

Citocinas

Profa. Dra. Mayra Santos da Silva¹

Dra. Amanda Candida da Rocha Oliveira²

Profa. Dra. Thalita Mázala de Oliveira³

Ms. Mariana de Almeida Azevedo⁴

Resumo: A sinalização celular mediada por citocinas é o principal mecanismo pelo qual as células do sistema imune se comunicam. Diversos aspectos dessa sinalização no sistema imune, bem como a interação em outros sistemas, tem sido bastante explorados no meio científico, a fim de compreender e desvendar os mecanismos envolvidos em patologias. O presente estudo faz um levantamento das principais citocinas e vias de sinalização relacionadas com seus efeitos.

Abstract: Cytokine-mediated cell signaling is the main mechanism by which cells of the immune system communicate. Several aspects of this signaling in the immune system, as well as the interaction with other systems, have been widely explored in the scientific environment, in order to understand and unveil the mechanisms involved in pathologies. The present study makes a survey of the main cytokines and signaling pathways related to their effects.

Citocinas são proteínas originalmente caracterizadas como moduladores imunes, mas que possuem a capacidade de mediar uma variedade de funções em diversos tecidos não imunes. Essas pequenas moléculas sinalizadoras (5-20kDa) possuem características pleiotrópicas, ou seja, desempenham diferentes respostas dependendo do tecido e do ambiente em que se encontram. Dessa forma, regulam uma gama de funções biológicas incluindo imunidade inata e adquirida, a hematopoiese, inflamação, reparo tecidual, proliferação e diferenciação através da sinalização autócrina: quando a citocina é capaz de agir sobre a mesma célula que a produz, e/ou parácrina: agindo sobre células vizinhas às de origem, sem que para isso tenha que atingir a corrente sanguínea.

Diferentes tipos celulares são capazes de produzir citocinas. Dentre elas os macrófagos, monócitos e linfócitos. No sistema nervoso, células “neuroimunes” como a microglia além de células gliais e neuronais são capazes de produzir estas moléculas.

Por serem potentes reguladores da função celular relevante para praticamente todos os aspectos da fisiologia do tecido, e também, por terem participação em processos patológicos, a sinalização através dessas moléculas possui amplos mecanismos de regulação. A grande maioria destas é produzida na forma de precursores inativos que necessitam passar por um processo de clivagem para que seja liberada a forma madura ativa capaz de interagir com o receptor.

A ação das citocinas depende da ligação com seus receptores altamente seletivos na membrana da célula-alvo. Normalmente deflagram cascatas de sinalização a partir da ligação específica citocina-receptor ativando vias de sinalização intracelulares o que induz diferentes respostas (figura 1), incluindo a produção de mais citocinas. Algumas citocinas são capazes de regular positivamente ou negativamente a ação de outras citocinas.

As citocinas apresentam um papel fundamental na manutenção da homeostasia, ou seja, no equilíbrio e funcionamento pleno do organismo. Elas agem como moléculas de sinalização modulando o desenvolvimento embrionário, a comunicação no sistema imune e entre os demais, o sistema neuroendócrino, a proteção e a proliferação das células do sistema nervoso, a promoção da reorganização sináptica, dentre outras atividades.

¹ Professora de Iniciação à Prática Médica I da Escola de Medicina Souza Marques.

² Doutora em Neurociências.

³ Professora de Biofísica do curso de Biomedicina da FTESM. ⁴ Mestre em Neurociências.

A grande família das citocinas engloba as quimiocinas, os interferons, as interleucinas, as linfocinas, os fatores de necrose tumoral, as neurotrofinas, fatores estimulante de colônia e fatores de crescimento. De acordo com o tipo de resposta imunológica induzida por elas, promovendo ou inibindo a inflamação, elas foram agrupadas em dois grandes grupos: (i) pro-inflamatórias e (ii) anti-inflamatórias. No primeiro grupo (i) encontramos principalmente a família da interleucina 1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL36 γ , IL-36Ra, IL-37 e IL-1Hy2); da interleucina 6 (IL-6, IL-11, IL-31, CNTF, CT-1, LIF, OPN, OSM); da interleucina 17 (IL-17A-F, IL-25); do fator de necrose tumoral (TNF- α , TNF β , BAFF, APRIL); e interferon (IFN α , IFN β , IFN ω , IFN κ , IFN γ , IFN λ 1 (IL-29), IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B)). Dentre as anti-inflamatórias (ii) podemos citar a família da interleucina 10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL24, IL-26, IL-28, IL-29) e interleucina 12 (IL-12, IL-23, IL-27, IL-35).

Neste artigo, vamos abordar brevemente algumas das principais citocinas descritas e algumas características básicas de cada uma.

1. Fator de Necrose Tumoral (TNF) O termo “fator de necrose tumoral” foi inicialmente associado à duas moléculas: fator de necrose tumoral derivado de monócitos (TNF- α) e fator de necrose tumoral derivado de linfócitos (TNF β). O TNF (alfa) foi descrito em 1975 como uma endotoxina solúvel presente no soro, capaz de promover necrose em células tumorais de sarcoma de Meth.

Hoje, classificado como uma citocina pró-inflamatória e de efeitos pleiotrópicos, o TNF desempenha importante papel em diferentes aspectos da biologia de mamíferos, que incluem desenvolvimento embrionário, resposta imune inata e adaptativa, manutenção da homeostase celular, proteção e sobrevivência de células neurais, proliferação glial, indução da síntese e liberação de outras citocinas e morte celular.

Os macrófagos, monócitos, linfócitos, astrócitos, microglia e neurônios, são algumas células capazes de produzir e secretar TNF. A produção pode ser estimulada por substância P, bradicinina, imunocomplexos, inibidores da ciclooxigenase, PAF (fator ativador plaquetário), e até mesmo por outras citocinas como IFN, IL-1, IL-2 e GM-CSF.

As atividades biológicas do TNF- α são mediadas pela interação da molécula com seus receptores específicos: TNFR1 (p55, CD120a e TNFRSF1a) que é expresso em todos os tipos celulares, exceto eritrócitos, e TNFR2 (p75, CD120b e TNFRSF1b) principalmente expresso em células endoteliais e hematopoiéticas.

Os receptores de TNF são proteínas transmembranares e a ativação do TNFR1 é capaz de ativar duas vias de sinalização distintas e resultar em um processo de sobrevivência, diferenciação, migração e proliferação celular através da sinalização de fatores de transcrição, ou resultar em uma sinalização de morte celular (figura 1). O programa de morte é ativado quando o TNF- α se liga ao seu receptor e sinaliza proteínas acopladas a ele que possuem domínio de morte, esta sinalização ativa diversos tipos de caspases, levando à apoptose. O TNFR2 possui um importante papel na sobrevivência, diferenciação e proliferação celular.

2. Interleucina-1 (IL-1)

A interleucina-1 foi uma das primeiras citocinas descritas, tendo sido estudada, durante muitos anos, por sua capacidade de estimular o processo febril. Assim como TNF- α , a família IL1 possui ação pleiotrópica, capaz de atuar no sistema imune mediando à inflamação local, através do recrutamento e ativação de células imune. Um dos membros mais bem descritos é a IL-1 β , de caráter pró-inflamatório, ela atua no hipotálamo exercendo sua conhecida função de pirógeno endógeno.

O termo interleucina-1 compreende 3 polipeptídios principais: interleucina-1 alfa (IL-1 α), interleucina-1 beta (IL-1 β) ambas próinflamatórias e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) antiinflamatório, possuindo estas três moléculas um papel central nas respostas imunes e inflamatórias. Cada membro é primeiramente sintetizado na forma de uma proteína precursora (próIL-1 α e próIL-1 β) que possuem uma massa molecular de 31 kDa que após ser clivada, libera o peptídeo maduro de 17kDa. A próIL-1 α e a IL-1 α madura são biologicamente ativas. Por outro lado, a próIL-1 β é relativamente inativa e requer a clivagem pela enzima conversora de IL-1 (ICE), também conhecida por caspase-1, para otimizar sua atividade biológica. O precursor IL1Ra possui uma sequência de comando. Quando clivado para sua forma madura é secretado como a maioria das proteínas.

Uma vez secretadas, a IL-1 α e IL-1 β exercem suas funções interagindo com o receptor IL1R1, deflagrando uma via de sinalização que ativa proteínas quinase e estimulam o NF- κ B. Em contrapartida o IL-1Ra que possui ações anti-inflamatórias e alta seletividade para o IL-1RI, atua competindo com a IL-1 α e IL-1 β pelo sítio de ligação ao receptor. Desta forma bloqueando a transdução do sinal e regulando a resposta mediada pela IL-1 α e IL-1 β .

A IL-1 α e IL-1 β são sintetizadas por diversos tipos celulares incluindo monócitos, macrófagos, neutrófilos, hepatócitos, macrófagos, astrócitos e microglia. A estimulação de receptores de reconhecimento de padrões como TLRs e NLRs (receptores do tipo NOD) por moléculas microbianas ou virais podem induzir o aumento da expressão de IL-1 β .

A IL-1 tem papel proliferação e diferenciação de diversas células, aumenta a expressão de moléculas de adesão, aumenta atividade de coagulação, atua na inflamação, hematopoese e sobrevivência (Monroy et al, 1992)

3. Interleucina-6

A IL-6 foi descoberta em 1986 em pesquisas que visavam conhecer quais os fatores que eram responsáveis pela diferenciação e pelo crescimento de células B. Nos primórdios desses estudos, esta interleucina recebeu o nome de fator 2 estimulatório de células B e foi considerado como um novo interferon (IFN β 2), capaz de induzir a maturação final dos linfócitos B em células secretoras de imunoglobulinas. Na sequência das investigações, o gene da IL-6 foi então clonado e o produto deste gene foi caracterizado como uma proteína de 184 aminoácidos (~26kDa) com 4 regiões em alfa-hélice e 3 sítios que serão responsáveis pela ligação da IL-6 ao seu receptor específico. Mais tarde foi descrita a ação interleucocitária desta citocina e a partir de então ela passou a ser denominada de interleucina-6.

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina tradicionalmente considerada como pró-inflamatória, produzida por muitos tipos celulares, dentre eles, macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos, fibroblastos, células endoteliais e células da glia. É um dos mediadores mais importantes e precoces nas respostas inflamatórias às infecções, traumas, cirurgias e queimaduras. Pode ser detectada na corrente sanguínea 60 minutos após a lesão e atinge seu pico de concentração entre 4 e 6 horas. A síntese de IL-6 pode ser induzida por uma variedade de estímulos, mas seus principais indutores até hoje descritos são o lipopolissacarídeo (LPS), a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).

A IL-6 pertence à família dos fatores hematopoiéticos e esta classificação se dá: 1) pela sua ação em células do sistema hematopoiético; 2) pela sua capacidade de ligação à glicoproteína de membrana GP130 e 3) pela presença de 4 subunidades proteicas em α -hélice em sua estrutura. A família dos fatores hematopoiéticos é formada, até o presente momento pela IL-6, IL-11, fator neurotrófico dos neurônios do gânglio ciliar (CNTF), pela cardiotrofina-1 (CT-1), pela citocina semelhante à cardiotrofina (CLC), pelo fator inibidor de leucemia (LIF), pela neuropoietina (NPN), pela oncostatina M (OSM), e pelas citocinas IL-27 e IL-31.

Esta citocina está envolvida na modulação de vários eventos fisiológicos, como proliferação celular, diferenciação, sobrevivência e apoptose (Kishimoto *et al.*, 1995).

4. Interleucina-4 (IL-4)

É uma citocina de caráter anti-inflamatório que no sistema imunológico, está envolvida no desenvolvimento, sobrevivência e maturação de células B e também na diferenciação e proliferação de linfócitos do tipo TH2. É produzida por células T ativadas, mastócitos, basófilos e eosinófilos e está relacionada com diversos quadros clínicos como asma, processos alérgicos e dermatite atópica.

Seu mecanismo de ação depende da sua ligação ao seu receptor específico (IL-4R) expresso em linfócitos T e B, eosinófilos, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos nos pulmões e células endoteliais brônquicas. Existem dois tipos de IL-4R: o tipo 1 é comumente expresso em células de linhagem hematopoética, enquanto o tipo 2 é mais comum em células nãohematopoéticas e também em células tumorais, como em carcinomas renais, melanomas, câncer de mama e ovário, entre outros tipos de câncer, o que vem apontando o receptor da IL-4 do tipo 2 como um potencial alvo terapêutico para o tratamento do câncer.

5. Interleucina-10 (IL-10)

A IL-10, assim como a IL-4, é uma citocina do tipo anti-inflamatória e tem, por isso, um papel fundamental na manutenção do equilíbrio do sistema imunológico, pois regula a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, a IL-1 e a IL-6. Além disso, a IL-10 também controla a diferenciação e a proliferação de macrófagos e linfócitos T e B, potencializando assim, sua regulação sobre o sistema imune. Esta ação da IL-10 é de extrema importância por evitar uma exposição prolongada aos mediadores inflamatórios, limitando um possível dano nos tecidos.

É produzida principalmente por linfócitos T e B ativados, mastócitos e monócitos ativados. Porém, também pode ser sintetizada por células fora do sistema imunológico, como, células epiteliais, queratinócitos, micróglia e astrócitos. De forma interessante, sua síntese ocorre após a liberação de mediadores inflamatórios, mostrando que seu estímulo é a prévia liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6.

Sua ação vai depender da ligação com seu receptor específico (IL-10R) que vai iniciar uma cascata de sinalização através da via JAK/STAT, induzindo a produção gênica de fatores relacionados à imunossupressão.

As citocinas se apresentam numa extensa diversidade e com ações redundantes ou antagonistas, mas que se equilibram e mantêm a homeostasia. Qualquer interferência nesse balanço é capaz de gerar alterações no quadro clínico de um paciente. Por isso, conhecer as citocinas e seus padrões fisiológicos ou distúrbios é importante para compreender a patologia e assim tratá-la.

6. Neurotrofinas

As neurotrofinas compreendem uma família de proteínas, que promovem os mais variados efeitos tanto no Sistema nervoso central (SNC) e no Sistema nervoso periférico (SNP) quanto em outros tipos celulares. No SNC elas promovem crescimento, proliferação, diferenciação, sobrevivência e mielinização, dentre outros efeitos. Fazem parte dessa família: o fator de crescimento do nervo (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina-3 (NT-3), a neurotrofina-4 (NT-4), a neurotrofina-5 (NT-5), neurotrofina-6 (NT-6) e neurotrofina-7 (NT-7).

As neurotrofinas são sintetizadas como pré-pró-neurotrofinas por ambos os tipos de células, neuronais e não neuronais. A conversão de pró-neurotrofina (32 kDa) em neurotrofina madura (13 kDa) pode ser realizada por uma enzima presente na membrana plasmática, denominada

metaloprotease. Pode ainda ocorrer a liberação da forma não processada (pró-neurotrofina). As ações exercidas pelas neurotrofinas são mediadas por dois tipos principais de receptores membranares: os receptores tirosina cinase do tipo Trk (cinase relacionada à tropomiosina) e o receptor p75, pertencente à família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF). Os receptores Trks são divididos em subtipos TrkA, TrkB e TrkC. As neurotrofinas possuem certo grau de seletividade para os subtipos de receptores Trk, Todas as neurotrofinas se ligam com a mesma afinidade ao receptor p75.

As pró-neurotrofinas também são moléculas com atividade biológica e atuam como ligantes de receptores p75, porém sua ligação provoca efeitos funcionais opostos àqueles provocados pela ligação das neurotrofinas maduras. Todas as pró-neurotrofinas interagem com o receptor p75 ou com o complexo p75 e sortilina que induzem preferencialmente eventos de morte celular. Discutiremos a seguir mais detalhadamente as principais neurotrofinas descritas.

6.1. BDNF

O BDNF realiza diversas funções em processos relacionados à funcionalidade do sistema nervoso, tais como: plasticidade neuronal, sobrevida, transmissão sináptica, aprendizado e memória. Após a ligação do BDNF, o TrkB ativado desencadeia várias cascatas de sinalização intracelulares através de interações proteína-proteína. O seu precursor pró-BDNF também possui ações celulares, que são mediadas pela ativação do receptor p75.

As neurotrofinas como o BDNF têm papel conhecido na sobrevivência dos neurônios em desenvolvimento, controlando o tamanho final da população neuronal. Estudos demonstram que no SNC o BDNF determina o tamanho do corpo estriado, pois suporta a sobrevida de neurônios imaturos, promove a maturação destes neurônios e facilita o estabelecimento de conexões durante o desenvolvimento do encéfalo.

6.2. NGF

O NGF foi o primeiro membro da família das neurotrofinas identificado no início da década de 1950 por Rita Levi-Montalcini e Viktor Hamburger e possui as mais variadas funções em diferentes tecidos. No SNC estimula o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência de neurônios simpáticos incluindo diferenciação, sinaptogênese, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal.

É produzido por diferentes tipos celulares e seu efeito biológico é mediado pelo receptor TrkA e o receptor p75, ambos localizados na superfície de células de responsivas a ele. O NGF é sintetizado como um precursor (próNGF) de 25 a 32 kDa que ou é segregado para fora das células ou clivado intracelularmente liberando o NGF maduro de 13 kDa. Ambas as formas maduras e precursoras de NGF têm sido implicados nos mais diversos aspectos do sistema nervoso. Possui características funcionais importantes no SNP, atuando em neurônios simpáticos e neurônios sensoriais derivados da crista neural, estando esses últimos envolvidos na nocicepção e na sensação térmica.

Considerações Finais

As citocinas se apresentam numa extensa diversidade e com ações redundantes ou antagônicas, mas que se equilibram e mantêm a homeostasia, regulando diversos efeitos intracelulares, assim como sua própria expressão.

Qualquer interferência nesse balanço é capaz de gerar alterações no quadro clínico de um paciente. Por isso, conhecer as citocinas e seus padrões fisiológicos ou distúrbios é de extrema importância para compreender a patologia e assim estabelecer um plano de tratamento.

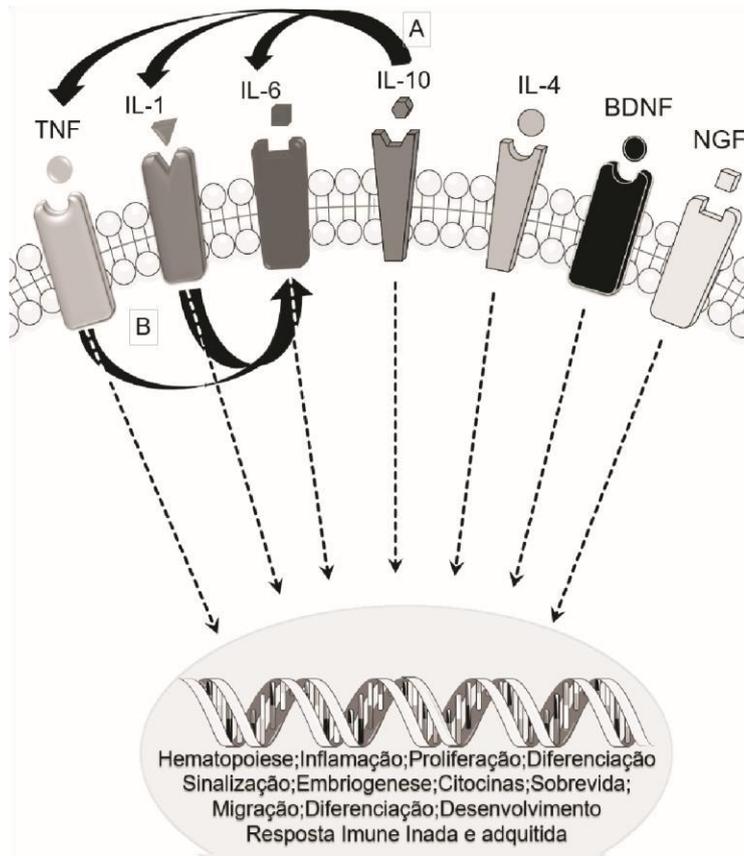


Figura 1: Principais citocinas descritas e suas ações pleiotrópicas: Se ligam a seus receptores seletivos na membrana da célula-alvo e ativa uma cascata de sinalização intracelular, cujas vias levam a diversas respostas intracelulares como (**setas pontilhadas**): hematopoese, inflamação, reparo tecidual, proliferação, diferenciação, sinalização, modulando o desenvolvimento embrionário, sobrevivência de células neurais, proliferação glial, morte celular, sobrevida, migração, desenvolvimento, mielinização, plasticidade e sinaptogênese. Além de regular e produzir outras citocinas, como (**A**) IL-10 regula a secreção de TNF, IL-1 e IL-6 enquanto (**B**) TNF e IL-1 estimulando a síntese de IL-6.

Referências bibliográficas

- ALOE, L.; CALZÀ, L. E. D. S. **NGF and related molecules in health and disease.** . Progr Brain Res: 146, 2004.
- AREND, W. P.; PALMER, G.; GABAY, C. **IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines.** Immunol Rev 223: 20-38, 2008.
- AREVALO, J. C.; WU, S. H. **Neurotrophin signaling: many exciting surprises!** Cell Mol Life Sci 63(13): 1523-1537, 2006.
- BANKAITIS, K. V.; FINGLETON, B. **Targeting IL4/IL4R for the treatment of epithelial cancer metastasis.** Clin Exp Metastasis 32(8): 847-856, 2015.
- BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. **Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.** EMBO J 1(5): 549-553, 1982.
- BAUER, S.; KERR, B. J.; PATTERSON, P. H. **The neurotrophic cytokine family in development, plasticity, disease and injury.** Nat Rev Neurosci 8(3): 221-232, 2007.
- BAYDYUK, M.; XU, B. **BDNF signaling and survival of striatal neurons.** Front Cell Neurosci 8: 254, 2014.
- BRENNAN, K.; BOWIE, A. G. **Activation of host pattern recognition receptors by viruses.** Curr Opin Microbiol 13(4): 503-507, 2010.
- BURMEISTER, A. R.; MARRIOTT, I. **The Interleukin-10 Family of Cytokines and Their Role in the CNS.** Front Cell Neurosci 12: 458, 2018.
- CARSWELL, E. A.; OLD, L. J.; KASSEL, R. L.; GREEN, S.; FIORE, N.; WILLIAMSON, B. **An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors.** Proc Natl Acad Sci U S A 72(9): 3666-3670, 1975.
- CHAO, M. V. **Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways.** Nat Rev Neurosci 4(4): 299-309, 2003.

CHAPLEAU, C. A.; LARIMORE, J. L.; THEIBERT, A.; POZZO-MILLER, L. **Modulation of dendritic spine development and plasticity by BDNF and vesicular trafficking: fundamental roles in neurodevelopmental disorders associated with mental retardation and autism.** *J Neurodev Disord* 1(3): 185-196, 2009. CHUNG, K. F. **In Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management.** London, Elsevier, 2009.

CIRULLI, F.; ALLEVA, E. **The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology.** *Front Neuroendocrinol* 30(3): 379-395, 2009.

CLARK, I. A. **How TNF was recognized as a key mechanism of disease.** *Cytokine Growth Factor Rev* 18(34): 335-343, 2007.

CONROY, S. M.; NGUYEN, V.; QUINA, L. A.; BLAKELY-GONZALES, P.; UR, C.; NETZEBAND, J. G.; PRIETO, A. L.; GRUOL, D. L. **Interleukin-6 produces neuronal loss in developing cerebellar granule neuron cultures.** *J Neuroimmunol* 155(1-2): 43-54, 2004.

CROWLEY, C.; SPENCER, S. D.; NISHIMURA, M. C.; CHEN, K. S.; PITTSMEEK, S.; ARMANIN, M. P.; LING, L. H.; MCMAHON, S. B.; SHELTON, D. L.; LEVINSON, A. D.; PHILLIPS, H. S. **Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons.** *Cell* 76(6): 1001-1011, 1994.

DIEM, R.; HOBOM, M.; GRÖTSCH, P.; KRAMER, B.; BÄHR, M. **Interleukin-1 beta protects neurons via the interleukin-1 (IL-1) receptor-mediated Akt pathway and by IL-1 receptor-independent decrease of transmembrane currents in vivo.** *Mol Cell Neurosci* 22(4): 487-500, 2003.

DINARELLO, C. A. **The interleukin-1 family: 10 years of discovery.** *FASEB J* 8(15): 1314-1325, 1994.

DUFORT, F. J.; BLEIMAN, B. F.; GUMINA, M. R.; BLAIR, D. J.; ROBERTS, M. F.; ABUAMER, Y.; CHILES, T. C. **Cutting edge: IL-4-mediated protection of primary B lymphocytes from apoptosis via Stat6-dependent regulation of glycolytic metabolism.** *J Immunol* 179(8): 4953-4957, 2007.

ELLMAN, L. M.; SUSSER, E. S. **The promise of epidemiologic studies: neuroimmune mechanisms in the etiologies of brain disorders.** *Neuron* 64(1): 25-27, 2009.

EVANS, C. H. **Cytokines: molecular keys to homeostasis, development, and pathophysiology.** *J Cell Biochem* 53(4): 277-279, 1993.

GABAY, C.; GIGLEY, J.; SIPE, J.; AREND, W. P.; FANTUZZI, G. **Production of IL-1 receptor antagonist by hepatocytes is regulated as an acute-phase protein in vivo.** *Eur J Immunol* 31(2): 490-499, 2001. GABAY, C.; SMITH, M. F.; EIDLEN, D.; AREND, W. P. **Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein.** *J Clin Invest* 99(12): 2930-2940, 1997.

GEBHARD, F.; PFETSCH, H.; STEINBACH, G.; STRECKER, W.; KINZL, L.; BRÜCKNER, U. B. **Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?** *Arch Surg* 135(3): 291-295, 2000.

GRELL, M.; DOUNI, E.; WAJANT, H.; LÖHDEN, M.; CLAUSS, M.; MAXEINER, B.; GEORGOPOULOS, S.; LESSLAUER, W.; KOLLIAS, G.; PFIZENMAIER, K.; SCHEURICH, P. **The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor.** *Cell* 83(5): 793-802, 1995.

HEGAZI, A. G., AND ABDEL-RAHMAN, E. H. **Cytokines.** *Innovative Immunology*, 2015.

KALLIOLIAS, G. D.; IVASHKIV, L. B. **TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies.** *Nat Rev Rheumatol* 12(1): 49-62, 2016. KAWAI, T.; AKIRA, S. **Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity.** *Immunity* 34(5): 637-650, 2011.

KISHIMOTO, T. **Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine.** *Arthritis Res Ther* 8 Suppl 2: S2, 2006.

KOTSIMBOS, T. C.; GHAFFAR, O.; MINSHALL, E. M.; HUMBERT, M.; DURHAM, S. R.; PFISTER, R.; MENZ, G.; KAY, A. B.; HAMID, Q. A. **Expression of the IL-4 receptor alpha-subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic asthmatic subjects.** *J Allergy Clin Immunol* 102(5): 859-866, 1998.

LAPORTE, S. L.; JUO, Z. S.; VACLAVIKOVA, J.; COLF, L. A.; QI, X.; HELLER, N. M.; KEEGAN, A. D.; GARCIA, K. C. **Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system.** *Cell* 132(2): 259-272, 2008.

LEE, R.; KERMANI, P.; TENG, K. K.; HEMPSTEAD, B. L. **Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins.** *Science* 294(5548): 1945-1948, 2001. LEVI-MONTALCINI, R. **The nerve growth factor 35 years later.** *Science* 237(4819): 1154-1162, 1987.

LEVI-MONTALCINI, R.; HAMBURGER, V. **Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo.** *J Exp Zool* 116(2): 321-361, 1951. LIN, E.; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F. **Inflammatory cytokines and cell response in surgery.** *Surgery* 127(2): 117-126, 2000.

LOTZ, M. I. **Interleukin-6.** *Cancer Investigation* 11: 732-742, 1993.

LU, B.; PANG, P. T.; WOO, N. H. **The yin and yang of neurotrophin action.** *Nat Rev Neurosci* 6(8): 603-614, 2005.

MATTSON, M. P. **Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease.** *Ann N Y Acad Sci* 1144: 97-112, 2008.

MEAKIN, S. O.; SHOOTER, E. M. **The nerve growth factor family of receptors.** *Trends Neurosci* 15(9): 323-331, 1992.

MOORE, K. W.; DE WAAL MALEFYT, R.; COFFMAN, R. L.; O'GARRA, A. **Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.** *Annu Rev Immunol* 19: 683-765, 2001.

NELMS, K.; KEEGAN, A. D.; ZAMORANO, J.; RYAN, J. J.; PAUL, W. E. **The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions.** *Annu Rev Immunol* 17: 701-738, 1999.

OBIRI, N. I.; HILLMAN, G. G.; HAAS, G. P.; SUD, S.; PURI, R. K. **Expression of high affinity interleukin4 receptors on human renal cell carcinoma cells and inhibition of tumor cell growth in vitro by interleukin4.** *J Clin Invest* 91(1): 889-900, 1993.

OLIVEIRA, C. M. B.; ISSY, S. R.; GEROLA, A. M.; SALOMÃO, L. R. **Citocina e dor.** *Rev Bras Anestesiol* 61, 2011.

PHILLIPS, H. S.; HAINS, J. M.; LARAMEE, G. R.; ROSENTHAL, A.; WINSLOW, J. W. **Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons.** *Science* 250(4978): 290-294, 1990.

RASLEY, A.; TRANGUCH, S. L.; RATI, D. M.; MARRIOTT, I. **Murine glia express the immunosuppressive cytokine, interleukin-10, following exposure to *Borrelia burgdorferi* or *Neisseria meningitidis*.** *Glia* 53(6): 583-592, 2006.

SEIDAH, N. G.; BENJANNET, S.; PAREEK, S.; SAVARIA, D.; HAMELIN, J.; GOULET, B.; LALIBERTE, J.; LAZURE, C.; CHRÉTIEN, M.; MURPHY, R. A. **Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases.** *Biochem J* 314 (Pt 3): 951-960, 1996.

SHENG, W. S.; HU, S.; KRAVITZ, F. H.; PETERSON, P. K.; CHAO, C. C. **Tumor necrosis factor alpha upregulates human microglial cell production of interleukin-10 in vitro.** *Clin Diagn Lab Immunol* 2(5): 604-608, 1995.

SHIM, J. O.; SEO, J. K. **Very early-onset inflammatory bowel disease (IBD) in infancy is a different disease entity from adult-onset IBD; one form of interleukin-10 receptor mutations.** *J Hum Genet* 59(6): 337-341, 2014.

SIDDIQUI, S.; MISTRY, V.; DOE, C.; STINSON, S.; FOSTER, M.; BRIGHTLING, C. **Airway wall expression of OX40/OX40L and interleukin-4 in asthma.** *Chest* 137(4): 797-804, 2010.

SMEYNE, R. J.; KLEIN, R.; SCHNAPP, A.; LONG, L. K.; BRYANT, S.; LEWIN, A.; LIRA, S. A.; BARBACID, M. **Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted *Trk/NGF* receptor gene.** *Nature* 368(6468): 246-249, 1994.

SOUZA, J. R. M.; OLIVEIRA, R. T.; BLOTTA, M. H. S. L.; COELHO, O. R. **Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda em supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2.** *Arq Bras Cardiol* 90: 94-99, 2008.

TENG, H. K.; TENG, K. K.; LEE, R.; WRIGHT, S.; TEVAR, S.; ALMEIDA, R. D.; KERMANI, P.; TORKIN, R.; CHEN, Z. Y.; LEE, F. S.; KRAEMER, R. T.; NYKJAER, A.; HEMPSTEAD, B.L. **ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75^{NTR} and sortilin.** *J Neurosci* 25(22): 5455-5463, 2005.

THOENEN, H.; SENDTNER, M. **Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches.** *Nat Neurosci* 5 Suppl: 1046-1050, 2002.

TODARO, M.; LOMBARDO, Y.; FRANCIANE, M. G.; ALEA, M. P.; CAMMARERI, P.; IOVINO, F.; DI STEFANO, A. B.; DI BERNARDO, C.; AGRUSA, A.; CONDORELLI, G.; WALCZAK, H.; STASSI, G. **Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4.** *Cell Death Differ* 15(4): 762-772, 2008.

TURNER, M. D.; NEDJAI, B.; HURST, T.; PENNINGTON, D. J. **Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease.** *Biochim Biophys Acta* 1843(11): 2563-2582, 2014.

WANG, R.; GREEN, D. R. **Metabolic checkpoints in activated T cells.** *Nat Immunol* 13(10): 907-915, 2012.

WOJDASIEWICZ, P.; PONIATOWSKI, L. A.; SZUKIEWICZ, D. **The role of inflammatory and antiinflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis.** *Mediators Inflamm* 2014: 561459, 2014.

ZAMPIERI, N.; CHAO, M. V. **Mechanisms of neurotrophin receptor signalling.** *Biochem Soc Trans* 34(Pt 4): 607-611, 2006.

ZHUANG, S. F.; LIU, D. X.; WANG, H. J.; ZHANG, S. H.; WEI, J. Y.; FANG, W. G.; ZHANG, K.; CAO, L.; ZHAO, W. D.; CHEN, Y. H. **Atg7 Regulates Brain Angiogenesis via NF-kappaB-Dependent IL-6 Production.** *Int J Mol Sci* 18(5), 2017.