



CÉLULAS TH9 E O SEU PAPEL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ARTHUR CÉSAR SANTOS DE SOUZA; MARIA EDUARDA ARAÚJO FORMIGA; LÍDIA COELHO VIEIRA; CARLA SANDRIELY LEITE DE ANDRADE; JOELMA RODRIGUES DE SOUZA

RESUMO

As células T auxiliares 9 (Th9) foram recém-descobertas e já foram relacionadas a diversas doenças autoimunes e inflamatórias, como as doenças inflamatórias intestinais. Desta forma, o presente trabalho busca descrever o papel das células Th9 na patogênese das doenças inflamatórias intestinais, e assim, associar novas abordagens terapêuticas que possam minimizar os distúrbios relacionados com essa patogenia. Este resumo representa uma revisão sistemática, em que os dados foram coletados através do Portal de Periódicos do CAPES, utilizando-se os descritores: *Inflammatory Bowel Diseases*, *IL-9* e *Th9 Cells*. Foram adotados como critérios de inclusão: publicações compreendidas nos últimos 10 anos; trabalhos científicos disponibilizados na íntegra; apresentar os termos de busca ou suas formas variantes no título do trabalho científico, e como critérios de exclusão: trabalhos científicos que não retratam o papel da célula Th9 nas doenças inflamatórias intestinais. Os resultados demonstraram que a IL-9, principal produto da célula Th9, possui forte relação com as doenças inflamatórias intestinais, prejudicando a cicatrização da mucosa e regulando negativamente a expressão de proteínas de junção estreita, especificamente, as claudinas e ocludinas, o que aumenta a translocação de antígenos que conseguem ativar o sistema imunológico e desencadear reações inflamatórias no intestino. A ligação entre a IL-9 e o câncer associado à colite (CAC) também foi estudada, no entanto, a expressão e importância da IL-9 no CAC permanecem inconclusivas. Ademais, para comprovar de forma ainda mais acentuada a relação da IL-9 com as doenças inflamatórias intestinais, foi observado que a injeção de anticorpos anti-IL-9 conseguiu bloquear o sinal desta citocina e diminuir consideravelmente a colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS) em estudos experimentais. Estas descobertas abrem grandes perspectivas para novas abordagens terapêuticas em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

Palavras-chave: Interleucina 9; Doenças autoimunes; Intestino; Linfócito T; Colite

1 INTRODUÇÃO

As células T auxiliares apresentam um papel de extrema importância contra uma alta diversidade de antígenos, secretando citocinas e quimiocinas específicas a depender de sua ativação e dos peptídeos e citocinas presentes no ambiente (Vyas, *et al.*, 2018). As células T auxiliares conseguem se diferenciar em subtipos que interferem no desenvolvimento de doenças autoimunes e inflamatórias. Recentemente, um novo subgrupo de células T efectoras que são responsáveis por secretar interleucina 9 (IL-9) foi descoberto e denominado células Th9. A expressão de IL-9 nesse subgrupo de células T auxiliares efectoras ocorre com a ação conjunta de

IL-4 e TGF- β (Deng, *et al.*, 2017).

Sabe-se que as células Th9 fornecem imunidade contra helmintos e promovendo imunidade antitumoral através das secreções de citocinas como IL-9, IL-13 e IL-21 (Vyas, *et al.*, 2018). No entanto, essas células também são conhecidas pela sua atividade pró-inflamatória, e, curiosamente, também podem exercer atividade anti-inflamatória. Essas duas funções opostas das células Th9 induzem uma regulação complexa em diversas doenças autoimunes (Deng, *et al.*, 2017).

As células Th9 são lembradas por induzir respostas patogênicas em inúmeras doenças inflamatórias, incluindo as doenças inflamatórias intestinais (DII). A DII é um distúrbio do trato gastrointestinal que aparece a partir de uma inflamação intestinal crônica e é representada, principalmente, pela doença de Chron e pela retocolite ulcerativa. Devido à falta de compreensão dos principais atores imunológicos envolvidos na DII, muitos indivíduos continuam a enfrentar as complicações desencadeadas pela DII (Vyas, *et al.*, 2018).

As doenças inflamatórias intestinais podem acometer todo o trato gastrointestinal, como na doença de Chron, ou podem ser restritas ao cólon, como em pacientes com colite ulcerativa. Essa inflamação é a principal colaboradora para as complicações referentes às doenças, como o desenvolvimento de neoplasias e câncer; dado o período de duração e extensão da colite (Weigmann, *et al.*, 2017).

Essas doenças autoimunes crônicas intestinais podem estar relacionadas a fatores epigenéticos, à suscetibilidade genética e às disfunções do sistema imune, por isso, a etiopatogenia dessas doenças tornam-se de alta complexidade (Deng, *et al.*, 2017). Assim, o sistema imune da mucosa, quando ativado, perturba o epitélio intestinal, comprometendo a integridade e a função do epitélio mucoso. O comprometimento da função de barreira do epitélio intestinal pode permitir a passagem de alguns antígenos da microbiota intestinal para a mucosa e submucosa, o que pode induzir a apresentação de antígenos, e, consequentemente, a ativação de células T (Matusiewicz, *et al.*, 2018).

Deste modo, em pessoas predispostas, a resposta a esses antígenos é excessiva e o equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatórias direcionam o indivíduo para a inflamação crônica. Como já foi exposto, o sistema imune da mucosa, quando ativado, perturba o epitélio intestinal e influência na microbiota intestinal, porém, não sendo certo qual dos componentes é responsável pelo aparecimento da DII. Sabe-se que a IL-9 afeta esses dois componentes. Sob essa ótica, as células epiteliais intestinais são responsivas à IL-9 e, na DII, superexpressam receptor de IL-9 (IL-9R). Portanto, espera-se que esta citocina participe da etiopatogenia dessas doenças (Matusiewicz, *et al.*, 2018).

Diante disso, o objetivo trabalho é descrever o papel das células Th9 nas doenças inflamatórias intestinais. Desta forma, espera-se facilitar a aquisição de conhecimento sobre as células Th9 e sugerir novos marcadores diagnósticos e prognósticos para as DII.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse resumo representa uma revisão sistemática sobre as células Th9 e o seu papel nas doenças inflamatórias intestinais, em que o objeto de coleta de dados foi a produção científica presente no Portal de Periódicos do CAPES, utilizando o acesso CAFE através da instituição Universidade Federal da Paraíba (UFPB), a qual todos os participantes estão vinculados, o que possibilita o acesso ao conteúdo assinado disponível para a UFPB. A busca dos documentos ocorreu no mês de abril de 2024 e para isso foram usados os descritores: *Th9 Cells*, *Inflammatory Bowel Diseases* e *IL-9*.

Por meio da busca, inicialmente foram rastreados 27 documentos. Seguidamente, foram escolhidos os trabalhos, através da avaliação dos títulos, resumos e da leitura do trabalho científico,

satisfazendo os seguintes critérios de inclusão: publicações compreendidas nos últimos 10 anos, de janeiro de 2014 a abril de 2024; trabalhos científicos disponibilizados na íntegra; apresentar os descritores ou suas formas variantes, como *Interleukin 9* (forma completa do descritor *IL-9* em inglês) e *IBD* (forma abreviada do descritor *Inflammatory Bowel Diseases* em inglês) no título do trabalho científico.

Após a avaliação descrita acima, foram selecionados 18 trabalhos, e após aplicado o critério de exclusão “trabalhos científicos que não retratam o papel da célula Th9 nas doenças inflamatórias intestinais”, 9 trabalhos foram selecionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos resultados revelaram que fatores genéticos e fatores ambientais possuem importante papel para o aparecimento das doenças inflamatórias intestinais em um indivíduo. Assim, como muitos desses fatores ambientais e genéticos parecem afetar a função de barreira do epitélio intestinal, pode-se pressupor que a função de barreira alterada é o ponto de início das doenças inflamatórias intestinais, visto que irá permitir que antígenos, de diversas possíveis naturezas, alcancem a mucosa (Weigmann, *et al.*, 2017).

As células Th9 não são a única fonte de produção de IL-9, mas parecem ser uma fonte importante. Foi observado que as células T auxiliares e citotóxicas vão se acumular no intestino inflamado, estas células T, no intestino do paciente com doença inflamatória intestinal, irão produzir grandes escalas de citocinas pró-inflamatórias, tal qual a IL-9. No entanto, uma alta concentração de IL-9 na lâmina própria de pacientes com colite ulcerativa ativa, enquanto baixos níveis de IL-9 foram identificados em pacientes com doença de Chron. Através da análise de dupla coloração, também foi demonstrado que a IL-9 era produzida, principalmente, pelas células T auxiliares na lâmina própria e, em menor extensão, por outras células. Estas análises sugerem que a célula Th9 desempenham uma função de maior importância na patogênese da colite ulcerativa, se comparada à doença de Chron (Weigmann, *et al.*, 2017).

Aplicando a análise de expressão gênica de células Th9 alorreativas, foram descobertos a existência de dois subconjuntos principais, células Th9 com alta expressão de CD96⁺ e com baixa expressão de CD96, tais células possuem potencial inflamatórios opostos. Basicamente, o CD96⁺, proteína de membrana, controla o potencial indutor de citocinas e de colite das células Th9, o que apresenta fortes evidências de que o CD96 consegue inibir e controlar as funções efetores da célula Th9. No entanto, vale ressaltar que o CD96 não influencia na diferenciação de células T auxiliares 0 (Th0) em células Th9. Portanto, interferir na inibição mediada por CD96 é uma abordagem a ser pensada na prevenção de doenças mediadas por células Th9, como a colite ulcerativa. Além disso, foi constatado que o bloqueio do CD96 em células com baixa expressão de CD96 não melhorou sua atividade pró-inflamatória, ao passo que o bloqueio do CD96 em células com alta expressão de CD96 restaurou sua capacidade inflamatória (Stanko, *et al.*, 2018).

Weigmann, *et al.*, através do cultivo de células epiteliais intestinais na presença e na ausência de IL-9, notaram que a administração de IL-9 no meio de cultivo comprometeu o crescimento e a proliferação das células intestinais, bem como prejudicou a capacidade de cicatrização de feridas mucosas. Tais resultados demonstram alguns dos efeitos da IL-9 sobre as células intestinais e que a exposição à IL-9 suprime a cicatrização de feridas nas mucosas. Ademais, através de um modelo de colite experimental, descobriu-se que a IL-9 controla a expressão de claudina e ocludina, proteínas juncionais, o que valida que a IL-9 controla diretamente a função de barreira das células epiteliais intestinais. Para expor, ainda mais, a importância desta citocina produzida pela célula Th9, a inflamação foi prevenida no modelo de

colite crônica induzida por oxazolona através de anticorpos bloqueadores de IL-9 (Weigmann, *et al.*, 2017).

A barreira mucosa intestinal é composta por uma monocamada de células epiteliais colunares, células epiteliais intestinais e proteínas de junção estreita. Durante a inflamação intestinal, citocinas inflamatórias são liberadas, podendo inibir a invasão de microrganismos, através da ativação de células imunes e interferindo na expressão, distribuição e composição das proteínas de junção estreita, e assim, afetando a função da barreira da mucosa intestinal. Durante o estudo, Zhao, *et al.*, constataram que a IL-9 controla a expressão de claudina e ocludina na colite experimental, havendo a possibilidade de controlar diretamente a função da barreira. Nesse estudo, foi descoberto que a superexpressão de TL1A poderia desencadear a destruição da barreira mucosa intestinal em camundongos com DII, através de um possível papel do TL1A na indução da expressão de células Th9, e, consequentemente, de IL-9, que compromete ainda mais a barreira mucosa (Zhao, *et al.*, 2020).

Outros achados trazem confirmações da célula Th9 como produtora de IL-9 e reafirmam os dados encontrados pelos autores citados anteriormente. A título de exemplo, um estudo confirmou que a transcrição de IL-9 é controlada pelo fator PU.1 de transcrição da família ETS, o qual é induzido pela estimulação de células T com TGF- β . Esse PU.1 vai se ligar diretamente ao promotor IL-9, formando um complexo junto com a histona acetiltransferase GCN5 para estimular a atividade do promotor IL-9. Uma pesquisa demonstra que, modificações de histonas associadas ao fenótipo Th9, são dependentes de PU.1, fazendo com que a expressão ectópica de PU.1 aumente a produção de IL-9, enquanto a falta de PU.1 em células T resulta em produção de IL-9 marcadamente prejudicada. Além disso, este estudo relatou ser possível que a IL-9 realize um papel essencial na patogênese da colite, fazendo com que haja a proliferação de células epiteliais intestinais, e assim, seja capaz de regular negativamente a expressões de várias proteínas de junção estreita, o que pode favorecer a translocação de bactérias, e, consequentemente, ativar o sistema imunológica, e, assim, resultando na inflamação da mucosa (Gerlach, *et al.*, 2014).

O câncer é uma das complicações da DII, sobretudo o câncer colorretal conhecido como câncer associado à colite (CAC) causa mais de 55.000 mortes por ano. Entre 12 casos de CAC em uma pesquisa, todos apresentavam expressão de IL-9 nas células epiteliais da mucosa intestinal e no citoplasma das células inflamatórias, foi elucidado que o número de células positivas para IL-9 na mucosa intestinal estava aumentado em comparação com tecidos não cancerosos. Além disso, resultados da análise western blot demonstraram que a expressão da proteína IL-9 estava consideravelmente aumentada nos tecidos com CAC. Estes mesmos pesquisadores utilizaram lentivírus que superexpressavam os genes da IL-9 e infectaram células RKO e células Caco2 com estes lentivírus. Desse modo, a superexpressão de IL-9 poderia promover a proliferação de células epiteliais colônicas através da regulação positiva de c-Myc e ciclina D1. Ainda assim, a expressão e a importância do IL-9 no CAC permanecem confusas, uma vez que o papel da IL-9 na imunidade tumoral vem se mostrando controverso e o seu envolvimento com a doença ainda precisa ser mais estudado (Tian, *et al.*, 2019).

Em acréscimo, sendo a IL-9 o principal produto da célula Th9 e que medeia a inflamação. Yuan, *et al.*, examinaram a eficiência do bloqueio do sinal da IL-9 em camundongos com colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS). Tais resultados do exame mostraram que a injeção de anticorpo de IL-9 reduziu notavelmente a gravidade da inflamação (Yuan, *et al.*, 2015).

4 CONCLUSÃO

Ante ao exposto, foi observado que as células Th9 e seu principal produto, a IL-9, possuem uma possível relação com o câncer associado à colite – CAC, e uma clara relação com as doenças

inflamatórias intestinais. Assim, podem exacerbar um processo iniciado por fatores genéticos e ambientais, de modo que o bloqueio do sinal da IL-9 pode reduzir consideravelmente o quadro inflamatório. Estas descobertas podem ser uma nova opção terapêutica em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, com enfoque na colite ulcerativa.

REFERÊNCIAS

- DENG, Yaxiong. *et al.* Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: Pathogenesis and therapeutic potentials. **Human immunology**, [S. l.], v. 78, n. 2, p. 120-128, 2017. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez15.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0198885916305316>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- GERLACH, Katharina. *et al.* TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. **Nature Immunology**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 676-686, 2014. Disponível em: <https://www-nature.ez15.periodicos.capes.gov.br/articles/ni.2920#citeas>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- MATUSIEWICZ, Krzysztof; IWANČZAK, Barbara; MATUSIEWICZ, Małgorzata. Th9 lymphocytes and functions of interleukin 9 with the focus on IBD pathology. **Advances in medical sciences**, [S. l.], v. 63, n. 2, p. 278-284, 2018. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez15.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1896112618300178>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- STANKO, Katarina. *et al.* CD96 expression determines the inflammatory potential of IL-9-producing Th9 cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 115, n. 13, p. E2940-E2949, 2018. Disponível em: <https://www-ncbi-nlm-nih.ez15.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5879650/>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- TIAN, Linglin. *et al.* Lentiviral vector-mediated IL-9 overexpression stimulates cell proliferation by targeting c-myc and cyclin D1 in colitis-associated cancer. **Oncology letters**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 175-182, 2019. Disponível em: <https://www-ncbi-nlm-nih.ez15.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC6313219/>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- VYAS, Shachi Pranjali; GOSWAMI, Ritobrata. A Decade of Th9 Cells: Role of Th9 Cells in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 9, p. 1139-1139, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.01139/full>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- WEIGMANN, Benno; NEURATH, Markus F. Th9 cells in inflammatory bowel diseases. **Seminars in immunopathology**, Heidelberg, v. 39, n. 1, p. 89-95, 2017. Disponível em: <https://link-springer-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s00281-016-0603-z>. Acesso em: 14 abr. 2024.
- YUAN, Aping. *et al.* IL-9 antibody injection suppresses the inflammation in colitis mice. **Biochemical and biophysical research communications**, [S. l.], v. 468, n. 4, p. 921-926, 2015. Disponível em: <https://www->

sciencedirect.ez15.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0006291X15309268. Acesso em: 14 abr. 2024.

ZHAO, Caihong. *et al.* Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1A affects the intestinal mucosal barrier function by promoting Th9/interleukin-9 expression. **Journal of international medical research**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 300060520926011, 2020. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/0300060520926011>. Acesso em: 14 abr. 2024.