



Interação entre IL-1 α e TGF- β 1 na cicatrização de feridas normais e hipertróficas

Izadora de Souza²; Sérgio P. J Souza¹ e Jádson M. Pereira^{1,2,3*}

¹Universidade Santo Amaro - UNISA, São Paulo - SP, Brasil.

²Department of Clinical and Experimental Oncology, Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EMP/UNIFESP), São Paulo - SP, Brasil.

³Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval - LOEX/CMDGT, Québec, QC, Canada.

RESUMO

A cicatrização é um processo complexo, estritamente regulado celular e molecularmente. A menor perturbação desse processo pode levar à formação de cicatrizes hipertróficas (Hscars), uma condição patológica de natureza fibrótica. Hscars são caracterizadas por sua aparência avermelhada devido à formação/manutenção de uma extensa rede de vasos sanguíneos (neoangiogênese). No entanto, a característica mais marcante das Hscars é a deposição excessiva de colágeno, sustentada por miofibroblastos que permanecem na área apesar da cicatrização da superfície lesada. Muitas biomoléculas estão envolvidas nesse processo, à exemplo do TGF- β 1 e da IL-1 α , moléculas com atividade pró-fibrótica e inflamatória, respectivamente. Uma vez estabelecidas, as Hscars podem apenas cicatrizar parcialmente ao longo do tempo, resultando na formação de cordões fibrosos ou contraturas que podem comprometer a função do órgão em sua totalidade, ou apenas parcialmente. Até o momento, não existe um tratamento eficaz contra a formação de Hscars. As ferramentas terapêuticas disponíveis restringem-se ao uso de pomadas, tratamentos à laser, ou o uso de roupas compressivas. Em casos extremos de contraturas incapacitantes, a excisão cirúrgica é a abordagem recomendada. Tratamentos não invasivos (pomadas, compressão local etc.) ocasionam o aumento na expressão de IL-1 α no sítio da lesão. O objetivo deste trabalho de revisão é caracterizar a ação individual de cada citocina e suas ações concomitantes quando atuam no mesmo espaço temporal, em um contexto de cicatrização.

DESCRITORES

IL-1 alfa, TGF- β 1, Cicatrização, Fibrose, Cicatriz hipertrófica.

Autor correspondente:

Jádson Moreira Pereira.

Departamento de Oncologia Clínica e Experimental. Universidade Federal de São Paulo. Rua Dr. Diogo de Faria, 824 (3o andar), São Paulo/SP, Brasil.

E-mail: j.pereira@unifesp.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3448-347X>

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

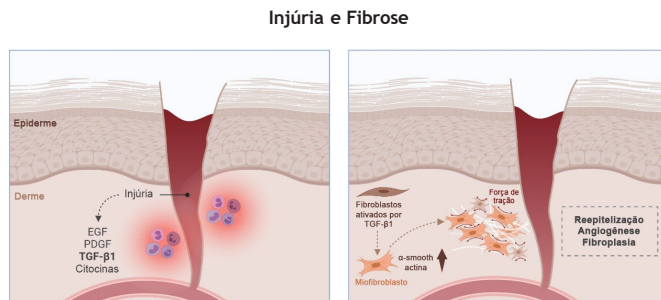
Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2022;2;8;31-38>

O processo normal de cicatrização de feridas

A cicatrização normal é uma resposta fisiológica complexa e dinâmica às lesões e envolve quatro fases sobrepostas: i) hemostasia (fase inicial), ii) fase inflamatória, iii) fase de proliferação e iv) fase de remodelação¹⁻⁴. Lesões microvasculares e vazamento de fluido sanguíneo na ferida caracterizam a lesão (Figura 1).

Figura 1. Resposta fisiológica à lesão. Em resposta à lesão, o processo inflamatório é iniciado e várias proteínas são ativadas como o fator de crescimento fibroblástico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TGF- β 1 e várias citocinas. O TGF- β 1 tem um papel importante na ativação do fibroblasto e do miofibroblasto, promovendo a produção de colágeno para a remodelação dos tecidos. Além disso, a re-epitelização, angiogênese e fibroplasia contribuem para a restauração da derme e da epiderme.



A perda da integridade vascular estrutural desencadeia os mecanismos de hemostasia (inicial). Este processo inicia-se com a ativação plaquetária e recrutamento de proteínas da cascata de coagulação (vias intrínsecas e extrínsecas) e termina com a formação de uma matriz temporária, constituída essencialmente por fibrina-fibronectina^{5, 6}. O aumento da síntese de fibronectina nesta fase é um evento precoce na cicatrização e fibrose. A matriz de fibronectina funciona como um arcabouço inicial para a fixação de moléculas de colágeno, promovendo também a adesão e migração celular⁷. A ativação das plaquetas pode levar à ligação, agregação e liberação de fibrinogênio, bem como de outras proteínas da MEC, por exemplo, trombospondina-1 (TSP-1)⁵. A trombospondina-1 (TSP-1) é uma glicoproteína de matriz de 450 kDa que possui propriedades antiangiogênicas, pró-apoptóticas e imunomoduladoras. É também um importante ativador endógeno do fator profibrosante TGF- β (transforming growth factor- β)^{5, 8}.

No local lesionado, os fibroblastos ativados alteram seu fenótipo transformando-se em miofibroblastos, um tipo de célula com características intermediárias entre fibroblastos e células musculares lisas^{9,10}. Eles também desempenham um papel central na contração da ferida¹¹. No entanto, outras células mesenquimais também podem originar miofibroblastos, como fibrócitos circulantes, células-tronco mesenquimais da medula óssea, células musculares lisas, células da transição epitélio-mesenquimal etc¹²⁻¹⁵. A fase inflamatória começa imediatamente e em resposta ao trauma tecidual^{5, 6, 16}. Esta fase é caracterizada pelo aumento da permeabilidade capilar e migração celular no local da ferida⁶. A produção local de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, por exemplo) e o recrutamento de células imunes (macrófagos, neutrófilos e linfócitos) são responsáveis pelos mecanismos de eliminação de restos celulares e patógenos⁵. Imediatamente após a lesão (ou dentro de algumas horas), os neutrófilos migram para o local lesionado em resposta a agentes quimiotáticos, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TGF- β 1, fator de crescimento de fibroblastos (FGF)¹⁷, bem como IL-1 e várias outras citocinas e fatores de crescimento.

Os neutrófilos são as células responsáveis pelo controle da infecção na ferida através da produção e liberação de várias moléculas antimicrobianas potentes, como eicosanóides, peptídeos catiônicos e proteinases (elastase, catepsina, proteinase 3 e ativador do plasminogênio tipo uroquinase)¹⁸. Os macrófagos

são responsáveis pela produção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-1¹⁹, que, por sua vez, ativam a via do fator nuclear-NF κ B que estimula a produção de MMPs²⁰. Além de criar/manter o microambiente inflamatório, os macrófagos estão envolvidos na produção de outros fatores de crescimento como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), TGF- β 1, FGF básico (bFGF), PDGF e fator de crescimento de queratinócitos (KGF), responsáveis para a migração e proliferação de fibroblastos e angiogênese. O controle da resposta inflamatória é muito importante porque a inflamação prolongada pode danificar o tecido saudável⁵.

Os macrófagos desempenham um papel crucial na transição da fase inflamatória para a fase proliferativa²¹ e sua depleção interrompe a cicatrização de feridas, levando à formação de tecido fibrótico²². A fase proliferativa começa após o 3º dia e termina entre 2 a 4 semanas após a lesão³. Essa fase é caracterizada re-epitelização, angiogênese e fibroplasias¹⁹. A alta densidade celular (fibroblastos e macrófagos) e a presença de uma vasta rede vascular imersa em uma matriz rica em colágeno, fibronectina e ácido hialurônico são as características mais importantes do tecido de granulação²³. Nesta fase, os fibroblastos secretam ativamente fibronectina, uma proteína multifuncional não colágena detectada tanto na forma solúvel no plasma quanto como constituinte da fração insolúvel da MEC. Também desempenha um papel importante no processo de transformação de miofibroblastos²⁴. A fibronectina é um elemento essencial nesta fase, pois não só forma um scaffold inicial para a migração celular, mas também serve como deposição/montagem de proteínas da matriz. Possui vários sítios de adesão que lhe permitem se ligar a diversas moléculas como colágeno, fibrina e proteoglicanos, além de células via integrinas²⁵. Apesar de ser codificada por um único gene, a fibronectina é encontrada em diferentes isoformas, resultado do splicing alternativo de seus domínios EDA, EDB (para domínio extra A ou B) e domínio IIICS (segmento de conexão tipo III). A forma variante da fibronectina ED-A é um cofator crítico no processo de mudança fenotípica de fibroblastos em miofibroblastos e expressa paralelamente à de ASMA (α -SMA)^{12, 26-28}. A superexpressão de α -SMA - uma proteína que participa da formação de fibras de estresse - é uma característica fenotípica mais importante dos miofibroblastos¹². A restauração da epiderme inicia-se com o processo de migração e proliferação dos queratinócitos, estimulado pelo TGF- β 1 e seguido pela neoeptelização e restauração da membrana basal (MB)^{3, 6}. A angiogênese é estimulada por diferentes citocinas produzidas por macrófagos e miofibroblastos como TGF- β 1, FGF e VEGF^{3, 6, 29, 30}. A vascularização é um processo que pode ocorrer do 4º dia a 3 semanas³¹.

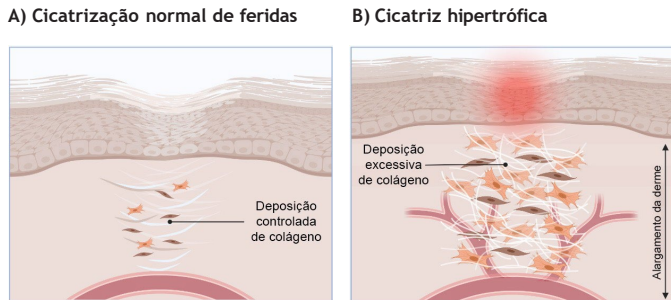
Durante sua migração, os fibroblastos proliferam e depositam proteínas da matriz, formando o tecido de granulação, essencial para a cicatrização normal^{6, 32}. O tecido de granulação substitui a matriz temporária de fibrina/fibronectina, para formar uma MEC mais estável que serve como andaime físico-químico para adesão e proliferação celular³¹. Fibroblastos e miofibroblastos - as células predominantes nesta fase - são responsáveis pela produção de colágeno e outras moléculas da matriz (fibronectina, glicosaminoglicanos, ácido hialurônico etc.)^{6, 31}. A remodelação tecidual é a última fase do processo de cicatrização e se estende de 6 a 24 meses ou mais, após a lesão inicial. É um período de reorganização da MEC e, mais particularmente, das fibras imaturas do colágeno tipo III e das fibras maduras do colágeno tipo I^{33, 34}. Nesta fase, observa-se regressão vascular, desaparecimento do tecido de granulação e formação de novos elementos da MEC, principalmente colágeno tipo I e fibronectina⁶. Esses eventos são produzidos pela ação de PDGF e TGF- β 1⁶. Durante esta fase o *turnover* da MEC é intensificado através do aumento da expressão de MMPs.

Cicatrização hipertrofica

Durante esta fase o *turnover* da MEC é intensificado através

do aumento da expressão de MMPs³⁵. As Hscars são uma desordem fibro-proliferativa que resulta em deposição excessiva de colágeno e outras moléculas da matriz (Figura 2)^{4, 36, 37}.

Figura 2. Diferença entre cicatrização normal de feridas e cicatriz hipertrófica. A) Na cicatrização normal de feridas há uma produção controlada de colágeno e moléculas matriciais. B) Por outro lado, na cicatriz hipertrófica (Hscar) pode ser observado um aumento do número de fibroblastos e miofibroblastos resultando numa deposição excessiva de colágeno que leva ao alargamento da derme. Além disso, a cicatriz hipertrófica apresenta uma neovascularização mais elevada do que a cicatrização normal da ferida.

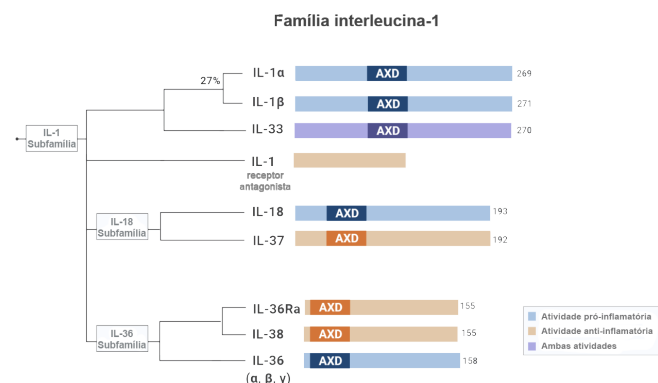


Esta é uma consequência que pode ser observada após lesões dérmicas profundas, incluindo queimaduras, abrasões, cirurgias, infecções, acne, foliculite, trauma etc.^{4, 37, 38}. Infelizmente, a etiologia completa das Hscars permanece um assunto desconhecido devido à falta de modelo pré-clínico validado³⁹. Topograficamente, as cicatrizes H são mais altas e mais duras que a pele normal (deposição excessiva de matriz), mas não se projetam da superfície original da ferida. Devido à extensa neovascularização, as Hscars são caracterizadas por sua coloração avermelhada. Geralmente, as Hscars podem causar prurido, dor e contraturas articulares^{37,40}. Histologicamente, as Hscars são caracterizadas por inflamação residual, mas persistente⁴¹, aumento do número de fibroblastos/miofibroblastos organizados em aglomerados, persistência de vasos sanguíneos e deposição anormal de colágeno. No nível celular, fibroblastos e miofibroblastos desempenham um papel central em Hscars^{9, 42}.

Interleukin 1 alpha (IL-1α)

Interleucina 1 - alfa (IL-1α) é uma citocina pró-inflamatória que pertence a uma família de citocinas, classificadas como Interleucina 1 (IL-1)⁶⁵⁻⁶⁸. Atualmente, a família IL-1 é composta por 11 membros: 7 agonistas (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ), 3 receptores antagonistas (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-36) e 1 citocina anti-inflamatória (IL-37) (Figura 3)⁶⁵⁻⁶⁸.

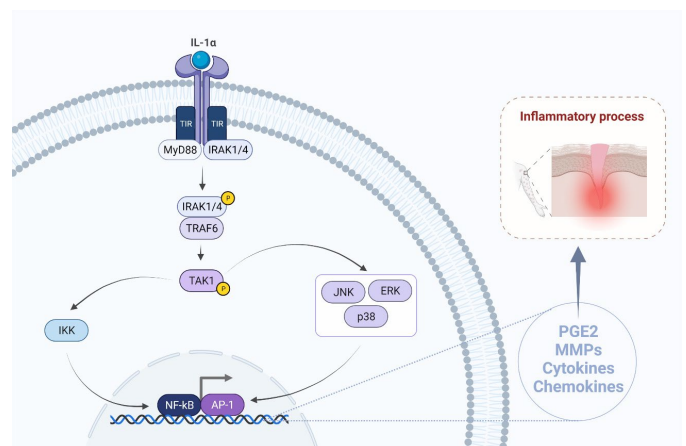
Figura 3. Representação da família interleucina-1 e da sua atividade. A família da interleucina-1 está subdividida em três subfamílias (IL-1, IL-18, e IL-36). Cada membro da subfamília partilha a mesma posição consensual da sequência AXD.



IL-1α e IL-1β são os membros mais estudados e compartilham apenas 27% de homologia em sua sequência de aminoácidos. No entanto, suas atividades biológicas são semelhantes⁶⁹. Apesar do

baixo percentual de homologia entre a estrutura primária de IL-1α e a de IL-1β, suas moléculas possuem estruturas tridimensionais semelhantes formadas por fita β, composta por 12 fitas β⁷⁰. As diferenças entre IL-1α e IL-1β são mais dependentes de sua fonte celular e mecanismo de produção do que possíveis diferenças após a ligação dessas citocinas aos receptores. IL-1α e IL-1β são codificados por dois genes diferentes localizados no cromossomo 2⁷¹. As diferenças entre IL-1α e IL-1β são mais dependentes de sua fonte celular e mecanismo de produção do que possíveis diferenças após a ligação dessas citocinas aos receptores. IL-1α e IL-1β são codificados por dois genes diferentes localizados no cromossomo 2⁷¹. A IL-1α é produzida como pró-peptídeo e ao contrário da IL-1β, a clivagem do pró-peptídeo (pró-IL-1α), gera dois fragmentos bioativos: o fragmento N-terminal IL-1α (IL-1α-NTP) e o fragmento de IL-1α C-terminal maduro, ambos tendo quase a mesma afinidade para seu receptor⁷². O pró-peptídeo IL-1α é constitutivamente expresso nas células e pode ser clivado por proteases como a calpaína. O precursor e a forma madura de IL-1α são biologicamente ativos⁷³⁻⁷⁶. A IL-1α madura raramente é secretada ou detectada em fluidos corporais. No entanto, o precursor de IL-1α pode ser encontrado em membranas celulares de vários tipos celulares, o que pode explicar sua sinalização parácrina célula-célula^{77, 78}. Pro-IL-1α contém uma sequência de sinais de localização nuclear (NLS) que é conservada no fragmento N-terminal após a clivagem por calpaína ou outras proteases⁷² e os dois fragmentos podem se mover em direção ao núcleo. No entanto, o mecanismo exato desse deslocamento permanece desconhecido⁷². No entanto, a proteína IL-1α de comprimento total também pode se ligar ao receptor e desencadear a sinalização⁷⁹. Os receptores de IL-1 formam uma família de 10 proteínas com atividade tirosina quinase^{66, 68, 80}. Apesar do número de receptores envolvidos na sinalização das proteínas da família IL-1, apenas os receptores IL-1R1, IL-1RacP (IL-1R3) e IL-1Ra estão envolvidos na sinalização de IL-1α (Figura 4)^{68, 81}.

Figura 4. Via de sinalização da IL-1. A ligação da IL-1 ao seu receptor ativa a cascata do receptor da interleucina-1 (IRAK) que promove a liberação do fator nuclear kB (NF-κB) e da proteína ativadora (AP-1) para o núcleo para transcrição de várias moléculas envolvidas no processo inflamatório. Abreviaturas: TIR: Toll-and IL-1r-like domain, MyD88: Fator de diferenciação 88 mielóide, TRAF6: Fator 6 associado ao fator 6 de necrose tumoral, TAK1: TGF-β ativado proteína quinase, JNK: c-Jun N-terminal quinase, ERK: quinases extracelulares reguladas pelo sinal, IKK: Inibidor do fator nuclear B quinase, PGE2: Prostaglandina E2, MMPs: Matrix metaloproteinases. Tradução - Inflammatory process: Processo inflamatório; Cytokines: Citocinas; Chemokines: Quimiocinas.



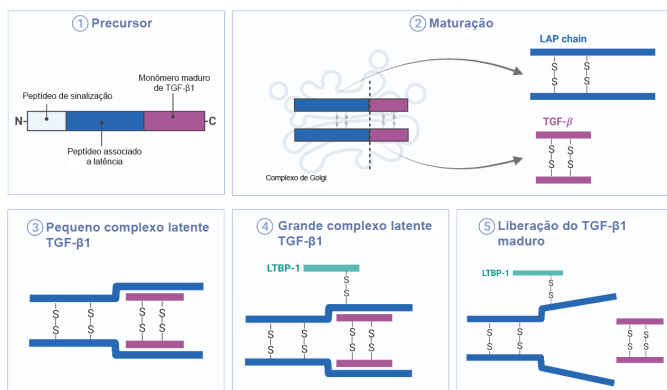
A ligação de IL-1α ao receptor IL-1R1 leva à formação de um complexo que forma um heterodímero com o receptor IL-1RacP (IL-1R3), a proteína acessória que serve como co-receptor para a transdução de sinal, a jusante do o complexo IL-1α/IL-1R1^{79,82}. O trímero IL-1α/IL-1R1/IL-1RacP (IL-1R3) possui domínios altamente conservados, denominados Toll- e IL-1R-like (TIR), responsáveis pelo recrutamento de moléculas sinalizadoras intracelulares como o fator de diferenciação 88 mielóide (MYD88) e

proteína quinase 4 associada ao receptor de IL-1 (IRAK4)^{79, 81-83}. A IL-1 pode ser ativada por outras vias de sinalização, como p38, JNK e ERK^{79, 80, 82}. A ativação por IL-1 estimula a síntese de NO, PGE2, citocinas, quimiocinas, MMPs e outras moléculas envolvidas no processo inflamatório⁸⁴⁻⁸⁶. Apesar de estar fortemente envolvido no processo inflamatório e também no câncer, o interesse pelo estudo da IL-1alfa só cresceu nos últimos anos. Pouco se sabe sobre a regulação de sua produção, bem como sua biodisponibilidade⁷⁶.

Fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-β1)

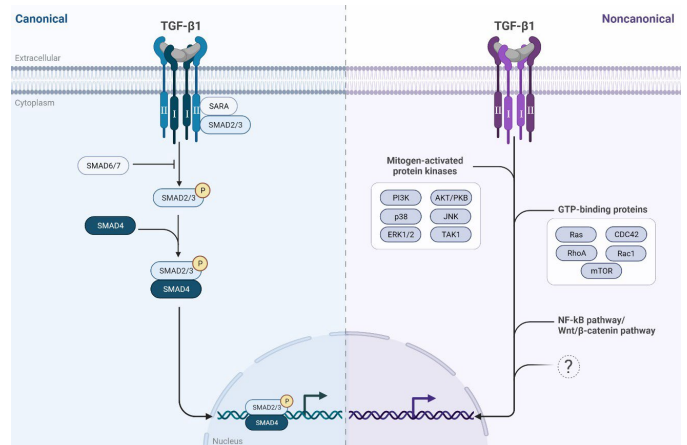
O fator de crescimento transformador beta (TGF-β) é o protótipo de uma proteína da superfamília com semelhanças estruturais e funcionais⁴³ compreendendo mais de 30 membros em mamíferos⁴⁴⁻⁴⁶. Cerca de 33 genes diferentes foram ligados a proteínas da família TGF-β e essas proteínas⁴⁷ são ubiquamente expressos em praticamente todos os tecidos humanos com um espectro muito amplo de funções⁴⁵. As proteínas da família TGF-β desempenham um papel fundamental em vários processos fisiológicos desde a fase embrionária até a idade adulta⁴⁵. Em nível celular, as proteínas da família TGF-β regulam, por exemplo, a proliferação, diferenciação, apoptose, organização citoesquelética, adesão e migração celular. Em humanos, as proteínas da família TGF-β incluem TGF-β (1-3), ativinas, inibições, fatores nodais, de crescimento e diferenciação (GDFs) e proteínas morfogenéticas ósseas em humanos (BMP)^{2, 46, 48}. TGF-β1 foi o primeiro membro da família a ser identificado. Juntamente com as isoformas β2 e β3, são as mais estudadas em humanos. Até agora, o TGF-β1 é a citocina pró-fibrótica mais potente conhecida^{14, 46}. A atividade da TGF-β1 é fortemente regulamentada no nível pós-transcricional (ativação)^{49, 50}. O TGF-β1, como a maioria das proteínas da família TGF-β, é sintetizado como um amplo precursor de cerca de 390-412 aminoácidos, com um domínio N-terminal (domínio de sinal), um pró-domínio e o domínio C-terminal⁴³. Os precursores são clivados dentro do aparelho de Golgi e o fragmento C-terminal (110-140 aminoácidos) é liberado⁵¹. Após a maturação, o TGF-β1 apresenta uma conformação espacial que permite sua ligação não covalente à porção N-terminal do pró-domínio, denominado peptídeo associado à latência (LAP). LAP liga-se covalentemente a uma proteína ECM, denominada proteína latente de ligação a TGF-β 1 (LTBP-1)^{43, 52}, em um complexo proteico chamado complexo latente grande (LLC)^{50, 52}. Em caso de lesão tecidual, o LAP é clivado e o TGF-β é liberado (Figura 5).

Figura 5. Síntese TGF-β1. O precursor de TGF-β1 é constituído por três domínios. No processo de maturação, o homodímero pro-TGF-β1 é clivado dentro do complexo de Golgi e o TGF-β1 é separado da cadeia do peptídeo associado à latência (LAP). Posteriormente, o pequeno complexo latente TGF-β1 (SLC) é formado por ligações não-covalentes entre as cadeias LAP e TGF-β1 para manter a TGF-β1 inativa. A SLC liga-se com a proteína de ligação latente TGF-β1 (LTBP-1) por ligação dissulfeto gerando o grande complexo latente TGF-β1 (LLC). Finalmente, a LLC é ligada a várias proteases e integrinas alterando a sua forma inicial e promovendo a liberação da forma madura de TGF-β1.



O TGF-β é ativado por dois mecanismos diferentes nos quais a integrina desempenha um papel muito importante^{50, 53}. A via de sinalização canônica da ativação do TGF-β envolve dois receptores com atividade serina/treonina quinase: TBRI (ALK5) e TBRII, que forma um heterômero capaz de ativar proteínas Smad (Figura 6)^{50, 54, 55}.

Figura 6. Vias de sinalização canônica e não canônica de TGF-β1. Na via canônica, TGF-β1 liga-se ao complexo receptor transmembrana (TBRI e TBRII) e ativa a proteína Smad2/3 pela âncora Smad para a ativação do receptor de sinalização (SARA). Depois, o mediador comum Smad (Co-Smad) Smad4 é recrutado e forma um complexo que é transportado para o núcleo e inicia o processo de transcrição. A via não canônica é uma via independente do Smad, na qual o sinal TGF-β1 é transmitido ao núcleo para transcrição por outras vias, tais como as quinases proteicas ativadas por mitógeno (MAPK), pequenas proteínas de ligação GTP, via NF-κB, via Wnt/β-catenin, entre outras. Abreviaturas: PI3K: Fosfoinosite 3-quinase, AKT/PKB: Proteína quinase B, JNK: c-Jun N-terminal quinase, ERK1/2: quinases extracelulares com sinal regulado, TAK1: TGF-β proteína quinase ativa, CDC42: CDC42: Ciclo 42 da Divisão Celular. Tradução: Canônica: Canônica; Extracelular: Extracelular; Citoplasm: Citoplasma; Núcleo: Núcleo; Non-canonical: Não canônica; Mitogen-activated protein kinases (MAPK): Quinases proteicas ativadas por mitógeno; GTP-binding proteins: Proteínas de ligação GTP; NF-κB pathway/ Wnt/β-catenin pathway: Via do NF-κB; Wnt/β-catenin pathway: Via da Wnt/β-catenina.



No entanto, o TGF-β pode ser ativado de forma diferente, por meio de outro tipo de receptor, denominado ALK1, cujos efeitos são antagonísticos aos da via clássica e que leva à degradação do receptor^{56, 57}. Além dos receptores TBRI e TBRII, vários tipos de células expressam co-receptores como endogлина, betaglicana e receptor CD109⁵⁸⁻⁶⁰. O TGF-β1 pode ser ativado por outras vias não convencionais, como as quinases MAPK, Rho, PI3K-AKT, p38 e JNK MAP, quinase ativadora de TGF-β (TAK1) e quinase de adesão focal^{61, 62}. O TGF-β1 participa de todas as etapas do processo de cicatrização e é a citocina mais potente, pois estimula a produção de colágeno tipo I nos fibroblastos⁶. O aumento da deposição de colágeno e o aumento da sinalização constitutiva do TGF-β1 são as duas características da fibrose^{63, 64}. O aumento da concentração intracelular de proteínas Smads em miofibroblastos também destaca o papel chave do TGF-β1 na fibrose.

A ação combinada de IL-1α e TGF-β1 na cicatrização de feridas

Em nível celular, o TGF-β1 desempenha um papel importante nos processos de desenvolvimento, diferenciação e reparação^{51, 87-89}. No contexto da cicatrização de feridas, o papel pró-fibrótico do TGF-β1 é corroborado por milhares de estudos que mostram, entre outras coisas, sua poderosa ação pró-fibrótica, *in vivo* e *in vitro*^{90, 91}. TGF-β1 induz a superexpressão de CTGF/CCN2⁹¹, um mediador a jusante de TGF-β1, que por sua vez estimula a produção de colágeno tipo I, uma das principais causas de fibrose⁹¹⁻⁹³. Além disso, o TGF-β1 estimula a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos em conjunto com o fator de resposta sérica (SRF), que é responsável por ativar a expressão

do gene ACTA2, o gene que codifica para α -SMA^{94,95}. Enquanto o papel fibrótico do TGF- β 1 é amplamente documentado/corroboração na literatura, o da IL-1 α na fibrose permanece um tema controverso, pois o trabalho é muito contraditório. Em estudos sobre a transição epitélio-mesênquima, Doerner e Zuraw⁹⁶ comparam os efeitos fibróticos de IL-1 e TGF- β em fibroblastos humanos, alguns estudos mostram que a IL-1 atua pró-fibrótica estimulando a síntese de colágeno^{97,98}. Wettlaufer, Scott⁹⁹ descreveram a inibição da IL-1 (via inibição da caspase-1, enzima responsável por sua liberação da célula) como sendo capaz de causar a desdiferenciação de miofibroblastos em fibroblastos por um mecanismo que atua na diminuição da expressão de α -SMA, mostrando assim um possível papel pró-fibrótico da IL1. No entanto, muitos estudos também relatam um papel antifibrótico da IL-1 α . Esses estudos foram realizados usando fibroblastos hepáticos (células estreladas)¹⁰⁰, células pulmonares¹⁰¹ bem como células dérmicas¹⁰² e fibroblastos cardíacos¹⁰³. Inoue, Obayashi¹⁰⁰ demonstraram que a IL-1 α é capaz de modular negativamente a expressão do gene α -SMA e aumentar a expressão de MMP, levando à redução da fibrose. Apesar da controvérsia em torno da ação anti- ou pró-fibrótica da IL-1 α em pacientes com cicatrizes de H que foram submetidos à terapia tradicional (vestimentas de compressão, laser etc.), existe uma importante expressão 'local' de IL-1 α ao nível da cicatriz. A ação individual de IL-1 α e TGF- β 1 durante os diversos processos biológicos é bem descrita na literatura, mas há muito pouco trabalho visando as ações concomitantes dessas duas citocinas. A maior parte deste trabalho se concentra nos efeitos de TGF- β 1 versus IL-1 beta (e não na forma alfa). Em relação aos estudos envolvendo IL-1 α , o principal objetivo do trabalho foi encontrar uma proteína que pudesse ligar as vias de sinalização de IL-1 α e TGF- β 1. Esta proteína parece ser a proteína quinase 1 ativadora do TGF- β (TAK1/MAP3K7). Inicialmente descrito como um intermediário da via de sinalização de TGF- β 1 e BMP, o TAK1 também ativa fatores de transcrição da via de NF κ B. No entanto, o papel de TAK1 na sinalização de TGF- β 1 é controverso. Por exemplo, Sowa, Kajiji¹⁰⁴ demonstraram que TAK1 pode ativar a proteína p38 e modular uma resposta de TGF- β 1 por uma via independente de Smad. No entanto, o trabalho de Stopa et al.¹⁰⁵ mostram que IL-1 α e IL-1 β são capazes de inibir a expressão de CTGF/CCN2, um potente estimulador da síntese de colágeno que atua a jusante da via do TGF- β , através do aumento da expressão gênica da proteína Smad7, um regulador negativo de a via canônica TGF- β 1^{106, 107}. Para isto IL-1 α fosforila Smad3 atipicamente¹⁰⁸. A ação concomitante de IL-1 α e TGF- β 1 durante a cicatrização foi explorada principalmente durante as fases iniciais de cicatrização (fase inflamatória) e não na fase de remodelação. Mia, Boersema¹⁰¹ demonstraram, por exemplo, que a IL-1 β é capaz de contrariar os efeitos do TGF- β 1 em fibroblastos dérmicos e pulmonares através da modulação positiva da expressão de certas MMPs (MMP-1, -2, 9 e 14) e da estabilização de a ativação do gene ACTA2 (α -SMA). Os efeitos antagônicos entre IL-1 α e TGF- β 1 e a importância do equilíbrio (razão) entre essas duas citocinas foram descritos por Shephard, Martin et al.¹⁰⁹. Em fibroblastos dérmicos humanos, eles demonstraram que IL-1 α se opõe aos efeitos de TGF- β 1 diminuindo a transcrição de CTGF/CCN2, via Smad2¹⁰². Van Nieuwenhoven, Hemmings¹⁰³ relataram que fibroblastos cardíacos co-estimulados com IL-1 α e TGF- β 1, mostraram uma diminuição na expressão de α -SMA e na capacidade contrátil das células induzidas por TGF- β 1. Compreender os mecanismos envolvidos no *cross-talk* entre a IL-1 α e as vias de sinalização no contexto da cura pode nos fornecer informações valiosas e abrir caminho para novas terapias.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil (CNPq)

e da Faculdade de Medicina da Université Laval (ULaval) (Québec, QC, Canadá). Jádson Moreira Pereira foi bolsista do CNPq e da Faculdade de Medicina da ULaval. Os autores agradecem a Júlia Figuerôa Zambianco e Maria José de Faria pelo trabalho de revisão. Agradecemos também ao Dr. Stéphane Chabaud (Centre de Recherche - CHU de Québec) por seu incentivo e contribuições para realizar este trabalho de revisão.

REFERENCES

1. Wang J, Jiao H, Stewart TL, Shankowsky HA, Scott PG, Tredget EE. Increased TGF-beta-producing CD4+ T lymphocytes in postburn patients and their potential interaction with dermal fibroblasts in hypertrophic scarring. *Wound Repair Regen*. 2007;15(4):530-9.
2. Finnsen KW, McLean S, Di Guglielmo GM, Philip A. Dynamics of Transforming Growth Factor Beta Signaling in Wound Healing and Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):195-214.
3. Enoch S, Leaper DJ. *Basic science of wound healing*. Surgery - Oxford International Edition. 2008;26(2):31-7.
4. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma*. 2016;4:2.
5. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(6):1031-7.
6. 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(5):215-24.
7. Goyal M, Wiggins R. Fibronectin mRNA and protein accumulation, distribution, and breakdown in rabbit anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol*. 1991;1(12):1334-42.
8. Bornstein P. Thrombospondins as matricellular modulators of cell function. *J Clin Invest*. 2001;107(8):929-34.
9. Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:42-50.
10. Tan J, Wu J. Current progress in understanding the molecular pathogenesis of burn scar contracture. *Burns Trauma*. 2017;5:14.
11. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast. *Kidney Int*. 1992;41(3):530-2.
12. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr Res Transl Med*. 2016;64(4):171-7.
13. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1340-55.
14. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1807-16.
15. McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(4):666-71.
16. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol*. 2007;257:143-79.
17. Shah A, Amini-Nik S. The Role of Phytochemicals in the Inflammatory Phase of Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5).
18. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514-25.
19. Rodero MP, Khosrotehrani K. Skin wound healing modulation by macrophages. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(7):643-53.

20. Han YP, Tuan TL, Wu H, Hughes M, Garner WL. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 1):131-9.
21. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(20):3861-85.
22. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94.
23. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(1):5-17.
24. Görür K, Görüröğlü Oztürk O, Polat G, Vayisoğlu Y, Talas DU, Güner N, et al. Evaluation of plasma fibronectin level as a probable indicator for tympanosclerosis. *J Laryngol Otol.* 2008;122(4):343-6.
25. Mayrand D. Étude des interactions entre les myofibroblastes et les cellules endothéliales au cours de la cicatrisation cutanée <https://corpus.ulaval.ca/jspui/handle/20.500.11794/23208>: Laval University; 2011.
26. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, Geinoz A, Borsi L, Zardi L, et al. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. *J Cell Biol.* 1998;142(3):873-81.
27. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(5):349-63.
28. Klingberg F, Chow ML, Koehler A, Boo S, Buscemi L, Quinn TM, et al. Prestress in the extracellular matrix sensitizes latent TGF-β1 for activation. *J Cell Biol.* 2014;207(2):283-97.
29. Mayrand D, Laforce-Lavoie A, Larochelle S, Langlois A, Genest H, Roy M, et al. Angiogenic properties of myofibroblasts isolated from normal human skin wounds. *Angiogenesis.* 2012;15(2):199-212.
30. Davis GE, Senger DR. Extracellular matrix mediates a molecular balance between vascular morphogenesis and regression. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(3):197-203.
31. Das S, Baker AB. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. *Frontiers in bioengineering and biotechnology.* 2016;4:82.
32. Mayet N, Choonara YE, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, Du Toit LC, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2211-30.
33. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock.* 1995;4(4):233-40.
34. Ramasastry SS. Acute wounds. *Clin Plast Surg.* 2005;32(2):195-208.
35. Oosterwijk AM, Mouton LJ, Schouten H, Disseldorp LM, van der Schans CP, Nieuwenhuis MK. Prevalence of scar contractures after burn: A systematic review. *Burns.* 2017;43(1):41-9.
36. Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Molecular and cellular aspects of fibrosis following thermal injury. *Hand Clin.* 2000;16(2):271-87.
37. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
38. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
39. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1-2):113-25.
40. Ogawa R, Akita S, Akaishi S, Aramaki-Hattori N, Dohi T, Hayashi T, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns Trauma.* 2019;7:39.
41. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, Lou D, Fang QQ, Hu YY, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF-β/Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110287.
42. Zhang J, Li Y, Bai X, Li Y, Shi J, Hu D. Recent advances in hypertrophic scar. *Histol Histopathol.* 2018;33(1):27-39.
43. Yue J, Mulder KM. Transforming growth factor-beta signal transduction in epithelial cells. *Pharmacol Ther.* 2001;91(1):1-34.
44. Piersma B, Bank RA, Boersema M. Signaling in Fibrosis: TGF-β, WNT, and YAP/TAZ Converge. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:59.
45. Weiss A, Attisano L. The TGFβ superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2013;2(1):47-63.
46. Nickel J, Ten Dijke P, Mueller TD. TGF-β family co-receptor function and signaling. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018;50(1):12-36.
47. Zhang YE. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. *Cell Res.* 2009;19(1):128-39.
48. Ayyaz A, Attisano L, Wrana JL. Recent advances in understanding contextual TGFβ signaling. *F1000Res.* 2017;6:749.
49. Travis MA, Sheppard D. TGF-β activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:51-82.
50. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3).
51. Blanchette F, Day R, Dong W, Laprise MH, Dubois CM. TGFβ1 regulates gene expression of its own converting enzyme furin. *J Clin Invest.* 1997;99(8):1974-83.
52. Zilberberg L, Todorovic V, Dabovic B, Horiguchi M, Couroussé T, Sakai LY, et al. Specificity of latent TGF-β binding protein (LTBP) incorporation into matrix: role of fibrillins and fibronectin. *J Cell Physiol.* 2012;227(12):3828-36.
53. Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGFβ: a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci.* 2011;36(1):47-54.
54. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003;113(6):685-700.
55. Goldberg HJ, Huszár T, Mózes MM, Rosivall L, Mucsi I. Overexpression of the type II transforming growth factor-beta receptor inhibits fibroblasts proliferation and activates extracellular signal regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase. *Cell Biol Int.* 2002;26(2):165-74.
56. Vorstenbosch J, Nguyen CM, Zhou S, Seo YJ, Siblini A, Finnsen KW, et al. Overexpression of CD109 in the Epidermis Differentially Regulates ALK1 Versus ALK5 Signaling and Modulates Extracellular Matrix Synthesis in the Skin. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):641-9.
57. Oh SP, Seki T, Goss KA, Imamura T, Yi Y, Donahoe PK, et al. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta 1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(6):2626-31.
58. Finnsen KW, Tam BY, Liu K, Marcoux A, Lepage P, Roy S, et al. Identification of CD109 as part of the TGF-beta receptor system in human keratinocytes. *Faseb j.* 2006;20(9):1525-7.
59. Bizet AA, Liu K, Tran-Khanh N, Saksena A, Vorstenbosch J, Finnsen KW, et al. The TGF-β co-receptor, CD109, promotes internalization and degradation of TGF-β receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):742-53.
60. Kirkbride KC, Ray BN, Blobel GC. Cell-surface co-receptors: emerging roles in signaling and human disease. *Trends Biochem Sci.* 2005;30(11):611-21.
61. Kramann R, Dirocco DP, Maarouf OH, Humphreys BD. Matrix Producing Cells in Chronic Kidney Disease: Origin, Regulation, and Activation. *Curr Pathobiol Rep.* 2013;1(4).
62. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199-210.

63. Pohlers D, Brenmoehl J, Löffler I, Müller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S, et al. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(8):746-56.
64. Kosla J, Dvorakova M, Dvorak M, Cermak V. Effective myofibroblast dedifferentiation by concomitant inhibition of TGF-B signaling and perturbation of MAPK signaling. *Eur J Cell Biol*. 2013;92(12):363-73.
65. Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol*. 2013;25(6):389-93.
66. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, Gerdes N. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*. 2019;122:154215.
67. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018;281(1):154-68.
68. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol*. 2010;11(11):973.
69. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 2:S294-304.
70. Graves BJ, Hatada MH, Hendrickson WA, Miller JK, Madison VS, Satow Y. Structure of interleukin 1 alpha at 2.7-A resolution. *Biochemistry*. 1990;29(11):2679-84.
71. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*. 2013;218(11):1402-10.
72. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1 α and the inflammatory process. *Nat Immunol*. 2016;17(8):906-13.
73. Kobayashi Y, Yamamoto K, Saïdo T, Kawasaki H, Oppenheim JJ, Matsushima K. Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(14):5548-52.
74. Carruth LM, Demczuk S, Mizel SB. Involvement of a calpain-like protease in the processing of the murine interleukin 1 alpha precursor. *J Biol Chem*. 1991;266(19):12162-7.
75. Kavita U, Mizel SB. Differential sensitivity of interleukin-1 alpha and -beta precursor proteins to cleavage by calpain, a calcium-dependent protease. *J Biol Chem*. 1995;270(46):27758-65.
76. Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer. *Immunol Rev*. 2018;281(1):124-37.
77. Sun X, Zou T, Zuo C, Zhang M, Shi B, Jiang Z, et al. IL-1 α inhibits proliferation and adipogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells through NF- κ B- and ERK1/2-mediated proinflammatory cytokines. *Cell Biol Int*. 2018;42(7):794-803.
78. Stevenson FT, Bursten SL, Fanton C, Locksley RM, Lovett DH. The 31-kDa precursor of interleukin 1 alpha is myristoylated on specific lysines within the 16-kDa N-terminal piece. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(15):7245-9.
79. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;76(1):25-37.
80. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-18.
81. Rosenzweig JM, Lei J, Burd I. Interleukin-1 receptor blockade in perinatal brain injury. *Front Pediatr*. 2014;2:108.
82. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal*. 2010;3(105):cm1.
83. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci Signal*. 2010;3(105):cm2.
84. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
85. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8293921.
86. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;44:38-50.
87. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF-B1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4).
88. Lodyga M, Hinz B. TGF-B1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;101:123-39.
89. Hanna A, Frangogiannis NG. The Role of the TGF-B Superfamily in Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:140.
90. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 7):1341-53.
91. Lee HS. Paracrine role for TGF-B-induced CTGF and VEGF in mesangial matrix expansion in progressive glomerular disease. *Histol Histopathol*. 2012;27(9):1131-41.
92. Tsai CC, Wu SB, Kau HC, Wei YH. Essential role of connective tissue growth factor (CTGF) in transforming growth factor-B1 (TGF-B1)-induced myofibroblast transdifferentiation from Graves' orbital fibroblasts. *Sci Rep*. 2018;8(1):7276.
93. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res*. 2010;106(11):1675-80.
94. Yoshida T, Hoofnagle MH, Owens GK. Myocardin and Prx1 contribute to angiotensin II-induced expression of smooth muscle alpha-actin. *Circ Res*. 2004;94(8):1075-82.
95. Davis J, Molkentin JD. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;70:9-18.
96. Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res*. 2009;10(1):100.
97. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gaudie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2001;107(12):1529-36.
98. Thomay AA, Daley JM, Sabo E, Worth PJ, Shelton LJ, Harty MW, et al. Disruption of interleukin-1 signaling improves the quality of wound healing. *Am J Pathol*. 2009;174(6):2129-36.
99. Wettlaufer SH, Scott JP, McEachin RC, Peters-Golden M, Huang SK. Reversal of the Transcriptome by Prostaglandin E2 during Myofibroblast Dedifferentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(1):114-27.
100. Inoue A, Obayashi K, Sonoda Y, Nakamura A, Ueno T, Kuhara S, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-1 and alpha-smooth muscle actin expression by interleukin-1 alpha and tumour necrosis factor alpha in hepatic stellate cells. *Cytotechnology*. 2017;69(3):461-8.
101. Mia MM, Boersema M, Bank RA. Interleukin-1B attenuates myofibroblast formation and extracellular matrix production in dermal and lung fibroblasts exposed to transforming growth factor-B1. *PLoS One*. 2014;9(3):e91559.
102. Nowinski D, Koskela A, Kiwanuka E, Boström M, Gerdin B, Ivarsson M. Inhibition of connective tissue growth factor/CCN2 expression in human dermal fibroblasts by interleukin-1alpha and beta. *J Cell Biochem*. 2010;110(5):1226-33.
103. van Nieuwenhoven FA, Hemmings KE, Porter KE, Turner NA. Combined effects of interleukin-1 α and transforming growth factor-B1 on modulation of human cardiac fibroblast function. *Matrix Biol*. 2013;32(7-8):399-406.
104. Sowa H, Kaji H, Yamaguchi T, Sugimoto T, Chihara K. Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor beta negatively regulate Smad3-induced alkaline phosphatase activity and mineralization in mouse osteoblastic cells. *J Biol Chem*. 2002;277(39):36024-31.
105. Nowinski D, Koskela A, Kiwanuka E, Boström M, Gerdin B, Ivarsson M. Inhibition of connective tissue growth factor/CCN2 expression in human dermal fibroblasts by in-

- terleukin-1 α and β . *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010;110(5):1226-33.
106. Bitzer M, von Gersdorff G, Liang D, Dominguez-Rosales A, Beg AA, Rojkind M, et al. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA. *Genes Dev*. 2000;14(2):187-97.
107. Ulloa L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor-beta/SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway. *Nature*. 1999;397(6721):710-3.
108. Benus GF, Wierenga AT, de Gorter DJ, Schuringa JJ, van Bennekum AM, Drenth-Diephuis L, et al. Inhibition of the transforming growth factor beta (TGFbeta) pathway by interleukin-1beta is mediated through TGFbeta-activated kinase 1 phosphorylation of SMAD3. *Mol Biol Cell*. 2005;16(8):3501-10.
109. Shephard P, Martin G, Smola-Hess S, Brunner G, Krieg T, Smola H. Myofibroblast differentiation is induced in keratinocyte-fibroblast co-cultures and is antagonistically regulated by endogenous transforming growth factor-beta and interleukin-1. *Am J Pathol*. 2004;164(6):2055-66.