

Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica

Evaluation of the cytokines IL-10 and IL-13 as mediators in the progression of symmers fibrosis in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni

CARLOS TEIXEIRA BRANDT, TCBC-PE¹; MARIO RINO²; MAIRA GALDINO DA ROCHA PITTA³; JANINNE SIQUEIRA MUNIZ⁴; DIEGO DE OLIVEIRA SILVEIRA⁴; CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO⁵

R E S U M O

Objetivo: Investigar os níveis de IL-10 e IL-13 no soro de portadores da esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), avaliando o papel destas citocinas no desenvolvimento da fibrose hepática. **Métodos:** O estudo foi prospectivo e analítico, desenvolvido no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Imunologia Keizo Asami. Foram estudados três grupos: Grupo I - 25 portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica e não submetidos a tratamento cirúrgico; Grupo II - 30 submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda; Grupo III - 33 indivíduos sem esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica ou qualquer outra doença ou agravo que comprometesse a reserva funcional hepática. As concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram obtidas pelo método ELISA. Considerando-se a natureza não paramétrica, todas as concentrações foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. $p < 0,05$ foi usado para rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados: As médias das concentrações de IL-10, em ng/mL, no soro foram: GI $50,0 \pm 59,0$; GII $38,0 \pm 270$; GIII $38,0 \pm 20,0$. As concentrações de IL-13, em ng/mL, no soro dos pacientes foram respectivamente: GI $41,0 \pm 93,0$; GII $16,0 \pm 17,0$; GIII $18,0 \pm 34,0$. Não se observou diferença significativa entre as médias das concentrações de IL-10 e IL-13 entre os grupos de estudo ($p > 0,05$).

Conclusão: As médias das concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram similares nos três grupos estudados, indicando que, possivelmente, estas citocinas no soro não estejam associadas aos diferentes graus de fibrose de Symmers nos pacientes.

Descritores: Esquistossomose mansoni. Baço. Esplenectomia. Interleucina-10. Interleucina-13.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é doença que afeta cerca de 200 milhões de pessoas no mundo. No Brasil estima-se que haja seis milhões de portadores¹. A região nordeste é a que apresenta maior prevalência². Em Pernambuco, a maior prevalência encontra-se na Zona da Mata, com frequência variando de 10% a 50% de seus habitantes³.

A doença apresenta-se em várias formas clínicas, com 5% a 7% dos indivíduos desenvolvendo lesões graves no fígado e baço, na qual a fibrose representa um dos aspectos importantes da infecção pelo *Schistosoma mansoni* no homem⁴. A fibrose esquistossomótica é consequente de reação imunológica celular (granuloma) dirigida contra o ovo do parasita que se deposita no fígado. O granuloma recém formado é inflamatório e quando esta reação é mal controlada pelo organismo se torna

fibrótico. A formação do granuloma é mediada principalmente pelas células T CD4⁺, pelas células endoteliais, pelas plaquetas ativadas, pelos neutrófilos e pelos hepatócitos⁵. A fibrose acontece devido ao acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MPEC), como por exemplo, a laminina, o colágeno e connectin no espaço porta, processo denominado de fibrose periportal (FPP)⁶. As MPECs são produzidas essencialmente pelas células hepáticas de Ito após sua diferenciação em miofibroblastos⁷. Em alguns pacientes o tecido fibroso pode ser substituído por tecido normal (fibrólise). Neste processo ocorre apoptose das células de Ito e aumento da atividade das metaloproteinases (enzimas que degradam as MPECs)⁸. Porém, em alguns pacientes pode haver desequilíbrio entre o processo de fibrogênese e a fibrólise e por consequência desenvolvimento da FPP no seu estado grave. Nestes pacientes, há acúmulo cada vez maior das MPECs, consequência da não apoptose das cé-

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde e no Laboratório de Imunopatologia Keizo Assami (LIKA) – Universidade Federal de Pernambuco.

1. Professor Titular de Cirurgia Pediátrica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.- UFPE- Recife – BR; 2. Mestrando em Cirurgia DO CCS- UFPE- Recife – BR; 3. Pós-Doutoranda do CNPq-PDJ, UFPE-USP- BR; 4. Bolsista de Iniciação Científica, CNPq, UFPE- Recife – BR; 5. Professora Adjunto em Medicina Tropical, CCS, UFPE- Recife – BR.

lulas de Ito, e acúmulo de tecido fibroso ao redor dos ramos intrahepático da veia porta⁵.

Vários estudos foram realizados a fim de determinar o papel de certas citocinas na regulação do processo de fibrogênese e fibrólise. Em modelos animais evidenciou-se que as citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) contribuem na formação do granuloma e ao desenvolvimento da fibrose⁹. Estas citocinas estimulam a multiplicação dos fibroblastos e a produção de MPECs¹⁰. O IFN- γ foi implicada na fibrólise, na qual atua inibindo a multiplicação dos miofibroblastos e a produção das MPECs⁸. No homem, estudos em regiões endêmicas para o *Schistosoma mansoni*, demonstram papel protetor do IFN- γ e agravante do TNF- α no controle da fibrose grave¹¹. Mostrou-se também que as citocinas IL-10, IL-5 e IL-13 são fortemente associadas com as formas graves de fibrose¹². Recentemente, foi evidenciado por análise multivariada, que IL-13 é a citocina mais fortemente associada ao desenvolvimento das formas grave de fibrose¹³. Estes estudos foram baseados na produção de citocinas no sobrenadante de cultura de PBMC (células mononucleares do sangue periférico) após estímulo com antígenos de ovos ou do verme de *S. mansoni*. Estudos recentes sugerem que as células T regulatórias (CD4⁺CD25⁺) produtoras de IL-10 possam interferir com imunidade protetora ao *Schistosoma*¹⁴.

Em face da implicação de IL-13 e IL-10 no desenvolvimento da fibrose de Symmers, este trabalho teve como objetivo avaliar o papel destas citocinas no desenvolvimento da fibrose hepática de portadores de esquistossomose mansônica. Desta forma, foram comparados os níveis de IL-10 e IL-13 no soro de portadores da esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), em portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda e em pacientes sem EHE ou qualquer agravo à reserva funcional hepática.

MÉTODOS

O estudo foi prospectivo e analítico, desenvolvido no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunologia Keizo Asami (LIKA). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde. Os voluntários da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Apenas após assinatura desse instrumento, portanto, os pacientes foram incluídos na investigação.

A coleta de sangue foi realizada por ocasião de exames complementares no próprio Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A população de estudo foi constituída de três grupos: Grupo I - 25 pacientes portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), adultos de ambos os gêneros (16 do sexo feminino e nove do masculino), com idades variando entre 15 e 80 anos, e que não haviam sido submetidos a tratamento ci-

rúrgico; Grupo II - 30 portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda, adultos de ambos os sexos (19 do feminino e 11 do masculino), com idades variando entre 12 e 77 anos; Grupo III - 33 indivíduos sem EHE ou qualquer outra doença ou agravo que comprometesse a reserva funcional hepática, procedentes da mesma área endêmica e apresentando a mesma condição sócio-econômica, voluntários, adultos de ambos os sexos (25 do feminino e oito do masculino), com idades variando entre 13 e 40 anos (Figura 1 - A e B).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com doenças hematológicas; indivíduos com antigenemia positiva para hepatites B e/ou C; pacientes com história de uso abusivo de bebidas alcoólicas e/ou com biópsia hepática com lesões sugestivas de doença hepática alcoólica; pacientes em uso de corticosteróides ou em tratamento com imunossupressores ou estimulantes do sistema imunológico durante o período do estudo.

As dosagens das citocinas foram feitas por coleta de amostras de 5mL de sangue periférico dos voluntários dos três grupos. O sangue foi distribuído em tubos secos para as interleucinas 10 e 13 no soro. Os materiais coletados foram centrifugados a 3000 rpm durante cinco minutos. Após centrifugação, os soros foram armazenados em tubos Eppendorf, plásticos e estéreis e estocados a -20 °C para posterior dosagem das interleucinas. As concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram obtidas utilizando o Kit Quantikine® respectivo (R&D systems).

Na análise dos resultados, os gráficos foram realizados no programa SPSS. Diferenças estatísticas entre os grupos foram analisadas através do software Jandel Sigma Stat versão 2.0. Considerando-se a natureza não paramétrica, todas as concentrações foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. A significância estatística foi considerada, admitindo-se nível crítico de 5%, em todos os casos ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Foram avaliados 25 portadores EHE (Grupo I - GI), 30 portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda (Grupo II - GII) e 33 pacientes, sem EHE ou qualquer agravo à reserva funcional hepática (Grupo III - GIII). As médias das concentrações de IL-10, em ng/mL, no soro, foram: GI 50,0 \pm 59,0; GII 38,0 \pm 27,0; GIII 38,0 \pm 20,0. Não se observou diferença significativa entre as médias das concentrações de IL-10 entre os grupos de estudo ($p > 0,05$) (Figura 2A). Quando se comparou as médias de IL-10 entre os Grupos I e II, não houve diferença entre as concentrações séricas desta citocina e a presença de fibrose de Symmers ($p > 0,05$).

As médias das concentrações de IL-13, em ng/mL, no soro dos pacientes foram respectivamente: GI 41,0 \pm 93,0; GII 16,0 \pm 17,0; GIII 18,0 \pm 34,0. Do mesmo que para IL-10, não se observou diferença significativa entre as

médias das concentrações de IL-13 entre os grupos estudados e também com a presença de fibrose de Symmers nos pacientes tratados ($p > 0,05$) (Figura 2B). Observou-se que a média das concentrações séricas de IL-13 no Grupo I (doente não tratado - EHE) tendeu a ser mais elevada, quando comparada isoladamente com as dos grupos controle (GIII) e tratado (GII). Igualmente, quando comparou-se as médias de IL-13 entre os grupos I e II, não houve associação desta citocina e a presença de fibrose de Symmers ($p > 0,05$).

Trabalhos realizados em zona de endemia mostram a existência de relação entre a exposição prolongada do parasita, a intensidade de infecção e a evolução para a forma grave de fibrose¹⁵. Todavia, outros estudos mostram que a gravidade da fibrose não se correlaciona sempre com os níveis de infecção, na qual se observa estágios avançados de fibrose em regiões de baixa transmissão¹⁶, ou então altos níveis de infecção em pacientes que não desenvolvem a fibrose¹⁷. Estes resultados podem ser explicados pelo fato da fibrose periportal ser doença crônica que se desenvolve após vários anos de exposição ao parasita. Ela foi diagnosticada no momento que os níveis de infecção estão baixos, mais pode ter sido em consequência do alto nível de infecção anos antes ao diagnóstico. Isso é confirmado pelo fato que 88,0 e 55,2% dos pacientes do Grupo I e II, respectivamente, terem idade acima de 40 anos (Figura 1B).

DISCUSSÃO

A esquistossomose hepatoesplênica é doença multifatorial, cujo desenvolvimento depende da interação de vários fatores ambientais e do hospedeiro. Os estudos genéticos demonstraram a existência de indivíduos resis-

tentes e susceptíveis à infecção por *S. mansoni*; também demonstraram que os mecanismos de proteção imune contra a infecção ou contra a forma hepática severa da doença são distintos. Desta forma, têm sido identificadas as vias imunológicas envolvidas na proteção e outras na agravamento da doença. Estes estudos podem informar as vias que devem ser usadas como alvos para vacinas, direcionando os ensaios a serem feitos com o objetivo de proteger o indivíduo da infecção. Alelos de susceptibilidade também podem ser usados para identificar os indivíduos que possuem alto risco/probabilidade de desenvolver a infecção na sua forma severa e estes indivíduos devem ser incluídos em esquema de vacinação ou protegidos regularmente com quimioterápicos.

Papel importante das interleucinas 10 e 13 no desenvolvimento da fibrose hepática foi mostrados em trabalhos realizados em camundongos, e em humanos tem sido alvo de estudos em todo o mundo^{18,19}. Porém, não foram detectadas diferenças significantes nas concentrações de IL-10 e IL-13 no soro dos portadores de EHE (Grupo I); de pacientes portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda (Grupo II) e de voluntários sem EHE ou qualquer outra doença ou agravo que compromettesse a reserva funcional hepática (Grupo III). Estudos adicionais devem ser realizados quantificando estas citocinas no sobrenadante de cultura após estímulos de PBMC com antígenos do ovo e do parasita *Schistosoma*. Assim como, quantificando-se a expressão dos genes IL10 e IL13 em biópsias hepáticas e em PBMC após estimulação com antígenos do parasita. Estudos de marcagem das diferentes populações de linfócitos por citometria em fluxo também devem ser realizados. Além de estudos incluindo outras citocinas que participam das vias Th1, Th2 e Th17.

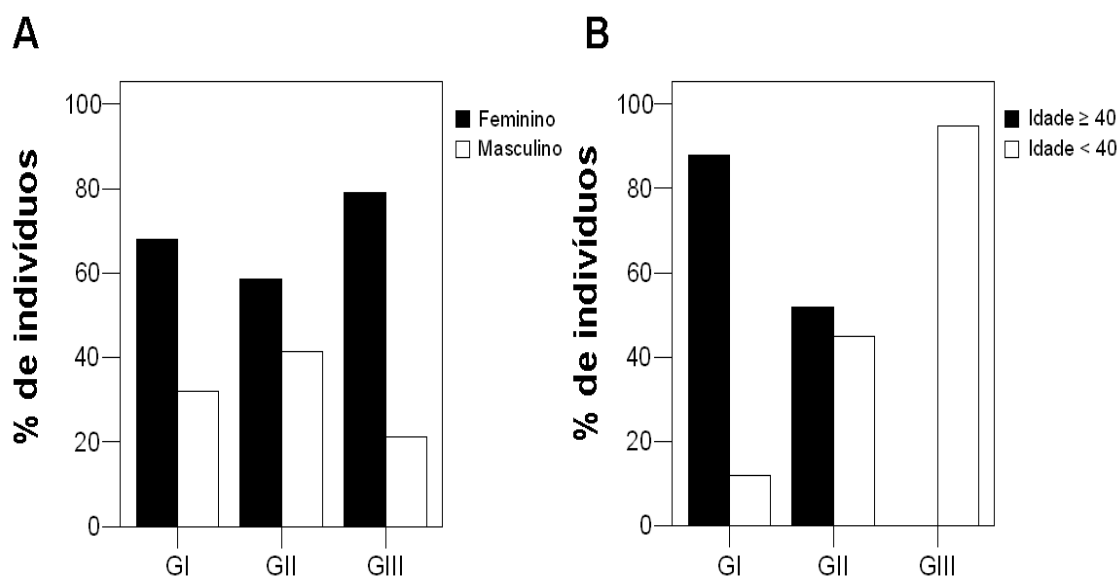


Figura 1 - Características da população de estudo: em A, percentual de indivíduos por sexo nos grupos de pacientes estudados; em B percentual de indivíduos com relação a idade em cada grupo.

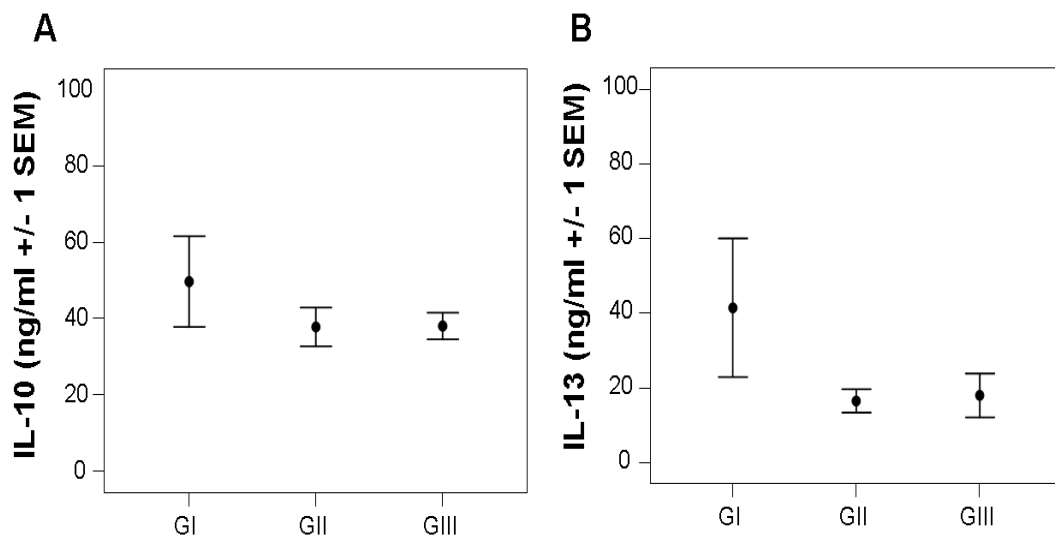


Figura 2 - Produção de IL-10 (A) e IL-13 (B) em pacientes dos Grupos I, II e III.

Trabalhos epidemiológicos realizados em zona de alta endemicidade mostram que os portadores de fibrose grave são mais frequentes em certas famílias, sugerindo a implicação de fatores hereditários no desenvolvimento desta doença. Com objetivo de encontrar o(s) gene(s) associado(s) à susceptibilidade/resistência a fibrose esquistossomótica, vários estudos genéticos vem sendo realizados. Foi encontrada associação entre os níveis de infecção e à região 5q31-q33²⁰, nesta região encontra-se o gene IL13. Polimorfismos na região promotora deste gene mostraram-se associados com frequência elevada de infecção²¹. Estudos em portadores de fibrose periportal grave, associada à hipertensão portal, detectou significativa associação das regiões 6q22-q23²² e 12q24²³ na susceptibilidade/resistência a desenvolver este fenótipo. Polimorfismos nos genes IFNGR1 (6q22-q23), que codifica para a cadeia α do receptor IFN-γ²² e IFNG (12q24)²³ também foram encontrados associados.

Um estudo genético recente, mostrou que o gene CTGF (Connective Tissue Growth Factor) está associado à

fibrose esquistossomótica. Este gene mostrou-se implicado em numerosas funções celulares: crescimento, proliferação, apoptose, adesão, migração, produção da matriz extracelular e na diferenciação²⁴, além de estar envolvido no mecanismo fibrótico de várias doenças, como pulmonar, cardíaca, hepática e na fibrose periportal da esquistossomose²⁵⁻²⁷. Estes estudos abrem novas perspectivas de diagnóstico, uma vez que as SNP evidenciadas neste gene poderão ser utilizadas em forma de kit, direcionado na detecção dos pacientes que apresentam predisposição genética para o desenvolvimento das formas graves de fibrose causada pelo parasita *Shistosoma*.

Neste contexto, fica claro, que estudos clínicos, imunológicos e genéticos são de grande importância para o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e novas abordagens terapêuticas.

Em conclusão, as médias das concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram similares nos três grupos estudados, indicando que, possivelmente, estas citocinas no soro não estejam associadas aos diferentes graus de fibrose de Symmers nos pacientes.

ABSTRACT

Objective: To investigate the serum levels of IL-10 and IL-13 in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni (HSM), evaluating the role of these cytokines in the development of hepatic fibrosis. **Methods:** The study was prospective and analytical, developed at the Department of Surgery, Federal University of Pernambuco, Keizo Asami Laboratory of Immunology. We studied three groups: Group I - 25 patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni who were not submitted to surgery; Group II - 30 individuals who underwent splenectomy and ligation of left gastric vein; Group III - 33 subjects without hepatosplenic schistosomiasis mansoni or any other disease or condition that could compromise the hepatic functional reserve. Serum concentrations of IL-10 and IL-13 were obtained through ELISA. Considering their non-parametric nature, all concentrations were analyzed by Kruskal-Wallis test, with $p < 0.05$ used to reject the null hypothesis. **Results:** The mean concentrations of IL-10 in ng/mL in serum were GI: 50.0 ± 59.0 ; GII: 38.0 ± 27.0 ; GIII: 38.0 ± 20.0 . Concentrations of IL-13 in ng/mL in the serum of patients were respectively: 41.0 ± 93.0 in GI, 16.0 ± 17.0 in GII and 18.0 ± 34.0 in GIII. There was no significant difference between the mean concentrations of IL-10 and IL-13 between the study groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** The mean serum concentrations of IL-10 and IL-13 were similar in all three groups, indicating that possibly the presence of these cytokines in serum is not associated with different degrees of Symmers fibrosis in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni.

Key words: Schistosomiasis mansoni, Spleen, Splenectomy, Interleukin-10, Interleukin-13.

REFERÊNCIAS

- WHO - World Health Organisation. <http://www.who.int/en/>. 2009;
- Amaral RS, Tauil PL, Lima DD and Engels D. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 Suppl 1(79-85).
- Favre TC, Ximenes RA, Galvao AF, Pereira AP, Wanderlei TN, Barbosa CS and Pieri OS. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 Suppl 1(73-8).
- Henri S, Chevillard C, Mergani A, Paris P, Gaudart J, Camilla C, Dessein H, Montero F, Elwali NE, Saeed OK, Magzoub M and Dessein AJ. Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease. J Immunol. 2002;169(2):929-36.
- Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. Mol Aspects Med. 2000;21(3):49-98.
- Ramadori G, Knittel T and Saile B. Fibrosis and altered matrix synthesis. Digestion. 1998;59(4):372-5.
- Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. Pharmacol Ther. 1995;66(2):387-412.
- Tamai K, Ishikawa H, Mauviel A and Uitto J. Interferon-gamma coordinately upregulates matrix metalloprotease (MMP)-1 and MMP-3, but not tissue inhibitor of metalloproteases (TIMP), expression in cultured keratinocytes. J Invest Dermatol. 1995;104(3):384-90.
- Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrrow JH, Wakefield LM, Letterio JJ and Wynn TA. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. J Immunol. 2004;173(6):4020-9.
- Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M and Chamuleau RA. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma. J Hepatol. 1995;23(3):307-17.
- Booth M, Mwatha JK, Joseph S, Jones FM, Kadzo H, Ileri E, Kazibwe F, Kemijumbi J, Kariuki C, Kimani G, Ouma JH, Kabatereine NB, Vennervald BJ and Dunne DW. Periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection is associated with low IL-10, low IFN-gamma, high TNF-alpha, or low RANTES, depending on age and gender. J Immunol. 2004;172(2):1295-303.
- de Jesus AR, Magalhaes A, Miranda DG, Miranda RG, Araujo MI, de Jesus AA, Silva A, Santana LB, Pearce E and Carvalho EM. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. Infect Immun. 2004;72(6):3391-7.
- Alves Oliveira LF, Moreno EC, Gazzinelli G, Martins-Filho OA, Silveira AM, Gazzinelli A, Malaquias LC, LoVerde P, Leite PM and Correa-Oliveira R. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. Infect Immun. 2006;74(2):1215-21.
- Watanabe K, Mwinzi PN, Black CL, Muok EM, Karanja DM, Secor WE and Colley DG. T regulatory cell levels decrease in people infected with *Schistosoma mansoni* on effective treatment. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(4):676-82.
- Mohamed-Ali Q, Elwali NE, Abdelhameed AA, Mergani A, Rahoud S, Elagib KE, Saeed OK, Abel L, Magzoub MM and Dessein AJ. Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human schistosoma mansoni infections: evidence that intensity and duration of infection, gender, and inherited factors are critical in disease progression. J Infect Dis. 1999;180(4):1298-306.
- Mola PW, Farah IO, Kariuki TM, Nyindo M, Blanton RE and King CL. Cytokine control of the granulomatous response in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of exposure and treatment. Infect Immun. 1999;67(12):6565-71.
- Dunn MA and Kamel R. Hepatic schistosomiasis. Hepatology. 1981;1(6):653-61.
- Fallon PG, Richardson EJ, McKenzie GJ and McKenzie AN. Schistosome infection of transgenic mice defines distinct and contrasting pathogenic roles for IL-4 and IL-13: IL-13 is a profibrotic agent. J Immunol. 2000;164(5):2585-91.
- Reiman RM, Thompson RW, Feng CG, Hari D, Knight R, Cheever AW, Rosenberg HF and Wynn TA. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. Infect Immun. 2006;74(3):1471-9.
- Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, Weissenbach J and Dessein AJ. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. Nat Genet. 1996;14(2):181-4.
- Kouriba B, Chevillard C, Bream JH, Argiro L, Dessein H, Arnaud V, Sangare L, Dabo A, Beavogui AH, Arama C, Traore HA, Doumbo O and Dessein A. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055C/T IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections. J Immunol. 2005;174(10):6274-81.
- Dessein AJ, Hillaire D, Elwali NE, Marquet S, Mohamed-Ali Q, Mirghani A, Henri S, Abdelhameed AA, Saeed OK, Magzoub MM and Abel L. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. Am J Hum Genet. 1999;65(3):709-21.
- Chevillard C, Moukoko CE, Elwali NE, Bream JH, Kouriba B, Argiro L, Rahoud S, Mergani A, Henri S, Gaudart J, Mohamed-Ali Q, Young HA and Dessein AJ. IFN-gamma polymorphisms (IFN-gamma +2109 and IFN-gamma +3810) are associated with severe hepatic fibrosis in human hepatic schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*). J Immunol. 2003;171(10):5596-601.
- Rachfal AW and Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. Hepatol Res. 2003;26(1):1-9.
- Bonnaud P, Martin G, Margetts PJ, Ask K, Robertson J, Gaudie J and Kolb M. Connective tissue growth factor is crucial to inducing a profibrotic environment in "fibrosis-resistant" BALB/c mouse lungs. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;31(5):510-6.
- Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF and Joly AH. CTGF expression is induced by TGF-beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. J Mol Cell Cardiol. 2000;32(10):1805-19.
- Dessein A, Chevillard C, Arnaud V, Hou X, Hamdoun AA, Dessein H, He H, Abdelmaboud SA, Luo X, Li J, Varoquaux A, Mergani A, Abdelwahed M, Zhou J, Monis A, Pitta MG, Gasmelseed N, Cabantous S, Zhao Y, Prata A, Brandt C, Elwali NE, Argiro L and Li Y. Variants of CTGF are associated with hepatic fibrosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes. J Exp Med. 2009;206(11):2321-8.

Recebido em 03/09/2009

Aceito para publicação em 08/12/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: CNPq

Como citar esse artigo:

Brandt CT, Rino M, Pitta MGR, Muniz JS, Silveira DO, Castro CMB. Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Carlos Teixeira Brandt

E-mail: carlosbrandt@bol.com.br