



ARTIGO ORIGINAL

IL-2 COMO PREDITOR DA PROGRESSÃO DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO: REVISÃO DA LITERATURA**IL-2 AS PREDICTOR OF PROGRESS OF THE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS OF THE CERVIX: LITERATURE REVIEW**

Mateus de Miranda Gauza¹
Amanda de Miranda Gauza²
Maria Eduarda Schramm Guisso³
Israel Klizberger⁴
Ademir Garcia Reberti⁵
José Eduardo Gauza⁶

RESUMO

Introdução: O objetivo desta revisão foi avaliar a participação da interleucina (IL) 2 como coadjuvante na progressão das neoplasias intraepiteliais do colo uterino. **Descrição:** Foram pesquisados em fontes de dados Medline (Pubmed), Scielo artigos relacionados ao tema publicados entre 1994 e 2020, selecionando-se apenas os relevantes. **Discussão:** São abordados conceitos, tipos de imunidade presentes e células que fazem parte deste processo imunológico. O mecanismo de ação pelo qual um antígeno é captado pelo Sistema Imunológico, sendo influenciado por este e, dividindo-se, assim, em subgrupos TH₀, TH₁ e TH₂. A diminuição nas concentrações da IL-2 com aumento da concentração de IL-10 e, a mudança do perfil TH₁ para TH₂, pode se caracterizar como um agravante clínico em mulheres com lesão intraepiteliais de alto grau em colo uterino.

Descritores: Citocinas, Interleucina 2, lesão intraepiteliais escamosa.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this review was to evaluate the participation of interleukin (IL) 2 in the progression of intraepithelial lesion of the uterine cervix. **Description:** Medline (Pubmed) and Scielo's articles related to the topic published between 1994 and 2020 were searched, selecting only the relevant ones. **Discussion:** This review of literature approaches concepts, types of immunity present and cells that are part of this immune process. Furthermore, it describes the mechanism of action by which an antigen is captured by the Immune System, being influenced by it and thus dividing itself into subgroups TH₀, TH₁ and TH₂. The decrease in IL-2 concentrations with an increase in IL-10 concentration and the change from the TH₁ to TH₂ profile can be characterized as a clinical aggravating factor in women with high-grade intraepithelial lesions in the cervix.

Keywords: Cytokines, Interleukin 2, squamous intraepithelial lesion.

¹Aluno do curso de medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) em Joinville-SC. E-mail: gauzamateus@gmail.com

²Aluno do curso de medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) em Joinville-SC. E-mail: amandagauza@gmail.com

³Aluno do curso de medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) em Joinville-SC. E-mail: dadasguisso@gmail.com

⁴Aluno do curso de medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) em Joinville-SC. E-mail: israelkitzberger@gmail.com

⁵Professor Doutor em Medicina da Universidade da Região de Joinville-SC (UNIVILLE). E-mail: agrebert@terra.com.br

⁶Professor Adjunto em Medicina da Universidade da Região de Joinville-SC (UNIVILLE). E-mail: gauza@terra.com.br



INTRODUÇÃO

A busca por um marcador biológico confiável em lesões intraepiteliais do colo uterino (SIL) desperta a angústia e apreensão dos profissionais envolvidos com o tema, uma vez que, o acompanhamento desse tipo de patologia resume-se no fato de a paciente realizar a colpocitologia oncológica, complementar com a colposcopia quando alterada àquela e a realização de conização por lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Talvez a grande incógnita, nesse caso, é o que fazer para saber-se a paciente está ou não melhorando após a cirurgia. É neste contexto que se destacam as citocinas, como já demonstrados em acompanhamento de pacientes com outros tipos de câncer e, até mesmo seu tratamento^{1,2,3,4,5}.

As citocinas são substâncias produzidas por órgãos do Sistema Imunológico (SI) do organismo, as quais formam o conjunto de unidades funcionais denominadas interleucina atuando, na dependência do efector, como estimuladores ou inibidores da resposta imune⁶. Existem comprovações de que alguns tipos de interleucinas podem ser utilizados para o acompanhamento e, até mesmo, ao tratamento de pacientes com lesão intraepitelial do colo uterino^{7,8,9,10}. Nesse particular, evidências apontam para a interleucina 2 (IL-2) como sendo um polipeptídeo de baixo peso molecular que, na dependência de alterações em sua concentração, agravam casos de SIL^{1,11,12,13}. Realizamos esta revisão bibliográfica com o intuito de compreender a via TH₁, tendo como um dos principais integrantes a IL-2, seu mecanismo de ação e os principais trabalhos a respeito de sua interação com o agravamento em lesões intraepiteliais do colo uterino. Este trabalho não teve conflitos de interesses.

MÉTODOS

Foram utilizados nesta pesquisa livros e artigos identificados a partir de um levantamento bibliográfico nas principais bases de dados da área da saúde: a)-National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PUBMED); b)- Scientific Eletronic Library Online (Scielo);c)- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS);d)- Cochrane BVS Biblioteca Virtual em Saúde. Também foram utilizados os seguintes descritores de busca em combinação: interleukin 2 in cervix, interleukin 2 cervix colo uteri. Os periódicos presentes em mais de uma base de dados foram classificados segundo o critério mais rigoroso de qualidade, ou seja, primeiramente o PUBMED seguidos pelo SCIELO e LILACS. Esta busca foi efetuada estabelecendo-se os seguintes limites: Publicações entre 1994 a 2021, exclusão a artigos de visão e pesquisa básica com uso de animais. Segundo estes critérios, foram identificados 158 artigos PUBMED e selecionados, dentre os quais 44



, 1 SCIELO e 2 livros . Por tratar-se de uma revisão bibliográfica, ficou excluída a resolução nº 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Ouc 16; nº 201, seção 1:21082-21085.

O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O Sistema Imunológico (SI) é responsável pela ação, organização, combate e proteção contra agentes nocivos ao organismo humano e, para os mesmos, desenvolve mecanismos ativadores de estruturas celulares e proteicas pelas quais são produzidas intensas lutas para erradicação do foco inimigo^{14,15,16,17}. É composto pela Imunidade Inata onde fazem parte todos os elementos em que o indivíduo nasce e estão sempre disponíveis no intuito de protegê-lo de invasores externos como: pele a nexos, membranas mucosas, arco-reflexos e influências químicas como PH e ácidos graxos secretados pelos fluidos orgânicos^{1,2,9,10,15}. Também é integrada pela Imunidade Adquirida, a qual está presente somente em vertebrados e desenvolve-se, relativamente, mais tarde à Imunidade Inata como uma complementação a esta^{1,12,16,17}. Embora um indivíduo nasça com a capacidade de estruturar uma resposta imune a um invasor externo, a imunidade é adquirida por um contato com o invasor e é específica somente àquele agente, por esta razão o termo: Imunidade adquirida^{17,18,19}. O contato inicial leva à ativação de determinadas células (linfócitos) e a síntese de proteínas, algumas das quais exibem reatividade específica contra agentes estranhos²⁰. Por esse processo, o indivíduo adquire imunidade para resistir a ataques subsequentes pelo mesmo agente agressor ou através da exposição ao mesmo antígeno^{21,22}. Fazem parte da resposta imune adquirida três grupos de linfócitos: B, T e células apresentadoras de antígenos (APC) como os macrófagos e as células dentríticas^{1,23}. As células B, originadas na medula óssea são responsáveis pela imunidade Humoral e auxiliam na formação de anticorpos²⁴. As células T tem origem no timo e fazem parte integrante da imunidade celular ou mediada por célula dando como resultado a produção de citocinas^{1,25}. Incluem-se, neste grupo, as células T CD₄, TCD₈, T citotóxica (TC) e T auxiliares (TA) pelas quais, dependendo do grupo formado e as citocinas secretadas, ainda podendo sofrer uma nova subdivisão em células TH₀, TH₁ e TH₂^{1,9,12}.

MECANISMO DE AÇÃO DAS CITOCINAS

Quando células T CD₄⁺ são estimuladas por um determinado antígeno, ocorrem a divisão, em pelo menos, três subgrupos, baseados nas diferentes citocinas produzidas; estes grupos são chamados TH₀, TH₁ e TH₂.^{1,9} Na resposta imune, as células TH₁ que sintetizam IL-2, interferon gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral β (TNF- β) ativam células envolvidas na imunidade celular ou citotóxica: células T CD₈⁺, células NK e macrófagos.^{9,10,26} Por outro lado, as citocinas produzidas pelas células TH₂ sintetizam a IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, desencadeiam, em células B, a troca de classe para a produção de IgE, ativam eosinófilos, auxiliam os linfócitos B a produzirem anticorpos, facilitando a



resposta imune humoral.^{1,5} Vírus e bactérias concorrem para a produção de células tipo TH₁, enquanto alérgenos e parasitas favorecem a indução de células tipo TH₂.^{3,11} Há consenso, por parte de alguns autores, pelo fato que, a mudança de grupos, TH₁ para TH₂, poderia servir como um agravante clínico em lesões intraepiteliais de alto grau em colo uterino piorando o prognóstico.^{2,7,8,9,10}

Figura 1.

As concentrações de interleucinas podem ser aferidas e determinada a partir da quantitative real-time polymerase chain reation (PCR), citometria de fluxo ou enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)^{9,10,21,24}.

As citocinas auxiliam na modulação do controle imunológico em CIN HPV induzidas podendo chegar, até mesmo ao câncer do colo uterino, visto que, o mesmo, está na dependência de co-fatores, situações relacionados ao próprio hospedeiro e o risco oncológico atribuído a alguns tipos de HPV com elevada propensão para transformação maligna (oncogênicos)^{1,4,12}. As citocinas do tipo TH₁ (IL-2, IFN- γ e TNF- β) comportam-se como imunoestimulantes sendo capazes de limitar o crescimento tumoral^{26,27}. Já as citocinas do tipo TH₂ (IL-4, IL-5, IL-10, IL13) são imunoinibitórias, tendo uma ação de supressão da imunidade mediada por células e, portanto, capazes de estimular o crescimento tumoral²⁸.

A interleucina 2 (IL-2), atuando nas células B, pode se comportar como um fator de crescimento onde, sua sobrevivência e diferenciação para linfócitos T, promove sua sobrevida, apoptose e contribuiu para a manutenção na tolerância imunológica^{6,28} podendo, inclusive, desencadear algum efeito na imunidade a determinados tipos de tumores, promovendo estímulos a síntese de anticorpos e, com isso, contribuindo para novas terapias antineoplásicas^{30,31,32,33}. É produzida quase que exclusivamente por linfócitos T CD4+^{16,19}. A ativação das células T, por antígenos e co-estimuladores, induz a transcrição do gene da IL-2 determinando a síntese e secreção da proteína codificada^{12,16,24,28}. A IL-2 também desempenha outras funções como ser necessária para a sobrevida das células T reguladoras, as quais suprimem respostas imunes contra antígenos próprios e outros antígenos exógenos^{1,6,13,34}. Estimula a sobrevida, proliferação e diferenciação das células T ativadas por antígeno, promovendo a proliferação e diferenciação de células NK (células natural killer) um componente do sistema imune inato as quais, desempenham um papel nos estágios iniciais da infecção viral ou na gênese de tumores^{6,16,35,36}.

Clerici et al,1997²⁶ em um estudo italiano de caso-controle investigou se a infecção genital por determinados tipos de vírus HPV estavam associados a um risco maior de transformação maligna, na qual, foram utilizadas células mononucleares do sangue periférico (PBMC) em mulheres com CIN associados a infecção pelo HPV. Encontraram CIN de alto grau associado a infecção HVP em todos os casos sendo os tipos 16 e 18 vistos em 70%. Uma mudança acentuada no padrão de citocinas TH₁ para



TH₂ resultava em uma infecção HPV mais extensa ou piora no quadro clínico. Al-Saleh et al, 1998³⁵ abordou a noção de que a progressão do câncer do colo uterino estava associado a uma alteração na via TH₂ em CIN de alto grau e, quando a densidade das células de IL-2 eram positivas, também menores se encontravam os achados de CIN de alto grau quando comparados a biópsias de tecidos normais. Giannini et al, 2002³⁶ abordaram um estudo prospectivo no intuito de saber se o início e progressão do vírus HPV no câncer do colo uterino alterava a função e densidade das células de Langerhans. Observaram que o aumento da densidade das células de Langerhans na zona de transformação do colo faz aumentar a possibilidade de CIN o que diminuiria a sua proliferação e produção de IL-2, favorecendo ao aumento de IL-10 (imunossupressão). Lee et al, 2004³⁷, em um caso-controle, avaliaram a função das células T de mulheres com CIN HPV induzidas contra um determinado antígeno. Observaram que as mulheres com CIN de alto grau apresentavam significativamente percentagens mais baixas de células T CD₄ produtoras de IL-2 (P=0,045) e células T CD₈ produtoras de IL-2 (P< 0,01) indicando, com isso, que havia uma diminuição da produção de citocinas TH₁ fato que poderia agravar a CIN. Nesse mesmo raciocínio, Zhang J et al⁴², avaliaram um grupo de mulheres HPV 16+ e HPV 18+ na investigação quanto ao mecanismo da patogênese do HPV no colo do útero. Lesões mais graves foram observadas em mulheres HPV 16+ comparadas a mulheres HPV 18+. O experimento de citotoxicidade das células NK estava diminuída no colo uterino de pacientes HPV 16+ quando comparadas as pacientes com HPV 18+, sugerindo que o HPV 16+ desativasse o aumento das células NK na lesão do colo uterino, provavelmente devido a IL-2 estar em produção inadequada, visto ser importante na regulação das células NK, tornando o sistema imunológico local do colo uterino hiporresponsivo à infecção pelo HPV 16 e isso poderia explicar seu viés para a transformação maligna. Pardo-Govea et al, 2005¹², em um caso-controle determinou se a expressão de citocinas do tipo TH₁ (IL-2 e IFN-gama) e TH₂(IL-4 e IL6, TNF-alfa), com CIN, tinham uma relação com o vírus HPV e relatou que a resposta TH₁ prevalecia em pacientes com lesões pré-câncer (CIN) independente do status do HPV (fossem positivos ou negativos) fato, também, relatado com as demais interleucinas analisadas. Sharma et al, 2007²⁵, em um estudo de caso-controle, verificou se existia correlação na produção de citocinas por células mononucleares do sangue periférico (PBMC) em mulheres indianas com câncer do colo uterino e CIN tendo encontrado níveis de IL-2 menores nas pacientes com CIN de alto grau e nas pacientes com câncer avançado do colo uterino. Os mesmos autores ²⁵ demonstraram que um aumento nos níveis de IL-4 e IL-10 foram assinalados em todos os casos que apresentavam câncer ou CIN de alto grau quando eram comparados aos casos controles ou CIN de baixo grau, concluindo, com isso, que uma mudança acentuada do tipo de citocina TH₁ para a produção de citocinas tipo TH₂ estaria associada com uma doença mais grave. Mindiola et al, 2008¹, caso-controle, verificou se a expressão de IL-2, o receptor para IL-2(IL-2R) e IL-10 em diferentes tipos de CIN (1,2,3) existia relação com os perfis de citocinas no soro e o estado de infecção



pelo HPV. Estavam aumentados o número de IL-2, IL-2R e IL-10 em células positivas para o colo de doentes com CIN associados com os graus de displasia. Houve uma correlação significativa entre a IL-2 e IL-2R ($P < 0,0001$), a IL-2 e IL-10 ($p < 0,0001$), bem como a IL-10 e IL-2R ($p < 0,0001$). 20% dos pacientes eram HPV positivos e 84% eram citocinas tecido positivo. Com isso, puderam concluir que a IL-2, IL-2R e IL-10 de expressão tecidual podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de CIN. Gumbi et al, 2011⁴¹, caso-controle, investigou se a diminuição de células T CD₄ no colo uterino durante a infecção pelo vírus HIV estava associada com o acúmulo de células T diferenciadas. Verificou que isso estava associado a uma perda de células T CD₄ juntamente com a progressão da doença HIV e que, também, levaria a um déficit de IL-2 e IFN- γ proporcionando a uma acumulação de diferenciados fenótipos de células T na mucosa cervical com defeito em sua capacidade de produzir IL-2. Rangel et al⁴¹, aventaram a possibilidade de gerar linfócitos T citotóxicos em cultura de leucócitos de sangue periférico, contendo somente IL-2 ou uma mistura de IL-2, IFN-gama e TNF alfa na presença de células tumorais de quatro pacientes com carcinoma epidermóide do colo uterino não queratinizado. Verificaram que a proliferação e a citotoxicidade contra as células tumorais autólogas foram maiores quando os leucócitos de sangue periférico eram ativados com as três citocinas, com isso, perceberam a possibilidade do uso desta técnica para tratamento de mulheres com câncer do colo uterino.

A IL-2 pode contribuir para que se chegue a um biomarcador confiável no estudo de mulheres com lesões intraepiteliais do colo uterino, principalmente no que se refere ao agravamento das mesmas e seu controle clínico, tanto pela sua ação de diminuição em sua concentração como pela transformação do poder das células T em transformarem-se de TH₁ a TH₂ piorando o quadro clínico bem demonstrado e identificado nos estudos anteriormente citados e comprovados por métodos adequados em sua realização e, sobretudo, com um poder estatístico suficientemente importante para a sua compreensão.^{40,41} Com isso visualiza-se novas perspectivas para àquelas mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para erradicação de uma CIN de alto grau em se tratando de acompanhamento clínico, prognóstico e maior comodidade em saber se sua patologia está em vias de ser curada ou se existe a possibilidade de recorrências.

Os estudos analisados, em sua maioria, quando relacionados a possibilidade que apresenta a IL-2 em diminuir sua concentração na CIN em graus maiores, piorando o seu quadro clínico, ficou bem esclarecido dentre os trabalhos selecionados.^{41,42}

Procuramos demonstrar que é possível obtermos conhecimentos a respeito do Sistema Imunológico, mais especificamente sobre a IL-2, como um co-adjuvante no discernimento e transformação de citocinas do padrão TH₁ para TH₂ e, conseqüentemente, quando ocorre a baixa na concentração da mesma, favoreceria a piora no quadro clínico. Talvez estaríamos no sentido correto em se chegar a um possível biomarcador confiável em lesões intraepiteliais do colo uterino. Sabe-se, no



entanto, que infecções crônicas, como provocadas pelo vírus HPV e, até mesmo o HIV, comprometem o Sistema Imunológico fazendo com que outros tipos de alterações, até mesmo o câncer, possam advir como substrato a essa infecção. Nossa pesquisa teve o intuito de abrir novos horizontes no conhecimento médico a fim de desbravar e aprender mais sobre esse emocionante e intrigante parte do corpo humano que é o Sistema Imunológico tentamos, com isso, contribuir para que mais estudos, nesse contexto, venham a ser descobertos em prol da saúde de nossas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. MINDIOLA R, CAULEJAS D, NUÑEZ-TROCONIS J, ARAUJO M, et al. **Increased number of IL-2, IL-2 receptor and IL-10 positive cells in premalignant lesions of the cervix.** Invest Clin. 2008;49(4):533-45.
2. HONG JH; KIM MK; LEE IH; KIM TJ; KWAK SH; SONG SH; LEE JK. **Association between serum cytokine profiles and clearance of persistence of high-risk human papillomavirus infection: a prospective study.** Int J Gynecol Cancer. 2010 Aug;20(6):1011-6
3. MOSAFFA F; KALALINIA F; LAGE H; AFSHARI JT; BEHRAVAN J. **Pro-inflammatory cytokines and function of ABCG2 in cervix and gastric cancer cells.** Mol Cell Biochem. 2012 Apr;363(1-2):385-93
4. CAROZZI FM; TORNESELLO ML; BURRONI E; LOQUERCIO G; CARILLO G; ANGELINI C; SCALISI A; MACIS R; CHINI F; BUONAGURO FM; GIORGI ROSSI P; **HPV Prevalence Italian Working Group. Prevalence of human papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep;19(9):2389-400
5. MITELMAN AK, BUCCHERI V, PRACCHIA LF, RUBENS CV, POPPE S, et al. **Quantificação das citocinas séricas TH1/TH2 por citometria de fluxo no linfoma de Hodgkin clássico.** Rev Bras Hematol. Hemoter. 2009;31(4):260-266
6. ABBAS AK, LICHTMAN AH, PILLAI S. **Imunologia – celular e molecular. 6 ed. Saunders Elsevier.** 2008 Rio de Janeiro-RJ.
7. YOON BS; KIM YT; KIM JW; KIM SH; KIM JH; KIM SW. **Expression of human leukocytes antigen-G and its correlation with interleukin-10 expression in cervical carcinoma.** Int J Gynaecol Obstet. 2007 jul;98(1):48-53
8. PETRY KU, SCHEFFEL D, BODE U, GABRYSIK T, KÔCHEL H, KUPSCH E, GLAUBITZ M, NIESERT S, KÜHNLE H, SCHEDEL I. **Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions.** Int J Cancer. 1994 Jun 15;57(6):836-40
9. LINDSTRÖM AK, AAPLUND A, HELLBERG D. **Correlation between LRIG1 and LRIG2 expressions and expression of 11 tumor markers, with especial reference to tumor suppressors, in CIN and normal cervical epithelium.** Gynecol Oncol, 2011 Aug; 122(2):372-6
10. TORNESELLO ML; LOSITO S; BENINCASA G; FULCINITI F; BOTTI G; GREGGI S; BUONAGURO L; BUONAGURO FM. **Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix.** Gynecol Oncol. 2011 Apr; 121(1):32-42



11. GUMBI PP, JAUMDALLY SZ, SALKINDER AL, BURGERS WA, MKHIZE NN, et al. **CD4 T cell depletion at the cervix during HIV infection is associated with accumulation of terminally differentiated T cell.** J Virol. 2011;85(24):13333-41
12. PARDO-GOVEA T, CALLEJAS D, NUÑEZ-TRONCONIS J, ARAUJO M, et al. **[Gamma interferon (IFN-gamma), tumor necrosis factor alpha (TNF- alpha) and interleukins 2,4 and 6 (IL-2, IL-4, IL-6) in cervical-uterine cells of intraepithelial neoplasia: a preliminary report.** Invest Clin. 2005;46(1):5-13.
13. JACOBS N, RENARD I, AL-SALEH W, HUBERT P, DOYEN J, et al. **Distinct T cell subsets and cytokine production in cultures derived from transformation zone and squamous intraepithelial lesion biopsies of the uterine cervix.** Am J Reprod Immunol. 2003;49(1):6-13
14. SYRJÄNEN S; NAUD P; SARIAN I; DERCHAIN S; ROTELI-MARTINS C; LONGATTO-FILHO A; TATTI S; BRANCA M; ERZEN M; HAMMES LS; COSTA S; SYRJÄNEN K. **Immunosuppressive cytokine interleukin-10 (IL-10) is up-regulated in high-grade CIN but not associated with high-risk human papillomavirus (HPV) at baseline, outcomes of HR-HPV infections or incident CIN in the LAMS cohort.** Virchows Arch. 2009 Dec; 455(6):505-15
15. BENJAMINI, E; COICO, R; SUNCHINE, G. **Imunologia. 4 ed.** Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2002. P.115.
16. GUMBI PP, NKWANYANA NN, BERE A, BURGERS WA, GRAY CM, WILIAMSON AL, HOFFMAN M, COETZEE D, DENNY L, PASSMORE JA. **Impact of mucosal inflammation on cervical human immunodeficiency virus (HIV-1)-specific CD8 T – cell responses in the female genital tract during chronic HIV infection.** Journal of Virology, Sep. 2008, 8529- 8536. v. 82, n.17
17. MCKINNON LR, NYANGA B, CHEGE D, IZULLA P, KIMANI M, HUIBNER S, GELMON I, BLOCK KE, CICALA C, ANZALA AO, ARTHOS J, KIMANI J, KAUAL R. **Characterization of a human cervical CD4+ T cell subset coexpressing multiple markers of HIV susceptibility.** J Immunol. 2011 Dec 1;187(11):6032-42.
18. MINKOFF H; FELDMAN J; DEHOVITZ J; LANDESMAN S; BURK R. **A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women.** Am J Obstet Gynecol.1998 May; 178(5):982-6
19. SCOTT ME;MAa Y; KUZMICH L; MOSCICKI AB. **Diminished IFN-γ and IL-10 and elevated Foxp3 mRNA expression in the cervix are associated with CIN 2 or 3.** Int J Cancer.2009 March 15;124(6):1379-1383
20. MATSUMOTO K, OKI A, SATOH T, OKADA S, MINANGUCHI T, ONUKI M, OCHI H, NAKAO S, SAKURAI M, ABE A, HAMADA H, YOSHIKAWA H. **Interleukin- 10 – 1082 Gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among japaneses women.** Jpn J Clin Oncol 2010; 40(11) 1113-1116
21. MKHIZE NN; GUMBI PP; LIEBENBERG LJ; REN Y; SMITH P; DENNY I; PASSMORE JAS. **Persistence of genital tract T cell responses in HIV- infected women on highly active antiretroviral therapy.** Journal of Virology, Oct.2010. 10765-10772 v.84, n.20
22. LINDSTRÖM AK, ASPLUND A, HELLBERG D. **Correlation between LRIG1 and LRIG2 expressions and expression of 11 tumor markers, with especial reference to tumor suppressors, in CIN and normal cervical epithelium.** Gynecol Oncol, 2011 Aug; 122(2):372-6



23. KOBAYASHI U, WEINBERG V, DARRAGH T, SMITH-McCUNE K. **Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis.** *Mucosal Immunol.* 2008 Sep; 1(5):412-20
24. SAMIR R, ASPLUND A, TOT T, PEKAR G, HELLBERG D. **Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium.** *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 202(6): 579.e 1-7.
25. SHARMA A, RAJAPPA M, SAXENA A, SHARMA M. **Cytokine profile in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer cervix.** *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jul-Aug; 17(4):879-85.
26. CLERICI M, MEROLA M, FERRARIO E, TRABATTONI D, VILLA ML, et al. **Cytokine production patterns in cervical intraepithelial neoplasia: Association with human papillomavirus infection.** *J Natl Cancer Inst.* 1997 Feb 5;89(3):245-50.
27. ROLLENHAGEN C; ASIN SN. **Enhanced HIV-1 replication in ex vivo ectocervical tissues from post-menopausal women correlates with increased inflammatory responses.** *Mucosal Immunol.* 2011 Nov;4(6):671-81
28. YIN MC; LIN CC; WU HC; TSAO SM; HSU CK. **Apoptotic effects of protocatechuic acid in human breast, lung, liver, cervix, and prostate cancer cells: potential mechanisms of action.** *J Agric Food Chem.* 2009 Jul 22;57(14):6468-73
29. ASIN SN; ESTERHAS SK; ROLLENHAGEN C; HEIMBERG AM; HOWELL AL. **HIV type 1 infection in women: Increased transcription of HIV type 1 in ectocervical tissue explants.** *The Journal of Infectious Diseases.* 2009;200:965-72
30. AL-TAHHAN MA, ETEWA RL, EI BEHERV MM. **Association between circulating interleukin – 1 beta (IL-1 β) levels and IL-1 β C -511 T polymorphism with cervical cancer risk in Egyptian women.** *Mol Cell Biochem.* 2011 Jul; 353(1-2):159-65
31. COCCO E, VARUGHESE J, BUZA N, BELLONE S, GLASGOW M, et al. **Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Implications for immunotherapy with Hi-con 1, a factor VII-IgGfc chimeric protein targeting tissue factor.** *BMC Cancer,* 2011;11:263
32. SONG SH, LEE JK, SEOK OS, SAW HS. **The relationship between cytokines and HPV-16, HPV-16 E6, E7, and high-risk HPV viral load in the uterine cervix.** *Gynecol Oncol.* 2007 Mar;104(3):732-8.
33. SONG SH; LEE JK; LEE NW; SAW HS; KANG JS; LEE KW. **Interferon-gamma (IFN-gamma): a possible prognostic marker for clearance of high-risk human papillomavirus (HPV).** *Gynecol Oncol.* 2008 mar; 108(3):543-8
34. OLAITAN A; JOHNSON MA; REID WM; POULTER LW. **Changes to the cytokine microenvironment in the genital tract mucosa of HIV+ women.** *Clin Exp Immunol* 1998; 112:100-104
35. AL –SALEH W, GIANNINI SL, JACOBS N, MOUTSCHEN M, DOYEN J, et al. **Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix.** *J Pathol.* 1998 mar;184(3):283-90.



36. GIANNINI SL, HUBERT P, DOYEN J, BONIVER J, DELVENNE P. **Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: Implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix.** *Int J Cancer.* 2002 feb;97(50):654-9.
37. LEE BN, FOLLEN M, SHEN DY, MALPICA A, STORTHZ KA, et al. **Depressed type 1 cytokine synthesis by superantigen-activated CD4+ T cells of women with human papillomavirus-related high-grade squamous intraepithelial lesions.** *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004 mar;11(2):239-44
38. LI B, ZHANG L, ZHAO J, TAN G, ZHANG W, ZHANG N, TIAN J, QU P. **The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix.** *Infect Agent Cancer.* 2019 Jun 28;14:16. doi: 10.1186/s13027-019-0231-z. eCollection 2019.
39. ZHANG J, ZHANG D, YANG Z, WANG X, WANG D. **The role of human papillomavirus genotyping for detecting high-grade intraepithelial neoplasia or cancer in HPV-positive women with normal cytology: a study from a hospital in northeastern China.** *BMC Cancer.* 2020 May 19;20(1):443. doi: 10.1186/s12885-020-06935-w
40. GU L, HONG Z, GAO H, QIU L, DI W. **Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype.** *Cytopathology.* 2019 Jul;30(4):419-425. doi: 10.1111/cyt.12717.
41. RANGER R, ROCHA L, RAMIREZ JL, IBARRA MJ, SOLORZA G, MONROY A, RAMIREZ MA, HERRERA A, WEISS-STEIDER B. **Generation of memory CD4+, CD8+, CD45RO+ and CD16- lymphocytes activated with IL-2, INF-gamma, and TNF-alpha with specific cytotoxicity against autologous cervical cancer cells in a mixed leukocyte-tumour cell culture.** *Eur Cytokine Netw.* 1995 May-Jun;6(3):195-202. PMID: 8589277.
42. ZHANG J, JIN S, LI X, LIU L, XI L, WANG F, ZHANG S. **Human Papillomavirus Type 16 Disables the Increased Natural Killer Cells in Early Lesions of the Cervix.** *J Immunol Res.* 2019 Apr 28;2019:9182979. doi: 10.1155/2019/9182979. PMID: 31183395; PMCID: PMC6512046.

FIGURA

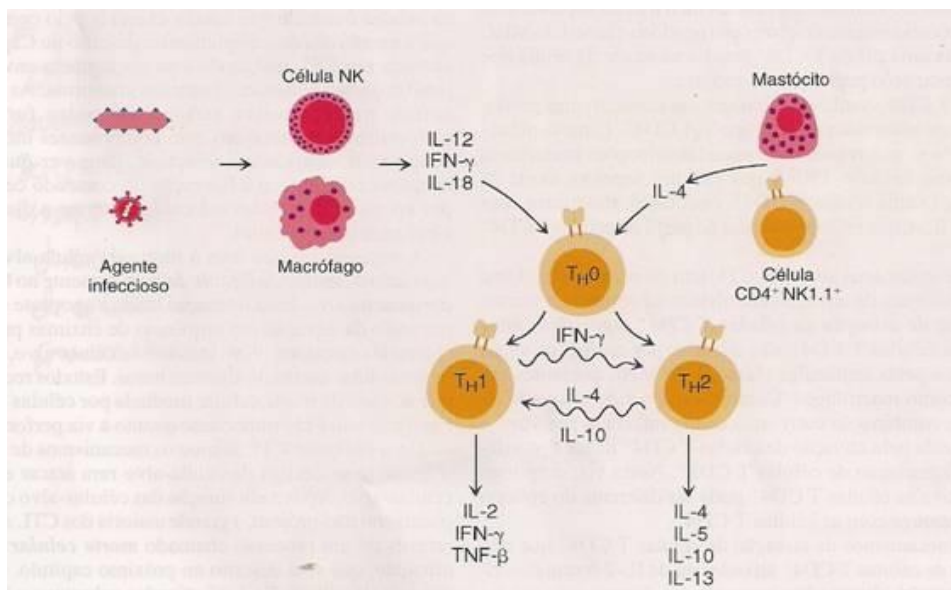


Figura 1: Esquema do controle de citocinas na geração dos subgrupos de células T CD4⁺ tipo TH₁ e TH₂. Fonte: Benjamini, E; IMUNOLOGIA. 4 ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. P.115, 2002¹⁶.