

Citoquinas e a hiperativação celular

IL-1 e IL-8 no fluído gengival

Por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
cmfigueredo@hotmail.com
www.periodontiamedica.com

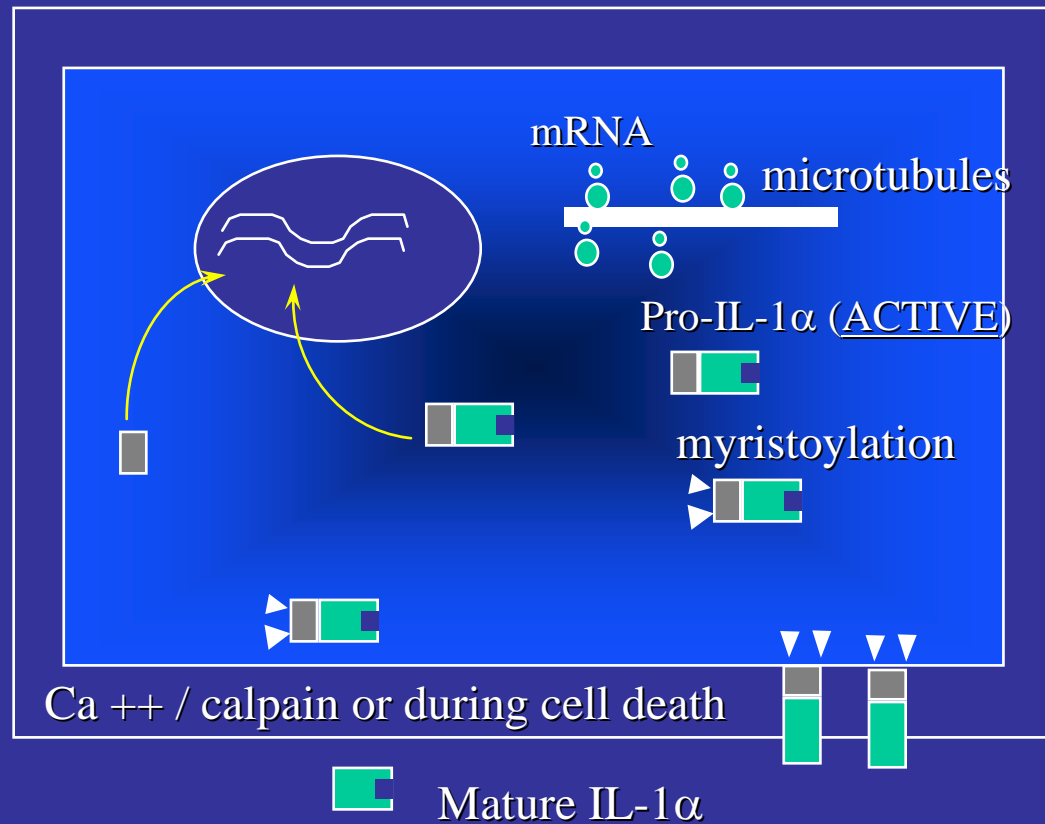
Indutores de IL-1

- Quase todas as bactérias e seus produtos.
- Estresse: Injúria térmica, ultravioleta B, laser.
- Substâncias neuroativas: fenitoína.
- Substâncias inflamatórias: proteína C-reativa, A1AT, tabaco.

Indutores não-bacterianos

- Matriz celular: fibronectina, colágeno.
- Fatores de coagulação: plasmina, trombina.
- Citoquinas: IL-1, TNF, IL-2, IL-3, IL-12.
- Outros: β -1 integrinas, anti-CD63.

Interleukin-1 α



from Dinarello 1996

por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
www.periodontiamedica.com

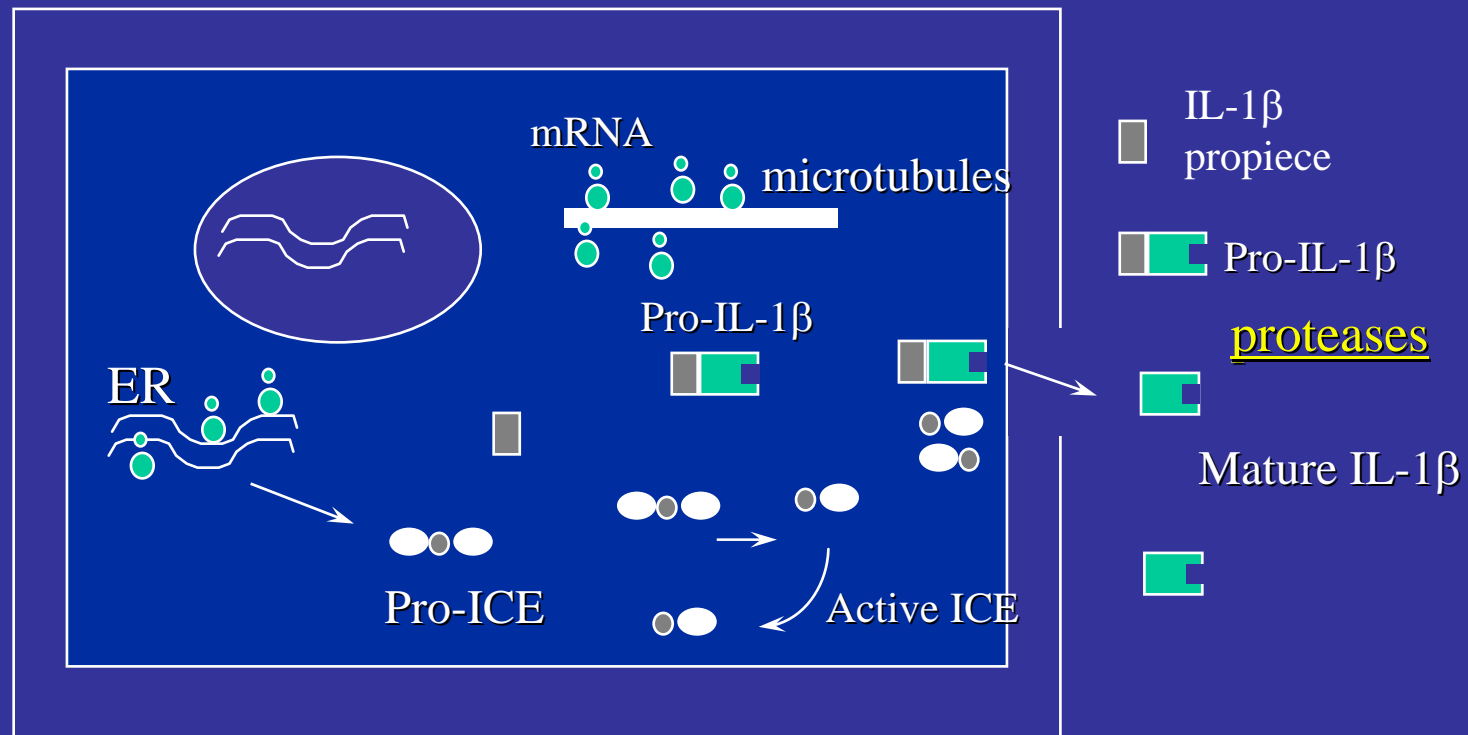
Interleuquina-1 α

- **Pro forma:** Proliferação epitelial e células ectodérmicas (fatores de crescimento autócrinos).
- **IL-1 α aderidos a membrana:** Ativados e deslocados para o interior da célula quando necessário.
- **icIL-1Ra:** competem para sítios de ligação nucleares.

Interleuqina-1 β

- **Similaridades:** ambos são transcritos no citoplasma associados com o citoesqueleto mais do que associado a estruturas do retículo endoplasmático.

Interleukin-1 β



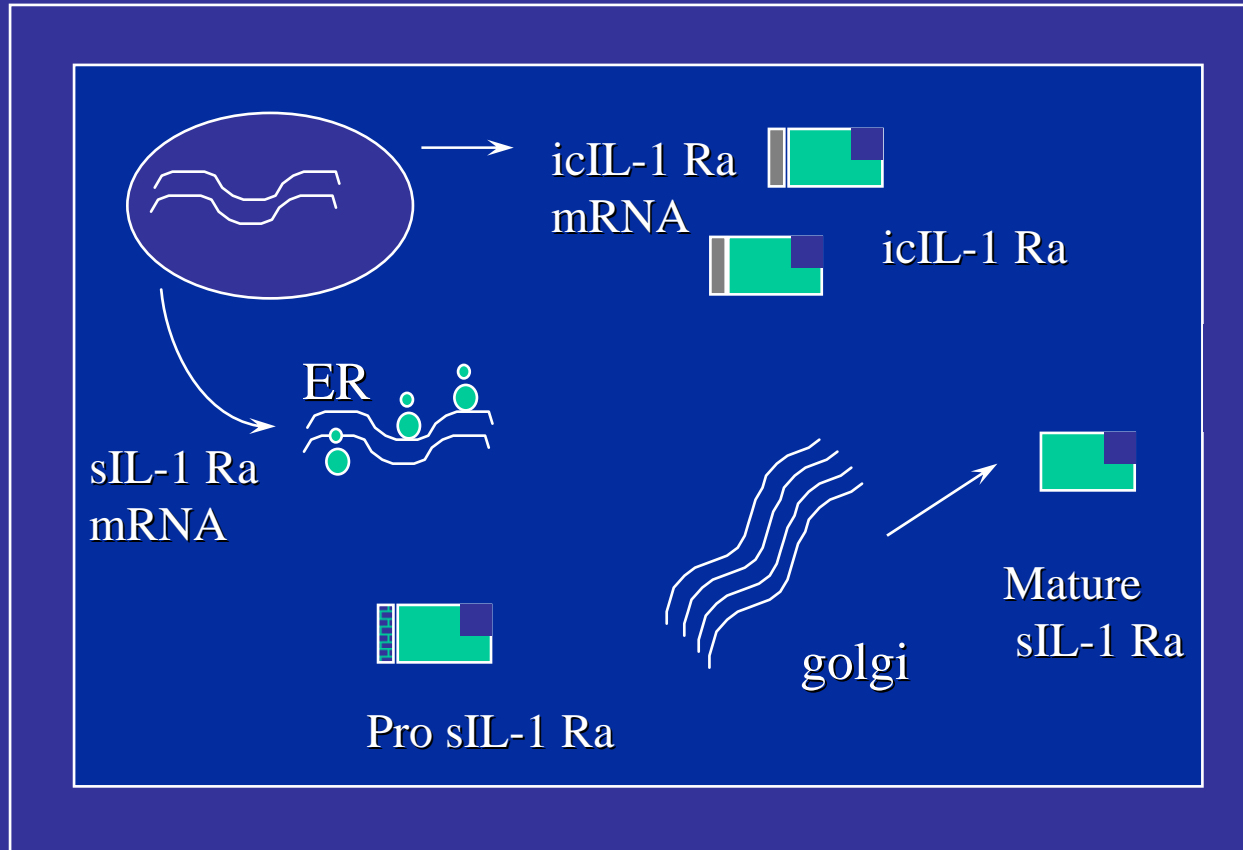
from Dinarello 1996

por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
www.periodontiamedica.com

IL-1 Ra

- sIL-1 Ra - produção induzida.
- icIL-1 Ra - induzido e expressado naturalmente (queratinócitos / células epiteliais do intestino).
- ▣ 2 formas: icIL-1 Ra I e II.
- ▣ icIL-1 Ra bloqueias a união da IL-1 α ao DNA em queratinócitos.

IL-1 Ra



Citoquinas e a hiperativação celular

IL-1 e IL-8 no fluido gengival

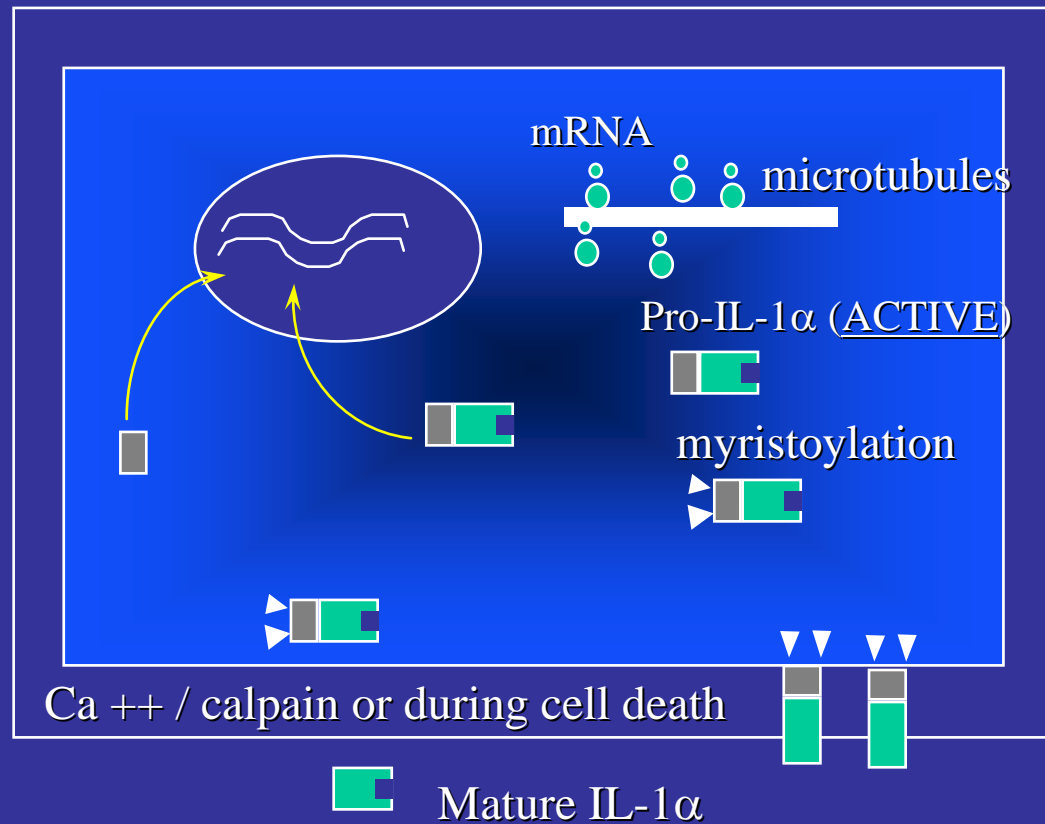
Indutores de IL-1

- Quase todas as bactérias e seus produtos.
- Estresse: Injúria térmica, ultravioleta B, laser.
- Substâncias neuroativas: fenitoína.
- Substâncias inflamatórias: proteína C-reativa, A1AT, tabaco.

Indutores não-bacterianos

- Matriz celular: fibronectina, colágeno.
- Fatores de coagulação: plasmina, trombina.
- Citoquinas: IL-1, TNF, IL-2, IL-3, IL-12.
- Outros: β -1 integrinas, anti-CD63.

Interleukin-1 α



from Dinarello 1996

por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
www.periodontiamedica.com

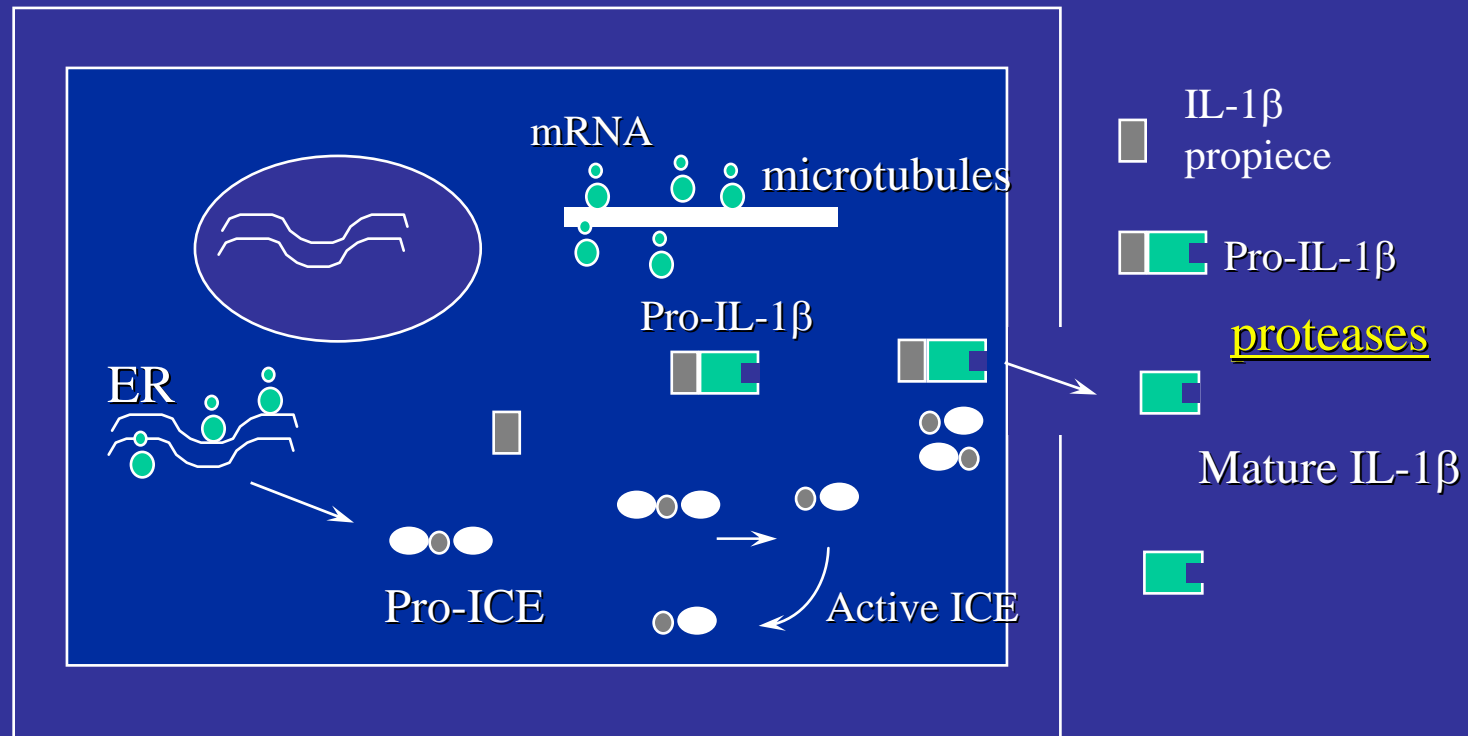
Interleuquina-1 α

- **Pro forma:** Proliferação epitelial e células ectodérmicas (fatores de crescimento autócrinos).
- **IL-1 α aderidos a membrana:** Ativados e deslocados para o interior da célula quando necessário.
- **icIL-1Ra:** competem para sítios de ligação nucleares.

Interleuquina-1 β

- **Similaridades:** ambos são transcritos no citoplasma associados com o citoesqueleto mais do que associado a estruturas do retículo endoplasmático.

Interleukin-1 β



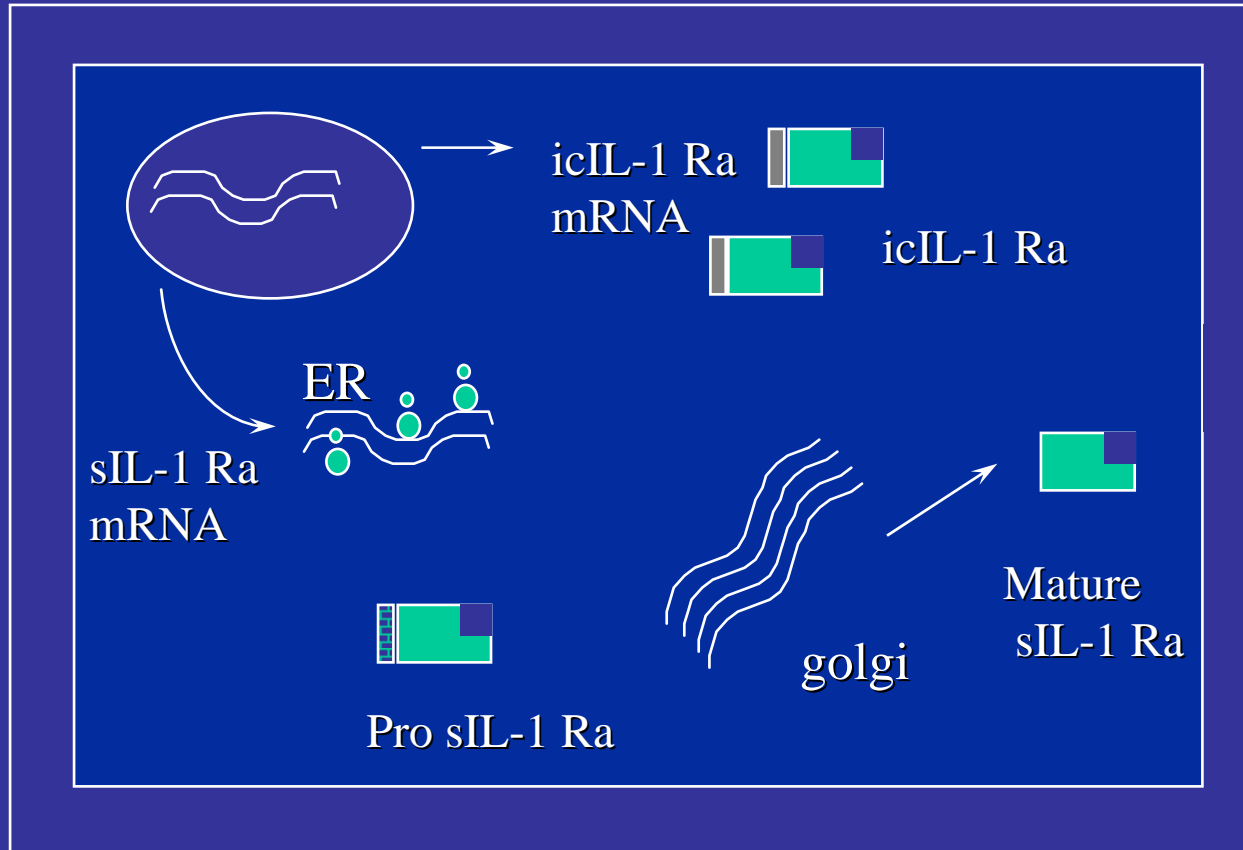
from Dinarello 1996

por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDS, PhD
www.periodontiamedica.com

IL-1 Ra

- sIL-1 Ra - produção induzida.
- icIL-1 Ra - induzido e expressado naturalmente (queratinócitos / células epiteliais do intestino).
- ▣ 2 formas: icIL-1 Ra I e II.
- ▣ icIL-1 Ra bloqueias a união da IL-1 α ao DNA em queratinócitos.

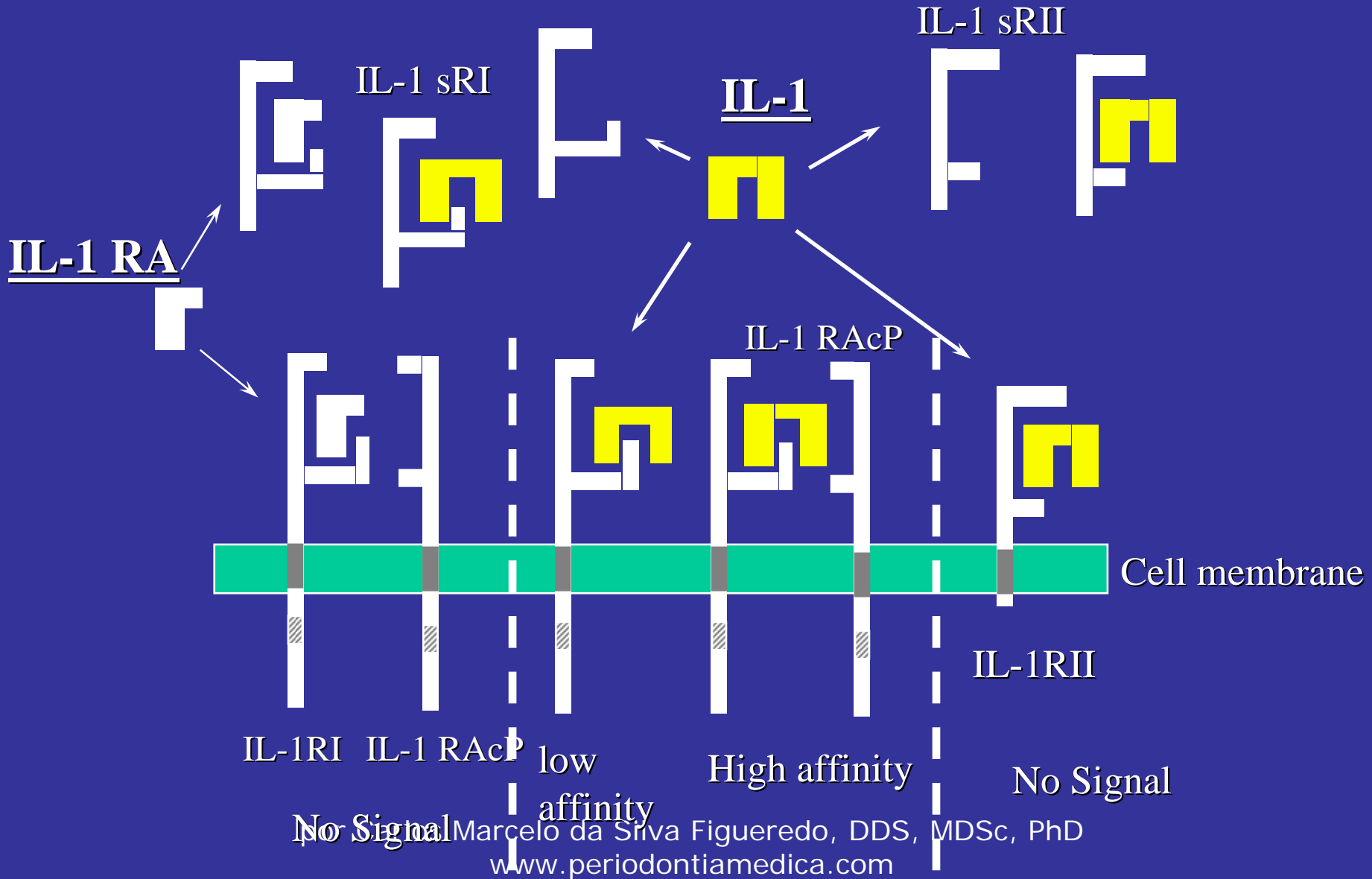
IL-1 Ra



IL- Ra

- IL-1, mais do que a IL-1 RA, ocupa receptores vazios.
- Seria necessário um excesso de 10 a 100-*fold* de IL-1 Ra para inibir a atividade de IL-1.
- Comparado a IL-1 β , o gene para sIL-1 Ra é expressado 1 a 2 hs mais tarde.

IL-1 RI and II



IL-1 in plasma

IL-1 β - 500 pg/ml

É influenciada por:

↙ IL-1 sRII

↙ A2MG

↙ Complemento

↙ A quantidade intracelular (pró-forma)
remanescente.

↙ IL-6 é o marcador plasmático para IL-1 β .

Efeitos biológicos da IL-1

Efeitos quando injetado localmente:

- ↙ Infiltrado de neutrófilos
- ↙ Aumento da destruição de proteoglicanas
- ↙ Angiogênese
- ↙ Fluxo de neutrófilos e albumina para o pulmão

Efeitos biológicos da IL-1

Alterações na resposta imunológica

- ↙ Aumento da produção de AB
production (efeito adjunto)
- ↙ Aumento na síntese de linfoquinas (IL-2, -3, -6)

Efeito biológico da IL-1

Efeito em culturas de células e teciduais:

- ↙ Aumento da expressão de ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1.
- ↙ Destruição de cartilagem, liberação de cálcio pelosóssos.
- ↙ Proliferação de fibroblastos

Atividades sinérgicas a IL-1

IL-1 e bradiquinina

↙ Angiogênese

↙ Síntese de PGE2 por fibroblastos gengivais

↙ Produção de IL-6 por fibroblastos e células hepáticas.

Atividades sinérgicas a IL-1

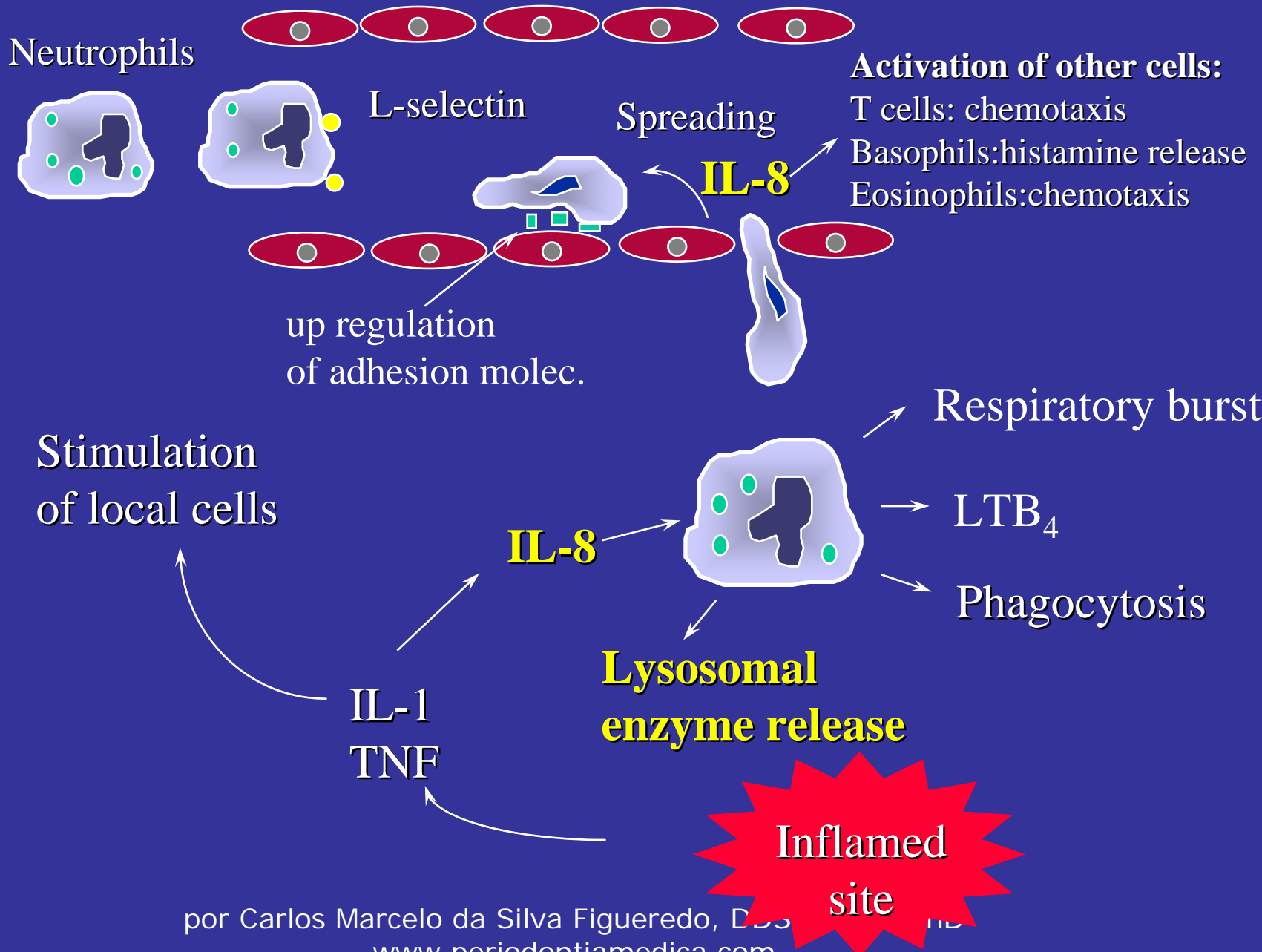
IL-1 e TNF

- ↙ Síntese de IL-8 por células mesenquimais
- ↙ Resistência a insulina
- ↙ Síntese de fatores de crescimento por fibroblastos
- ↙ Síntese de PGE2 por fibroblastos

Atividades sinérgicas a IL-1

IL-1 e IL-6

- ↙ Indução antigênica para a produção de IL-2 por células-T.
- ↙ Síntese hepática de proteínas de adesão ao LPS
- ↙ Proliferação de células progenitoras



IL-8

- Produzido por monócitos, linfócitos, neutrófilos, hepatócitos, fibroblastos, queratinócitos, etc.
- Sua produção ocorre após efeitos estimulatórios, como: LPS, IL-1, TNF, viroses, selectinas.

IL-8

Atividades biológicas *in vitro*

Leucócitos

- ↙ Ativação e quimiotaxia de neutrófilos
- ↙ Quimiotaxia de células-T e basófilos
- ↙ Inibição da produção de IgE induzida por IL-4 por linfócitos B.

IL-8

Outras células

- ↙ Quimiotaxia de células lisas musculares e células endotelias umbilicais.
- ↙ Proliferação de queratinócitos e células endotelias.

**Increased interleukin-1 β
concentration in GCF as a
characteristic trait of patients with
periodontitis.**

**Figueredo, C.M.S., Ribeiro M.S.M., Fischer, R.G.
& Gustafsson, A. *Journal of Periodontology*
1999;70:1457-1463.**

IL-1 and Periodontitis

- Higher concentrations and total amounts in GCF and in tissue
- Higher production (mRNA ISH).
- IL-1 β is the major inflammatory cytokine in gingiva.

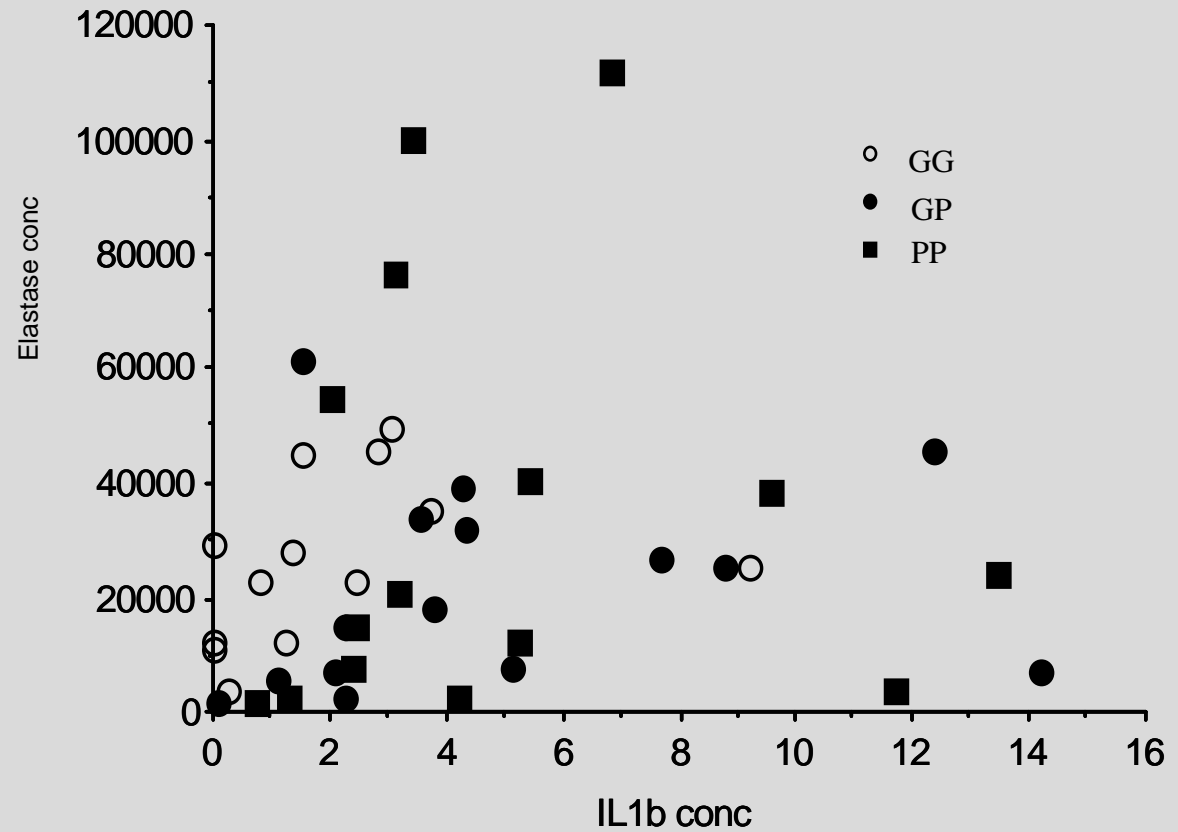
IL-1 and Neutrophil's elastase

- **May induce direct or indirect the release of azurophilic granula.**
- **It can increase the release of IL-8 and TNF α .**

Material and Methods

- Paper strips.
- Untreated population.
- IL-1 β by ELISA.
- Elastase measured functionally

Results



Results

<i>Site</i>	<i>GG</i>	<i>p1</i>	<i>GP</i>	<i>p2</i>	<i>PP</i>	<i>p3</i>
PI	1.7 (0.7)	NS	1.2 (0.3)	0.001	1.7 (0.5)	NS
GI	1.7 (0.5)	0.05	1.4 (0.4)	0.003	1.9 (0.3)	0.021
PPD	1.9 (0.5)	NS	2.1 (0.4)	0.001	6.1 (1.1)	0.001
GCF	1.8 (0.7)	0.013	1.3 (0.5)	0.006	1.9 (0.6)	NS

Results

<i>Site</i>	<i>GG</i>	<i>p1</i>	<i>GP</i>	<i>p2</i>	<i>PP</i>	<i>p3</i>
E activity	26600(14600)	NS	22400 (17300)	NS	30000(35500)	NS
EA1AT (nmol/μL)	0.26 (0.23)	NS	0.23 (0.20)	NS	0.44 (0.17)	NS
A1AT (nmol/μL)	0.24 (0.20)	NS	0.17 (0.14)	NS	0.24 (0.17)	NS
A2MG (ng/μL)	458 (601)	NS	738 (750)	NS	621 (369)	NS
IL-1β (pg/μL)	2.0 (2.49)	0.009	5.0 (3.89)	NS	5.4 (4.07)	0.003

6

Results

<i>Site</i>	<i>GG</i>	<i>p1</i>	<i>GP</i>	<i>p2</i>	<i>PP</i>	<i>p3</i>
E activity (Cells equiv)	46500 (\pm 28000)	0.04	27700 (\pm 24500)	0.25	68500 (\pm 80600)	NS
EA1AT (nmol)	0.42 (\pm 0.35)	NS	0.29 (\pm 0.14)	0.001	0.75 (\pm 0.45)	0.04
A1AT (nmol)	0.38 (\pm 0.28)	0.04	0.20 (\pm 0.14)	NS	0.40 (\pm 0.22)	NS
A2MG (ng)	656 (\pm 696)	NS	823 (\pm 686)	0.002	1164 (\pm 636)	NS
IL-1 β (pg)	2.9 (\pm 3.2)	0.02	5.5 (\pm 3.7)	0.002	9.0 (\pm 5.3)	0.001

Conclusion

- The concentration of IL-1 β seems to be associated with the individual rather than with the degree of tissue destruction at the sampled site.

IL-1 no plasma

IL-1 β - 500 pg/ml

É influenciado por:

↙ IL-1 sRII

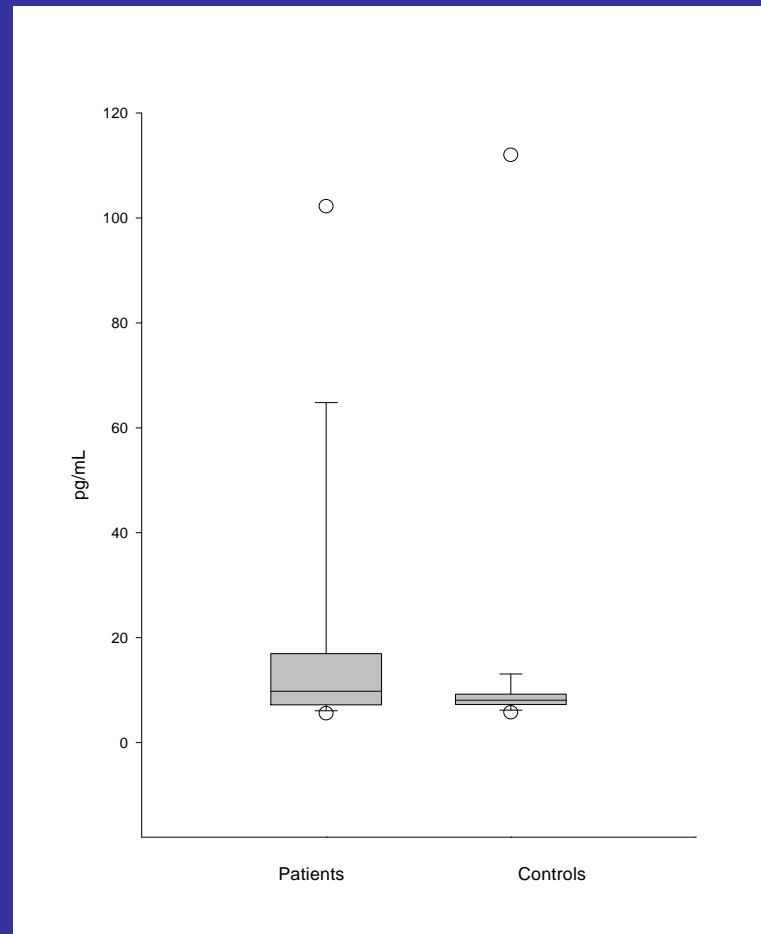
↙ A2MG

↙ Complemento

↙ pró-forma

↙ IL-6 é o marcador plasmático para IL-1 β .

IL-1 no plasma



Figueredo et al. 2000

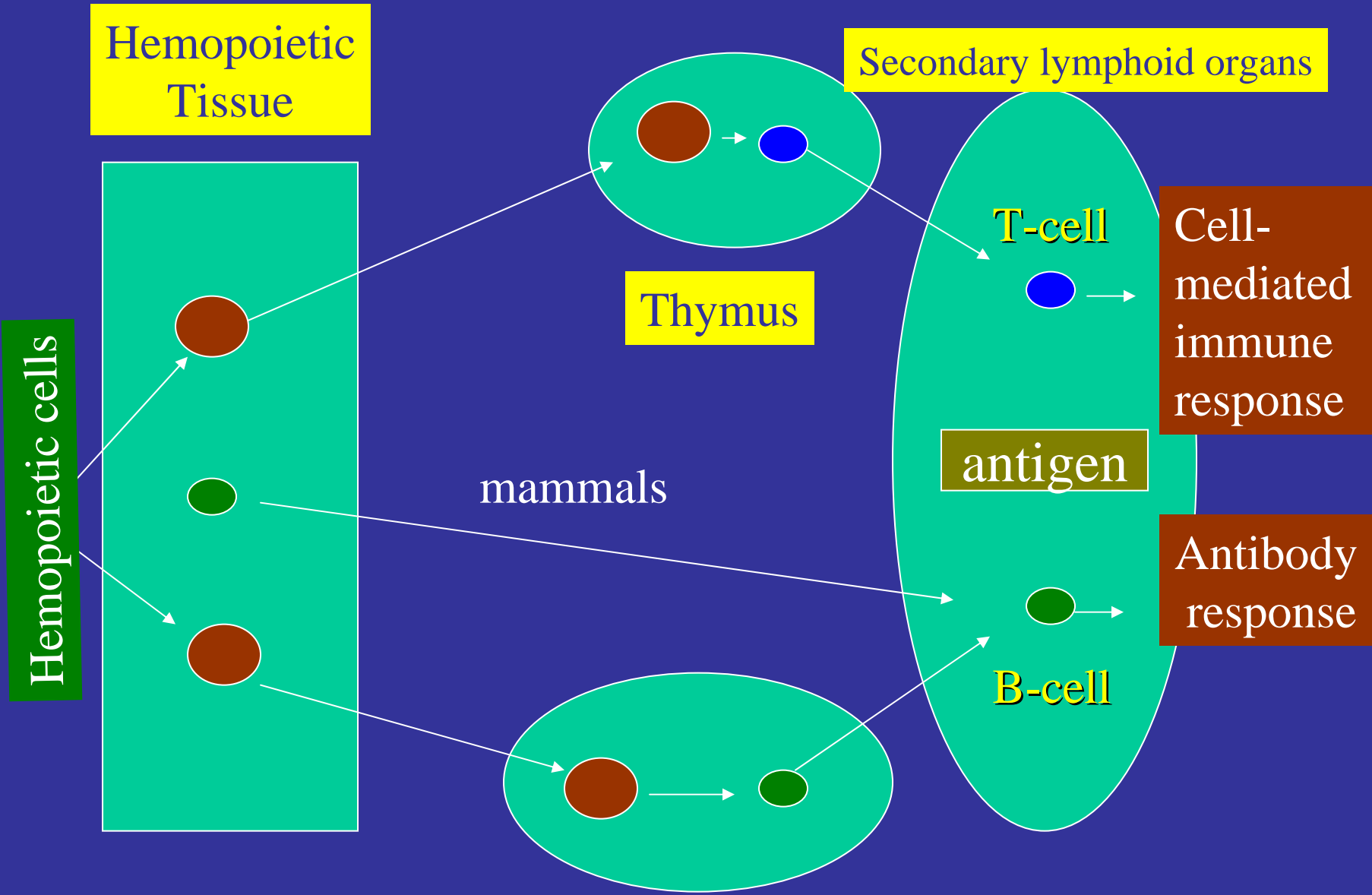
por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD
www.periodontiamedica.com

IL-8

- Figueredo & Gustafsson (2000) não observaram diferenças na concentração de IL-8 entre os sítios analisados. Esse resultado confirma os achados de CHUNG et al. (1997), o que inviabiliza o uso da IL-8 como marcador em sítios com periodontite.

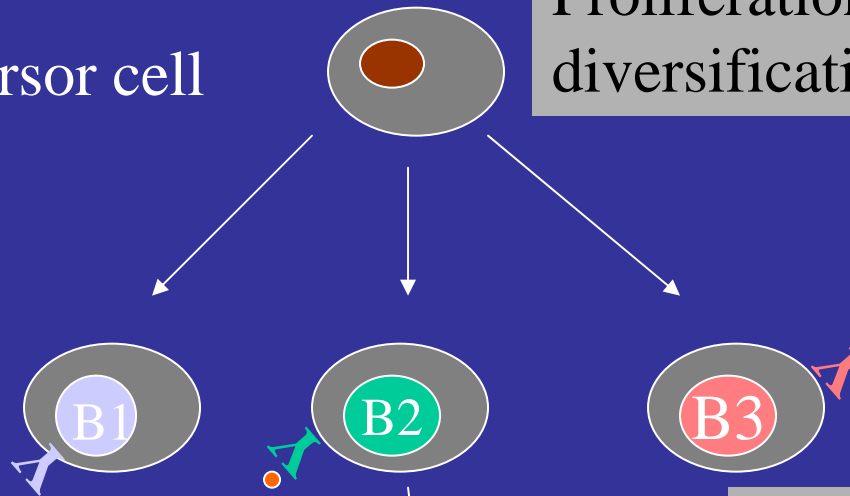
Linfócitos-T e o controle da hiperativação celular

Futuro das doenças crônicas destrutivas?



Percursor cell

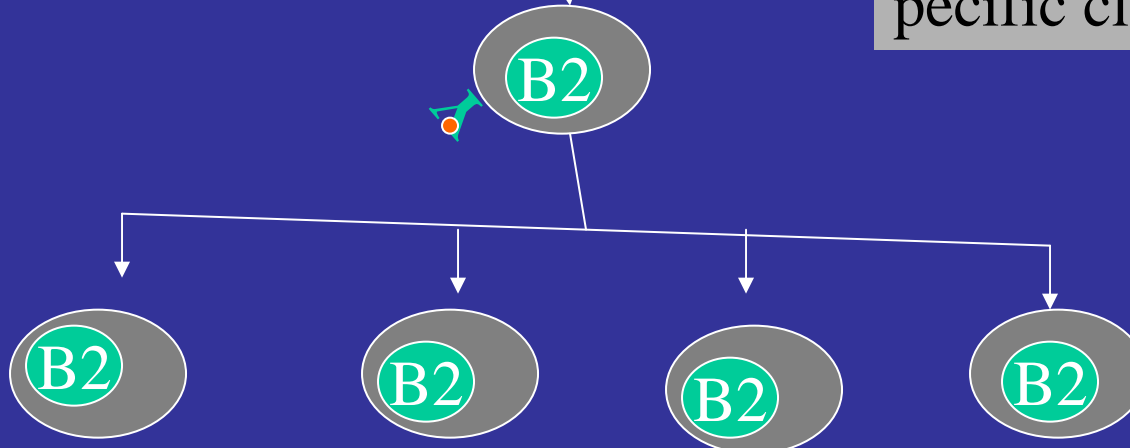
Proliferation and diversification of progeny cells



Antigen binding to specific clone

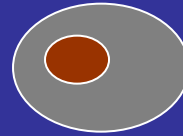


AB -secreting B cells from a single clone



Clonal expansion and maturation

Virgin cell

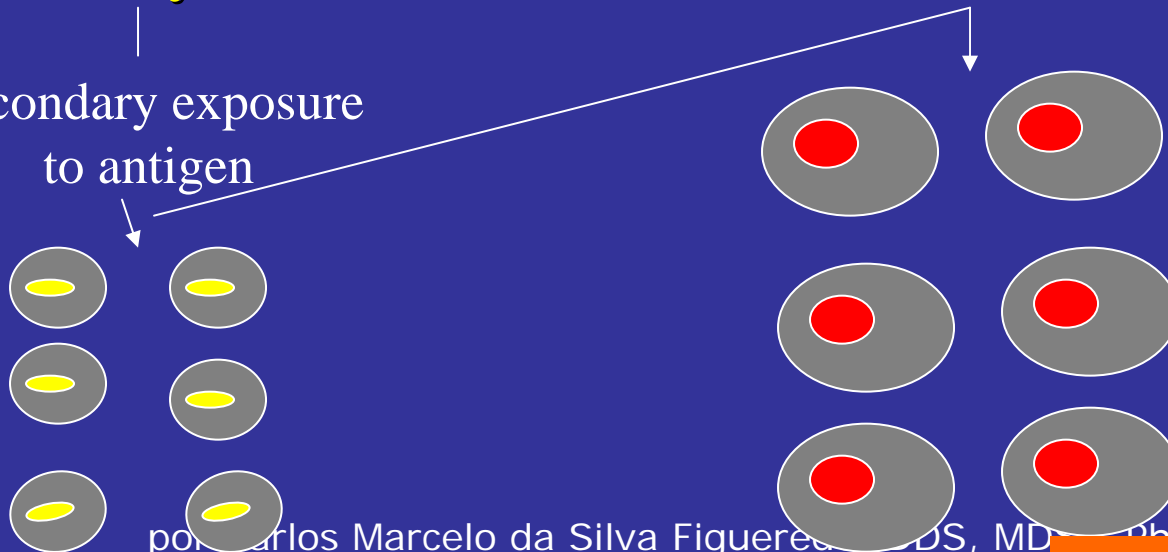


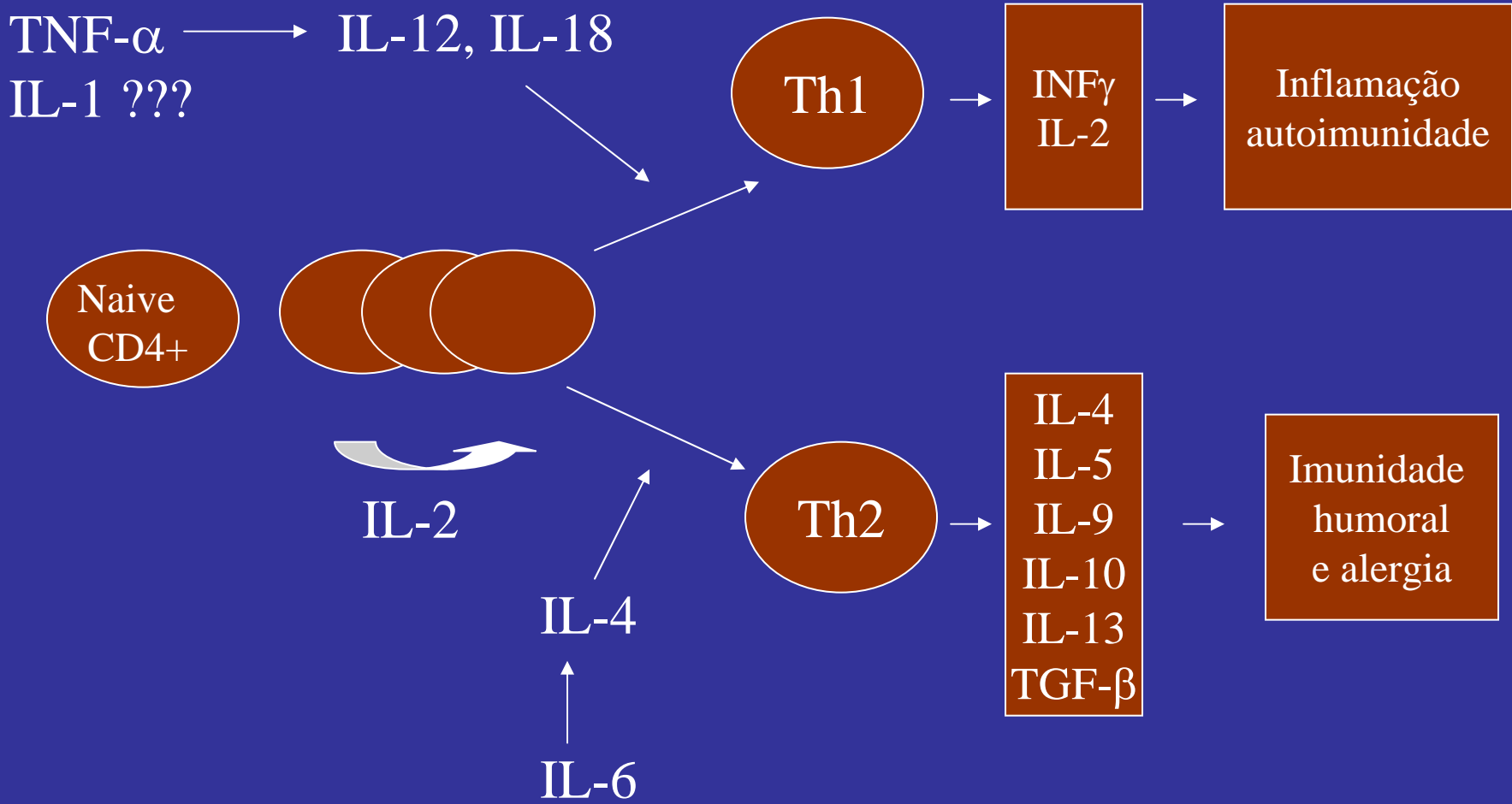
First exposure to antigen



Memory cells

Secondary exposure to antigen





Adaptação de Dong & Flavell 2000

Bactéria x células T

- “Diferentes tipos de bactérias podem influenciar a direção das reações inflamatórias tanto na para uma resposta Th1 ou Th2. Análises da relação entre as taxas bacterianas e o padrão de produção de citocinas em pacientes com DP poderá fornecer informações interessantes sobre etiopatogenia”.

Del Prete & Romagnani 1994

Citoquinas Th1/Th2 x TNF- α e IL-1 β

- INF γ pode induzir a produção de IL-1 por macrófagos quando estimulados por LPS.
- IL-4 pode inibir a liberação de IL-1 e TNF por macrófagos tratados com LPS.

Terapias futuras

Tratamento com anti-inflamatórios

**Tratamento específico dos
processos de destruição
tecidual**

Tratamento específico

Diminuir certos leucócitos

CD4+, PMN, monócitos

Diminuir a atividade de citocinas

anti-TNF

IL-1 receptor antagonista

IL-6 receptor antagonista

Obrigado!



cmfigueredo@hotmail.com

por Carlos Marcelo da Silva Figueredo, DDS, MDSc, PhD

www.periodontiamedica.com