18. A IL-12 também é a responsável, *in vitro*, pela polarização de células T inocentes em Th1 produtoras de IFN- $\gamma$ . A IL-18 sozinha não é capaz de induzir a diferenciação de linfócitos T em Th1, mas, na presença da IL-12, isso se torna possível (NAKANISHI et al., 2001; KIDD, 2003). A IL-18 aumenta a citotoxicidade de células NK e linfócitos CD8, independentemente da presença de IL-12. Ela aumenta a atividade da perforina, uma enzima das células NK que forma poros na membrana celular do microorganismo agressor e também aumenta o efeito do FasL, que é capaz de induzir a apoptose nas células do infiltrado inflamatório. A IL-18, juntamente com a IL-12, induz as NK a produzirem interferon (TSUTSUI et al., 1996). Pode, também, estimular Th1 e Th2, aumentando sua atividade, a depender do meio de citocinas ao seu redor. Células T inocentes são capazes de secretar interferon- $\gamma$ , quando estimuladas por IL-18 e IL-12 juntas. Por meio desse mesmo estímulo, também podem produzir IL-13 e GM-CSF (fator de estimulação de macrófagos-granulócitos). O receptor de células T (TCR) é necessário para que haja polarização de Th1. Linfócitos CD4 estimulados *in vitro* por IL-18 e IL-12 e anti IL-4 foram capazes de produzir interferon- $\gamma$ . Células T inocentes podem ser polarizadas em Th2 quando estimuladas com TCR, depois de serem estimuladas por IL-18, IL-12 e antígenos (NAKANISHI et al., 2001).

A IL-18 sozinha não é capaz de induzir células T inocentes a produzirem IL-4 e IL-3; mas, quando age sinergicamente com IL-12, isso se torna possível. Também pode induzir a produção dessas citocinas em células NK, mastócitos e basófilos. É capaz, sozinha, de ativar linfócitos CD8, evidenciando seu papel nas

infecções virais (TOMURA et al., 1998; TSUTSUI et al., 1996).

Recentemente, uma nova função da IL-18 foi descoberta. Um estudo demonstrou, *in vivo*, que a IL-18 pode inibir a diferenciação de osteoclastos via GM-CSF. Isso que dizer que a IL-18 tem a capacidade de induzir as células T do tecido ósseo a produzirem o fator de estimulação de macrófagos-granulócitos, o que, por sua vez, limita a diferenciação de osteoclastos, aumentando a proliferação de osteoblastos (QUINN; SALEH, 2009).

Uma revisão muito ampla foi feita sobre a relação homeostática entre as atividades de Th1 e Th2. No passado, estudos definiram as funções dos linfócitos T e seu papel na construção do mecanismo de defesa humano. As funções de Th1 foram definidas como: 1) eliminar agressores intracelulares, como os vírus; 2) mediar a resposta tardia de hipersensibilidade cutânea; 3) destruir células cancerosas.

Os linfócitos Th2 teriam destaque na proteção contra patógenos extracelulares, gerando um modelo de resposta humoral, voltado para a produção de imunoglobulinas. Th2, então, teria relação com os processos alérgicos, doenças autoimunes e parasitoses. Esse estereótipo foi baseado em pesquisas em ratos e revelou-se muito simplista em relação ao sistema imunológico humano (KIDD, 2003).

Atualmente, fala-se de um modelo dinâmico de polarização das células T inocentes em Th1 e Th2, que leva em conta: 1) a quantidade e a natureza dos antígenos do microambiente tecidual; 2) as citocinas presentes no momento da apresentação dos antígenos às células T; 3) a afinidade de ligação do antígeno com o TCR e a intensidade dessa ligação; 4) os tipos de receptores disponíveis na membrana das células T inocentes (SIQUEIRA JUNIOR; DANTAS, 2000).

Uma nova proposta no estudo da regulação imunológica sugere que várias células participam do processo, interagindo entre si e em um dado momento. A quantidade de mediadores químicos é o que define a dominância de Th1 e Th2, conforme sua concentração. Cada um dá sua contribuição, a depender das circunstâncias encontradas. Th1 e Th2 seriam codominantes, autorreguladores, e funcionariam como supervisores de todo o sistema. Esse modelo coletivo de atuação celular permitiria ao sistema imunológico ser adaptativo, permanentemente mobilizado e funcional, integrando vários tipos de células para uma resposta imunológica rápida e eficiente (KIDD, 2003).

## 2ª. - Efeito da IL-18 no tecido ósseo

As interações osteoimunológicas são o ponto central da homeostase óssea e também a chave para o mecanismo da patologia desse tecido. Os macrófagos são células altamente adaptativas e com muitas funções quimiotáticas. Eles desempenham um papel importante nas respostas adaptativa e inata, sendo considerados

os precursores dos osteoclastos, e constituem os principais secretores de IL-18 (CORNISH et al., 2003).

A IL-18 participa dos processos inflamatórios que levam à osteólise e à destruição tecidual grave. Paradoxalmente, pode também bloquear a formação de osteoclastos *in vitro*, independentemente da produção de IFN- $\gamma$ , estimulando as células T a produzirem fator de crescimento de macrófagos (GM-CSF), conhecido como fator mitogênico para osteoblastos. O GM-CSF se liga aos receptores de membrana dos osteoclastos, inibindo sua diferenciação (HORWOOD et al., 1998; CORNISH et al., 2003; QUINN; SALEH, 2009). O mecanismo que leva à mudança na função da IL-18, dentro do tecido ósseo, ainda não está bem esclarecido, embora seja conhecido que os macrófagos residentes do tecido ósseo estão prontos a secretar IL-18 em sua forma ativa (PETTIT et al., 2008).

A supressão de IL-18 no tecido ósseo saudável leva a grave perda de massa óssea, sugerindo que essa citocina faz parte do processo fisiológico de remodelação óssea (QUINN; SALEH, 2009). Assim sendo, a IL-18 tem a capacidade de induzir o GM-CSF, aumentar o número de células e, conseqüentemente, a síntese de proteínas, além de atuar como fator mitogênico de osteoblastos. Esses osteoblastos não têm a capacidade de produzir IFN- $\gamma$ . O fato de os osteoblastos primários apresentarem receptores específicos para IL-18 sugere que, tal como os linfócitos T e as NK, os osteoblastos fazem parte do mecanismo de ação fisiológico da IL-18 no tecido ósseo (HORWOOD et al., 1998).

Em contrapartida, a IL-18 não tem efeito na atividade de osteoclastos maduros (CORNISH et al., 2003). Atua também como potente estimulador de mitoses para osteoblastos e condrócitos. Esse potencial mitogênico é independente da presença de IFN- $\gamma$  ou do fator de crescimento de macrófagos. Tal fato pode ser confirmado pela existência de receptores para IL-18 (IL-18R) na membrana de osteoblastos imaturos. Considerando esses fatos, parece que a IL-18 pode ser mais um fator secretado localmente, dentro do microambiente, que pode regular o crescimento ósseo, tendo importância no desenvolvimento e no aumento da formação de osso e cartilagem, inibindo, dessa forma, a reabsorção óssea (QUINN; SALEH, 2009).

### 3ª. - Stress oxidativo regulando IL-18

O processo inflamatório crônico induz ao stress oxidativo e reduz a capacidade antioxidante das células (KHANSARI; SHAKIBA; MAHMOUDI, 2009). Os macrófagos ou células apresentadoras de antígenos (APC), quando ativadas, liberam, no tecido, uma grande quantidade de radicais livres. O glutathione (GSH) tem um papel antioxidante, regulador e protetor das células (KIDD, 2003; NAKANISHI et al., 2001). Durante longos processos de desafio celular, como no caso das inflamações crônicas, a quantidade de GSH decai, num processo de stress oxidativo, permitindo que grande quantidade de

radicais livres se acumule no meio extracelular, causando destruição tecidual (KHANSARI; SHAKIBA; MAHMOUDI, 2009). O excesso de radicais livres afeta diretamente as células Th, diminuindo a sua quantidade. Os macrófagos que respondem ao *feedback* das células Th, diminuem a produção de IL-18, influenciam a atividade para Th2 e modulam a resposta imune (KIDD, 2003).

## EXPRESSÃO DA IL-18 NAS DOENÇAS CRÔNICO-INFLAMATÓRIAS

### Efeito da IL-18 em Th2: participação na asma e em doenças alérgicas

A asma é um processo inflamatório crônico, específico de células Th2 e antígenos, no qual a IL-18 parece ter um importante e complexo papel. Entretanto, existem controvérsias de que a IL-18 possa, sozinha, ativar Th2 na resposta humoral, para produção de IgE. O uso de substâncias que aumentem a concentração de IL-12+IL-18 parece diminuir os níveis de IgE e eosinófilos no tecido pulmonar, funcionando como um tratamento preventivo da asma. Em contrapartida, o aumento da concentração de IL-18, sem a IL-12, ativa a via de eotaxina, um importante fator quimiotático de eosinófilos, ocasionando um grande infiltrado eosinofílico no pulmão. Sozinha ou não, é certo que ela tem uma função importante na indução de alergia, embora possa ter papéis diferentes, a depender da via de indução para sua produção (WILD et al., 2000).

Nos estados alérgicos, parece que o polimorfismo genético para IL-18 pode ser um fator de pré-disposição para o surgimento e desenvolvimento de asma (PAWLIC et al., 2007). Nas dermatites alérgicas, os níveis de IL-18 estão relacionados a altos níveis do fator liberador de histamina, demonstrando um possível envolvimento da IL-18 com esse fator (TEDESHI et al., 2007).

### IL-18 e Lúpus

Há duas formas distintas de lúpus: o sistêmico, com envolvimento renal (nefrite) e o eritematoso subagudo, que é classificado como um subtipo e tem características de doença do tecido conjuntivo, envolvendo uma grande quantidade de desordens caracterizadas pela presença de reações autoimunes e pelo desequilíbrio entre as respostas celular e humoral, o que reflete um padrão específico da atuação de citocinas (MACZINSKA et al., 2006). O lúpus sistêmico com nefrite caracteriza-se pela hiperfunção de linfócitos Th1 e pela predominância de células renais que produzem citocinas de Th1. O aumento de IL-18 é sua marca registrada. O aumento dessa citocina promove um desequilíbrio em direção à resposta imune de Th1. Altos índices de IL-18 podem servir como preditor do envolvimento renal no Lúpus. Fazer uso de citocinas que tenham o perfil para modular a resposta imune em Th2 pode prevenir a instalação da nefrite no desenvolvimento da doença (CALVANI et al., 2005).

Um estudo realizado em ratos para comprovar a participação da IL-18 no processo destrutivo do lúpus utilizou vacinação seriada com cDNA do precursor da IL-18. A vacinação periódica gerou anticorpos anti-IL-18, o que resultou na diminuição espontânea da proliferação de linfócitos, diminuição do fator de necrose tumoral, diminuindo a glomerulonefrite e o dano renal (BOSSU et al., 2003).

#### **IL-18 na diabetes**

A influência da IL-18 na diabetes parece estar relacionada à sua expressão gênica. O sítio do gene que codifica a IL-18 está localizado próximo ao sítio de ativação da diabetes, sugerindo que há uma influência dessa proximidade no desenvolvimento da doença. Além disso, o RNAm da IL-18 foi encontrado em grande quantidade no pâncreas de ratos que desenvolveram diabetes do tipo 1, sugerindo que a IL-18 pode ser uma molécula diabetogênica (KIDD, 2003).

Thompson e Humphries (2007) demonstraram que a variação genética que existe para codificar a IL-18 pode interferir nos níveis de proteínas secretadas e ser relacionada como um fator de risco para doenças inflamatórias aberrantes.

#### **IL-18 na doença periodontal**

Várias hipóteses têm sido levantadas a respeito da instalação e do desenvolvimento da DP, que tem como principal consequência a perda óssea. Atualmente, acredita-se que a perda óssea que ocorre na periodontite está mais relacionada às características do infiltrado inflamatório linfocitário do que aos fatores de virulência dos patógenos periodontais (GEMMEL; SEYMOUR; YAMAZAKI, 2002).

Até agora, sabemos que inúmeras células participam do processo destrutivo em várias etapas diferentes, e a dificuldade no mapeamento desses elementos celulares reside na incapacidade de determinar clinicamente a atividade da doença. Nesse contexto, a IL-18 vem demonstrando ter um papel relevante na agressividade da periodontite (SEYMOUR; GEMMEL, 2001).

Orozco e colaboradores (2006) constataram que a IL-18 era maior nos sítios inflamados em pacientes com periodontite, quando comparados com sítios com gengivite do grupo de controle. Johnson e Serio (2005) demonstraram que as concentrações de IL-18 eram maiores em sítios inflamados com profundidade maior que 6 mm, quando comparadas à IL-12 que aparecia em quantidades semelhantes tanto nos sítios inflamados quanto nos saudáveis. Complementando os trabalhos de Johnson e Serio (2005), e de Orozco e colaboradores (2006), outro estudo demonstrou que os níveis de IL-18 são maiores nos pacientes com periodontite, e na comparação entre sítios, a quantidade de IL-18 foi maior nos sítios com periodontite do que nos sítios com gengivite. Além disso, sítios com gengivite de pacientes com periodontite exibiam maiores índices de

IL-18 quando comparados a sítios idênticos de pacientes apenas com gengivite. Sítios rasos de pacientes periodontais exibiam maior quantidade de IL-18 do que os sítios rasos de pacientes com gengivite (FIGUEREDO et al., 2008). Outra pesquisa, comparando a atividade de elastase e IL-18 no fluido gengival, demonstrou que pacientes com artrite reumatoide, que fazem uso de anti-inflamatórios por longos períodos de tempo, apresentavam níveis séricos de IL-18, IL-1 $\beta$  e elastase menores, quando comparados a pacientes que ainda não haviam iniciado o tratamento medicamentoso (MIRANDA et al., 2007).

Seguindo a mesma linha, em pacientes com artrite reumatoide, Braga e colaboradores (2007) demonstraram que pacientes com níveis de IL-18 aumentados pela doença autoimune pareciam ser mais susceptíveis a desenvolver uma resposta inflamatória aberrante em presença de microrganismos agressores.

#### **DISCUSSÃO**

Neste estudo, o amplo papel da IL-18 foi revisado, mostrando que ela tem efeitos diretos não só nas doenças inflamatórias crônicas, com perfil pró-inflamatório, mediando uma resposta imunológica mais agressiva, via Th1, como também induzindo respostas alérgicas, ativando Th2 ou fazendo parte do fisiologismo dos sistemas ósseo e endócrino (MIRANDA et al., 2005; KAWAKAMI, 2002; MACZINSKA et al., 2006; CORNISH et al., 2003). O papel da IL-18 parece ser muito complexo, já que ela está presente na maior parte dos tecidos, e um grande número de células apresenta receptores de membrana para ela (NAKANISH et al., 2001). Além disso, outras células que não possuem receptores para IL-18 específicos podem ser ativadas por outras vias, com outras citocinas que agem sinergicamente com a IL-18 (KAWAKAMI, 2002; SERGI; PENTTILA, 2004).

Na doença periodontal, a IL-18 foi encontrada nos sulcos mais profundos e com inflamação mais aberrante (SEYMOUR; GEMMEL, 2001; MIRANDA et al., 2005), embora, em alguns casos, a sua presença em grande quantidade não parece estar relacionada à presença de micro-organismos (FIGUEREDO et al., 2008). Na doença periodontal, a reação inflamatória local é originada pelo sistema imunológico e desenvolve-se numa cascata de eventos bioquímicos que culminam com a perda óssea. A IL-18 participa desse processo como uma citocina pró-inflamatória, modulando a resposta em células Th1. Esse fato pode ser confirmado pelo estudo de Figueiredo e colaboradores (2008), que encontraram maiores níveis de IL-18 em sulcos mais profundos na periodontite. Atualmente, acredita-se que a perda óssea está mais relacionada ao infiltrado linfocitário do que aos fatores de virulência dos patógenos periodontais (GEMMEL; SEYMOUR; YAMAZAKI, 2002; FIGUEREDO et al., 2008).

A IL-18 também possui a capacidade de induzir a osteólise nos processos crônicos (QUINN; SALEH, 2009; HORWOOD et al., 1998). Ao mesmo tempo, sabe-se que a IL-18 tem um papel fisiológico na homeostase do tecido ósseo, parecendo ser responsável pela interrupção da atividade dos osteoclastos, limitando a reabsorção óssea e estimulando mitoses em osteoblastos (QUINN; SALEH, 2009; HORWOOD et al., 1998). Estudos demonstram que a diminuição dos níveis de IL-18 no tecido ósseo saudável leva a uma perda grave de massa óssea (QUINN; SALEH, 2009; HORWOOD et al., 1998). Os macrófagos residentes do tecido ósseo parecem ser as células responsáveis pela capacidade de remodelamento desse tecido, e já se sabe que os macrófagos residentes no tecido ósseo estão prontos a secretar IL-18 ativa. Porém o gatilho que leva à mudança na função da IL-18, dentro do tecido ósseo ainda não está bem esclarecido (PETTIT et al., 2008). Nesse contexto de destruição tecidual, a hipótese da participação de células Th1 e Th2 no estabelecimento das lesões foi definida. A resposta derivada das células Th1 seria responsável pelo estabelecimento da destruição óssea, enquanto que respostas de Th2 seriam consideradas protetoras, estabelecendo-se o paradigma de Th1 e Th2 (SEYMOUR; GEMMELL, 2001).

É importante direcionar as pesquisas de forma que os fatores que inibam a atividade da IL-18 no processo inflamatório sejam descobertos, para que novas formas de tratamento das doenças inflamatórias crônicas sejam adotadas. Dentro dessa proposta, a proteína solúvel IL-18BP, a Caspase 1 e a Proteinase 3, que têm capacidade inibitória da IL-18, parecem bastante promissoras, sendo alvo de estudos que visam à aplicação dessas novas estratégias de terapia (BOSSU et al., 2003).

## CONCLUSÃO

Ao final desta revisão, concluímos que a IL-18 pode tanto atuar sobre Th1, induzindo uma resposta inflamatória aberrante, e em Th2, induzindo respostas alérgicas, quanto atuar fisiologicamente nos processos reparativos ósseos, ativando macrófagos via GM-CSF.

## REFERÊNCIAS

- BOSSU, P. et al. IL-18 cDNA vaccination protects mice from spontaneous lupus-like autoimmune disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, DC, v.100, p.14181-14186, 2003.
- BRAGA, F.S.F.F. et al. Artrite crônica e periodontite. **R. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v.47, n.4, p.276-280, jul./ago., 2007.
- CALVANI, N. et al. Th1 cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis: the role of IL-18. **Autoimmun. Rev.**, Amsterdam, v.4, p.542-548, 2005.
- CORNISH, J. et al. Interleukin-18 is a novel mitogen of osteogenic and chondrogenic cells. **Endocrinology**, Baltimore, v.144, n.4, p.1194-1201, Apr. 2003.
- DINARELLO, C.A. et al. Interleukin 18 and interleukin 18 binding protein: possible role in immunosuppression of chronic renal failure. **Blood Purif.**, Basel, v.21, n.3, p.258-270, 2003.
- FANTUZZI, G.; DINARELLO, C.A. Interleukin-18 and Interleukin-1 $\beta$ : two cytokines substrates for ICE (caspase-1). **J. Clin. Immunol.**, Amsterdam, v.19, p.1-11, 1999.
- FIGUEREDO, C.M. et al. Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. **Oral Microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v.23, p.173-176, 2008.
- GEMMEL, E.; SEYMOUR, G.J.; YAMAZAKI, K. Destructive periodontitis lesions are determined by nature of lymphocytic response. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandria, v.13, n.1, p.17-34, 2002.
- GHAYUR, T. et al. Caspase -1 processes IFN- $\gamma$  -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- $\gamma$  production. **Nature**, London, v.386, p.619-623, 1997.
- HORWOOD, N.J. et al. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **J. Clin. Invest.**, Thorofare, v.101, n.3, p.595-603, Feb. 1998.
- JOHNSON, R.B.; SERIO, F.G. Interleukin-18 concentrations and the pathogenesis of periodontal disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v.76, p.785-790, 2005.
- KAWAKAMI, K. Interleukin-18 and host defense against infectious pathogens. **J. Immunother.**, Hagerstown, v.25, p.S12-S19, 2002. Suppl. 1.
- KHANSARI, N.; SHAKIBA, Y.; MAHMOUDI, M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. **Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.**, Saif Zone Sharjah, v.3, n.1, p.73-80, 2009.
- KIDD, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. **Altern. Med. Rev.**, Sandpoint, v.8, n.3, p.223-246, 2003.
- KIMURA, T. et al. Expression, purification and structural analysis of human IL-18 binding protein: a potent therapeutic molecule for allergy. **Allergol. Int.**, Tokyo, v.57, n.4, p.367-376, Dec. 2008.
- MACZINSKA, I. et al. Proinflammatory cytokine (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-18 and TNF- $\alpha$ ) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). **Immunol. Lett.**, Amsterdam, v.102, p.79-82, 2006.
- MERCADO, F.B.; MARSHALL, R.I.; BARTOLD, P.M. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v.30, p.761-722, 2003.
- MIRANDA, L.A. et al. Decreased Interleukin-1 $\beta$  and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.78, n.8, p.1-6, 2007.
- MIRANDA, L.A. et al. Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. **J. Periodontol.**, Chicago, v.76, n.1, p.75-82, Jan. 2005.
- MIWA, K. et al. Caspase-1 independent IL-1 $\beta$  release and inflammation induced by the apoptosis inducer Fas ligand. **Nat. Med.**, New York, v.4, n.11, p.1287-1292, Nov. 1998.
- NAKANISHI, K. et al. Interleukine -18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. **Cyt. Growth Fact. Rev.**, Oxford, v.12, p.53-72, 2001.
- OROZCO, A. et al. Interleukin -1 $\beta$ , Interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. **Oral Microbiol. Immunol.**, Copenhagen, v.21, p.256-260, 2006.
- PAWLIK, A. et al. Interleukin-18 promoter polymorphism in patients with atopic asthma. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v.70, n.4, p.314-318, Oct. 2007.
- PETTIT, A.R. et al. Osteal macrophages: a new twist on coupling during bone dynamics. **Bone**, New York, v.43, n.6, p.976-982, Dec. 2008.
- QUINN, J.M.; SALEH, H. Modulation of osteoclast function in bone by the immune system. **Mol. Cell Endocrinol.**, Limerick, v.310, n.1/2, p.40-51, Oct. 2009.

26. SERGI, B.; PENTTILA, I. Interleukin 18 receptor. **J. Biol. Regul. Homeost. Agents**, Milano, v.18, p.55-61, 2004.
27. SEYMOUR, G.J.; GEMMEL, E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? **Acta Odontol. Scand.**, Oslo, v.59, n.3, p.167-173, June 2001.
28. SIQUEIRA JÚNIOR, J.F.; DANTAS, C.J.S. **Mecanismos celulares e moleculares da inflamação**. Rio de Janeiro : MEDSi, 2000.
29. TEDESHI, A. et al. Serum interleukin-18 in patients with chronic ordinary urticária: association with disease activity. **Clin. Exp. Dermatol., .Oxford**, v.32, p.5, p.568-570, Sept. 2007.
30. THOMPSON, S.R.; HUMPHRIES, S.E. Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. **Genes Immun.**, Basingstoke, v.8, n.2, p.91-99, Mars 2007.
31. TOMURA, M. et al. A critical role of IL-18 in the proliferation and activation of NK 1.1+ CD3 – cells. **J. Immunol.**, Baltimore, v.160, p.4738-4746, 1998.
32. TSUTSUI, H. et al. Interferon- $\gamma$ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. **J. Immunol.**, Baltimore, v.157, p.3967-3973, 1996.
33. VODOVOTZ, Y. et al. Mechanistic simulations of inflammation: current state and future prospect. **Math. Biosci.**, New York, v.217, n.1, p.1-10, Jan. 2009.
34. WILD, J.S. et al. IFN- $\gamma$ -inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. **J. Immunol.**, Baltimore, v.164, p.1701-1710, 2000.