



REVISÃO

Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento envolvidos na patogênese dos queloides^{☆,☆☆}

Mengguo Liu *

Departamento de Dermatologia, Huashan Hospital, Fudan University, Xangai, China

Recebido em 7 de dezembro de 2023; aceito em 15 de janeiro de 2024



PALAVRAS-CHAVE

Citocinas;
Fatores de crescimento;
Queloide;
Quimiocinas

Resumo Queloide é doença fibrótica comum, de difícil tratamento, que muitas vezes causa prurido e dor, o que atrapalha muito o trabalho e a vida dos pacientes e traz grandes dificuldades para a interação social. Sua patogênese não é clara, e está relacionada a vários aspectos: suscetibilidade genética, fatores ambientais, imunológicos e endócrinos, trauma e tensão. O aspecto principal de sua patogênese é a proliferação excessiva de fibroblastos, com síntese e secreção excessivas de matriz extracelular, como colágeno. Entretanto, a causa da proliferação e diferenciação excessivas de fibroblastos não é clara. Anormalidades imunológicas podem desempenhar papel importante, com citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e outras moléculas imunológicas importantes atuando nos fibroblastos. Este artigo faz uma revisão bibliográfica detalhada e abrangente sobre o assunto.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Queloide é decorrente de um processo cicatricial excessivo que ocorre após trauma ou sem trauma óbvio. Na histopatologia, o queloide é caracterizado principalmente pela deposição excessiva de matriz extracelular (MEC), composta

principalmente de colágeno, que se estende além dos limites do ferimento original e invade o tecido normal circundante. O queloide progride lentamente, muitas vezes acompanhado de prurido ou mesmo dor, mas também compromete a aparência, em geral causando vários obstáculos fisiológicos e psicológicos. Atualmente, o mecanismo exato de formação do queloide não está completamente esclarecido, mas o resultado é a proliferação excessiva de fibroblastos na derme, aumento da síntese e redução da degradação do colágeno e da MEC. O desequilíbrio entre ambos leva ao acúmulo excessivo de colágeno e fibrose. Nesse processo complexo, pode haver participação de tensão, suscetibilidade genética, fatores imunológicos, endócrinos entre outros. Muitos estudos anteriores confirmaram que fatores imunológicos desempenham papel importante na patogênese do queloide, e especialmente citocinas, quimiocinas e

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.01.010>

☆ Como citar este artigo: Liu M. Cytokines, chemokines and growth factors involved in keloids pathogenesis. An Bras Dermatol. 2025;100:300–7.

☆☆ Trabalho realizado no Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Xangai, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: liumengguo@126.com

fatores de crescimento podem ocasionar alterações funcionais dos fibroblastos e participar da patogênese do quelóide agindo sobre os fibroblastos. Este artigo faz uma revisão detalhada e abrangente sobre esse assunto, a fim de encontrar dados sobre os aspectos imunológicos do quelóide. Foi realizada uma busca da literatura relevante na base de dados PubMed nos últimos 20 anos, utilizando palavras-chave como “quelóides e citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento”. Toda a literatura recuperada foi organizada sistematicamente para esta revisão.

Citocinas pró-inflamatórias

IL-1 β

A interleucina-1 (IL-1), também conhecida como fator estimulante de linfócitos, tem duas formas: IL-1 α e IL-1 β , que são produzidas principalmente por macrófagos/monócitos.¹ O mediador pró-inflamatório IL-1 desempenha papel importante no estágio inicial da formação da cicatriz. A IL-1 é liberada após uma lesão cutânea,² que é conhecida por ativar fibroblastos³ e estimular a produção de prostaglandina E2 (PGE2) em fibroblastos humanos.⁴ A PGE2 é importante produto eicosanoide de fibroblastos, que demonstrou diminuir a proliferação de fibroblastos e reduzir os níveis de colágeno ao inibir sua síntese e promover sua degradação.⁵ A IL-1 β estimula a produção de PGE2 por fibroblastos normais e fibroblastos derivados de quelóides. Um estudo mostrou produção reduzida de PGE2 por fibroblastos de quelóides (FQs) estimulados por IL-1 β em comparação com fibroblastos de controle. Nesse estudo, embora sem significância estatística, a IL-1 β induziu maior produção de metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) por fibroblastos de pele cultivados derivados de controles normais em comparação com a produção por fibroblastos de pele derivados de quelóides. Como a PGE2 pode aumentar a expressão de MMP-1 induzida por IL-1 β ,⁶ uma diminuição na produção de PGE2 por fibroblastos derivados de quelóides pode ter implicações na diminuição da produção de MMP-1 por FQs, o que pode contribuir para o acúmulo de matriz extracelular que ocorre no quelóide. Investigações sobre a diminuição da produção de PGE2 e MMP-1 por fibroblastos derivados de quelóides estimulados por IL-1 podem fornecer mais informações sobre os fatores que contribuem para a formação de quelóides.

IL-4

Pesquisas demonstraram que a IL-4 é importante citocina profibrótica que estimula a síntese de colágeno pelos fibroblastos.⁷⁻⁹ Fibroblastos dérmicos humanos *in vitro* estimulados pela IL-4 sintetizam um aumento dose-dependente em mRNAs pré-colágeno, resultando em níveis elevados de colágeno tipo I e III e fibronectina, neutralizado por anticorpos anti-IL-4. A IL-4 é fortemente expressa durante as fases iniciais da cicatrização normal de feridas na pele de camundongos e diminui após o fechamento da ferida.¹⁰ A aplicação tópica de IL-4 exógena em feridas cutâneas na fase aguda em camundongos induz aumento significativo na formação de tecido fibrótico, enquanto a administração de oligonucleotídeos antisense de IL-4 atrasa a cicatrização

de feridas.¹⁰ A superexpressão de IL-4 em camundongos transgênicos resulta na proliferação de fibroblastos e aumento da deposição focal de colágeno na derme.¹¹ A expressão de IL-4 foi significativamente diferente em pacientes com histórico familiar de quelóides e naqueles com quelóides esporádicos. A alta expressão de IL-4 no grupo com histórico familiar pode ser de importância fundamental para explicar por que os quelóides ocorrem em famílias.¹² O sequenciamento de RNA do transcriptoma em quelóides mostrou regulação positiva significativa de IL-4R em comparação com a pele saudável. Na imuno-histoquímica observou-se aumento da infiltração de células $\alpha+$ de IL-4r no tecido quelóide.¹³

IL-6

Muitos estudos demonstraram que a IL-6 desempenha papel importante na patogênese de lesões fibroproliferativas que produzem colágeno. A IL-6 produzida por fibroblastos foi associada à patogênese da fibrose na cicatrização anormal de feridas, como o quelóide.¹⁴ A análise global da expressão gênica de FQs revelou o envolvimento da via da IL-6.¹⁵ Ghazizadeh et al. exploraram em seus estudos os patomecanismos dos quelóides com foco na via de sinalização da IL-6.^{16,17} A IL-6 e seus receptores foram significativamente maiores em FQs, com um aumento concomitante na biossíntese de colágeno. Anticorpos anti-IL-6 ou o bloqueio dos receptores da IL-6 provocam síntese reduzida de colágeno, sugerindo um papel para a IL-6 na regulação da expressão do gene do colágeno. As expressões de mRNA e proteína gp130 e vários alvos *downstream* na sinalização da IL-6 eram reguladas positivamente em FQs. Outras pesquisas mostraram que os níveis séricos de IL-6 eram significativamente maiores em pacientes com quelóides.¹⁸ Os níveis séricos mais elevados de IL-6 foram associados ao genótipo GG, que foi significativamente maior em pacientes com quelóides e aumentou o risco de seu desenvolvimento. Um estudo japonês mostrou a presença do polimorfismo da IL-6 e a suscetibilidade à formação de quelóides em uma população japonesa.¹⁹ Essa descoberta sugere que o polimorfismo IL-6 -572G/C está significativamente associado à suscetibilidade para formação de quelóides e sua gravidade, fornecendo assim informações sobre estratégias para previsão e prevenção da formação de quelóides. Do mesmo modo, outro estudo chinês também descobriu que o polimorfismo IL-6 -572C>G estava intimamente associado à incidência de quelóides.²⁰ Essas observações indicam que a sinalização da IL-6 pode desempenhar papel fundamental na patogênese do quelóide e fornecer pistas para o desenvolvimento de estratégias de bloqueio do receptor de IL-6 para terapia ou profilaxia de cicatrizes quelóides.

IL-8

A IL-8 envolvida no desenvolvimento de quelóides e na modulação de sua expressão pode ser valiosa no tratamento de longo prazo de quelóides. Pacientes com quelóides têm contagens mais elevadas de células progenitoras endoteliais no sangue periférico e células CD34⁺ com função vasculogênica e angiogênica normais que superexpressam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascu-*

lar endothelial growth factor) e a IL-8.²¹ Os dados coletados mostraram aumento robusto na expressão do gene IL-8 em células CD34⁺, o que foi consistente com o aumento da atividade do gene VEGF nessas células. O efeito pode ser recíproco com base em observações de que a IL-8 aumenta o mRNA e a síntese de VEGF. Esses resultados apoiam o papel do fator de crescimento endotelial vascular e da IL-8 no aumento do recrutamento de células progenitoras endoteliais em pacientes com queloides. A IL-8 funciona como fator de neovascularização e está envolvida na angiogênese.²² Outro estudo descobriu que a taxa positiva de expressão da IL-8 e seu escore em queloides eram significativamente maiores do que na pele normal, e a contagem de microvasos nos tecidos com expressão positiva de IL-8 foi maior do que nos tecidos com expressão negativa de IL-8. O escore de expressão foi positivamente correlacionado com a contagem de microvasos, sugerindo que fibroblastos e células endoteliais vasculares no quelóide sintetizam e secretam IL-8, promovendo angiogênese e levando à hiperplasia anormal do quelóide.²³

IL-13

A IL-13 é citocina de quatro hélices localizada adjacente à IL-4 no cromossomo 5q31. A IL-13 compartilha várias características estruturais e funcionais com a IL-4 e tem sido implicada na patogênese de várias doenças caracterizadas por fibrose. A IL-13 modula a homeostase do colágeno na pele humana e FQs.²⁴ Ao contrário da IL-4 ou do fator de crescimento transformador- β (TGF- β 1, do inglês *transforming growth factor- β*), a IL-13 induziu especificamente a expressão do gene procolágeno 3 α 1 e também induziu uma regulação positiva acentuada do colágeno total e da geração de colágeno tipo I a partir de FQs. A IL-13 foi equipotente com a IL-4 e TGF- β 1 nessa capacidade. A IL-13 pode inibir a degradação do colágeno por meio da inibição de MMP-1 e MMP-3, da promoção do inibidor tecidual de metaloproteinase (TIMP-1, do inglês *tissue inhibitor of metalloproteinase*), aumentando a deposição de colágeno. Em cicatrizes anormais, a IL-4 e a IL-13 induzem a secreção de periostina, que por sua vez induz a secreção de TGF- β 1 pela via RhoA/ROCK.²⁵ O TGF- β 1 então induz mais produção e secreção de periostina, e a periostina e o TGF- β 1 cooperam para promover a fibrose da pele em um círculo vicioso. Essas descobertas sugeriram que a inibição de IL-4/IL-13 e da via RhoA/ROCK podem ser estratégias terapêuticas potencialmente úteis para reduzir a fibrose cutânea.

IL-17

A IL-17, uma citocina pró-inflamatória, é secretada por um subtipo distinto de células T CD4⁺ ativadas, conhecidas como Th17.^{26,27} Células-tronco semelhantes às de tumores derivadas de quelóide humano são governadas pelo nicho inflamatório conduzido pelo eixo IL-17/IL-6.²⁸ Uma elevação robusta da expressão de IL-6 e IL-17 em queloides é confirmada por análises de matriz de citocinas, *western blot* e ELISA. As funções biológicas alteradas são rigidamente reguladas pelo nicho inflamatório mediado por um eixo de citocina autócrina/parácrina IL-17/IL-6.²⁸ Utilizando células precursoras derivadas de quelóide transplantadas para o

tecido subcutâneo de camundongos imunocomprometidos, um modelo de tumor semelhante a quelóide humano que é conduzido pelo nicho inflamatório *in vivo* permitiu testar o efeito terapêutico antitumoral de anticorpos direcionados a componentes de nicho distintos, especificamente IL-6 e IL-17. A IL-17 induziu o fator-1 derivado de células estromais e o fator profibrótico em fibroblastos de pele derivados de queloides por meio da via do transdutor de sinal e ativador da transcrição-3 (STAT3, do inglês *signal transducer and activator of transcription-3*).²⁹ Os resultados mostraram que a reação fibrótica e a expressão da citocina pró-inflamatória IL-17 foram mais proeminentes na margem de crescimento (área perilesional) do tecido quelóide e as células Th17 infiltraram significativamente a área perilesional. Além disso, a IL-17 aumentou a expressão do fator-1 derivado de células estromais (SDF-1, do inglês *stromal cell-derived factor-1*), colágeno e α -actina de músculo liso (α -SMA, do inglês *α -smooth muscle actin*) em FQs. O estudo demonstrou que aumento local de IL-17 em tecidos queloides estimula a produção de SDF-1 em FQs, causando recrutamento adicional de Th17, o que subsequentemente cria um ciclo de *feedback* positivo.²⁹ Esses achados sugerem que a inibição de STAT3 pode ser usada para tratar cicatrizes queloides, revertendo o ciclo vicioso entre células Th17 e FQs. A IL-17 induz disfunção de autofagia para promover morte celular inflamatória e fibrose em FQs por meio das vias de sinalização dependentes de STAT3 e fator induzido por hipóxia 1 α (HIF-1 α , do inglês *hypoxia inducible factor-1 α*).³⁰ O defeito na autofagia causado por IL-17 foi avaliado, e a relação entre autofagia defeituosa e necroptose também foi examinada. A expressão de IL-17, HIF-1 α e STAT3 estava significativamente aumentada no tecido quelóide, e a conversão de autofagossomo em autofagolisossomo era defeituosa em FQs. O tratamento com IL-17 elevou significativamente a expressão de STAT3 e HIF-1 α em fibroblastos normais e causou autofagia defeituosa, que foi revertida pelo inibidor de HIF-1 α . Além disso, a autofagia defeituosa foi associada ao aumento de necroptose e fibrose. O mapa poligênico de FQs revela alterações genéticas associadas à fibrose na inflamação e nas respostas imunes.³¹ Esse estudo reforçou o envolvimento de vários subtipos de células imunes e genes em vias de resposta imune relacionadas à fibrose, incluindo a IL-17.

IL-18

A IL-18 faz parte das citocinas pró-inflamatórias, regulando a proliferação de células inflamatórias e sua função de secreção, o que sugere papel importante na inflamação inicial.³² A expressão de IL-18 foi muito maior nos pacientes com quelóide do que no grupo controle normal.³³ O sistema IL-18 desempenha papel importante na patogênese do quelóide por meio de interações epiteliais-mesenquimais.³⁴ Não apenas a expressão de IL-18, mas a expressão de IL-18R α e IL-18R β também estava elevada no tecido quelóide em comparação com o tecido cutâneo normal. Estudos sobre a expressão de IL-18 e seu antagonista, proteína de ligação IL-18 (IL-18BP, do inglês *IL-18 binding protein*), utilizando um modelo de cocultura, demonstraram desequilíbrio grave de IL-18/IL-18BP em coculturas de queratinócitos queloides/FQs com elevação significativa de IL-18 bioativa, enquanto os níveis de IL-18BP per-

maneceram os mesmos. A secreção excessiva de IL-18 madura pela cocultura queloide e o aumento da expressão de IL-18R em FQs levam à secreção aumentada de componentes de colágeno-MEC e citocinas pró-fibróticas, como IL-6 e IL-8. A adição de inibidores de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K, do inglês *phosphatidylinositol 3-kinase*), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK, do inglês *mitogen-activated protein kinase*), proteína de especificidade 1 (Sp1, do inglês *specificity protein 1*) e o alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mammalian target of rapamycin*) inibiu a secreção de IL-18 em coculturas de queloides, sugerindo seu uso clínico potencial no tratamento de queloides.³⁴

IL-22

A IL-22 é citocina produzida principalmente por células T e células linfóides inatas e tem como alvo principal células não hematopoiéticas, como células epiteliais e fibroblastos. Na pele, a IL-22 promove a proliferação de queratinócitos e fibroblastos dérmicos,³⁵ desempenha papel importante na cicatrização de feridas e é expressa após queimaduras, estando envolvida na regeneração do tecido.³⁶⁻³⁸ A sinalização da IL-22 é ativa em fibroblastos e direciona a expressão de genes da MEC e a diferenciação de miofibroblastos, e esses processos fisiológicos podem se tornar patogênicos se a produção excessiva de matriz destruir a arquitetura normal do tecido e interferir na função do órgão, causando cicatrizes anormais.³⁹ O número de cópias relativas do mRNA da IL-22 foi significativamente maior em pacientes com queloides.⁴⁰ Biopsias de cicatrizes normais e queloides foram coletadas e a expressão de mRNA de vários fatores de crescimento e citocinas foi determinada: TGF- β , fator de crescimento de fibroblastos, IL-33, IL-22, arginase-1, arginase-2, óxido nítrico sintase induzível, peptídeo intestinal vasoativo e seu receptor. Apenas IL-22, TGF- β e arginase-1 exibiram níveis significativamente mais altos em cicatrizes queloides. A superexpressão de IL-22, juntamente com outras alterações moleculares, contribui para a cicatrização anormal.

Citocinas anti-inflamatórias

IL-10

Um estudo mostrou que a expressão de mRNA para IL-10 foi significativamente menor em queloides.⁴¹ As correlações entre colágeno tipo III e IL-10 foram negativas e significantes. Outro estudo descreveu o efeito terapêutico da IL-10 em FQs pela supressão da via TGF- β /*small mothers against decapentaplegic* (Smad).⁴² O estudo descobriu que, em comparação com o controle normal, a proliferação de FQs mostrou-se significativamente suprimida no tratamento com IL-10 de maneira tempo- e dose-dependente. A expressão de P-Smad 2/3 e Smad 4 foi cada vez mais regulada negativamente, enquanto Smad 7 foi regulada positivamente com o aumento da concentração de IL-10. Em contraste, a variação das expressões Smad 2/3 foi pouco influenciada. Além disso, o colágeno tipo I e o colágeno tipo II mostraram-se significativamente diminuídos após o tratamento com IL-10. A IL-10 inibiu a proliferação de FQs e a síntese de colágeno, e a IL-10

também poderia modular negativamente a via de sinalização TGF- β /Smad, impedindo a proliferação de FQs e a produção de colágeno.⁴² Esses dados sugerem que a IL-10 pode ter um papel potencial no tratamento de queloides.

IL-24

A IL-24 foi originalmente identificada como molécula supressora de tumor, e então renomeada IL-24 e classificada como citocina, com base em sua localização cromossômica no locus IL-10, sua expressão de mRNA em leucócitos e seus elementos de sequência secretora.⁴³ Foi relatado que o gene IL-24 pode estar envolvido na formação de queloides.⁴⁴ O nível de mRNA da IL-24 em FQs era obviamente menor do que na pele normal. A IL-24 humana mediada por adenovírus suprime seletivamente a proliferação e induz a apoptose em FQs.⁴⁵ Nesse estudo, o tratamento com o vetor de adenovírus incompetente para replicação carregando o gene IL-24 suprimiu seletivamente a proliferação e induziu a apoptose em FQs. Outros estudos mostraram que o gene hIL-24 mediado por lentivírus inibe eficientemente a progressão do ciclo celular, migração e atividade de invasão de FQs.⁴⁶ Assim, a IL-24 tem um grande potencial como terapia genética propiciando a melhoria das aplicações terapêuticas para queloides.

IL-37

A IL-37 é um membro relativamente novo da família IL-1, descrita como mediador anti-inflamatório que ocorre em várias doenças inflamatórias autoimunes.⁴⁷ A IL-37 foi apresentada como nova citocina anti-inflamatória com propriedades extracelulares e intracelulares para eventual supressão da inflamação e da imunidade inata.⁴⁸ A IL-37 está envolvida em um ciclo de *feedback* negativo para controlar o excesso de inflamação. Em um estudo, houve correlação negativa entre o nível sérico de IL-37 e a gravidade do queleide.⁴⁹ Essa correlação negativa indica que quanto menor o nível sérico de IL-37, maior a gravidade do queleide. Assim, a IL-37 pode ter papel na patogênese do queleide em virtude de sua capacidade de suprimir as respostas imunes inflamatórias inatas.

Quimiocinas⁵⁰

As quimiocinas são uma família de pequenas proteínas com tamanho de 8–10 kDa. As quimiocinas foram classificadas em quatro subfamílias principais: quimiocinas C (XCL), CC (CCL), CXC (CXCL) e CX3C (CX3CL). As quimiocinas são nomeadas por sua capacidade de induzir quimiotaxia de células responsivas próximas e desempenham papéis em muitos processos biológicos básicos, como tráfego e *homing* de leucócitos, desenvolvimento de órgãos, angiogênese, tumorigênese e metástase, inflamação, resposta autoimune e infecção viral.

Dados recentes demonstraram que o recrutamento de subtipos de leucócitos foi rigidamente regulado por quimiocinas durante a cicatrização de feridas.⁵⁰ Na fase de homeostasia da cicatrização de feridas cutâneas, a CXCL4 parece funcionar neutralizando moléculas semelhantes à heparina na superfície endotelial dos vasos sanguíneos,

inibindo assim a atividade local da antitrombina III e promovendo a coagulação.⁵⁰ Na fase inflamatória da cicatrização de feridas cutâneas, em um modelo murino de pele excisada, tanto a quimiocina de cicatrização de feridas CX3CL1 quanto seu receptor CX3CR1 foram altamente induzidos nas feridas. A CX3CL1 colocalizou-se com macrófagos e células endoteliais, enquanto o CX3CR1 colocalizou-se principalmente com macrófagos e fibroblastos.⁵¹ A perda da função de CX3CR1 atrasou o fechamento da ferida em camundongos *knockout* de CX3CR1 e selvagens infundidos com anticorpos neutralizantes anti-CX3CR1.⁵¹ Na fase proliferativa da cicatrização de feridas cutâneas, CXCL11 foi considerada um ligante-chave no sistema de sinalização CXCR3 para reparo de feridas, promovendo a reepitelização e modulando a maturação da derme superficial.⁵² A CXCL11 promove simultaneamente a reepitelização como mediador da comunicação epidérmica-dérmica durante o reparo de feridas.⁵³ Na fase de remodelação da cicatrização de feridas cutâneas, as quimiocinas importantes são CXCL11 produzida por queratinócitos basais e CXCL10 produzida pelo endotélio de vasos neoformados, que interagem com o receptor de quimiocina CXCR3. A estimulação da sinalização de CXCR3 converte fibroblastos de um estado migratório para um estado contrátil após aumento das fibras de colágeno dérmicas maduras, aumenta a migração de queratinócitos pela ativação de m-calpaína e inibe a migração e proliferação de células endoteliais.⁵⁴ O sinal de CCR2 foi encontrado em tecidos queloides.⁵⁵ A CXCL1 estava presente em miofibroblastos e linfócitos em tecidos queloides, correlacionando-se positivamente com o grau de infiltrado inflamatório nas lesões.⁵⁶ Os queloides também

exibiram imunorreatividade acentuada para o receptor CXCR2 em células endoteliais e infiltrados inflamatórios com imunomarcagem esparsa de miofibroblastos.⁵⁷ Pode-se inferir que na formação anormal da cicatriz quelóide, as quimiocinas derivadas de células que infiltram a derme podem aumentar ainda mais os infiltrados celulares e a liberação de citocinas pró-inflamatórias ou fibrogênicas, levando à ativação dos fibroblastos.

Fatores de crescimento

Os FQs apresentaram resposta de crescimento significativamente maior ao fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês *epidermal growth factor*) do que os fibroblastos normais. A produção de propeptídeo carboxiterminal do tipo I de procolágeno foi maior nos FQs do que nos fibroblastos normais.⁵⁸ O VEGF foi implicado como fator crítico na regulação da angiogênese e inflamação em condições fisiológicas e patológicas e estava regulado positivamente nos FQs em comparação com os fibroblastos normais.⁵⁹ O VEGF pode ser responsável pelo nível elevado do inibidor do ativador do plasminogênio-1 por meio da ativação do ERK1/2 nos FQs.⁶⁰ O TGF- β está envolvido na inflamação, angiogênese, proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e remodelação da matriz extracelular.⁶¹⁻⁶³ O TGF- β foi expresso em fibroblastos dérmicos, células inflamatórias e células endoteliais de queloides.^{64,65} O TGF- β induz a proteína de ligação ao trato de polipirimidina a alterar a proliferação de fibroblastos e a deposição de fibronectina no quelóide.⁶⁶ O TGF- β iniciou a transição

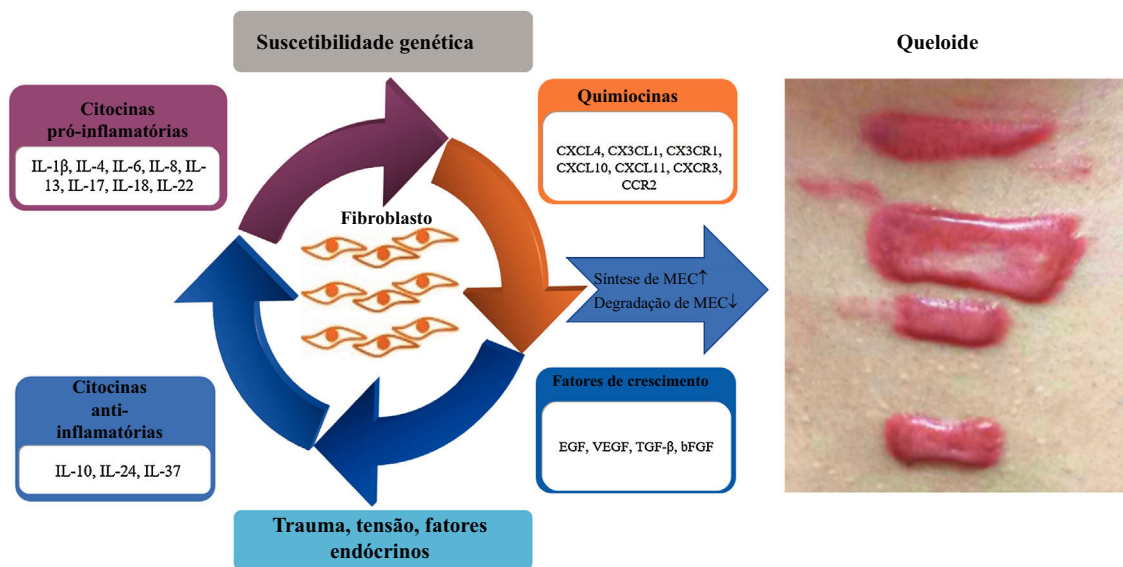
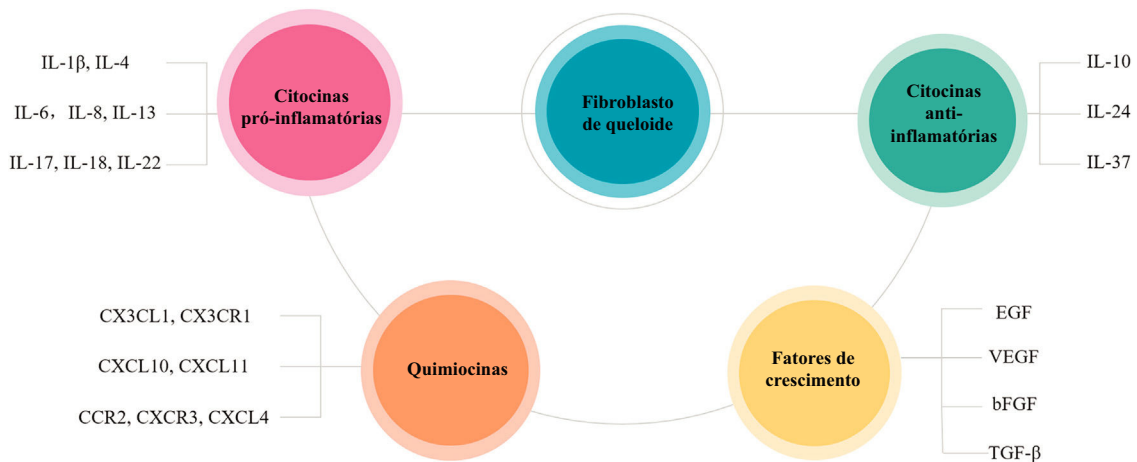


Figura 1 Representação esquemática dos principais fatores envolvidos na patogênese do quelóide. O desequilíbrio de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias existe em todos os estágios da cicatrização de feridas, atuando nos fibroblastos da pele, envolvendo a remodelação do tecido cutâneo, promovendo a formação de queloides graves. As quimiocinas e fatores de crescimento também contribuem para os processos inflamatórios, estimulando a quimiotaxia de células inflamatórias que então secretam citocinas pró-inflamatórias, estimulam os fibroblastos, criando assim um círculo vicioso que representa um grande desafio no tratamento e na desaceleração da progressão do quelóide. bFGF, Fator básico de crescimento de fibroblastos; MEC, matriz extracelular; EGF, fator de crescimento epidérmico; IL, interleucina; TGF- β , fator de crescimento transformador- β ; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.



Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento em queloides

Figura 2 Citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento no queloide. Existem muitos tipos diferentes de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento envolvidos na patogênese do queloide.

epitelia-mesenquimal (TEM) em células epiteliais queloides induzindo a regulação positiva de *snail2*, e a via de sinalização TGF- β /Smad 3 estava envolvida na TEM. A TEM pode alterar o fenótipo das células-tronco epiteliais no queloide. A ativação do fator de transcrição 3 regula o crescimento celular, a apoptose, a invasão e a síntese de colágeno no FQ através da via de sinalização TGF- β /Smad.⁶⁷ Pelo contrário, o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF, do inglês *basic fibroblast growth factor*) reduziu o queloide e promoveu a cicatrização de feridas ao inibir a via dependente de TGF β 1/Smad.⁶⁸ O bFGF produziu melhora significativa do colágeno e regulou a síntese e degradação da MEC ao interferir na distribuição do colágeno. O bFGF pode ser uma nova ferramenta terapêutica potencial para o tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides. Diferentes tipos de fatores de crescimento desempenham papéis diferentes na formação de queloides, e seus papéis específicos precisam ser mais explorados.

Conclusão

O presente artigo analisa em detalhes os possíveis papéis das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22), citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-24, IL-37), quimiocinas (CXCL4, CX3CL1, CX3CR1, CXCL10, CXCL11, CXCR3, CCR2) e fatores de crescimento (EGF, VEGF, TGF- β , bFGF) na patogênese do queloide (figs. 1 e 2). No futuro, será possível conduzir pesquisas mais aprofundadas e completas sobre eles, e selecionar fatores mais específicos relacionados à patogênese do queloide, que poderão ser usados como novos alvos terapêuticos para fornecer novas possibilidades para o tratamento do queloide.

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro através de bolsas da *National Natural Science Foundation of China* (n° 81602747).

Contribuição dos autores

Mengguo Liu: Concebeu a ideia da revisão, escreveu, revisou e editou o manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev*. 2008;222:222–41.
2. Archer NK, Jo JH, Lee SK, Kim D, Smith B, Ortines RV, et al. Injury, dysbiosis, and flaggrin deficiency drive skin inflammation through keratinocyte IL-1 α release. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143, 1426-1443.e6.
3. Guy GR, Chua SP, Wong NS, Ng SB, Tan YH. Interleukin 1 and tumor necrosis factor activate common multiple protein kinases in human fibroblasts. *J Biol Chem*. 1991;266:14343–52.
4. Kida Y, Kobayashi M, Suzuki T, Takeshita A, Okamatsu Y, Hanazawa S, et al. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2005;29:159–68.
5. Cilli F, Khan M, Fu F, Wang JH. Prostaglandin E2 affects proliferation and collagen synthesis by human patellar tendon fibroblasts. *Clin J Sport Med*. 2004;14:232–6.
6. Sakaki H, Matsumiya T, Kusumi A, Imaizumi T, Satoh H, Yoshida H, et al. Interleukin-1beta induces matrix metalloproteinase-1 expression in cultured human gingival fibroblasts: role of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. *Oral Dis*. 2004;10:87–93.
7. Gillery P, Fertin C, Nicolas JF, Chastang F, Kalis B, Banchereau J, et al. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. *FEBS Lett*. 1992;302:231–4.
8. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghov R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix

- proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest.* 1992;90:1479–85.
9. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:81–92.
 10. Salmon-Ehr V, Ramont L, Godeau G, Birembaut P, Guenounou M, Bernard P, et al. Implication of interleukin-4 in wound healing. *Lab Invest.* 2000;80:1337–43.
 11. Elbe-Bürger A, Egyed A, Olt S, Klubal R, Mann U, Rappersberger K, et al. Overexpression of IL-4 alters the homeostasis in the skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118:767–78.
 12. Shan M, Liu H, Hao Y, Meng T, Feng C, Song K, et al. IL-4 and CCR7 play an important role in the development of keloids in patients with a family history. *Am J Transl Res.* 2022;14:3381–94.
 13. Xia Y, Wang Y, Xiao Y, Shan M, Hao Y, Zhang L. Identification of a diagnostic signature and immune cell infiltration characteristics in keloids. *Front Mol Biosci.* 2022;9:879461.
 14. Xue H, McCauley RL, Zhang W. Elevated interleukin-6 expression in keloid fibroblasts. *J Surg Res.* 2000;89:74–7.
 15. Tosa M, Ghazizadeh M, Shimizu H, Hirai T, Hyakusoku H, Kawanaami O. Global gene expression analysis of keloid fibroblasts in response to electron beam irradiation reveals the involvement of interleukin-6 pathway. *J Invest Dermatol.* 2005;124:704–13.
 16. Ghazizadeh M, Tosa M, Shimizu H, Hyakusoku H, Kawanaami O. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:98–105.
 17. Ghazizadeh M. Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Nippon Med Sch.* 2007;74:11–22.
 18. Abdu Allah AMK, Mohammed KI, Farag AGA, Hagag MM, Essam M, et al. Interleukin-6 serum level and gene polymorphism in keloid patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2019;65:43–8.
 19. Tosa M, Watanabe A, Ghazizadeh M. IL-6 polymorphism and susceptibility to keloid formation in a Japanese population. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1069–72.
 20. Zhu XJ, Li WZ, Li H, Fu CQ, Liu J. Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 2017;16.
 21. Tanaka R, Umeyama Y, Hagiwara H, Ito-Hirano R, Fujimura S, Mizuno H, et al. Keloid patients have higher peripheral blood endothelial progenitor cell counts and CD34(+) cells with normal vasculogenic and angiogenic function that overexpress vascular endothelial growth factor and interleukin-8. *Int J Dermatol.* 2019;58:1398–405.
 22. Medina RJ, O'Neill CL, O'Doherty TM, Knott H, Guduric-Fuchs J, Gardiner TA, et al. Myeloid angiogenic cells act as alternative M2 macrophages and modulate angiogenesis through interleukin-8. *Mol Med.* 2011;17:1045–55.
 23. Qian L, Zhao BC, Pi L, Lu Q. [Microvessel counts and the expressions of chemotactic factors in the pathological scar tissues]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2005;30, 340-3, 348.
 24. Oriente A, Fedarko NS, Pacocha SE, Huang SK, Lichtenstein LM, Essayan DM, et al. Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292:988–94.
 25. Maeda D, Kubo T, Kiya K, Kawai K, Matsuzaki S, Kobayashi D, et al. Periostin is induced by IL-4/IL-13 in dermal fibroblasts and promotes RhoA/ROCK pathway-mediated TGF-beta1 secretion in abnormal scar formation. *J Plast Surg Hand Surg.* 2019;53:288–94.
 26. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123–32.
 27. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441:235–8.
 28. Zhang Q, Yamaza T, Kelly AP, Shi S, Wang S, Brown J, et al. Tumor-like stem cells derived from human keloid are governed by the inflammatory niche driven by IL-17/IL-6 axis. *PLoS One.* 2009;4:e7798.
 29. Lee SY, Kim EK, Seo HB, Choi JW, Yoo JH, Jung KA, et al. IL-17 induced stromal cell-derived factor-1 and profibrotic factor in keloid-derived skin fibroblasts via the STAT3 pathway. *Inflammation.* 2020;43:664–72.
 30. Lee SY, Lee AR, Choi JW, Lee CR, Cho KH, Lee JH, et al. IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1alpha dependent signaling pathways. *Front Immunol.* 2022;13:888719.
 31. Li Y, Li M, Qu C, Li Y, Tang Z, Zhou Z, et al. The polygenic map of keloid fibroblasts reveals fibrosis-associated gene alterations in inflammation and immune responses. *Front Immunol.* 2021;12:810290.
 32. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2013;4:289.
 33. Zhang M, Xu Y, Liu Y, Cheng Y, Zhao P, Liu H, et al. Chemokine-like factor 1 (CKLF-1) is overexpressed in keloid patients: a Potential indicating factor for keloid-predisposed individuals. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3082.
 34. Do DV, Ong CT, Khoo YT, Carbone A, Lim CP, Wang S, et al. Interleukin-18 system plays an important role in keloid pathogenesis via epithelial-mesenchymal interactions. *Br J Dermatol.* 2012;166:1275–88.
 35. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71–109.
 36. Rendon JL, Choudhry MA. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J Leukoc Biol.* 2012;92:529–38.
 37. Lopez DV, Kongsbak-Wismann M. Role of IL-22 in homeostasis and diseases of the skin. *APMIS.* 2022;130:314–22.
 38. Zaharie RD, Popa C, Schlanger D, Valean D, Zaharie F. The role of IL-22 in wound healing. Potential implications in clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3693.
 39. Chen J, Lodi R, Zhang S, Su Z, Wu Y, Xia L, et al. The double-edged role of IL-22 in organ fibrosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42:392–9.
 40. da Cunha Colombo Tiveron LR, da Silva IR, da Silva MV, Peixoto AB, Rodrigues DBR, et al. High in situ mRNA levels of IL-22, TGF-beta, and ARG-1 in keloid scars. *Immunobiology.* 2018;223:812–7.
 41. da Silva IR, da Cunha Colombo Tiveron LR, da Silva MV, Peixoto AB, Carneiro CAX, dos Reis MA, et al. In situ cytokine expression and morphometric evaluation of total collagen and collagens type I and type III in keloid scars. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:6573802.
 42. Shi CK, Zhao YP, Ge P, Huang GB. Therapeutic effect of interleukin-10 in keloid fibroblasts by suppression of TGF-beta/Smad pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:9085–92.
 43. Jiang H, Lin JJ, Su ZZ, Goldstein NI, Fisher PB. Subtraction hybridization identifies a novel melanoma differentiation associated gene, mda-7, modulated during human melanoma differentiation, growth and progression. *Oncogene.* 1995;11:2477–86.
 44. Wang CM, Hyakusoku H, Zhang QX, Yan L, Nakazawa N. [Pathological genomics of keloid fibroblastic cells]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2005;21:299–301.
 45. Liang J, Huang RL, Huang Q, Peng Z, Zhang PH, Wu ZX. Adenovirus-mediated human interleukin 24 (MDA-7/IL-24) selectively suppresses proliferation and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Ann Plast Surg.* 2011;66:660–6.
 46. Zhiyuan W, Yucang S, Jie L, Xiaying X, Zhixian W, Ran L. [Effect of lentivirus-mediated hIL-24 gene on proliferation, migration

- and invasion of keloid fibroblasts]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2014;30:359–64.
47. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelberger D, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22:127–47.
 48. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: correlation with inflammatory cytokines TNF-alpha, IL-beta, IL-6 and IL-17A. *Immunobiology*. 2016;221:182–7.
 49. Khattab FM, Samir MA. Correlation between serum IL 37 levels with keloid severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:2428–31.
 50. Ding J, Tredget EE. The role of chemokines in fibrotic wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4:673–86.
 51. Ishida Y, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX3CR1 mediates skin wound healing by promoting macrophage and fibroblast accumulation and function. *J Immunol*. 2008;180:569–79.
 52. Yates CC, Whaley D, Y-Chen A, Kulesekaran P, Hebda PA, Wells A. ELR-negative CXC chemokine CXCL11 (IP-9/I-TAC) facilitates dermal and epidermal maturation during wound repair. *Am J Pathol*. 2008;173:643–52.
 53. Satish L, Yager D, Wells A. Glu-Leu-Arg-negative CXC chemokine interferon gamma inducible protein-9 as a mediator of epidermal-dermal communication during wound repair. *J Invest Dermatol*. 2003;120:1110–7.
 54. Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:812–20.
 55. Liao WT, Yu HS, Arbiser JL, Hong CH, Govindarajan B, Chai CY, et al. Enhanced MCP-1 release by keloid CD14+ cells augments fibroblast proliferation: role of MCP-1 and Akt pathway in keloids. *Exp Dermatol*. 2010;19:e142–50.
 56. Limandjaja GC, van den Broek LJ, Breetveld M, Waaijman T, Monstrey S, de Boer EM, et al. Characterization of in vitro reconstructed human normotrophic, hypertrophic, and keloid scar models. *Tissue Eng Part C Methods*. 2018;24:242–53.
 57. Nirodi CS, Devalaraja R, Nanney LB, Arrindell S, Russell S, Trupin J, et al. Chemokine and chemokine receptor expression in keloid and normal fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 2000;8:371–82.
 58. Kikuchi K, Kadono T, Takehara K. Effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts. *Dermatology*. 1995;190:4–8.
 59. Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity. *Arch Dermatol Res*. 2005;297:161–9.
 60. Wu Y, Zhang Q, Ann DK, Akhondzadeh A, Duong HS, Messadi DV, et al. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C905–12.
 61. Ilies RF, Aioanei CS, Catana A, Halmagyi SR, Lukacs I, Tokes RE, et al. Involvement of COL5A2 and TGF-beta1 in pathological scarring. *Exp Ther Med*. 2021;22:1067.
 62. Kiritsi D, Nystrom A. The role of TGFbeta in wound healing pathologies. *Mech Ageing Dev*. 2018;172:51–8.
 63. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2:215–24.
 64. Abdou AG, Maraee AH, Al-Bara AM, Diab WM. Immunohistochemical expression of TGF-beta1 in keloids and hypertrophic scars. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:84–91.
 65. Wang Q, Nie FF, Zhao X, Qin ZL. [The expression of periostin in hyperplastic scars and the relations to TGF-beta1 and its receptors]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2007;23:229–32.
 66. Jiao H, Dong P, Yan L, Yang Z, Lv X, Li Q, et al. TGF-beta1 induces polypyrimidine tract-binding protein to alter fibroblasts proliferation and fibronectin deposition in keloid. *Sci Rep*. 2016;6:38033.
 67. Wang XM, Liu XM, Wang Y, Chen ZY. Activating transcription factor 3 (ATF3) regulates cell growth, apoptosis, invasion and collagen synthesis in keloid fibroblast through transforming growth factor beta (TGF-beta)/SMAD signaling pathway. *Bioengineered*. 2021;12:117–26.
 68. Shi HX, Lin C, Lin BB, Wang ZG, Zhang HY, Wu FZ, et al. The anti-scar effects of basic fibroblast growth factor on the wound repair in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8:e59966.