

Citocinas e imunomodulação: novos avanços no tratamento das pancreatites

Jorge C Guedes ¹

Maria Teresita Bendicho ²

Denise Lemaire ²

Resumo

As pancreatites se caracterizam por intenso processo inflamatório. A ativação de citocinas determina ou modula os principais mecanismos de lesão tissular local e à distância, participando dos danos que caracterizam as formas agudas ou crônicas de pancreatite. O trabalho faz uma revisão dos aspectos referentes à participação das citocinas na fisiopatologia das pancreatites, descrevendo de forma crítica as abordagens metodológicas que permitiram o seu estudo e apontando as novas modalidades de tratamento, com base na imunomodulação das citocinas.

Palavras-chave: Citocinas. Imunomodulação. Pancreatites.

INTRODUÇÃO

As citocinas são importantes reguladores da resposta imune, que modulam mecanismos fisiopatológicos que determinam a evolução de doenças.

O papel das citocinas tem sido estudado em diversas condições mórbidas do trato digestivo, participando de processos tais como: quimiotaxia de leucócitos, determinando reação inflamatória (HONG-SHAN et al., 2003); diferenciação fibroblástica e síntese de colágeno, com fibrose (VAN LAETHEM, et al., 1996); apoptose e morte celular, com necrose (YANG et al., 2003); peroxidação de lipídios, com estresse oxidativo, agressão às membranas e redução do metabolismo mitocondrial (DEMOLS; DEVIERE, 2003). As citocinas, portanto, interferem nos efeitos dos estímulos

nóxicos, podendo mudar os quadros patológicos finais.

As pancreatites se caracterizam por intenso processo inflamatório, com necrose e desencadeamento de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, nas formas agudas. As formas crônicas cursam com substituição do parênquima funcionante por tecido fibroso e catabolismo com desnutrição (SARLES et al., 1990; MEWS et al., 2002; YANG et al., 2003).

Os objetivos deste trabalho são: revisar os estudos referentes à participação das citocinas na fisiopatologia das pancreatites agudas (PA) e crônicas (PC); analisar as abordagens metodológicas desses estudos e apontar as novas modalidades terapêuticas para as pancreatites, com base na intervenção nas citocinas.

¹ Professor Adjunto. Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia- Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.

² Laboratório de Imunologia - Instituto de Ciências da Saúde - UFBA.

Correspondência para / Correspondence to:

Jorge C Guedes

Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA

Av. Augusto Viana, s/n - Campus do Canela.

40.110-060 Salvador - Bahia - Brasil.

E-mail: guedes@ufba.br

PANCREATITES AGUDAS

As PA se iniciam por processos moleculares que ocorrem "in situ" nos ácinos pancreáticos, qualquer que seja o fator causal (SANDBERG; BORGSTRÖM, 2002; CAVALLINI; FRULLONI, 2003; PEZZILLI et al., 2004).

O evento inicial da PA parece ser um distúrbio intracelular da secreção de enzimas. Nos diversos modelos animais, a alteração mais precoce é a perda da polaridade celular, com migração dos grânulos de zimógeno para o polo baso-lateral das células acinares. Isso promove uma proximidade perigosa entre as pró-enzimas pancreáticas e as hidrolases lisossomais (SANDBERG; BORGSTRÖM, 2002; CAVALLINI; FRULLONI, 2003). A Catepsina B é uma cisteína-proteinase que ativa o tripsinogênio. Nas fases precoces da PA, pode ser encontrada em grânulos junto com enzimas pancreáticas. Sua anulação por manipulação genética reduz a gravidade da PA experimental (CAVALLINI; FRULLONI, 2003).

Após a ativação do tripsinogênio em tripsina, ocorrem mudanças intracelulares com expressão de proteínas de membrana e moléculas de adesão, tais como "Intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1). Essas moléculas mediam o recrutamento de polimorfonucleares e monócitos da circulação, que penetram no pâncreas (SANDBERG; BORGSTRÖM, 2002). Os leucócitos aumentam o dano pancreático local, o que resulta na ativação de novas células, acelerando a produção local de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α) e amplificando o processo inflamatório (MAYER et al., 2000; MEWS et al., 2002; CAVALLINI; FRULLONI, 2003; HONG-SHAN et al., 2003). Além dos leucócitos e monócitos, as células acinares ativadas e as células do interstício pancreático, conhecidas como células estelares do pâncreas (CEP), promovem a síntese de citocinas. As CEP podem ser consideradas como células apresentadoras de antígenos, que interagem com leucócitos (MASAMUNE et al., 2002). Essas células, ativadas, proliferam e se diferenciam em miofibroblastos (BACHEM et al., 1998; MEWS et al., 2002). Os miofibroblastos po-

dem causar mais danos, pelo comprometimento da microcirculação pancreática, com anóxia tissular (BACHEM et al., 1998).

O início da síntese de citocinas é mediado pelo NF- κ B (fator nuclear de transcrição κ B). Tal fator tem um papel essencial no início da PA, pois regula a transcrição de moléculas de adesão, citocinas e enzimas. O aumento de sua expressão, induzido por manipulação genética em ratos, é capaz de produzir uma inflamação pancreática semelhante à PA (HONG-SHAN et al., 2003). O NF- κ B é um fator presente no citosol, onde permanece seqüestrado e inativo devido à ligação com proteínas inibidoras, denominadas I κ B-a e I κ B-b. Muitos produtos bacterianos e virais, além de radicais livres, citocinas e lipídios, ativam NF- κ B, através da degradação do I κ B-a mediada pela sua fosforilação através de enzimas conhecidas como I κ B-cinases (IKKa e IKKb). Esse fator se transloca para o núcleo, onde se ligará a regiões promotoras de diferentes genes, dentre os quais os da IL-1, IL-2, TNF, Óxido Nítrico-Sintetase e Ciclooxigenase II. (GRISHAM, 1999)

Após 15 minutos de indução de pancreatite experimental em ratos com ceruleína, taurocolato ou ligação ductal, ocorre fosforilação das proteínas inibidoras, com liberação de NF- κ B, que se transloca para o núcleo. Nos 30 minutos subsequentes, esse fator estimulará a expressão de genes da Proteína 1 da atração de monócitos (MCP-1) e de IL-8. Durante a primeira hora, ocorrerá indução de TNF- α , IL-6 e moléculas de adesão, com migração e ativação de monócitos, macrófagos, linfócitos T e polimorfonucleares (DEMOLS; DEVIERE, 2003). É importante mencionar que a ativação de NF- κ B e das citocinas, isoladamente, não induz à PA, sendo necessária também a ativação intracelular dos precursores das enzimas pancreáticas.

A síntese de citocinas, uma vez iniciada, atingirá outros órgãos, a partir de leucócitos circulantes ativados, células do sistema fagocítico-mononuclear e outras células, configurando a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), com aumento de níveis séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-18 (MAYER et al.,

2000; WERESZCZYNSKA-SIEMIATKOWSKA et al., 2002).

A IL-1 β e a IL-6 são liberadas localmente em níveis até 100 vezes maiores que os níveis séricos, mas se correlacionam com complicações à distância (MAYER et al., 2000). A IL-1 β é mediadora dos processos de necrose e morte celular por apoptose. A IL-6 é um potente ativador linfocitário, sendo a citocina utilizada como fator de diagnóstico precoce e predição de gravidade. É uma citocina pró-inflamatória, e seus níveis estão aumentados precocemente, mesmo nas formas leves de PA com processo inflamatório localizado (POORAN et al., 2003). Os níveis de IL-6 correlacionam-se com o risco de infecção (RICHE et al., 2003), provavelmente porque essa citocina é um marcador de quadros mais graves da PA. Curiosamente, ratos com deficiência genética de IL-6 desenvolveram PA experimental mais grave (SATO et al., 2002). Tal paradoxo pode se dever à ausência de regulação negativa, à síntese compensatória de outras interleucinas ou a mudanças de padrões de resposta imune celular.

Os níveis de IL-8 e TNF- α parecem guardar correlação com a SIRS, que ocorrerá nos casos graves (POORAN et al., 2003). A IL-8 é uma quimiocina que promove a atração neutrofílica (MAYER et al., 2000).

O Fator de Inibição da Migração de Macrófagos (MIF) é uma das citocinas que pode ser responsável pela extensão da inflamação a órgãos à distância. O MIF atua como citocina, hormônio e enzima, sendo expresso por monócitos e macrófagos, linfócitos T, células epiteliais e células corticotróficas da hipófise. Atua como um antagonista dos glucocorticóides. Em PA experimental, o MIF foi encontrado em líquido ascítico e em pulmões, ainda que ausente no pâncreas, e seus níveis correlacionaram-se com a gravidade da PA (SAKAI et al., 2003; SALUJA; BHAGAT, 2003).

Um segundo agravo pode se superajuntar à SRIS, sendo proporcional à sua intensidade: a exposição a agentes infecciosos, em decorrência de translocação bacteriana, infecção respiratória ou de catéteres, com circulação de lipopolissacarídeos bacterianos (endotoxinas). Esse segundo estresse intensifica o processo in-

flamatório e contribui para o aumento de mortalidade decorrente da PA (CAVALLINI; FRULLONI, 2003).

Embora as endotoxinas sejam fatores deletérios, que podem levar ao choque séptico e à PA sem a co-participação de outros agentes nócicos, podem ser importantes na indução de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Essa indução pode ser mediada pela Leptina. A Leptina é produzida em adipócitos e órgãos intra-peritoneais, tais como estômago e pâncreas, atuando na regulação da ingestão de alimentos e o gasto energético. Antígenos bacterianos são um potente indutor da sua síntese. Há aumento dos níveis plasmáticos de leptina durante os processos inflamatórios, com efeitos na ativação de macrófagos, linfócitos e citocinas. Tais efeitos e a semelhança estrutural entre o receptor de Leptina e receptores de interleucinas (IL-6, IL-11, GCSF) permitem sua classificação como uma citocina. A Leptina promove uma diminuição dos níveis de TNF- α com aumento de IL-4 e IL-10. Os níveis séricos de Leptina estão aumentados na PA experimental e humana (JAWOREK et al., 2002a, 2002b; KONTUREK et al., 2002).

Os níveis séricos de outra citocina, a IL-10, aumentam após as primeiras 24 horas de doença. A IL-10 é secretada por quase todas as células, principalmente por monócitos e macrófagos e por Linfócitos T-CD4. A IL-10 age de várias formas: inibindo a translocação nuclear de NF- κ B; aumentando a instabilidade pós-transcrição do RNAm de outras citocinas (ex: TNF- α); induzindo antagonistas naturais de citocinas (IL-1 β ou TNF- α); inibindo a apresentação de antígenos do Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe II, por inibição de macrófagos e outras células de apresentação de antígenos; induzindo o fenótipo Th2 de linfócitos T CD4+. A IL-10 gera, também, diferenciação e proliferação de linfócitos T CD8+ e de "Natural Killers" (NK), a despeito de suas propriedades anti-inflamatórias (DEMOLS; DEVIERE, 2003). Níveis mais elevados de IL-10 parecem guardar correlação com um melhor prognóstico para a PA (HAN et al., 2003).

Um dos fatores relacionados à síntese de IL-10 é a Somatomedina C, ou “Insulin Like Growth Factor-1” (IGF-1). O IGF-1 é capaz de produzir a proliferação das células Beta e de células acinares do pâncreas, tendo importância na recuperação pós-necrótica (WARZECHA et al., 2003).

PANCREATITES CRÔNICAS

Uma das principais características das PC é a intensa fibrogênese, com substituição do parênquima funcionante por tecido fibroso. Há também atrofia acinar, com perda da diferenciação das células acinares, que passam a apresentar características de células ductais, ou morrem por apoptose (BATEMAN et al., 2002). A perda da diferenciação das células acinares faz com que essas células passem a ter capacidade de sintetizar citocinas, como a IL-8 (XIE et al., 2002a). Na PC, a Caspase 1 é expressa nas células ductais hiperplásicas e nas células acinares. A Caspase 1 é uma protease capaz de clivar o precursor inativo da IL-1 β , liberando essa citocina, a qual é indutora de apoptose, indicando ativação de mecanismos de morte celular programada (YANG et al., 2003).

As células estelares do pâncreas (CEP) desempenham papel fundamental no desenvolvimento da inflamação e da fibrogênese, na PC. As CEP localizam-se na região periacinar, com processos citoplasmáticos longos, que envolvem a base dos ácinos. Expressam a Desmina, proteína do cito-esqueleto, e estocam vitamina A, guardando semelhança com as células estelares do fígado. Quando ativadas, passam a expressar alfa-actina do músculo liso e secretam componentes da matriz extracelular, particularmente colágeno tipo I e II, laminina e fibronectina (BACHEM et al., 1998).

O Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) e o TGF- β são as citocinas mais diretamente implicadas na ativação das CEP. O TGF- β é o principal fator relacionado à fibrogênese observada na PC, sendo encontrado, inclusive, no suco pancreático (WELLS; CRAWFORD, 1998; KAZBAY et al., 2001; MEWS et al., 2002). O álcool, o acetaldeído e

o estresse oxidativo têm sido estudados como fatores de ativação das CEP e perpetuação da inflamação na PC, com resultados contraditórios (MASAMUNE et al., 2002; MEWS et al., 2002).

Embora tanto as citocinas pró-inflamatórias quanto as anti-inflamatórias ativem as CEP, seus efeitos finais diferem. A IL-1 β ativa as CEP, fazendo-as interagir com leucócitos (MASAMUNE et al., 2002), mas não induzem sua proliferação ou síntese de colágeno (MEWS et al., 2002). As citocinas TNF- α e TGF- β são estimulantes da proliferação das CEP, enquanto que a IL-6 é inibidora. A síntese de colágeno é diminuída pela IL-6. A síntese de colágeno é diminuída pela IL-6 e estimulada por TNF- α , IL-10 e TGF- β . Entretanto, o TNF- α , IL-10 ao contrário do TGF- β não promove a síntese do colágeno tipo I, presente na fibrose. São provavelmente fatores relacionados à síntese de colágeno reparador (MEWS et al., 2002). É interessante observar que ratos com síntese deficiente de IL-10 respondem a repetidos surtos de PA experimental com fibrose e perda de diferenciação acinar, características da PC, apresentando níveis elevados de TGF- β (DEMOLS et al., 2002).

A imunoregulação das CEP pode ainda depender de efeitos à distância. Como o TNF- α é estimulante da síntese de IL-6 pelas células estelares do fígado, seu papel nas CEP depende da resultante da ação direta-estimulante, contra a ação indireta-inibidora, mediada por IL-6 (MEWS et al., 2002).

As diferentes ações das citocinas podem explicar as diferenças entre PA e PC quanto às consequências da inflamação. Variações entre as subpopulações periféricas de linfócitos T também estão associadas a diferenças entre PA e PC. Embora as duas doenças mostrem evidências de ativação linfocitária, na PC predominam as células CD4+, produtoras de IL-2 e IL-4, enquanto, na PA, as células CD4+ secretam mais IFN- γ e IL-10. Ademais, os monócitos, marcados como células periféricas que expressam CD14, secretam mais IL-12 na PC. Isso indica uma maior tendência à resposta celular tipo Th1 na PC, e resposta Th0 na PA (BHATNAGAR et al., 2003).

MODELOS METODOLÓGICOS

Os modelos empregados experimentalmente para estudo das citocinas na PA são: hiperestimulação pancreática por ceruleína; instilação de taurocolato nos canais bilio-pancreáticos, com dieta pobre em colina, e ligadura do Wirsung. Um dos problemas metodológicos diz respeito ao quanto as pancreatites experimentais em ratos se assemelham às formas clínicas em humanos. Embora tais modelos procurem reproduzir processos de agressão que, conceitualmente, são considerados desencadeantes de PA, os fatores que produzem a PA em humanos não são totalmente conhecidos.

Os estudos experimentais com citocinas nas pancreatites são também conduzidos com animais geneticamente selecionados ou modificados para redução ou hiperexpressão de determinada citocina. Um importante aspecto metodológico a considerar é que a maioria dos trabalhos considera os efeitos das ações isoladas de citocinas sobre o pâncreas, quando sabemos que as interações entre as várias citocinas e a seqüência de suas ações podem modificar o resultado final. Esse pode ser o problema dos estudos experimentais com animais geneticamente modificados (MEWS et al., 2002; SATOH et al., 2002; SALUJA; BHAGAT, 2003).

O modelo animal para estudo de PC são os ratos de linhagem WBC/Nob (XIE et al., 2002b). Uma vez que esses animais desenvolvem quadros de PC espontaneamente, os determinantes genéticos são mais importantes que os fatores ambientais, diferentemente do que parece ocorrer com humanos.

Um modelo adequado para estudos clínicos da seqüência de eventos que envolvem as citocinas é a PA que ocorre após Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE), já que, nessa condição, o momento do estímulo causal é plenamente conhecido (CHEN et al., 2003). A maior limitação do modelo é que casos de PA pós-CPRE são, em geral, de leve intensidade e raros, sendo necessário um número grande de pacientes. Os critérios para definição de casos pós-CPRE devem também ser estritos, já que a simples elevação sérica de enzimas pan-

creáticas não define PA. Tal modelo, pela impossibilidade de obtenção de tecido pancreático, não permite o estudo das citocinas na intimidade do órgão.

Um problema conceitual com implicações metodológicas nos estudos clínicos de correlação entre citocinas e pancreatites diz respeito à classificação como PA de casos de etiologia alcoólica (MAYER et al., 2000). Tal inclusão baseia-se na concepção de que a PC pode ser decorrente de surtos repetitivos de PA (VAN LAETHEM et al., 1996; MEWS et al., 2002). Tal concepção não é facilmente aceita, uma vez que há evidências de que os primeiros surtos de agudização após consumo alcoólico excessivo já são acompanhados, histopatologicamente, de alterações compatíveis com PC. A PA e a PC são consideradas diferentes condições mórbidas, cujos mecanismos fisiopatológicos podem ser diversos, inclusive quanto às ações das citocinas.

Um outro problema é a interpretação do papel das citocinas na morbimortalidade. Como os índices de mortalidade em PA são altos, é necessário um número grande de pacientes para mostrar a interferência dos níveis de citocinas antiinflamatórias, como a IL-10, nesses índices (CHEN et al., 1999).

Tais problemas metodológicos podem explicar diferenças encontradas entre os vários trabalhos, sobretudo no que concerne aos resultados obtidos após tratamento com imunomoduladores.

Os métodos estatísticos de análise de múltiplas variáveis não têm sido empregados para estudo do papel das citocinas. Considerando que os efeitos das citocinas dependem do local de síntese, das células-alvo, da ordem de liberação e da interação mútua, são necessários estudos que levem em conta a interação entre os diversos fatores, sob o aspecto estatístico.

FATORES GENÉTICOS

Os fatores genéticos da síntese das citocinas têm sido estudados a partir das técnicas de amplificação de DNA (PCR) e análise do polimorfismo dos fragmentos de restrição (RFLP), ganhando destaque as mutações pon-

tuais em códons, que causam variação na frequência de resíduos de aminoácidos dessas proteínas, ou de seus receptores, modificando seu efeito. Essas mutações podem ocorrer também nas regiões promotoras dos genes de diversas citocinas, gerando maior ou menor produção das mesmas. Tais mutações, ao se perpetuarem em gerações, geram possibilidades de variações com múltiplos alelos para o mesmo locus, conhecidas como polimorfismos, com diferentes frequências em diferentes grupos populacionais. Os polimorfismos apresentam, portanto, variação étnica e geográfica, podendo explicar diferentes padrões de susceptibilidade a doenças provocadas pelos mesmos estímulos nóxicos, como o consumo de álcool, ingestão excessiva ou deficitária de nutrientes, ou exposição a agentes tóxicos ambientais.

Os polimorfismos genéticos para citocinas têm sido pouco estudados no Brasil. A ampla base de composição étnica da população brasileira permite pressupor frequências peculiares desses polimorfismos na nossa população.

TRATAMENTO IMUNOMODULADOR

A intervenção terapêutica baseada na imunopatologia das PA é a imunomodulação, ou seja, a interferência na síntese, regulação e efeitos finais das citocinas, usando-se inibidores específicos ou genéricos de citocinas inflamatórias ou usando e estimulando a síntese de citocinas antiinflamatórias. A imunomodulação visa, na PA, a: (1) prevenir a progressão da forma edematosa para a necrotizante; (2) impedir ou limitar a SRIS; (3) prevenir a disfunção orgânica múltipla; (4) prevenir a infecção e controlar a extensão da necrose (PEZZILLI et al., 2004).

Existe uma janela terapêutica representada pelo tempo entre o início da injúria ao pâncreas e o desencadeamento da SRIS. Esse tempo é de cerca de 48 a 72 horas, no máximo. Para a intervenção terapêutica, são necessários critérios precoces de predição de gravidade, para os quais a dosagem de citocinas precoces, como IL-6 ou o receptor de IL-1 β pode contribuir,

uma vez que os parâmetros bioquímicos usuais e os critérios de gravidade definidos por bioimagem são mais tardios (DERVENIS, 2000; MAYER et al., 2000; SANDBERG; BORGSTRÖM, 2002).

A ação terapêutica imunomoduladora pode ser exercida com o uso de drogas ou citocinas que inibem a ação do NF- κ B, tais como IL-10, Somatostatina, N-acetilcisteína, catalase e corticóides (BIDARKUNDI et al., 2002). Outros níveis de atuação podem ser a inibição pós-transcricional, com o uso de IL-10 e IL-11, ou a inibição de bioatividade, por meio de anticorpos monoclonais ou antagonistas de receptores (DEMOLS; DEVIERE, 2003).

Os estudos terapêuticos com substâncias imunomoduladoras já realizados tiveram como alvos os seguintes fatores:

NF- κ B: O Amobarbital bloqueia sua ativação, quando administrado três horas após indução experimental de PA (DUNN et al., 1997). A Somatostatina pode agir na PA com bloqueio de ativação do NF- κ B, inibindo a síntese de TNF- α e, conseqüentemente, de IL-6 pelas CEP (BIDARKUNDI et al., 2002). Embora a inibição dos fatores precoces de desencadeamento da resposta inflamatória, como o NF- κ B, seja atraente do ponto de vista conceitual, sua aplicação clínica é difícil, uma vez que não é possível determinar o momento de início da injúria, na maioria dos casos.

TNF- α : Os agentes bloqueadores do TNF- α disponíveis para uso na prática clínica são: (1) Abciximab – fragmento Fab quimérico, que se liga aos receptores plaquetários, usado em angioplastia coronária; (2) Infliximab – anticorpo monoclonal quimérico (IgG1) anti-TNF- α ; (3) Etanercept – proteína de fusão de fração Fc de IgG1 com o domínio extracelular do receptor TNF- α . O uso de anticorpos policlonais anti-TNF- α reduz a gravidade de PA experimental (HUGHES et al., 1996). Um estudo experimental mostrou melhora histológica com Infliximab, mas sem impacto na gravidade final (ORUC et al., 2004). Os bloqueadores do TNF- α foram testados experimentalmente, com administração anterior ou concomitante ao fator indutor de PA, o que é

impossível na clínica. Uma exceção a essa situação ocorre nos casos de PA associada a CPRE (CAVALLINI; FRULLONI, 2003).

IL-1 β e IL-18: A inibição da ação da IL-1 β e da IL-18 pode ser obtida com o uso de bloqueadores da enzima de conversão ICE ou Caspase. O bloqueio da Caspase em PA experimental mostrou-se útil na redução da gravidade e da mortalidade, mesmo após 6hs de início do quadro (PASZKOWSKI et al., 2002).

IL-8: O uso de anticorpos monoclonais anti-IL-8 reduz a infiltração pulmonar em coelhos, após a indução de PA (OSMAN et al., 1998).

IL-2: O uso de IL-2 recombinante humana reduz a mortalidade por sepse no curso de PA experimental (CURLEY et al., 1996).

IL-10: Uma das citocinas mais estudadas visando à intervenção terapêutica. Foi testada experimentalmente com êxito e vem sendo empregada em estudos clínicos, sendo aparentemente útil na prevenção da PA pós-CPRE, apesar de resultados controversos (DUMOT et al., 2001; TESTONI, 2003). Os primeiros testes com terapia genética foram feitos no modelo murino, usando-se Adenovirus como vetor do gene da IL-10 humana ou murina, com redução de lesões (MINTER et al., 2001; ZOU et al., 2002).

Inibidores de proteases: Os inibidores de proteases atuam: (1) prevenindo a ativação de tripsinogênio intracelular e extracelular; (2) inibindo a tripsina ativada e outras enzimas; (3) reduzindo a ativação de monócitos macrófagos e polimorfonucleares; (4) inibindo a liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios; (5) reduzindo a transmigração de células inflamatórias, pela diminuição da expressão de moléculas de adesão pelo endotélio. O gabexato-mesilato (etil-guanidino-hexanoil-oxi-dibenzoato-metil-sódio-sulfonato) é um agente antiprotease sintético, de peso molecular suficientemente baixo para permitir difusão fácil para o meio intracelular. O gabexato atua em todas as fases descritas acima, reduzindo a liberação de TNF- α , IL-6 e IFN- γ , sendo empregado em PA e PC. (SU et al., 2001)

Fatores Nutricionais: O objetivo primário é assegurar o status nutricional frente ao desafio representado pela intensa atividade inflamatória, com indução ao catabolismo protéico provocado pelo TNF- α e outras citocinas. Outro importante objetivo é impedir o segundo estresse orgânico, causado pela circulação de endotoxinas. A nutrição enteral total distal, obtida com posicionamento de sonda após o Ângulo de Treitz, diminui a translocação bacteriana e deve ser começada o mais precocemente possível. O risco de tal procedimento não parece ser maior em pacientes com maior gravidade de PA (CAVALLINI; FRULLONI, 2003).

É importante lembrar os múltiplos efeitos colaterais, sobretudo os relacionados ao desenvolvimento de auto-imunidade, associados à terapia imunomoduladora com uso de citocinas e seus inibidores.

CONCLUSÕES

A ativação da inflamação pancreática e multi-orgânica pelas citocinas é tão importante na patogenia das pancreatites quanto a ativação das enzimas pancreáticas. Seus efeitos determinam ou modulam os principais mecanismos de lesão tissular local e à distância, participando dos danos transitórios ou permanentes que caracterizam as formas agudas ou crônicas de pancreatite. Os métodos de investigação sobre esses efeitos encontram-se na fase de transição entre os estudos experimentais e os estudos clínicos, sobretudo no que diz respeito aos ensaios terapêuticos. As maiores limitações para a imunomodulação de citocinas como tratamento das pancreatites são a necessidade de tratamento na vigência da agressão pancreática inicial, no caso da PA, e o diagnóstico tardio, já em fase seqüelar, na maioria dos casos de PC. A imunomodulação se encontra, ainda, em fase de desenvolvimento e é uma expectativa promissora para o tratamento das pancreatites, abrindo novas fronteiras da Medicina nos campos da manipulação genética e terapia molecular.

Cytokines and immunomodulation: new targets for pancreatitis treatment

Abstract

Inflammation is the principal feature of pancreatitis. Cytokines play a fundamental role in local and systemic inflammation, mediating tissue damage and orchestrating the ultimate results. This paper reviews the role of cytokines in acute and chronic pancreatitis, describing the different approaches of this subject and their methodological limitations. We also emphasize the new therapeutical modalities for pancreatitis, based in immunomodulation.

Keywords: *Cytokines. Immunomodulation. Pancreatitis.*

REFERÊNCIAS

- BACHEM, M.G. et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.115, n.2, p.421-432, 1998.
- BATEMAN, A.C. et al. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function. **Gut**, London, v.50, p.542-548, 2002.
- BHATNAGAR, A. et al. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis. **ANZ J. Surg.**, Carlton, v.73, n.1/2, p.59-64, 2003.
- BIDARKUNDI, G.K. et al. Clinical relevance of intracellular cytokines IL-6 and IL-12 in acute pancreatitis, and correlation with APACHE III score. **Br. J. Biomed. Sci.**, London, v.59, n.2, p.85-89, 2002.
- CAVALLINI, G.; FRULLONI, L. Antiproteasic agents in the prevention of post-ERCP pancreatitis: rationale for use and clinical results. **JOP**, Genova, v.4, n.4, p.75-82, 2003.
- CHEN, C.C. et al. Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Pancreas**, Hagerstown, v.26, n.4, p.375-380, 2003.
- CHEN, C.C. et al. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. **Gut**, London, v.45, p.895-899, 1999.
- CURLEY, P. et al. Decreased interleukin-2 production in murine acute pancreatitis: potential for immunomodulation. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.110, p.583-588, 1996.
- DEMOLS, A. et al. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, Bethesda, v.282, n.6, p.G1105-1112, 2002.
- DEMOLS, A.; DEVIERE, J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: the cytokines. **JOP**, Genova, v.4, n.1, p.49-57, 2003.
- DERVENIS, C. Assessments of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference Report. **JOP**, Genova, v.1, n.4, p.178-182, 2000.
- DUMOT, J.A. et al. A randomized, double blind study of interleukin 10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v.96, n.7, p.2098-2102, 2001.
- DUNN, J.A. et al. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression during acute biliary pancreatitis. **Am. Surg.**, Atlanta, v.63, p.1036-1043, 1997.
- GRISHAM, M.B. NF-kB activation in acute pancreatitis: protective, detrimental, or

- inconsequential? **Gastroenterology**, Philadelphia, v.116, n.2, p.489-492, 1999.
- HAN, X.C. et al. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis. **Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.**, Qingchunru, v.2, n.1, p.135-138, 2003.
- HONG-SHAN, L. et al. Effect of NF- κ B and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v.9, n.11, p.2513-2518, 2003.
- HUGHES, C.B. et al. Anti-TNF α therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. **Am. J. Surg.**, Belle Mead, v.171, p.274-280, 1996.
- JAWOREK, J. et al. Intracerebroventricular administration of bacterial lipopolysaccharide prevents the development of acute experimental pancreatitis in the rat. **Med. Sci. Monit.**, Warsaw, v.8, n.4, p.BR136-143, 2002a.
- JAWOREK, J. et al. Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production. **Pancreatol.**, Basel, v.2, n.2, p.89-99, 2002b.
- KAZBAY, K. et al. Increased transforming growth factor beta in pure pancreatic juice in pancreatitis. **Pancreas**, Hagerstown, v.22, n.2, p.193-195, 2001.
- KONTUREK, P.C. et al. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. **Digestion**, Basel, v.65, n.3, p.149-160, 2002.
- MASAMUNE, A. et al. Activated rat pancreatic stellate cells express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vitro. **Pancreas**, Hagerstown, v.25, n.1, p.78-85, 2002.
- MAYER, J. et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. **Gut**, London, v.47, p.546-552, 2000.
- MEWS, P. et al. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. **Gut**, London, v.50, n.4, p.535-541, 2002.
- MINTER, R. et al. Adenoviral delivery of human and viral IL-10 in murine sepsis. **J. Immunol.**, Baltimore, v.167, n.2, p.1053-1059, 2001.
- ORUC, N. et al. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? **Pancreas**, Hagerstown, v.28, p.E1-8, 2004.
- OSMAN, M.O. et al. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response in acute lung injury in experimental severe acute necrotizing pancreatitis in rabbits. **Gut**, London, v.43, n.2, p.232-239, 1998.
- PASZKOWSKI, A.S. et al. Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. **Ann. Surg.**, Philadelphia, v.235, n.1, p.68-76, 2002.
- PEZZILLI, R. et al. Immune-manipulation of the inflammatory response in acute pancreatitis: what can be expected? **JOP**, Genova, v.5, n.3, p.115-121, 2004.
- POORAN, N. et al. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v.37, n.3, p.263-266, 2003.
- RICHÉ, F.C. et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. **Surgery**, St. Louis, v.133, n.3, p.257-262, 2003.
- SAKAI, Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.124, n.3, p.725-736, 2003.
- SALUJA, A.K.; BHAGAT, L. Pancreatitis and associated lung injury: when MIF miffs. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.124, n.3, 2003.
- SANDBERG, Å.A.; BORGSTRÖM, A. Early prediction of severity in acute pancreatitis: is

- this possible? **JOP**, Genova, v.3, n.5, p.116-125, 2002.
- SARLES, H. et al. Pathogenesis of chronic pancreatitis. **Gut**, London, v.31, p.629-632, 1990.
- SATOH, A. et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. **Pancreas**, Hagerstown, v.25, n.3, p.245-250, 2002.
- SU, S.B. et al. Effect of camostat mesilate on the expression of pancreatitis-associated protein (PAP), p8, and cytokines in rat spontaneous chronic pancreatitis. **Pancreas**, Hagerstown, v.23, n.2, p.134-140, 2001.
- TESTONI, P.A. Preventing post-ERCP pancreatitis: where are we? **JOP**, Genova, v.4, n.1, p.22-23, 2003.
- VAN LAETHEM, J.L. et al. Transforming growth factor beta promotes development of fibrosis after repeated courses of acute pancreatitis in mice. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.110, p.576-582, 1996.
- WARZECHA, Z. et al. IGF-1 stimulates production of interleukin-10 and inhibits development of Caerulein-induced pancreatitis. **J. Physiol. Pharmacol.**, Krakow, v.54, n.4, p.575-590, 2003.
- WELLS, R.G.; CRAWFORD, J.M. Pancreatic stellate cells: the new stars of chronic pancreatitis? **Gastroenterology**, Philadelphia, v.115, n.2, p.491-493, 1998.
- WERESZCZYNSKA-SIEMIATKOWSKA, U. et al. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v.37, n.9, p.1097-1102, 2002.
- XIE, M.J. et al. Induction of chemokines in rat pancreatic acinar cell injury. **Pancreas**, Hagerstown, v.24, n.2, p.198-204, 2002a.
- XIE, M.J. et al. Effect of carboxamide derivative IS-741 on rat spontaneous chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.47, n.1, p.139-147, 2002b.
- YANG, Y-M. et al. Overexpression of Caspase-1 in adenocarcinoma of pancreas and chronic pancreatitis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v.9, n.12, p.2828-2831, 2003.
- ZOU, W.G. et al. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. **J. Surg. Res.**, New York, v.103, p.121-126, 2002.

Recebido em / Received: 08/09/2004

Aceito em / Accepted: 03/11/2004