



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de revisão

# Ação da IL33 na artrite reumatoide: contribuição para a fisiopatologia



Rafaela Bicalho Viana Macedo<sup>a,\*</sup>, Adriana Maria Kakehasi<sup>b</sup>  
e Marcus Vinicius Melo de Andrade<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de julho de 2015

Aceito em 29 de janeiro de 2016

On-line em 22 de março de 2016

Palavras-chave:

Interleucina 33

Artrite reumatoide

Fisiopatologia

### R E S U M O

A melhor compreensão dos mecanismos inflamatórios da artrite reumatoide e o desenvolvimento da terapia biológica revolucionaram o tratamento da doença e permitiram interferência no ciclo sinovite-dano estrutural-incapacidade funcional. A interleucina 33 foi recentemente descrita como um novo membro da família da interleucina 1, cuja característica comum é a atividade pró-inflamatória. Por estar envolvida na patogênese de uma grande variedade de doenças, incluindo doenças autoimunes, a interleucina 33 começa a ser estudada na doença reumatoide. Ela tem sido avaliada em modelos experimentais de artrite, no soro, no líquido e na membrana sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Demonstrou-se que a administração da interleucina 33 exacerba artrite induzida por colágeno em modelos experimentais e concentrações dessa citocina no soro e no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide correlacionaram-se positivamente com a atividade da doença. Esse manuscrito apresenta a interleucina 33 e discute as evidências do seu papel em diferentes doenças com ênfase na artrite reumatoide.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### IL33 in rheumatoid arthritis: potencial contribution to pathogenesis

#### A B S T R A C T

A better understanding of the inflammatory mechanisms of rheumatoid arthritis and the development of biological therapy revolutionized its treatment, enabling an interference in the synovitis–structural damage–functional disability cycle. Interleukin 33 was recently described as a new member of the interleukin-1 family, whose common feature is its pro-inflammatory activity. Its involvement in the pathogenesis of a variety of diseases, including

Keywords:

Interleukin 33

Rheumatoid arthritis

Pathogenesis

\* Autor para correspondência.

E-mail: [rafaelabicalho@yahoo.com.br](mailto:rafaelabicalho@yahoo.com.br) (R.B. Macedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.01.006>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

autoimmune diseases, raises the interest in the possible relationship with rheumatoid arthritis. Its action has been evaluated in experimental models of arthritis as well as in serum, synovial fluid and membrane of patients with rheumatoid arthritis. It has been shown that the administration of interleukin-33 exacerbates collagen-induced arthritis in experimental models, and a positive correlation between cytokine concentrations in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and disease activity was found. This review discusses evidence for the role of interleukin-33 with a focus on rheumatoid arthritis.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Artrite reumatoide (AR) compreende uma poliartrite simétrica que afeta as articulações diartrodiais e estruturas periarticulares, além de apresentar diversas manifestações sistêmicas. Acomete cerca de 1% da população mundial e está comumente associada à incapacidade funcional e à redução na qualidade de vida.<sup>1,2</sup>

O sítio inflamatório primário da AR é a membrana sinovial (MS), que mostra hiperplasia celular e processo inflamatório que configura sinovite. Quando evolui sem tratamento, ou mesmo nos casos mais refratários, há destruição articular progressiva, com perda cartilaginosa e óssea.<sup>3</sup>

A face interna da MS está em contato com a cavidade intra-articular e, normalmente, é uma membrana delicada de duas a três camadas de células. Na AR, um grande número de células do sistema imune invade essa estrutura, leva à proliferação celular, neovascularização e à formação de folículos linfóides germinativos. Os mecanismos envolvidos no recrutamento das células inflamatórias para o interior da membrana sinovial têm sido extensivamente estudados.<sup>4</sup> Alterações na função de linfócitos T e B e produção anormal de citocinas e anticorpos têm sido reconhecidos como processos presentes na AR.<sup>5-8</sup> Muitas citocinas, responsáveis por regular a comunicação celular, são expressas na membrana sinovial e estão diretamente envolvidas nos processos imunes na AR.

O estudo do papel das citocinas tem permitido o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento da AR, entre eles os bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e do receptor da interleucina (IL) 6. Observações recentes em humanos e em estudos experimentais têm demonstrado o potencial papel da IL-33 e de seu receptor ST2 como mediadores da patogênese da AR.<sup>9,10</sup> A IL-33 foi identificada como um novo membro da família da IL-1, que também inclui a IL-1alfa, IL-1beta, IL-18 e antagonista do receptor da IL-1 (IL-1Ra).<sup>11</sup> Este artigo apresenta as ações da IL-33 e discute seu papel na AR.

## Interleucina 33

A IL-33 foi recentemente descrita como um novo membro da família da IL-1, cuja característica comum é a atividade pró-inflamatória.<sup>11-13</sup> Desempenha importante papel imunológico associado à resposta Th2, estimula de modo significativo a secreção de IL-5 e IL-13 por células Th2 polarizadas.

O gene da IL-33 está localizado no cromossomo 9 (9p24.1). O RNA mensageiro (RNAm) da IL-33 é expresso por múltiplos

tipos celulares em diferentes órgãos em seres humanos e em camundongos. A proteína da IL-33 é expressa principalmente em células epiteliais e endoteliais, particularmente nas vênulas endoteliais altas.<sup>14</sup>

Semelhantemente à IL-1beta e à IL-18, a IL-33 é produzida intracelularmente como pró-IL-33 e, após sofrer clivagem, é secretada no meio extracelular como IL-33 madura.<sup>14</sup> Sua forma bioativa é liberada como resultado de necrose celular e funciona como um gatilho inflamatório através de ação autócrina e parácrina. A caspase-1, também conhecida como enzima conversora da IL-1beta, é responsável pela clivagem das pró-formas de algumas citocinas da família IL-1, tais como a pró-IL-1beta e o interferon gama (IFN-gama) indutor de IL-18. A IL-33 também demonstrou ser clivada pela caspase-1 *in vitro*, embora a relevância *in vivo* dessa enzima seja discutida.<sup>15</sup> Embora a IL33 esteja estruturalmente relacionada à IL-1beta e à IL-18, responsáveis por ativar linfócitos Th1/Th17, suas funções biológicas resultam principalmente na produção de IL-5 e IL-13.<sup>11</sup>

O receptor da IL-33 é o conjunto formado pela proteína ST2 e pela proteína acessória do receptor de IL-1 (IL-1RAcP), expressas na maioria das células, principalmente em mastócitos e em células Th2 ativadas. Três isoformas de ST2 em seres humanos são produzidas pelo processamento diferencial de uma cópia simples: forma ancorada à membrana (ST2), solúvel (sST2) e a expressa principalmente em órgãos gastrointestinais (ST2V). A forma sST2 funciona como receptor chamarriz da IL-33 ao impedir sua ligação ao receptor transmembrana.<sup>11</sup>

As funções ou efeitos da IL-33 se fazem presentes em diversos tipos celulares e motivaram estudos da participação dessa interleucina e de seu receptor em diferentes condições clínicas, como asma, sepse, aterosclerose e artrite reumatoide.

## IL-33 em estudos *in vitro* e experimentais

Diversos estudos experimentais descrevem as ações celulares da IL-33. A secreção de IL-33 tem sido descrita em linhagem de monócitos (células THP-1), em resposta a diferentes estímulos: infecção (*Listeria monocytogenes* e *Salmonella typhimurium*), lipopolissacarídeo (LPS) com adjuvante de alumínio e LPS isolado.<sup>16,17</sup>

Basófilos ativados por imunoglobulina E (IgE) produzem IL-33 e liberam histamina e, adicionalmente, a migração de basófilos também parece ser regulada por IL33. Esses achados auxiliam na compreensão das respostas imunes independentes de antígenos presentes nos tecidos que expressam o RNAm

da IL-33, como as células musculares lisas do tecido brônquico e as células epiteliais das vias aéreas.<sup>18,19</sup>

Em eosinófilos, a IL-33 regula a ativação, degranulação, o aumento da aderência e da sobrevivência.<sup>16,20</sup> Em camundongos, após a administração sistêmica, a IL-33 é potente indutora da resposta inata tipo 2, ao se demonstrar que os animais desenvolvem esplenomegalia, eosinofilia e alterações graves no intestino e nos pulmões, acompanhadas por aumento das imunoglobulinas E e A e de citocinas da resposta Th2.<sup>11</sup> Estudo experimental mostrou que a administração de IL-33 a camundongos foi capaz de provocar anafilaxia.<sup>21</sup>

Em camundongos sensibilizados com IL-33, houve aumento de IFN-gama, que fornece apoio para a conclusão de que a IL-33 pode agir como fator coestimulatório nas respostas celulares imunes inatas.<sup>22</sup>

Mastócitos são células muito responsivas à IL-33, o que resulta em aumento da produção de IL-6, IL-13, IL-1beta, TNE, prostaglandina D2 e MCP-1.<sup>23-26</sup> Em adição, a IL-33 promove a sobrevivência, adesão e produção de citocinas nos mastócitos humanos e em mastócitos progenitores.<sup>24,27</sup>

Os cardiomiócitos também podem ser ativados por IL-33.<sup>15,16,28</sup> A IL-33 produzida por fibroblastos cardíacos antagoniza a ação hipertrófica induzida pela angiotensina II e fenilefrina sobre os cardiomiócitos. Assim, acredita-se que IL-33 pode exercer um potencial terapêutico benéfico na regulação da resposta do miocárdio à sobrecarga.<sup>28</sup>

Em relação à asma, modelos experimentais sugerem que o receptor ST2 está envolvido na inflamação das vias aéreas mediada por antígeno.<sup>16,29</sup> Na asma experimental induzida por ovalbumina, a injeção de IL-33 por via intraperitoneal conduziu à eosinofilia e ao acúmulo de macrófagos nos pulmões dos animais. Em contraste, camundongos deficientes em receptor ST2 desenvolveram inflamação atenuada das vias aéreas, níveis reduzidos de IL-5 e da concentração sérica de eosinófilos.<sup>13,30</sup>

Outra proeminente ação da IL-33 parece ocorrer em relação à defesa contra infecção. Os receptores TLR participam do mecanismo de iniciação inflamatória em processos infecciosos ao reconhecer componentes padrões de patógenos (PAMPs) e ligantes endógenos liberados por tecidos lesados (DAMPs). A ligação da IL-33 ao receptor ST2 pode regular negativamente a ativação dos TLR, ao competir pelo uso do componente de sinalização MyD88.<sup>31</sup> Recentemente, Alves-Filho et al. constataram que IL-33 tem ação protetora na sepse experimental em camundongos ao demonstrar que o processo inflamatório foi atenuado pelo tratamento com IL-33 recombinante. Uma vez que a ativação dos TLR em neutrófilos leva à regulação suprimida da expressão do receptor beta da interleucina 8 (CXCR2), crucial para o recrutamento das células para o local da infecção, a ação concorrente da IL-33 pela proteína MyD88 diminui a ativação dos TLR e, conseqüentemente, permite maior expressão de CXCR2, deixa de inibir o influxo dos neutrófilos para o sítio infectado e proporciona aceleração da depuração bacteriana.<sup>32</sup>

### IL-33 em estudos humanos

Assim como nos modelos experimentais, a participação da IL-33 e seu receptor ST2 tem sido investigada em diversas condições clínicas.

Níveis séricos de sST2 estão aumentados em pacientes com exacerbação aguda de asma e pacientes com asma crônica têm concentrações pulmonares elevadas de IL-33.<sup>17</sup> Considerando que ST2 é preferencialmente expresso em células Th2 e em mastócitos, isso fornece o racional explicativo para associação entre altos níveis de IL-33 e asma.<sup>30</sup>

Nos processos infecciosos, a IL-33 promove maior expressão dos receptores de superfície ligantes de citocinas do tipo de CXCR2, os quais se associam à migração de neutrófilos para o sítio infeccioso e à eliminação bacteriana. Demonstrou-se que pacientes que não se recuperaram de um evento séptico expressaram significativamente menos CXCR2 do que aqueles que se curaram. Além disso, indivíduos sépticos não sobreviventes apresentaram concentrações séricas mais elevadas de sST2 em comparação com os sobreviventes. Sabendo-se que sST2 é um receptor charme da IL-33, esses achados sugerem que a IL-33 se associe a um resultado favorável na sepse clínica.<sup>13,32</sup>

Estudos recentes indicam um papel protetor para o complexo IL-33/ST2 na aterosclerose, obesidade e remodelação cardíaca em humanos. A IL-33 e o seu receptor ST2 parecem desempenhar um papel favorável na evolução da aterogênese, além de proteger o coração contra a ação de forças deletérias responsáveis pela distensão, hipertrofia e fibrose muscular.<sup>33</sup> Em humanos, essa citocina reduz a apoptose dos cardiomiócitos e melhora a função ventricular através de supressão da atividade da caspase-3 e do aumento da expressão de proteínas inibidoras da apoptose.<sup>34</sup>

Níveis séricos elevados de sST2 mensurados imediatamente após o infarto agudo do miocárdio se correlacionaram diretamente com os níveis séricos de creatina quinase e inversamente com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Nesses pacientes, os níveis de sST2 foram superiores naqueles que evoluíram para óbito ou que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva.<sup>34</sup>

De forma complementar, ensaio clínico que avaliou pacientes nas primeiras 12 horas após síndrome coronariana aguda com elevação do segmento ST demonstrou que nível aumentado de sST2 na avaliação inicial foi preditor de insuficiência cardíaca. Adicionalmente, a avaliação combinada do ST2 e do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) melhorou a predição de morte cardiovascular nesses pacientes.<sup>34</sup>

O binômio IL-33/ST2 tem sido investigado em diversas doenças reumáticas. Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), o nível sérico de sST2 foi maior em relação a controles saudáveis e apresentou correlação positiva com a atividade da doença pelo índice Sledai e com os níveis séricos do anticorpo anti-DNA. Pacientes lúpicos apresentaram correlação inversa entre sST2 e níveis séricos de complemento C3. Isso sugere que sST2 constitua um marcador de atividade da doença. O nível sérico de IL-33 foi comparável com o de controles sadios e não mostrou correlação com níveis de sST2, atividade lúpica ou acometimento de um órgão específico.<sup>35</sup> Nas espondiloartrites, níveis séricos de IL-33 foram significativamente maiores nos pacientes em comparação com controles. Os níveis séricos de ST2 diferiram entre pacientes com espondilite anquilosante e controles, mas não houve relação com atividade da doença. Ao contrário do que ocorre em pacientes com LES, em espondiloartrite o receptor ST2 parece não atuar como marcador de atividade de doença.<sup>36</sup>

Terras *et al.* encontraram níveis séricos elevados de IL-33 em pacientes com esclerose sistêmica em relação a controles saudáveis. Nesses pacientes, IL-33 se associou a doença precoce e ao acometimento microvascular. Esses autores acreditam que futuramente IL-33 auxiliará na predição do surgimento de úlceras digitais recorrentes.<sup>37</sup>

Em jovens com artrite idiopática juvenil (AIJ) foi avaliada a ação da IL-33 e do seu receptor. Em 24 pacientes com a forma sistêmica, cinco com AIJ poliarticular associado ao fator reumatoide, quatro portadores de síndrome de ativação macrofágica e 20 controles saudáveis foram medidos os níveis séricos de IL-33 e de sST2. Nos pacientes com AIJ sistêmica, os níveis séricos de IL-33 foram detectados em apenas quatro dos 24 pacientes analisados e essa citocina não se relacionou à atividade da doença ou aos níveis de sST2. Por outro lado, os níveis séricos da IL-33 estavam significativamente aumentados nos pacientes com AIJ poliarticular com fator reumatoide positivo em comparação com controles saudáveis. Os níveis séricos de sST2 em pacientes com síndrome de ativação macrofágica e nos pacientes com AIJ sistêmica em atividade eram significativamente maiores do que os de pacientes com AIJ poliarticular associada ao fator reumatoide e com os controles saudáveis. Níveis de sST2 normalizaram-se na fase de remissão nos casos de AIJ sistêmica. Na síndrome de ativação macrofágica os níveis séricos sST2 elevaram-se rapidamente e reduziram gradualmente após resolução clínica. Os mecanismos propostos para explicar a discrepância entre os níveis de IL-33 e sST2 na AIJ sistêmica consistem na formação de imunocomplexos da IL-33 com sST2 ou devido à função de receptor chamariz atribuído ao sST2, conforme já discutido. Os autores concluem que, apesar do reduzido número de pacientes estudados, o receptor ST2 pode ser um importante mediador na AIJ sistêmica e constituir um promissor marcador da atividade da doença ou mesmo um novo alvo terapêutico.<sup>38</sup>

Ainda no grupo das doenças reumáticas, IL-33 e o seu receptor têm sido relacionados às vasculites sistêmicas. Em pacientes com doença de Behçet, os níveis séricos de IL-33 foram superiores nos pacientes com doença ativa em comparação com controles saudáveis ou com aqueles com doença inativa.<sup>39</sup> Ciccia *et al.* identificaram níveis significativamente maiores de IL-33 e ST2 nas artérias inflamadas de pacientes com arterite de células gigantes e os neovasos foram os principais locais de expressão da IL-33. Além disso, as artérias dos pacientes tratados com glicocorticóides apresentaram uma menor expressão dessa citocina. Foi interessante notar que a expressão aumentada de IL-33 não esteve relacionada a um aumento concomitante das citocinas do grupo Th2. Isso sugere que a IL-33 poderia agir precocemente na doença e promover inflamação arterial e angiogênese, além de modular a resposta imune inata via regulação da ação de macrófagos.<sup>40</sup> Chen *et al.* avaliaram pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein e demonstraram que os níveis séricos de IL-33, mas não de sST2, estavam elevados nesses pacientes na fase aguda da doença e voltaram aos níveis normais na fase de convalescença. Nessa análise, os níveis séricos dessa citocina estavam correlacionados com a gravidade da doença e com as concentrações séricas do anticorpo antiendotélio do tipo IgA e do anticorpo anticardiolipina IgA.<sup>41</sup>

**Tabela 1 – Participação da interleucina 33 e seu receptor ST2 em enfermidades infecciosas, metabólicas e inflamatórias**

Enfermidade	Papel da IL-33 e do receptor ST2
Doença de Alzheimer	Expressão cerebral reduzida do gene da IL-33
Doença inflamatória intestinal	Regulação aumentada de IL-33 em células colônicas
Encefalite autoimune	Expressão aumentada de ST2 na medula espinhal de camundongos com encefalite autoimune Encefalite grave induzida por IL-33 em modelo experimental Exacerbação de encefalite em camundongos deficientes de ST2
Hepatite B	Níveis de IL-33 e sST2 séricos estão elevados em relação a controles saudáveis Redução dos níveis séricos de IL-33 com tratamento.
Hepatite C	Níveis séricos de IL-33 e sST2 aumentados em relação aos controles e àqueles com resolução espontânea da hepatite C Correlação positiva entre IL-33 e transaminases séricas
Insuficiência renal crônica	Concentração sérica elevada de sST2 em relação a controles saudáveis Relação entre sST2 e gravidade da doença
<i>Leishmania major</i>	Aumento da resistência conferida por anti-ST2 em modelo experimental
Pancreatite aguda	Elevação precoce de níveis séricos de sST2 Correlação entre sST2 e parâmetros de gravidade
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sST2 exacerba ceratite induzida por <i>P. aeruginosa</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>	Papel protetor da IL-33 contra infecção pelo <i>T. gondii</i>
<i>Trichuris muris</i>	IL-33 confere resistência à infecção em camundongos
Vírus da imunodeficiência humana	Elevação dos níveis séricos sST2 em pacientes com HIV Menores níveis séricos de IL-33 em pacientes com HIV comparados a controles saudáveis
Vírus Influenzae	Regulação aumentada do RNAm da IL-33 nos pulmões de camundongos infectados
Vírus respiratório sincicial	Redução da inflamação pulmonar por anticorpo anti-ST2 em modelo experimental

Além do mais, a participação da IL-33 já foi descrita em diversas outras doenças, de etiopatogênias distintas, conforme mostrado na [tabela 1](#).<sup>13,42-49</sup>

### Interleucina-33 e artrite reumatoide

O papel do complexo IL33/ST2 tem sido bastante discutido na AR, principalmente a partir dos achados de que a expressão da IL-33 está aumentada na membrana sinovial.<sup>50</sup>

Diversos estudos que usaram modelos experimentais de artrite têm avaliado a participação de IL-33 em quadros de



inflamação articular. O primeiro estudo a avaliar a associação da IL-33 com processo inflamatório articular em modelos animais de artrite foi o de Damo *et al.*, em que descreveram o papel de IL-33 na artrite experimental induzida pelo colágeno (*collagen induced arthritis* – CIA) em camundongos. Esses autores demonstraram que a IL-33 aumentou a resposta no modelo de CIA através da ativação de mastócitos, os quais expressam elevada densidade de ST2. Os mecanismos propostos para a indução de inflamação articular pela IL-33 foram: ativação dos mastócitos e, com isso, produção de citocinas inflamatórias; aumento da secreção de IL-6 e IL-1beta por mastócitos ativados; ou estímulo de células T CD4+, o que levaria à produção de IL-5 e IL-13. Esse último mecanismo aumentaria a ativação dos linfócitos B e a produção de imunoglobulinas, agravaria a inflamação articular e estimularia a degranulação de mastócitos e a formação de complexos imunes com colágeno. Esses autores demonstraram que, nesse modelo experimental, os mastócitos são importantes, ainda que não essenciais para o desenvolvimento da artrite.<sup>23</sup>

Em contrapartida, Lee *et al.* mostraram que os animais deficientes em mastócitos eram completamente resistentes à indução de artrite.<sup>51</sup> As razões para essa diferença não são claras, mas podem dever-se ao fato de que os animais usados por Lee *et al.* eram também deficientes em neutrófilos, ao contrário dos experimentos de Damo *et al.* Isso poderia explicar os diferentes resultados, especialmente quando se considera o papel crítico de neutrófilos na patogênese da CIA.<sup>23,51</sup>

Em reforço à função dos neutrófilos nesse processo, Verri *et al.* demonstraram que a IL-33 é um potente atrativo químico para neutrófilos no modelo experimental de artrite induzida pela albumina bovina metilada. A IL-33 foi produzida principalmente por FS e macrófagos através da resposta imune adaptativa. Embora a natureza exata da indução da síntese de IL-33 por essas células seja ainda desconhecida, ela provavelmente envolve o efeito de citocinas inflamatórias produzidas pelas células T e por macrófagos após o desafio com antígeno específico. Na presença da IL-33 há recrutamento de neutrófilos para o sítio articular através de, pelo menos, dois mecanismos: estimulação da produção por macrófagos e por sinoviócitos de TNF e IL-1beta, além dos receptores de superfície ligantes de citocinas do tipo CXCL1 e CCL3, os quais, por sua vez, permitiriam o recrutamento dos neutrófilos para o espaço articular ou, ainda, a IL-33 poderia ativar diretamente os neutrófilos e recrutá-los para o local da inflamação.<sup>52</sup>

Paradoxalmente, em experimento recente em camundongos com CIA aos quais se administrou IL-33 por via intraperitoneal, foi demonstrada inibição do desenvolvimento da artrite após a administração dessa citocina. Esse efeito foi associado à melhoria da resposta imune tipo 2, incluindo a expansão de eosinófilos, células linfoides inatas tipo 2 e células e citocinas do grupo Th2. Visto que IL-33 atua diretamente sobre células Treg via ST2, é proposto que o tratamento com IL-33 a esses animais aumentaria a capacidade supressiva dessas células. Assim, esses autores acreditam que a IL-33 poderia exercer propriedades anti-inflamatórias na CIA.<sup>53</sup>

A demonstração da presença de IL-33 e ST2 na membrana sinovial de pacientes com AR, concomitantemente aos estudos experimentais, tem despertado grande interesse para o papel desse complexo na patogênese da doença.<sup>10</sup>

Palmer *et al.* detectaram expressão de IL-33 em amostras de tecido sinovial humano, em cultura de FS de pacientes com AR e em culturas de FS de camundongos com artrite. A IL-33 também foi encontrada em células endoteliais do tecido sinovial normal e inflamado. FS humanos de pacientes com AR expressaram constitutivamente níveis baixos dessa citocina e a expressão do RNAm e da proteína IL-33 aumentaram após o tratamento com IL-1beta ou TNF-alfa. Esses autores concluem que IL-33 é produzida localmente nos tecidos inflamados e que a sua neutralização pode exercer efeitos terapêuticos na AR.<sup>54</sup>

O precursor de IL-33 foi detectado no sobrenadante de culturas de FS estimuladas com TNF e IL-1beta. Esses resultados indicam que a IL-33 é produzida localmente em articulações inflamadas e que neutralização da ação da IL-33 tem um efeito terapêutico no curso da artrite. No modelo animal de CIA, administração de um anticorpo bloqueador do ST2 atenuou a severidade da artrite e reduziu a destruição articular, associou-se à diminuição na produção de INF-gama, bem como a uma redução na produção de IL-17. Além disso, os níveis de RNAm do ligante do fator nuclear ativador do receptor  $\kappa$ B (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – RANKL) na articulação foram reduzidos com o uso do anti-ST2. Esses resultados indicam que a IL-33 é produzida localmente em articulações inflamadas e que neutralização da ação da IL-33 tem um efeito terapêutico no curso da artrite.<sup>22,54</sup>

*In vivo*, a expressão de IL-33 também é induzida em FS estimulados. Isso sugere que a expressão pode ser mantida em um ambiente repleto de citocinas e promover a sustentação da inflamação crônica.<sup>10</sup>

O primeiro estudo a identificar níveis elevados de IL-33 no soro e no líquido sinovial de pacientes com AR foi o de Matsuyama *et al.*, ao compará-los com pacientes com doenças infecciosas e com indivíduos saudáveis. Em pacientes com AR, os níveis séricos de IL-33 se correlacionaram positivamente com a atividade da doença pelo escore de atividade da doença em 28 articulações (Disease Activity Score 28 – DAS28). O número de articulações dolorosas e edemaciadas foi maior no grupo no qual se detectou IL-33, enquanto que os níveis de proteína C reativa (PCR), IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa não diferiram entre os grupos.<sup>55</sup>

Hong *et al.* também evidenciaram níveis séricos de IL-33 e sST2 significativamente maiores em pacientes com AR em relação a controles saudáveis.<sup>10</sup> De interesse foi o fato de que os níveis séricos de IL-33, sST2 e de proteína C reativa (PCR) foram avaliados antes e após terapia com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD). Dos dez pacientes estudados, nove receberam mais de um tipo de DMCD sintético. Os níveis séricos de IL-33, sST2 e PCR diminuíram após terapia com DMCD nos pacientes com AR e foi encontrada relação positiva entre a redução da concentração de IL-33 e o valor da PCR após o tratamento. Não foi encontrada relação entre os valores de sST2 e as alterações de concentração de PCR.

Xiangyang *et al.* analisaram os níveis de IL-33 no soro de pacientes com AR e, adicionalmente, investigaram a importância fisiopatológica dessa citocina (referência). Os níveis séricos dessa citocina foram mais elevados em pacientes com AR do que em controles saudáveis e também foi observada correlação positiva e significativa entre níveis de IL-33, positividade para anticorpos contra proteínas citrulinadas e fator reumatoide e níveis de metaloproteinase (MMP) -3. Houve

também uma forte correlação entre os níveis séricos de IL-33 e a pontuação do índice de Sharp modificado em pacientes com AR. Esses dados despertam grande interesse quanto ao uso da IL-33 como um marcador de prognóstico em AR, embora não tenha sido constatada, neste estudo, correlação entre os níveis de IL-33 e outros parâmetros clínicos, como velocidade de hemossedimentação, PCR e DAS28. Neste estudo também foi demonstrado que o nível sérico de IL-33 encontrava-se significativamente aumentado nos pacientes com pneumopatia intersticial em comparação com pacientes sem acometimento pulmonar. Isso sugere que a IL-33 estaria associada à doença pulmonar intersticial da AR.<sup>56</sup>

## Perspectivas

AR é uma artropatia crônica associada a elevado dano articular, incapacidade e declínio funcional.<sup>57</sup> Aliada ao melhor entendimento da sua fisiopatologia, a incorporação de tecnologias genéticas e moleculares tem permitido o desenvolvimento da terapêutica e melhorado o prognóstico dos pacientes.<sup>58</sup>

A identificação do papel pró-inflamatório da IL33 demonstrado por sua expressão na sinóvia de pacientes com AR indica que essa interleucina pode constituir um alvo terapêutico.<sup>23</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Gregersen PK, Plenge RM, Gulko PS. Genetics of rheumatoid arthritis. In: Firestein G, Panayi G, Wollheim FA, editors. *Rheumatoid arthritis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2006. p. 3–14.
2. Gulko PS, Winchester RJ. Rheumatoid arthritis. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H, editors. *Samter's immunologic diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 427–63.
3. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356–61.
4. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):233–55.
5. Keystone EC, Shore A, Miller RG, Tan P, Poplonski L, Leary P, et al. Evidence for activated peripheral blood T-cells in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1983;11:85–92.
6. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(16):9203–8.
7. Fekete A, Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, Szodoray P, Barath S, et al. Disturbances in B- and T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis: suggested relationships with antigen-driven immune responses. *J Autoimmun*. 2007;29(2-3):154–63.
8. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7(2):137–42.
9. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–42.
10. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1132–9.
11. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90.
12. Xu D, Jiang HR, Li Y, Pushparaj PN, Kurowska-Stolarska M, Leung BP, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol*. 2010;184(5):2620–6.
13. Liew FY. IL-33: a Janus cytokine. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 Suppl 2, i101-4.
14. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(2):103–10.
15. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, Wilmore JR, Lawrence DA, Massa PT. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol*. 2008;84(3):631–43.
16. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1484–90.
17. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(12):6930–5.
18. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both T(h)1- and T(h)2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive T(h)2 cells, iNKT and NK Cells. *Int Immunol*. 2008;20(8):1019–30.
19. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):277–81.
20. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest*. 2008;88(11):1245–53.
21. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(24):9773–8.
22. Bourgeois E, Van LP, Samson M, Diem S, Barra A, Roga S, et al. The pro-Th2 cytokine IL-33 directly interacts with invariant NKT and NK cells to induce IFN-gamma production. *Eur J Immunol*. 2009;39(4):1046–55.
23. Xu D, Jiang HR, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, et al. IL-33 exacerbates antigen induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(31):10913–8.
24. Ali S, Huber M, Kollewe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(47):18660–5.
25. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiwara N, Suto H, Iikura M, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc epsilon RI signals. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1481–90.
26. Moulin D, Donzé O, Talabot-Ayer D, Mézin F, Palmer G, Interleukin Gabay C. (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Cytokine*. 2007;40(3):216–25.
27. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Despesse G. Cutting edge: the ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol*. 2007;179(4):2051–4.
28. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1538–49.

29. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1520-6.
30. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol*. 2008;181(7):4780-90.
31. Liew FY, Xu D, Brint EK, O'Neill LA. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(6):446-58.
32. Alves-Filho JC, Sônego F, Souto FO, Freitas A, Verri WA Jr, Auxiliadora-Martins M, et al. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection. *Nat Med*. 2010;16(6):708-12.
33. Kunes P, Holubcová Z, Koláčková M, Krejsek J. The counter-regulation of atherogenesis: a role for interleukin-33. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(3):125-9.
34. Miller AM, Liew FY. The IL33/ST2 pathway – a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Therap*. 2011;131(2):179-86.
35. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EY, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):520-7.
36. Li GX, Wang S, Duan ZH, Zeng Z, Pan FM. Serum levels of IL-33 and its receptor ST2 are elevated in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):226-31.
37. Terras S, Opitz E, Moritz RK, Hörtermann S, Gambichler T, Kreuter A. Increased serum IL-33 levels may indicate vascular involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):144-5.
38. Ishikawa S, Shimizu M, Ueno K, Sugimoto N, Yachie A. Soluble ST2 as a marker of disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine*. 2013;62(2):272-7.
39. Hamzaoui K, Kaabachi W, Faza'a B, Zakraoui L, Mili Boussen I, Haj Sassi F. Serum IL-33 levels and skin mRNA expression in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3 Suppl 77):6-14.
40. Ciccía F, Alessandro R, Rizzo A, Raimondo S, Giardina A, Raiata F, et al. IL-33 is overexpressed in the inflamed arteries of patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):258-64.
41. Chen T, Jia RZ, Guo ZP, Cao N, Li MM, Jiao XY. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(2):173-7.
42. Le Goffic R, Arshad MI, Rauch M, L'Helgoualch A, Delmas B, Piquet-Pellorce C, et al. Infection with influenza virus induces IL-33 in murine lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(6):1125-32.
43. Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2009;14:1004-16.
44. Bao YS, Na SP, Zhang P, Jia XB, Liu RC, Yu CY, et al. Characterization of interleukin-33 and soluble ST2 in serum and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):587-94.
45. Jiang HR, Milovanović M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol*. 2012;42(7):1804-14.
46. Ouziel R, Gustot T, Moreno C, Arvanitakis M, Degré D, Trépo E, et al. The ST2 pathway is involved in acute pancreatitis: a translational study in humans and mice. *Am J Pathol*. 2012;180(6):2330-9.
47. Miyagaki T, Sugaya M, Yokobayashi H, Kato T, Ohmatsu H, Fujita H, et al. High levels of soluble ST2 and low levels of IL-33 in sera of patients with HIV infection. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):794-6.
48. Wang J, Cai Y, Ji H, Feng J, Ayana DA, Niu J, et al. Serum IL-33 Levels Are Associated with Liver Damage in Patients with Chronic Hepatitis B. *J Interferon Cytokine Res*. 2012;32:248-53.
49. Wang J, Zhao P, Guo H, Sun X, Jiang Z, Xu L, et al. Serum IL-33 Levels Are Associated with Liver Damage in Patients with Chronic Hepatitis C. *Mediat Inflamm*. 2012;2012:819636.
50. Murphy GE, Xu D, Liew FY, McInnes IB. Role of interleukin 33 in human immunopathology. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 Suppl 1, i43-47.
51. Lee DM, Friend DS, Gurish MF, Benoist C, Mathis D, Brenner MB. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science*. 2002;297(5587):1689-92.
52. Verri WA Jr, Souto FO, Vieira SM, Almeida SC, Fukada SY, Xu D, et al. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1697-703.
53. Biton J, Thiolat A, Khaleghparast Athari S, Lemeiter D, Hervé R, Rogas S, et al. Interleukin-33 suppresses experimental arthritis through promoting Foxp3+ regulatory T-cells and type-2 immune responses in mice. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73Suppl1:A28.
54. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):738-49.
55. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):18-25.
56. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, Liping X, Hui S, Jing L. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2012;58(1):6-9.
57. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1898-906.
58. Kytтарыс VC. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Des Dev Ther*. 2012;6:245-50.