

Letícia Henrique Leite da Silva¹, Pedro Bezerra de Oliveira Neto², Bruna Brandão dos Santos³

Professor(a) Orientador(a): Jammily de Oliveira Vieira Moreira⁴, Renise Bastos Farias Dias⁵ e Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo⁶

Resumo:

A Interleucina 10 (*IL-10*) é uma citocina pleiotrópica que tem como principal função o controle das respostas imunes. O polimorfismo -819 C>T (rs1800871) no gene *IL-10*, tem sido associado ao desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre o papel da *IL-10* e seu SNP rs1800871 no desenvolvimento de doenças psiquiátricas. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a leitura completa, totalizando em 36 artigos incluídos. Dessa forma, foi possível observar o predomínio de níveis mais altos de *IL-10* associados a diversas doenças psiquiátricas. Quanto ao polimorfismo no gene *IL-10*, um estudo brasileiro mostrou associação de maior risco de suicídio com pior qualidade de vida ambiental e socialmente, levando ao maior risco de suicídio. Além disso, outros estudos mostraram a associação do genótipo C/C e alelo A com a esquizofrenia e do alelo C com a agressividade, assim como o genótipo C/T com efeito protetor para a esquizofrenia. Entretanto, observa-se que há poucos estudos realizados e poucas informações a respeito, sendo necessária a realização de mais pesquisas nessa área.

Palavras-chave: Interleukin-10; Cytokines; Psychiatric disorders; Psychiatric disease.

Introdução:

Citocinas pró-inflamatórias influenciam a via de metabolização da quinurenina e triptofano desencadeando uma depleção de serotonina e melatonina, tal mecanismo tem sido considerado como um dos principais motivos do desenvolvimento de doenças mentais, alterações cognitivas e influenciando a impulsividade e agressividade (SLAVICH *et al.*, 2014; GALECKI *et al.*, 2018). A interleucina-10 (*IL-10*) é uma citocina pleiotrópica secretada por células T, macrófagos e leucócitos, promove a supressão das respostas imunes e tem como principais funções o controle das respostas imunes e a capacidade autócrina e parácrina (SHALEV *et al.*, 2011).

¹ Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas – *Campus* Arapiraca, leticiahlsilva@gmail.com

² Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alagoas– *Campus* Arapiraca, pedrobezerra298@gmail.com

³ Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas– *Campus* Arapiraca, brunabsantos@gmail.com

⁴ Mestre em Nutrição, Universidade Federal de Alagoas– *Campus* Arapiraca, jammily.vieira@arapiraca.ufal.br

⁵ Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas– *Campus* Arapiraca, renise.dias@arapiraca.ufal.br

⁶ Doutora em Bioquímica, Universidade Federal de Alagoas– *Campus* Arapiraca, elaine.figueiredo@arapiraca.ufal.br

Esta citocina também atua na diminuição da produção de citocinas relacionadas às células Th1 e estimula o aumento dos níveis de citocinas relacionadas com células Th2 (COPE *et al.*, 2011). Conseqüentemente, a redução destas citocinas minimiza a maturação de leucócitos, o recrutamento e o processo inflamatório (FROSSARD, EIGENMANN, 2008). O aumento dos níveis séricos de *IL-10* foi relatado por estar diretamente associado à morte celular programada (HATACHI *et al.*, 2003).

O polimorfismo -819C/T no gene da *IL-10* tem sido associado a doenças psiquiátricas como em casos de depressão em pacientes da Estônia e em casos clínicos de esquizofrenia na população Turca (OZBEY; TUG; NAMLI, 2009) e em Coreanos (TY *et al.*, 2002). Neste contexto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre papel do *IL-10*(-819) no desenvolvimento das doenças psiquiátricas.

Metodologia:

A revisão sistemática da literatura foi desenvolvida nos bancos e bases de dados Pubmed Central e Science Direct. A busca foi realizada utilizando os termos: “*IL-10*”, “interleukin-10”, “psychiatric disease” e “psychiatric disorders”, modulados pelo operador booleano “AND”. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos, foi feita uma seleção prévia dos componentes da amostra, que após leitura completa foram selecionados para esta revisão.

Os critérios de inclusão foram: apenas artigos de pesquisa, publicados em língua portuguesa e inglesa, sem limite ao ano de publicação, que respondessem à pergunta de pesquisa. Já os critérios de exclusão, foram trabalhos que não se encaixaram na estratégia PICO (Acrônimo para: População, Intervenção, Controle e Desfecho-*Outcome*) e com isto não respondessem a pergunta de pesquisa, assim como aqueles que fossem de outra natureza senão artigos de pesquisa.

Resultados e Discussão:

Foram obtidos 3.415 resultados, sendo selecionados 153 que corresponderam ao assunto de pesquisa e após a leitura dos artigos, excluídos 117 e incluídos 36 que se encaixaram nos critérios de inclusão.

Os resultados mostraram a *IL-10* associada positivamente com a depressão, distúrbio bipolar e esquizofrenia (PALLAVI *et al.*, 2015; MARTINEZ *et al.*, 2018; MARTINUZZI *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2017). Também foi encontrado por Weiner *et al.*, (2019) resultados semelhantes, associando positivamente a *IL-10* com o transtorno depressivo e distúrbio bipolar, porém, apenas em casos isolados, resultado que não se observa quando apresentados simultaneamente.

No entanto, quanto à ansiedade, o resultado foi divergente, sendo em um trabalho associado positivamente (PALLAVI *et al.*, 2015) e em outro, associado negativamente (MARTINEZ *et al.*, 2018).

Além disto, 10 artigos mostraram níveis elevados de *IL-10* associados ao desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas, como nos trabalhos de Maloley *et al.*, (2019) e Oliveira, *et al.*, (2018) que observaram maiores níveis de *IL-10* associados a pacientes com transtorno do estresse pós-traumático. Também foram observados níveis mais altos de *IL-10* em pacientes com distúrbio bipolar (BARBOSA *et al.*, 2018; NASCIMENTO *et al.*, 2020; JESUDAS *et al.*, 2020).

Outras comorbidades, como esquizofrenia e risco maior de suicídio também se mostraram associadas aos altos níveis de *IL-10* (MAES *et al.*, 2002; AL-FADHEL *et al.*, 2019; MAXEINER *et al.*, 2014). Já Rao *et al.*, (2015) observaram o transtorno obsessivo compulsivo associado aos maiores níveis de *IL-10*, e May *et al.*, (2021) puderam notar *IL-10* mais alta em pacientes com depressão e ansiedade.

Carboni *et al.*, (2019) observaram ainda níveis mais altos de *IL-10*, no entanto, associados à redução da gravidade da depressão. Outro estudo mostrou ainda níveis mais altos de *IL-10* em pacientes com transtorno depressivo maior com início tardio (ANZOLIN *et al.*, 2022). Semelhantemente, Mednova *et al.*, (2022) encontraram *IL-10* mais alta em pacientes com esquizofrenia há 10 anos ou mais, quando comparados a pacientes com 5 anos ou menos. Brunoni *et al.*, (2020) observaram ainda níveis mais altos de *IL-10* em pacientes com Transtorno Depressivo Maior que em bipolares. Entretanto, dois estudos observaram níveis mais

baixos de *IL-10* associados ao distúrbio bipolar e ansiedade (QUAGLIATO *et al.*, 2022; MIHAILOVA *et al.*, 2016).

No que diz respeito ao perfil genotípico, Mihailova *et al.*, (2016) observaram que certos genótipos estavam associados a baixa expressão gênica e parecem moldar a manifestação da doença em búlgaros. Quanto ao polimorfismo rs1800871, o estudo de Kapelski *et al.*, (2016) não observou associação com esquizofrenia em poloneses. Já em outro estudo, também realizado na Polônia, foi possível observar que o alelo A em rs1800871 estava associado significativamente com resposta conceitual em esquizofrênicos (ZAKOWICZ *et al.*, 2022).

Semelhantemente, em Koido *et al.*, (2010) não houve associação significativa de SNPs em *IL-10* com transtorno depressivo maior e transtorno do pânico na Estônia. Além disso, em outro estudo realizado no Brasil, foi observada a associação do polimorfismo rs1800871 com pior qualidade de vida, ambientalmente e socialmente, conseqüentemente levando a um risco maior de suicídio (JOAQUIM *et al.*, 2021).

O genótipo C/C em -819 foi mais frequente em esquizofrênicos, mostrando uma suscetibilidade à doença, bem como os genótipos G/A em -1082 e C/C em -592, bem como os genótipos C/T em -819, G/G em -1082 e C/A em -592 mostraram associação com efeito protetor para sauditas com esquizofrenia em Al-Asmary *et al.*, (2014). O alelo C em -819 foi novamente associado negativamente à agressividade física em brasileiros no trabalho de Santos *et al.*, (2022).

Em outro estudo foi possível observar ainda que o alelo A em -592 A>C esteve associado a níveis séricos mais baixos de *IL-10* em chineses com esquizofrenia, sendo a variante -592 A>C mais comum neste grupo (XIU *et al.*, 2016). O mesmo polimorfismo mostrou interação com o genótipo COMT também em chineses no trabalho de Wang *et al.*, (2021), de modo que COMT teve efeito significativo nas funções cognitivas em portadores do alelo C em -592 da *IL-10*, mas não em pacientes com genótipo A/A. Já para Cunha, *et al.*, (2019) as frequências de SNPs não diferiram em um grupo de brasileiros com transtorno depressivo maior.

Por fim, vale ressaltar que 8 estudos mostraram resultados indiferentes para a *IL-10* e sua associação com distúrbios psiquiátricos, como o distúrbio bipolar (MONDIN *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2004; BARAVESCO *et al.* 2020), ansiedade (WIENER *et al.*, 2019), esquizofrenia (MICHALAZYK *et al.*, 2022; CAZZULLO *et al.*, 2001) e ainda agravamentos de comorbidades psiquiátricas, como o risco de suicídio (ALVES *et al.*, 2017; WIENER *et al.*, 2019).

Conclusões:

Predominantemente são encontrados níveis mais altos de *IL-10* associados a diversas doenças psiquiátricas como distúrbio bipolar, transtorno de estresse pós-traumático, esquizofrenia, transtorno obsessivo compulsivo, depressão, ansiedade e ao risco de suicídio. Salvo exceções em que níveis mais baixos foram associados a distúrbio bipolar e ansiedade. Entretanto, as informações ainda são escassas e divergentes, como há estudos que mostram a associação positiva e negativa da *IL-10* com a ansiedade.

Quanto ao polimorfismo rs1800871 da *IL-10*, foi possível observar estudos que mostram a associação do genótipo C/C e do alelo A com a esquizofrenia e do alelo C com a agressividade, assim como o genótipo C/T com efeito protetor para a esquizofrenia. Além disso, em um estudo realizado no Brasil, o polimorfismo foi associado com pior qualidade de vida ambiental e socialmente, levando a um maior risco de suicídio. No entanto, observa-se que há poucos estudos realizados e poucas informações a respeito, sendo necessária a realização de mais pesquisas com esta finalidade.

Referências

AL-ASMARY, S. M. *et al.* Genetic variants of interleukin-10 gene promoter are associated with schizophrenia in Saudi patients: A case-control study. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(11), 558. 2014.

AL-FADHEL, S. Z. *et al.* IL-10 is associated with increased mu-opioid receptor levels in major depressive disorder. *European Psychiatry*, 57, 46-51. 2019.

- ALVES, V. *et al.* Suicide attempt in mental disorders (MeDi): Association with 5-HTT, IL-10 and TNF-alpha polymorphisms. *Journal of psychiatric research*, 91, 36-46. 2017.
- ANZOLIN, A. P. *et al.* Earlier age of onset is associated with a pro-inflammatory state in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 314, 114601. 2022.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: the role of educational degree and inflammatory markers. *Journal of psychiatric research*, 106, 31-37. 2018.
- BAVARESCO, D. V. *et al.* Increased inflammatory biomarkers and changes in biological rhythms in bipolar disorder: A case-control study. *Journal of Affective Disorders*, 271, 115-122. 2020.
- BRUNONI, A. R. *et al.* Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 262, 8-15. 2020.
- CARBONI, L. *et al.* Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. *Translational psychiatry*, 9(1), 182. 2019.
- CAZZULLO, C. L. *et al.* Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 47(2-3), 293-298. 2001.
- COPE, A. *et al.* The Th1 life cycle: molecular control of IFN- γ to IL-10 switching. *Trends in immunology*, v. 32, n. 6, p. 278–86, jun. 2011.
- CUNHA, L. R. *et al.* Interleukin-10 promoter gene polymorphisms are associated with the first major depressive episode in chronic hepatitis C patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, dez. 2018.
- FROSSARD, C. P.; EIGENMANN, P. A. The role of IL-10 in preventing food-induced anaphylaxis. *Expert opinion on biological therapy*, v. 8, n. 9, p. 1309–17, set. 2008.
- HATACHI, S. *et al.* CD4+ PD-1+ T cells accumulate as unique anergic cells in rheumatoid arthritis synovial fluid. *The Journal of rheumatology*, v. 30, n. 7, p. 1410–9, jul. 2003.
- GAŁECKI, P., & Talarowska, M. Teoria inflamatória da depressão. *Psychiatr Pol*, 52 (3), 437-447. 2018.
- HATACHI, S. *et al.* CD4+ PD-1+ T cells accumulate as unique anergic cells in rheumatoid arthritis synovial fluid. *The Journal of rheumatology*, 30(7), 1410-1419. 2003.
- JESUDAS, B. R. *et al.* Relationship of elevated neural cell adhesion molecule 1 with interleukin-10 and disease severity in bipolar disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 47, 101849. 2020.

JOAQUIM, R. M. *et al.* Vulnerability biomarkers for mental illness and suicide risk: Regards for the development of pharmacological and psychological therapies. *Current Research in Behavioral Sciences*, 2, 100050. 2021.

KAPELSKI, P. *et al.* Family-based association study of interleukin 10 (IL10) and interleukin 10 receptor alpha (IL10RA) functional polymorphisms in schizophrenia in Polish population. *Journal of neuroimmunology*, 297, 92-97. 2016.

KOIDO, K. *et al.* Interleukin 10 family gene polymorphisms are not associated with major depressive disorder and panic disorder phenotypes. *Journal of psychiatric research*, 44(5), 275-277. 2010.

LIU, H. C. *et al.* Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of neuroimmunology*, 150(1-2), 116-122. 2004.

MAES, M. *et al.* Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia research*, 54(3), 281-291. 2002.

MALOLEY, P. M. *et al.* Post-traumatic stress disorder and serum cytokine and chemokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis ☆. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 49, No. 2, pp. 229-235). WB Saunders. 2019.

MARTINEZ, P. *et al.* Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders. *Journal of neuroimmunology*, 318, 80-86. 2018.

MARTINUZZI, E. *et al.* Blood cytokines differentiate bipolar disorder and major depressive disorder during a major depressive episode: Initial discovery and independent sample replication. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 13, 100232. 2021.

MAXEINER, H. G. *et al.* Cerebrospinal fluid and serum cytokine profiling to detect immune control of infectious and inflammatory neurological and psychiatric diseases. *Cytokine*, 69(1), 62-67. 2014.

MAY, A. C. *et al.* Sex differences in circulating inflammatory mediators as a function of substance use disorder. *Drug and alcohol dependence*, 221, 108610. 2021.

MEDNOVA, I. A. *et al.* Cytokines as Potential Biomarkers of Clinical Characteristics of Schizophrenia. *Life*, 12(12), 1972. 2022.

MICHALCZYK, A. *et al.* Serum inflammatory markers and their associations with white matter integrity of the corpus callosum in schizophrenia patients and healthy controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 116, 110510. 2022.

- MIHAILOVA, S. *et al.* A study of TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphisms in patients with depression. *Journal of neuroimmunology*, 293, 123-128. 2016.
- MONDIN, T. C. *et al.* Circadian preferences, oxidative stress and inflammatory cytokines in bipolar disorder: a community study. *Journal of Neuroimmunology*, 301, 23-29. 2016.
- NASCIMENTO, C. *et al.* Differential levels of inflammatory and neuroendocrine markers in the hippocampus and anterior cingulate cortex of bipolar disorder subjects: a post-mortem study. *Brain, behavior, and immunity*, 90, 286-293. 2020.
- OLIVEIRA, J. F. *et al.* Serum levels of interleukins IL-6 and IL-10 in individuals with posttraumatic stress disorder in a population-based sample. *Psychiatry research*, 260, 111-115. 2018.
- OZBEY, U. *et al.* Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 10, n. 4-2, p. 461-468, jan. 2009.
- PALLAVI, P. *et al.* Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect. *Psychiatry research*, 229(1-2), 374-380. 2015.
- QUAGLIATO, L. A., & Nardi, A. E. Cytokine profile in drug-naïve panic disorder patients. *Translational Psychiatry*, 12(1), 75. 2022.
- RAO, N. P. *et al.* Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 229(3), 949-952. 2015.
- SANTOS, A. C. M. *et al.* The Role of the IL-10 (- 819C/T), TNFA (- 308G/A) and ENOS (- 786T/C) Polymorphisms of Impulsive and Aggressive Personality Traits in Cocaine/Crack Users. *Neuroscience*, 498, 280-288. 2022.
- SHALEV, I. *et al.* Making sense of regulatory T cell suppressive function. *Seminars in immunology*, v. 23, n. 4, p. 282-92, ago. 2011.
- SLAVICH, G. M., & Irwin, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, 140(3), 774. 2014.
- TY, J. *et al.* Report on IL-10 gene polymorphism at position -819 for major depression and schizophrenia in Korean population. *Psychiatry and clinical neurosciences*, v. 56, n. 2, p. 177-180, 2002.
- WANG, J. *et al.* The interactive effect of genetic polymorphisms of IL-10 and COMT on cognitive function in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 501-507. 2021.
- WIENER, C. D. *et al.* Interleukin-6 and Interleukin-10 in mood disorders: a population-based study. *Psychiatry research*, 273, 685-689. 2019.

XIU, M. H. *et al.* Contribution of IL-10 and its-592 A/C polymorphism to cognitive functions in first-episode drug-naive schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*, 57, 116-124. 2016.

ZAKOWICZ, P. *et al.* Genetic association study reveals impact of interleukin 10 polymorphisms on cognitive functions in schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 419, 113706. 2022.

ZHANG, Q. *et al.* Increased ratio of high sensitivity C-reactive protein to interleukin-10 as a potential peripheral biomarker of schizophrenia and aggression. *International journal of psychophysiology*, 114, 9-15. 2017.