



IL-32 E O SEU PAPEL NA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE BEHÇET

ARTHUR CÉSAR SANTOS DE SOUZA; SAMUEL DE CARVALHO RODRIGUES;
PRISCILLA ANNE CASTRO DE ASSIS; RENATO ANTÔNIO DOS SANTOS
OLIVEIRA; JOELMA RODRIGUES DE SOUZA

RESUMO

A doença de Behçet (BD) compreende uma vasculite sistêmica crônica de causas ainda desconhecidas. A neuro-Behçet (NB) caracteriza-se pelo acometimento do sistema nervoso pelas manifestações clínicas da doença. Por outro lado, a interleucina 32 (IL-32) é uma citocina pró-inflamatória que já é associada à patogênese de doenças inflamatórias crônicas e autoimunes. Entre suas funções, a IL-32 consegue aumentar a formação do inflamassoma NLRP3 via NF- κ B e esta ativação por si só já é um potencial mecanismo de doenças em que há inflamações sistêmicas. Assim, o presente trabalho tem por objetivo descrever o papel da IL-32 na patogênese da doença de Behçet. Este resumo consiste em uma revisão sistemática em que os dados foram coletados através dos trabalhos científicos disponibilizados no Portal de Periódicos CAPES, utilizando-se os descritores “*Behçet’s Disease*” e “*IL-32*” e que contemplavam o objetivo do estudo. Foram adotados como critérios de inclusão: trabalhos científicos disponibilizados na íntegra e apresentar os descritores ou suas formas variantes no título do trabalho científico; e como critério de exclusão: trabalhos científicos que não retratam o papel e a relação da IL-32 na patogênese da doença de Behçet de nenhuma forma. Os resultados sugerem que a IL-32 possui relação com a doença de Behçet, através da correlação positiva com o surgimento de úlceras orais, aumento dos níveis de proteína C reativa e amplificação de mediadores pró-inflamatórios, além de que a IL-32, juntamente com o inflamassoma NLRP3, pode ser uma possível marcadora para o diagnóstico e avaliação da gravidade da doença de neuro-Behçet (NBD). Assim sendo, o inflamassoma NLRP3 e a IL-32 podem ser possíveis alvos terapêuticos para o controle das manifestações clínicas desta doença. Contudo, alguns atores questionam o real papel da IL-32 no envolvimento da doença de Behçet. Assim, novos estudos devem ser realizados visando elucidar a real associação desses achados para que, portanto, haja um consenso sobre o papel da IL-32 na patogênese da doença de Behçet.

Palavras-chave: Inflamassoma; Úlceras; Vasculite; Inflamação; Doenças autoimunes

1 INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (BD) consiste em uma vasculite sistêmica crônica que pode afetar artérias e veias de qualquer calibre e em qualquer localização. A BD é caracterizada por ulcerações recorrentes, principalmente, nas regiões oral, genital e na pele. Sob essa ótica, esta doença pode ser classificada como uma intermediária entre os distúrbios autoimunes e autoinflamatórios, possuindo grande aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 32 (IL-32) (Hadjimi, *et al.*, 2023).

A IL-32 é uma citocina que induz a produção das principais citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, IL-1 β e TNF, e é produzida por células assassinas naturais (NK) ativadas e nas células T em humanos. No entanto, também está envolvida na patogênese de doenças inflamatórias crônicas. Esta citocina consegue exercer seu papel pró-inflamatório ativando a via NF- κ B, o que aumenta a formação do inflamassoma NLRP3 e a produção de IL-1 β . Com

isso, a ativação de NLRP3 pela IL-32 já é um mecanismo potencial de progressão de doenças inflamatórias sistêmicas (Hamzaoui, *et al.*, 2022).

Embora suas causas ainda continuem desconhecidas, pressupõe-se que a BD pode seguir um processo autoimune induzido por antígeno infeccioso ou ambiental em indivíduos predispostos geneticamente. Desse modo, inexistem marcadores laboratoriais confiáveis que reflitam a atividade da doença, por isso, vários estudos tentaram identificar marcadores sorológicos, por exemplo, a IL-32, como possível biomarcador da doença (Ha, *et al.*, 2018).

Ante ao exposto, o presente trabalho visa descrever o possível papel da citocina IL-32 na patogênese da doença de Behçet, visando sua identificação como possível biomarcador desta doença, a fim de sugerir novas abordagens terapêuticas para a doença de Behçet, a fim de possibilitar uma melhora na qualidade de vida para as pessoas com essa doença e facilitar o diagnóstico da BD.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse resumo representa uma revisão sistemática sobre a IL-32 e o seu papel na patogênese da doença de Behçet. Foram utilizadas as bases de dados do 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 seguintes descritores: *Behçet's Disease* e *IL-32*.

A pesquisa retornou inicialmente 6 arquivos. Seguidamente, foram escolhidos os trabalhos, através da avaliação dos títulos, resumos e da leitura do trabalho científico, satisfazendo os seguintes critérios de inclusão: trabalhos científicos disponibilizados na íntegra e apresentando os descritores ou suas formas variantes, como *Interleukin 32* (forma completa do descritor *IL-32* em inglês) no título do trabalho científico.

Após a avaliação descrita acima, foram escolhidos 5 trabalhos, e, após a leitura destes na íntegra e aplicado o critério de exclusão “trabalhos científicos que não retratam o papel e a relação da IL-32 na patogênese da doença de Behçet de nenhuma forma”, 4 trabalhos foram selecionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos resultados revelaram um grande aumento nos níveis de IL-32 na saliva de pacientes com BD, com destaque para aqueles pacientes com úlceras orais que expressaram níveis significativamente maiores em relação aos pacientes sem úlceras orais. Os estudos apontaram uma relação proporcional entre os níveis de IL-32 e o número de úlceras orais e entre os níveis de IL-32 e a gravidade da doença. Curiosamente, os níveis de IL-32 e o número de cáries dentárias não demonstraram relação significativa. Com isso, estes resultados sugerem que a IL-32 pode estar relacionada com o surgimento de úlceras orais através da indução de placas dentárias (Hadjimi, *et al.*, 2023). Tais achados indicam a possibilidade de utilizar a IL-32 como alvo terapêutico para amenizar a quantidade de úlceras nos pacientes, manifestação clínica comum da doença.

Ademais, os níveis da IL-32 também foram estudados em outras manifestações da doença, como a doença de neuro-Behçet (NBD). Estes estudos indicaram que a presença de níveis elevados de IL-32 no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com NBD e que estes níveis estão correlacionados positivamente com o inflamassoma NLRP3, assim como com citocinas pró-inflamatórias presentes no LCR (IL-1 β , IL-6, IL-17 e TNF-alfa) e com a proteína C reativa (PCR) neste fluido. Outro achado indica os níveis elevados de IL-32 correlacionados negativamente com a expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-37). A hipótese é que a IL-32 e o inflamassoma possam se acumular no LCR devido a estímulos inflamatórios persistentes. Estes resultados expõem que a IL-32 pode aumentar a neuroinflamação, amplificar

mediadores pró-inflamatórios e, juntamente com o inflamassoma NLRP3, atuar como um potencial biomarcador para diagnóstico e avaliação da gravidade da doença de neuro-Behçet (Hamzaoui, *et al.*, 2022).

Adicionalmente, níveis séricos de IL-32 estavam significativamente maiores em pacientes com BD quando comparados com indivíduos saudáveis. E ainda, os níveis de PCR em pacientes com BD ativa foram consideravelmente maiores do que aqueles com BD inativa. Outrossim, os níveis de IL-32 mostraram correlações positivas fracas com a atividade da doença e certas manifestações, como sintomas articulares. Entretanto, estes achados de Ha, *et al.*, também demonstraram que os níveis séricos elevados de IL-32 foram estatisticamente irrelevantes quando comparados aos indivíduos sadios. Sendo assim, estes achados sugerem que a IL-32 desempenha um papel limitado na patogênese da BD (Ha, *et al.*, 2018).

Coincidentemente, Lopalco, *et al.*, buscaram definir citocinas sorológicas biomarcadores diagnósticos da BD. Eles verificaram que os níveis circulantes de IL-32 foram encontrados elevados em menos de 50% da amostra (n=46) entre os pacientes com BD (Lopalco, *et al.*, 2017). Assim, dada as divergências, novos estudos são necessários para validar a participação da IL-32 na BD e seu envolvimento na patogênese da doença, dado os resultados contrastantes presentes nos trabalhos analisados.

4 CONCLUSÃO

Portanto, verifica-se que existem poucos estudos associando o papel da IL-32 e a doença de Behçet e resultados que se opõem, o que faz com que não haja um consenso sobre o papel da IL-32 na patogênese da BD. A participação da IL-32 parece ser via inflamassoma NLRP3. Contudo, novos estudos são necessários visando elucidar a participação desta citocina na fisiopatologia da doença, e assim propor uma nova abordagem terapêutica e propor esta citocina como biomarcador de diagnóstico e prognóstico.

REFERÊNCIAS

- HADJIMI, Zohra. *et al.* Increased Salivary Cytokines and Nitric Oxide Levels in Behçet's Disease: Interleukin-32, a Novel Player in Disease Prognosis. **Endocrine, metabolic & immune disorders - drug targets**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 347-353, 2023. Disponível em: <https://www-ingentaconnect-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/content/ben/emiddt/2023/00000023/00000003/art00009;jsessionid=2bivkd9vm1f01.x-ic-live-03>. Acesso em: 16 abr. 2024.
- HAMZAOUI, Kamel. *et al.* Elevated levels of IL-32 in cerebrospinal fluid of neuro-Behçet disease: Correlation with NLRP3 inflammasome. **Journal of neuroimmunology**, [S. l.], v. 365, p. 577820-577820, 2022. Disponível em: <https://www-sciencedirect-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165572822000157>. Acesso em: 16 abr. 2024.
- HA, You-Jung. *et al.* Increased serum interleukin-32 levels in patients with Behçet's disease. **International journal of rheumatic diseases**, [S.l.], v. 21, n. 12, p. 2167-2174, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley-com.ez15.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/1756-185X.13072>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- LOPALCO, Giuseppe. *et al.* Cytokine Signatures in Mucocutaneous and Ocular Behçet's Disease. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 8, p. 200-200, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00200/full>.

Acesso em: 17 abr. 2024.