

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia
Especialização em Farmacologia

Lays Fernanda Nunes Dourado

**NEUROPROTEÇÃO MEDIADA POR IL11: um potencial alvo terapêutico para
doenças associadas ao envelhecimento**

Belo Horizonte

2025

Lays Fernanda Nunes Dourado

**NEUROPROTEÇÃO MEDIADA POR IL11: um potencial alvo terapêutico para
doenças associadas ao envelhecimento**

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Oliveira

Belo Horizonte

2025

043

Dourado, Lays Fernanda Nunes.

Neuroproteção mediada por IL11: um potencial alvo terapêutico para doenças associadas ao envelhecimento [manuscrito] / Lays Fernanda Nunes Dourado. – 2025.

43 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Oliveira.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Envelhecimento. 3. Interleucina-11/antagonistas & inibidores. 4. Inflamação. 5. Transdução de Sinais. I. Oliveira, Antônio Carlos Pinheiro de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ATA

ICB - DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA Nº 58 DE LAYS FERNANDA NUNES DOURADO

Às 09h do dia 06 do mês de novembro de 2025, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Lays Fernanda Nunes Dourado**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira**. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira**, Universidade Federal de Minas Gerais, **Me. Lucas Renan Sena de Olivera**, Universidade Federal de Minas Gerais e **Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira**, orientador, Universidade Federal de Minas Gerais. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**Neuroproteção mediada por IL-11: um potencial alvo terapêutico para doenças associadas ao envelhecimento**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 06 de novembro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Renan Sena de Oliveira, Usuário Externo**, em 10/11/2025, às 09:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 10/11/2025, às 10:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 10/11/2025, às 15:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4722975** e o código CRC **0F4C079D**.

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou e incentivou a seguir meus sonhos com coragem e dedicação.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao meu orientador, o Dr. Antônio Oliveira pela oportunidade de aprendizado em uma área nova e extremamente rica. Sua orientação e generosidade foram fundamentais para a construção deste trabalho.

Aos professores da Especialização, pela excelência nas aulas e por me apresentarem uma farmacologia instigante, atual e aplicada, que ampliou minha visão e despertou ainda mais meu interesse pela área.

Aos colegas da Especialização em Farmacologia, minha gratidão pela troca de experiências, pelo incentivo e pela parceria ao longo da jornada. Um agradecimento especial ao Kaio e à Larissa, com quem formei um verdadeiro time de apoio e amizade.

Aos meus pais, pelo exemplo de dedicação aos estudos, que sempre me inspirou. Aos meus irmãos, pelo incentivo constante.

Ao meu marido, pela parceria diária, pelo apoio incondicional e pela motivação que me impulsiona a seguir em frente.

Ao Simba, pela companhia silenciosa, mas sempre presente, nos finais de semana de estudo.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho se tornasse possível, o meu mais sincero agradecimento.

E a Deus, por guiar meus caminhos e sustentar meus passos em cada etapa desta caminhada.

“Jamais te desespere, e auxilia sempre. A perseverança é a base da vitória.”(CHICO XAVIER, 1967)

RESUMO

A interleucina-11 (IL-11) é uma citocina capaz de exercer diferentes funções no corpo humano por meio da ativação de vias de sinalização intracelulares. Os seus efeitos são dependentes do tipo celular e do estado fisiológico do organismo. Essa interleucina é tradicionalmente reconhecida por seu papel na hematopoiese e na fibrogênese, porém estudos recentes vêm destacando o seu envolvimento em processos neurológicos. Nesse cenário, destaca-se a capacidade de modulação da inflamação e senescência celular no sistema nervoso central (SNC), porém os mecanismos envolvidos não são totalmente conhecidos. Este trabalho tem como objetivo revisar o papel da IL-11 como agente neuroprotetor e imunomodulador em doenças relacionadas ao envelhecimento, com foco em suas vias de sinalização intracelular e seu potencial terapêutico em condições neurodegenerativas associadas à senescência. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os descritores “IL-11” e “interleukin 11” combinados pelo operador booleano “OR” associados aos termos “aging” ou “central nervous system”, conectados pelo operador “AND”. Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra, redigidos em inglês, publicados nos últimos dez anos. Estudos experimentais observaram que, no SNC, a IL-11 exerce efeitos bifásicos, podendo promover neuroproteção, estimular a mielinização e modular a inflamação em condições agudas, ao mesmo tempo em que favorece a desmielinização, a migração de células inflamatórias e a imunossupressão tumoral em cenários crônicos. Essa dualidade funcional, evidenciada em modelos de encefalomielite autoimune, Alzheimer e glioblastoma, reforça a necessidade de compreender os mecanismos contextuais que regulam sua atividade. Conclui-se que a IL-11 representa um alvo terapêutico promissor para intervenções farmacológicas no contexto do envelhecimento e das doenças neurodegenerativas, cuja manipulação adequada pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias no tratamento de doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento. No entanto, são necessários estudos adicionais que aprofundem a compreensão de seus mecanismos moleculares e validem a efetividade de sua aplicação clínica.

Palavras-chave: Senescência; Antagonista de IL-11; Inflamação crônica; Vias de sinalização intracelular.

ABSTRACT

Interleukin-11 (IL-11) is a cytokine capable of exerting diverse functions in the human body through the activation of intracellular signaling pathways. Its effects are dependent on the cell type and the physiological state of the organism. Traditionally recognized for its roles in hematopoiesis and fibrogenesis, IL-11 has recently gained attention for its involvement in neurological processes. Notably, it appears to modulate inflammation and cellular senescence in the central nervous system (CNS), although the underlying mechanisms remain incompletely understood. This study aims to review the role of IL-11 as a neuroprotective and immunomodulatory agent in aging-related diseases, with an emphasis on its intracellular signaling pathways and therapeutic potential in neurodegenerative conditions associated with senescence. A systematic literature review was conducted using the PubMed and SciELO databases, applying the descriptors “IL-11” and “interleukin 11” (connected by the Boolean operator “OR”) in combination with the terms “aging” or “central nervous system” (linked by “AND”). Original, full-text articles published in English over the past ten years were included. Experimental studies have demonstrated that IL-11 exerts biphasic effects within the CNS: it may promote neuroprotection, stimulate myelination, and modulate inflammation in acute conditions, while contributing to demyelination, inflammatory cell migration, and tumor-associated immunosuppression in chronic settings. This functional duality, observed in models of autoimmune encephalomyelitis, Alzheimer’s disease, and glioblastoma, underscores the need for a comprehensive understanding of the contextual mechanisms that regulate its activity. In conclusion, IL-11 represents a promising therapeutic target for pharmacological interventions in the context of aging and neurodegenerative diseases. Its proper modulation may support the development of new strategies for treating age-related neurodegenerative disorders. However, further studies are required to elucidate its molecular mechanisms and validate its clinical applicability.

Keywords: Senescence; IL-11 antagonist; Chronic inflammation; Intracellular signaling pathways.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Vias de Sinalização da IL-11. A IL-11 pode se ligar tanto à forma de membrana (sinalização clássica) quanto à forma solúvel do seu receptor IL-11R α (sinalização trans), para ativar múltiplas vias de sinalização intracelular, incluindo as vias Jak/STAT, PI3K/Akt/mTORC1 e Ras/MEK/ERK, que resultam em efeitos sobre diferentes células. 17

Figura 2: Estratégias terapêuticas para modulação da IL-11. Diferentes abordagens são propostas para a inibição ou modulação da IL-11, incluindo o uso de anticorpos neutralizantes, terapias gênicas, intervenções nutricionais e células-tronco modificadas. 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipos celulares que expressam IL-11 e os efeitos biológicos mediados por essa citocina. 18

Tabela 2: Atuação da IL-11 em doenças que afetam o sistema nervoso central. 23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CLC *Cardiotrophin-Like Cytokine*

CNTF *Ciliary Neurotrophic Factor*

CT-1 *Cardiotrophin-1*

DA Doença de Alzheimer

EAE Encefalomielite Autoimune Experimental

EMRR Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente

IL-11 Interleucina-11

JAK Janus Kinase

LIF *Leukemia Inhibitory Factor*

mRNA RNA mensageiro

MS Multiple Sclerosis

NF- κ B Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

OSM Oncostatina M

ROS Espécies Reativas de Oxigênio

SASP Senescence-Associated Secretory Phenotype

SHP2 Src Homology Region 2-containing Protein Tyrosine Phosphatase

SNC Sistema Nervoso Central

STAT3 Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TGF- β 1 Transforming Growth Factor beta- 1

WHO World Health Organization

β -amiloide Beta-amiloide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo Geral	12
2.2. Objetivos Específicos	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 METODOLOGIA	15
5 REVISÃO DA LITERATURA	16
5.1 Caracterização da IL-11	16
5.2 A inflamação crônica e o envelhecimento	20
5.3 O papel da IL-11 em doenças associadas ao envelhecimento	21
5.4 Atuação da IL-11 em doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC)	22
5.5 Inibição da IL-11: Evidências Experimentais e Terapêuticas	26
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A interleucina-11 (IL-11) é uma citocina pleiotrópica, ou seja, desempenha múltiplas funções em diferentes tecidos, podendo desencadear efeitos opostos, dependendo do contexto fisiopatológico (LEUNG; NG; LIM, 2022). Fatores como o estado inflamatório, o envelhecimento ou doenças autoimunes modulam a escolha das vias de sinalização ativadas por essa interleucina, conferindo-lhe um papel dinâmico e adaptativo (WIDJAJA, A. A. *et al.*, 2024).

Embora seus efeitos sobre a hematopoiese e a fibrogênese já estejam bem estabelecidos (JANSSENS; SLAETS; HELLINGS, 2015), o papel da IL-11 no sistema nervoso central (SNC) vem ganhando destaque nos últimos anos. Evidências apontam que essa citocina atua como importante mediadora de processos imunológicos, contribuindo tanto para a neuroproteção e a regeneração tecidual quanto para a indução de inflamação crônica e senescência celular (FUNG *et al.*, 2022).

Os primeiros indícios sobre o papel funcional da IL-11 no SNC emergiram de estudos com culturas de neuroblastoma utilizadas como modelo da doença de Alzheimer. Observou-se que a IL-11 era capaz de modular a produção de Beta-amiloide (β -amiloide) e reduzir sua neurotoxicidade de forma dose-dependente, sugerindo um efeito neuroprotetor por meio da regulação do metabolismo celular e da ativação de receptores específicos (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023; LI, XIANG *et al.*, 2002).

Posteriormente, diversas pesquisas revelaram que a IL-11 seria capaz de modular a ativação e o recrutamento de células imunes, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e mediadores citotóxicos, contribuindo para um ambiente menos lesivo no SNC (AHMAD, I. *et al.*, 2023; KALAFATAKIS; KARAGOGEOS, 2021; PIERA-VELAZQUEZ; JIMENEZ, 2019; SEYEDSADR *et al.*, 2023; ZHANG, J. *et al.*, 2011).

Recentemente, estudos demonstraram que a IL-11 também desempenha papel crucial nos processos de senescência celular relacionados ao envelhecimento (IZQUIERDO, 2024). Segundo Widjaja *et al.* (2024), essa citocina está envolvida na ativação sustentada de vias pró-senescentes, promovendo alterações no ciclo celular, resistência à apoptose e perda da capacidade regenerativa. Esses achados reforçam o papel multifuncional da IL-11, conectando sua atividade imunomoduladora à progressão de doenças relacionadas à idade.

Dessa forma, a IL-11 tem emergido como uma molécula-chave no cruzamento entre imunologia, neurobiologia e envelhecimento (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023). Nesse contexto, compreender os mecanismos moleculares que regulam a ação da IL-11 pode abrir caminho para intervenções terapêuticas inovadoras em condições que envolvem inflamação crônica, disfunção glial e senescência, especialmente no envelhecimento cerebral.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar o papel da IL-11 como mediadora da neuroproteção e da imunomodulação em doenças neurodegenerativas, com ênfase em suas vias de sinalização intracelular e nos potenciais benefícios terapêuticos da sua inibição em condições associadas ao envelhecimento.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar os efeitos da IL-11 no SNC, com foco na sua atuação sobre células gliais, neurônios e mecanismos inflamatórios envolvidos em doenças neurodegenerativas.
- Identificar os principais alvos intracelulares e vias de sinalização associadas à IL-11, elucidando suas implicações na progressão de doenças relacionadas à idade no SNC.
- Investigar a correlação entre a expressão ou inibição das ações da IL-11 e os processos fisiopatológicos do envelhecimento, como a inflamação crônica de baixo grau e a senescência celular.
- Comparar os efeitos da IL-11 em diferentes contextos patológicos, incluindo lesões agudas, doenças autoimunes e envelhecimento fisiológico.
- Avaliar o potencial terapêutico da inibição das ações da IL-11 com base em evidências pré-clínicas, considerando seus impactos sobre a neuroproteção, regeneração tecidual e aumento da longevidade saudável.

3 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional é atualmente uma das mais relevantes e desafiadoras questões de saúde pública do século XXI. Em 2020, estimou-se que havia aproximadamente 727 milhões de pessoas com 65 anos ou mais em todo o mundo, número que deverá ultrapassar 1,5 bilhão até 2050 (WHO, 2020). Com isso, espera-se um aumento exponencial da prevalência de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, esclerose múltipla e encefalopatias associadas ao envelhecimento (STEINMETZ *et al.*, 2024).

No SNC, o envelhecimento é caracterizado por alterações estruturais e funcionais progressivas, como a perda de mielina, disfunção sináptica, senescência celular, ativação microglial persistente e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) (JIANG *et al.*, 2025). Embora inúmeros avanços no desenvolvimento de terapias farmacológicas para doenças que afetam o SNC tenham sido alcançados, o tratamento permanece um desafio significativo na prática clínica (DI LUCA *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2025).

Atualmente, a maioria das terapias disponíveis visam o tratamento dos sintomas, sendo pouco eficazes em conter a progressão dos sintomas. Na doença de Alzheimer (DA), por exemplo, um dos medicamentos mais utilizados é a memantina, um antagonista de receptores NMDA, que atua bloqueando a toxicidade do glutamato. Esse medicamento reduz os sintomas da DA principalmente por aumentar a sinalização colinérgica com a inibição da hiperativação do glutamato, porém não promove a cura da doença (TANG; WANG; REN, 2023).

Essa realidade evidencia a necessidade de investigar novos alvos moleculares e estratégias terapêuticas para doenças neurológicas. O avanço do conhecimento na interface entre o sistema imune e o SNC tem revelado uma complexa rede de interações entre citocinas, células gliais, neurônios e mecanismos de reparo ou degeneração. Dentre essas, a IL-11 tem emergido como um importante modulador pleiotrópico com implicações ainda inexploradas (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023).

A literatura recente aponta para uma mudança de paradigma quanto ao papel da IL - 11, que antes era considerada exclusivamente anti-inflamatória e regenerativa (KIM; DIXIT, 2024). Estudos experimentais revelam que, em determinados contextos

biológicos, a IL-11 pode assumir funções pró-inflamatórias, participar de processos patológicos fibrogênicos e interferir negativamente na homeostase tecidual (AHMAD; HARIS, 2024; WIDJAJA, A. *et al.*, 2024). Essa dualidade, torna a IL-11 um alvo de interesse crescente em diversas áreas da farmacologia, incluindo a neurociência do envelhecimento.

Estudos demonstraram que a inibição da IL-11 não apenas estende a longevidade de camundongos, mas também melhora parâmetros relacionados à saúde geral, como desempenho cognitivo, função motora e resistência ao estresse oxidativo (SUN *et al.*, 2024; WIDJAJA, A *et al.*, 2024). Notavelmente, os benefícios foram observados tanto com a neutralização genética quanto com o bloqueio farmacológico da IL-11, reforçando seu potencial terapêutico. Assim, novas abordagens com anticorpos neutralizantes ou inibidores seletivos da IL-11 vêm sendo desenvolvidas e testadas em modelos experimentais com resultados promissores (KIM; DIXIT, 2024; WIDJAJA, A *et al.*, 2024).

A presente pesquisa busca integrar o conhecimento das vias inflamatórias, neurodegenerativas e senescentes sob uma perspectiva translacional. Ao compreender melhor os mecanismos da IL-11, é possível vislumbrar novas estratégias terapêuticas para doenças crônicas relacionadas à idade.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de investigar o papel da IL-11 e os efeitos de sua inibição no contexto do envelhecimento e de doenças do SNC. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de janeiro e maio de 2025 na base de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *ScienceDirect* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Como estratégias de busca, foram utilizados os termos “IL-11” e “interleukin 11”, combinados com o operador booleano OR, em associação com os termos “aging” ou “central nervous system” conectados pelo operador “AND”. Foram aplicados filtros para incluir apenas estudos publicados em inglês, com acesso ao texto completo.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente realizou-se a leitura dos títulos e resumos para triagem inicial. Sequencialmente, ocorreu a leitura integral para confirmação de elegibilidade, e posterior extração padronizada dos dados. Foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática artigos originais, de natureza experimental ou clínica, publicados em periódicos revisados por pares.

Os estudos deveriam investigar o papel da IL-11 ou de sua inibição em processos associados ao envelhecimento ou em doenças do SNC. Foram incluídos estudos conduzidos em modelos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos. Adicionalmente, os artigos deveriam estar redigidos em inglês e apresentar acesso ao texto completo. Foram excluídos artigos duplicados, que não abordavam diretamente a IL-11 ou com foco em áreas não relacionadas.

As informações foram extraídas por meio de um formulário elaborado pelos autores que incluíram os dados bibliográficos, ano e local de publicação, modelo experimental (se aplicável) e principais achados sobre a IL-11 dentro do contexto investigado. A apresentação dos dados foi realizada de forma descritiva.

5 REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão sistemática identificou 129 artigos científicos que abordam a IL-11 e investigam os efeitos de sua inibição, sinalização e papel imunomodulador no envelhecimento e em doenças que afetam o SNC. Após análise detalhada dos trabalhos, apenas 51 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram considerados na descrição dos resultados.

Os trabalhos selecionados abordam a IL-11 sob múltiplas perspectivas, revelando seu envolvimento em processos neuroinflamatórios, senescência celular, remodelação tecidual e resposta imune, especialmente em modelos de neurodegeneração, doenças autoimunes e condições associadas ao envelhecimento. A atuação da IL-11 em células gliais, neurônios, vias pró-fibróticas, mecanismos de homeostase e inflamação está entre os principais focos das publicações analisadas.

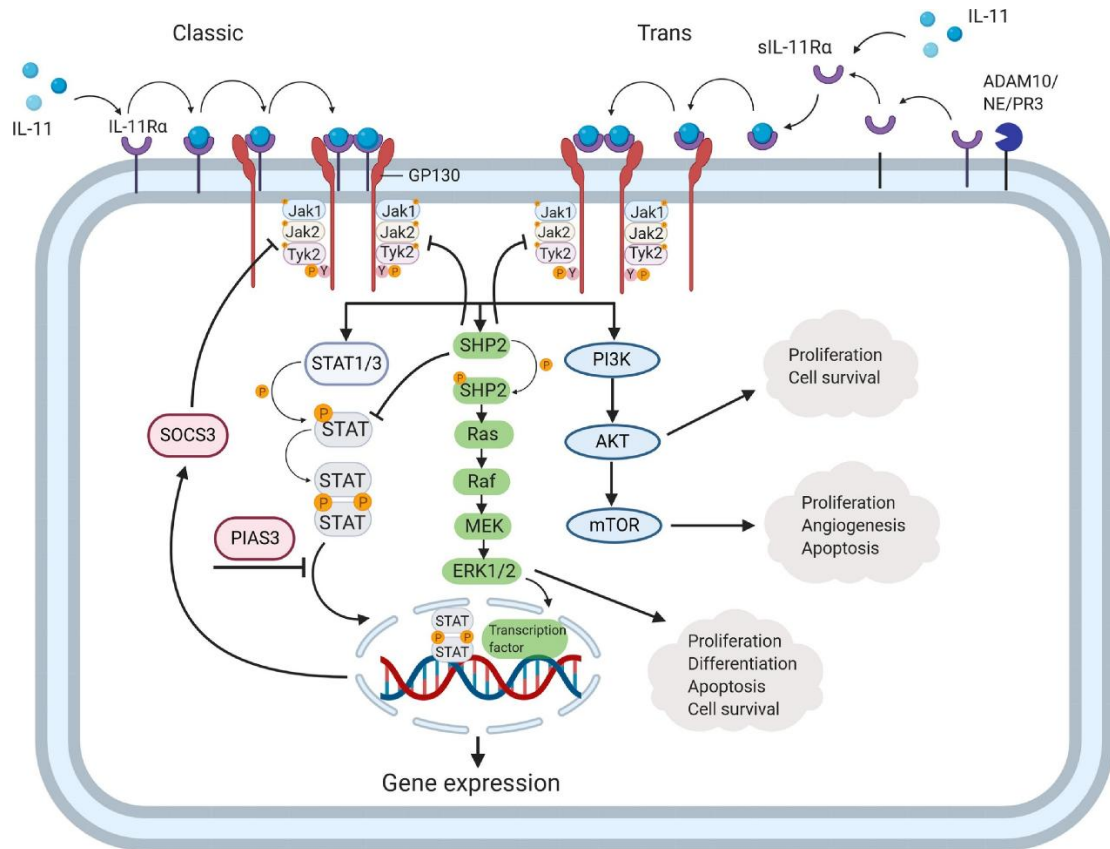
Os artigos foram separados em quatro eixos temáticos principais: caracterização da interleucina, papel da IL-11 na inflamação crônica do envelhecimento, ação da IL-11 no SNC e potencial terapêutico da sua modulação, abordados a seguir.

5.1 Caracterização da IL-11

A IL-11 é uma citocina multifuncional pertencente à família da IL-6, que também inclui IL-6, IL-27, p28/IL-30, IL-31; fator inibitório de leucemia (LIF), oncostatina M (OSM), citocina semelhante à cardiotrofina (CLC), fator neurotrófico ciliar (CNTF), cardiotrofina-1 (CT-1) e neuropoietina. Trata-se de um grupo de moléculas com importante atuação em processos inflamatórios, imunológicos, fibróticos e proliferativos, exercendo influência em múltiplas condições patológicas (JONES; JENKINS, 2018).

Semelhante à IL-6 e ao CNTF, a IL-11 pode promover vias de sinalização clássicas e transcelular. A sinalização clássica da IL-11 é iniciada em células que expressam a forma ligada à membrana da subunidade alfa do receptor de IL-11 (IL-11 R α) e gp130. A IL-11 liga-se ao IL-11 R alfa ligado à membrana, que então recruta a subunidade do receptor gp130 transdutor de sinal formando um complexo receptor de alta afinidade (**Figura 1**). A associação da gp130 com o complexo IL-11-IL-11 R α estimula a

dimerização da gp130 e a formação de um complexo heterohexamérico (LEAR *et al.*, 2025).



Fonte: KORTEKAAS *et al.*, 2021.

Figura 1: Vias de Sinalização da IL-11. A IL-11 pode se ligar tanto à forma de membrana (sinalização clássica) quanto à forma solúvel do seu receptor IL-11R α (sinalização trans), para ativar múltiplas vias de sinalização intracelular, incluindo as vias Jak/STAT, PI3K/Akt/mTORC1 e Ras/MEK/ERK, que resultam em efeitos sobre diferentes células.

Além disso, a IL-11 pode iniciar a transsinalização em células que expressam gp130 e que não expressam IL-11 R α . A transsinalização da IL-11 requer a ligação da IL-11 a uma forma solúvel do IL-11 R α , que pode ser gerada por clivagem proteolítica. Este complexo IL-11/IL-11 R α solúvel pode então transativar as vias de sinalização da IL-11 em células que expressam gp130, expandindo assim a gama de células afetadas pela IL-11 (WIDJAJA, A. A. *et al.*, 2022).

A interação IL-11 ao seu receptor é capaz de ativar vias de sinalização intracelulares como Jak/STAT, PI3K/Akt/mTORC1 e Ras/MEK/ERK, resultando em efeitos

pleiotrópicos sobre diferentes células (DONG *et al.*, 2023). Essas vias regulam a expressão gênica envolvida na proliferação celular, sobrevivência, diferenciação e, dependendo do contexto, podem ativar ou inibir processos inflamatórios (CHEN *et al.*, 2020; WIDJAJA, *et al.*, 2024). Conseqüentemente, apresenta ampla gama de funções regulatórias e imunológicas em diferentes tecidos e sistemas, como pode ser observado na **Tabela 1**.

Tabela 1: Tipos celulares que expressam IL-11 e os efeitos biológicos mediados por essa citocina.

Células que expressam IL-11	Efeitos biológicos da IL-11
Células estromais da medula óssea	Regula múltiplas etapas da hematopoiese
Condrócitos	Estimula dano a cartilagem
Células epiteliais	Regula a proliferação e apoptose das células epiteliais.
Eosinófilos	Desempenha um papel importante na sensibilização a antígenos e na inflamação eosinofílica.
Fibroblastos	A IL-11 contribui para a ativação de fibroblastos e genes associados à proliferação celular e ao reparo tecidual.
Hepatócitos	A IL-11 causa doenças hepáticas e sua expressão em células estromais e parenquimatosas leva à fibrose.
Miofibroblastos intestinais	Modula o crescimento das células epiteliais gastrointestinais; Proteção à mucosa do intestino.
Queratinócitos	Atua como uma citocina pró-inflamatória que é induzida por danos e também possuindo um efeito anti-inflamatório que pode reduzir a inflamação e diminuir a hiperplasia.
Macrófagos	Regula a diferenciação e a função dos macrófagos.
Neurônios	Desempenha um papel protetor nos neurônios, reduzindo o estresse oxidativo, a inflamação e a apoptose.

Osteoblastos	Aumenta a diferenciação de osteoblastos e a formação óssea, além de atenuar a reabsorção óssea induzida por osteoclastos e a metástase óssea do câncer.
Células musculares lisas	Atenua a proliferação em células saudáveis, mas promove a remodelação vascular e a fibrose em estados de doença crônica.
Sinoviócitos	Promove a produção de inibidores teciduais de metaloproteinases, que neutralizam a degradação do tecido conjuntivo. Também promove inflamação e invasão tecidual em condições como a artrite reumatoide.

Imunologicamente, a IL-11 está envolvida na diferenciação de células B dependente de células T, promovendo a produção de imunoglobulinas, além de desempenhar papel importante na proliferação de células-tronco hematopoiéticas e progenitores de megacariócitos (JANSSENS; SLAETS; HELLINGS, 2015).

Todavia, seus efeitos imunomoduladores também se estendem a ações pró-fibróticas e pró-inflamatórias, tornando-a um alvo terapêutico controverso porém potencialmente promissor (JANSSENS; SLAETS; HELLINGS, 2015). A dupla ação da IL-11 pode ser explicada porque em ambientes fisiológicos ela atua como fator protetor e regenerador, com atividades anti-inflamatórias e regenerativas (COOK, 2023).

A exemplo disso, alguns estudos demonstram efeitos benéficos da IL-11 em lesões intestinais, epiteliais e produção de células hematológicas (COOK, 2023; ROPELESKI *et al.*, 2003). Hiasa, Endo e Matsumoto (2024), que observaram um aumento na expressão de IL-11 em resposta ao exercício com impacto benéfico na regulação da proporção entre massa óssea e gordura após exercício físico. Payne *et al.* (2023), observaram que a IL-11 está entre as citocinas cuja expressão é aumentada por epigallocatequina galato (EGCG) em micróglias ativadas, sugerindo um papel neuroprotetor na inflamação no cérebro.

Contudo, diante do acúmulo de citocinas ou estresse oxidativo, a IL-11 parece potencializar mecanismos de dano, promovendo disfunção mitocondrial, fibrose e

perda de plasticidade (IZQUIERDO, 2024; SUN *et al.*, 2024; WIDJAJA, A. A. *et al.*, 2024).

Estudos recentes vêm investigando o papel da IL-11 em produzir fibrose em tecidos como pulmão, fígado e coração, além de contribuir para processos neuroinflamatórios (CHEN *et al.*, 2024; SUN *et al.*, 2024). Algumas pesquisas demonstram que a IL-11 atua como um fator inflamatório envolvido na sarcopenia, na disfunção metabólica e na fragilidade, efeitos mediados por vias como ERK/mTOR.

Nesse contexto, o bloqueio terapêutico da IL-11 tem se mostrado eficaz na redução de processos inflamatórios associados à senescência, o que reforça seu papel patológico e destaca seu potencial como alvo para intervenções anti-envelhecimento (COOK, 2023).

5.2 A inflamação crônica e o envelhecimento

O envelhecimento é um processo gradual, irreversível e multifatorial, caracterizado pela perda progressiva da funcionalidade de tecidos e órgãos. Parte dessas alterações decorre do acúmulo de células senescentes, que entraram em um estado permanente de interrupção do ciclo celular em resposta a diferentes formas de estresse e passam a secretar um conjunto de moléculas pró-inflamatórias, conhecidas como SASP (*senescence-associated secretory phenotype*) (LI, XIA *et al.*, 2023; PINTI *et al.*, 2023).

Embora a senescência celular transitória desempenhe um papel fisiológico benéfico durante o desenvolvimento embrionário e nos processos de cicatrização tecidual, ao limitar a proliferação celular e favorecer a reorganização dos tecidos, sua persistência ao longo do tempo torna-se deletéria (LI, XIA *et al.*, 2023). Durante episódios agudos, as citocinas inflamatórias produzidas por células senescentes recrutam células imunes, que promovem a depuração dessas células e a restauração da homeostase (KARIN *et al.*, 2019).

Todavia, no envelhecimento, observa-se um aumento na formação de células senescentes aliado à redução da eficiência imunológica em eliminá-las, fenômeno conhecido como imunossenescência. O acúmulo crônico dessas células favorece um estado inflamatório persistente, denominado “*inflammaging*”, que contribui para a disfunção de órgãos e para o desenvolvimento de doenças como câncer,

aterosclerose, diabetes tipo 2 e doenças neurodegenerativas (FERRUCCI; FABBRI, 2018).

Um estado inflamatório sistêmico é sustentado por alterações imunológicas que incluem a ativação de diversas vias de citocinas, entre elas a IL-11 (KIM; DIXIT, 2024). Izquierdo (2024) classificou a IL-11 como uma citocina-chave no processo de *inflammaging*, implicando-a na formação de cânceres, doenças autoimunes e disfunções teciduais senescentes.

5.3 O papel da IL-11 em doenças associadas ao envelhecimento

A IL-11 promove a ativação sustentada da STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), um fator de transcrição relacionado ao envelhecimento e ao câncer (YUZHALLIN; KUTIKHIN, 2015). A ativação crônica de STAT3 induz alterações no ciclo celular, perda da capacidade regenerativa e resistência à apoptose em células senescentes, além de aumentar a liberação de mediadores do SASP.

Kim e Dixit, (2024) discutem que a interrupção dessa via pela inibição da IL-11 pode ser uma estratégia promissora para modular o envelhecimento. Essa conclusão é reforçada pela revisão de Silva (2024), que aponta a IL-11 como promotora da senescência, por meio da modulação negativa do eixo autofagia-biogênese mitocondrial. Esse efeito está associado à ativação da via mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), o que leva a uma atividade anabólica aumentada e ao bloqueio da autofagia (WIDJAJA, A. A. *et al.*, 2022).

A participação da IL-11 no envelhecimento também se dá por sua atuação em vias pró-fibróticas. Os estudos de Chen et al. (2020, 2024) mostraram que a ativação do eixo TGF- β 1/IL-11/MEK/ERK contribui para o desenvolvimento de fibrose pulmonar associada à senescência celular, condição frequentemente observada em indivíduos idosos. Zhou et al. (2022) demonstraram, por exemplo, que a superexpressão da sirtuína-1 (SIRT1), uma enzima associada à longevidade, reduz a transcrição da IL-11 e, com isso, atenua significativamente a fibrose pulmonar associada à senescência induzida por deficiência de vitamina D.

A IL-11 também afeta negativamente a homeostase hematopoiética no envelhecimento. Essa citocina contribui para o declínio funcional das células-tronco

hematopoiéticas, impactando diretamente a imunossenescência por mecanismos que ainda precisam ser completamente elucidados (KENT, 2024). Esses achados estão alinhados com evidências do papel da IL-11 na regulação das células hematopoiéticas e na indução de um perfil inflamatório persistente (COOK, 2023; GONÇALVES *et al.*, 2024; IZQUIERDO, 2024).

O envolvimento da IL-11 no envelhecimento também se estende ao eixo neuroendócrino e à regulação central da homeostase. Estudos apontam que a expressão da IL-11 no hipotálamo pode influenciar negativamente a sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*) e da via da proteína quinase B (AKT - *protein kinase B*), contribuindo para o desenvolvimento de comportamentos depressivos e disfunções hipotalâmicas relacionadas à idade (YANG *et al.*, 2025).

O caráter sistêmico dos efeitos da IL-11 sugere que sua modulação pode ter impacto simultâneo em múltiplos sistemas fisiológicos envelhecidos (COOK, 2023; JI *et al.*, 2025). Além disso, como a IL-11 atua em células estromais, progenitoras e imunes, sua inibição pode interromper múltiplos circuitos patológicos que sustentam a senescência (WIDJAJA, A. A. *et al.*, 2024). Assim, IL-11 pode ser considerada uma das principais citocinas envolvidas na inflamação do envelhecimento e sua neutralização deve ser avaliada como terapia antienvelhecimento com alta prioridade (ECCLESTON, 2024; IZQUIERDO, 2024; KHAN; CHANG; WINER, 2024).

Desde então, a IL-11 tem se consolidado como um mediador central da inflamação crônica associada ao envelhecimento, evidenciando o seu elo molecular entre inflamação persistente e declínio funcional. Diante disso, é essencial explorar também os efeitos no SNC, onde sua atuação tem sido relacionada a respostas tanto protetoras quanto patológicas.

5.4 Atuação da IL-11 em doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC)

A IL-11 é produzida em diversos tecidos do organismo. Em 1993, sua presença foi identificada em neurônios do hipocampo, onde demonstrou capacidade de estimular a proliferação de células progenitoras, evidenciando seu papel ativo na neurogênese (MEHLER *et al.*, 1993). Estudos posteriores confirmaram que os componentes do complexo receptor da IL-11, como IL-11R α e gp130, também são expressos no SNC.

A expressão da IL-11 foi detectada em várias regiões encefálicas, incluindo bulbo olfatório, amígdala, gânglios da base, tálamo, mesencéfalo, ponte, medula oblonga, hipocampo, córtex cerebral e cerebelo (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023).

Embora o mRNA da IL-11 esteja presente em baixas concentrações em todos os tipos celulares do SNC, seus receptores IL-11R α e gp130 apresentam níveis mais elevados em astrócitos, micróglia e células endoteliais (ZHANG, Y. *et al.*, 2014, 2016). A ligação da IL-11 ao seu complexo receptor ativa a via de transdução de sinal intracelular mediada por JAK/SHP2. Paralelamente, ocorre a fosforilação das proteínas STAT1 e STAT3, o que resulta na modulação da expressão dos genes *Socs3* e *Smad7*. A proteína SOCS3 inibe a atividade da quinase JAK, enquanto *Smad7* regula positivamente genes associados à sobrevivência celular, proliferação e angiogênese (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023).

A atuação da IL-11 no SNC tem sido amplamente investigada em diferentes modelos experimentais e doenças neurológicas (AIRAPETOV, M. *et al.*, 2022; MONDAL *et al.*, 2018; SEYEDSADR *et al.*, 2023; ZHANG, B. *et al.*, 2019). Embora classificada como uma citocina com propriedades regenerativas e imunomoduladoras, evidências recentes indicam que, dependendo do contexto fisiológico e da resposta inflamatória, a IL-11 pode ativar vias prejudiciais ao SNC (AIRAPETOV, M. *et al.*, 2022; AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023). A **Tabela 2** traz os principais trabalhos que investigaram o papel da IL-11 em modelos de doenças que afetam o SNC.

Tabela 2: Atuação da IL-11 em doenças que afetam o sistema nervoso central.

Condição patológica	Objeto	Papel da IL-11	Fonte
Doença de Alzheimer	Cultura de neuroblastoma B104 de rato	Desempenha um papel neuroprotetor ao inibir a L - fosfoserina fosfatase	(HEESE; NAGAI; SAWADA, 2000)
Esclerose múltipla	Pacientes	IL-11 elevado em astrócitos, IL-11R em oligodendrócitos, induz diferenciação e proliferação de Th17 independente de IL-6	(HATAE <i>et al.</i> , 2005; MAHESHWARI <i>et al.</i> , 2013;
	Cultura primária de astrócitos e	A IL-11 humana recombinante aumenta o número de	

	oligodendrócitos	oligodendrócitos, reduz a apoptose e ativa a remielinização	SEYEDS ADR <i>et al.</i> , 2023; ZHANG, X. <i>et al.</i> , 2015)
	Cultura de células microgliais de camundongo BV2	Limita a proliferação e a capacidade da microglia de fagocitose da mielina, retarda a desmielinização e acelera o processo de remielinização	
	Camundongo	IL-11 aumenta a produção de monócitos e promove a migração de células inflamatórias para o SNC	
Encefalomielite autoimune	Camundongo, OPCs de cultura de células	Retarda a neurodegeneração reduzindo a perda de oligodendrócitos e neurônios, reduz a neuroinflamação e o nível de leucócitos citotóxicos	(AZIMZADEH <i>et al.</i> , 2020; GURFEIN <i>et al.</i> , 2009; MONDAL <i>et al.</i> , 2018; ZHANG, X. <i>et al.</i> , 2018)
	Cultura de células, camundongos	A IL-11 suprimiu citocinas pró-inflamatórias, melhora a disfunção neurológica e a redução da desmielinização	
	Camundongos	Aumento da expressão de IL-11 e protegeu os camundongos da doença	
	Camundongos	IL-11 exacerbou a doença e induziu desmielinização no SNC.	
Encefalopatia	Cultura de astrócitos/microglia humanos; Camundongo	IL11 reduziu lesões neuronais induzidas por LPS em cultura e lesão cerebral no modelo de encefalopatia	(ZHU <i>et al.</i> , 2025)
Isquemia	Rato	Reduz a ativação neuroglial, as citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF β) e o estresse oxidativo no cérebro, aumenta o nível da citocina anti-inflamatória TGF- β 1	(ZHANG, B. <i>et al.</i> , 2019)
Meduloblastoma	Cultura de células de meduloblastoma	Aumenta a quimiorresistência	(SREENIVASAN <i>et al.</i> , 2022)

Glioblastoma	Células, camundongos, humanos	Astrócitos induzidos por IL-11-STAT3 suprimem a imunidade protetora específica do glioblastoma	(FAUST AKL et al., 2025).
--------------	-------------------------------	--	---------------------------

Fonte: Adaptado de (AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023)

A atuação da IL-11 em doenças neurodegenerativas também é destacada por Airapetov et al. (2022), que identificaram sua participação em quadros como encefalopatia hepática, Alzheimer e esclerose múltipla. Os autores apontam que a IL-11 está envolvida tanto na regulação da inflamação como na remodelação da matriz extracelular, podendo influenciar a plasticidade sináptica.

Outro aspecto relevante diz respeito à expressão diferencial de receptores da família IL-6 no SNC. Hsu et al. (2015) mostraram que astrócitos expressam receptores para IL-11, enquanto micróglia não respondem a certas citocinas da mesma família, como a oncostatina M, indicando uma resposta celular específica à IL-11 no microambiente cerebral.

Zhu *et al.* (2025) demonstraram que a IL-11 produzida por astrócitos modula a comunicação entre essas células e micróglia por meio da via nuclear- κ B (NF- κ B, *Nuclear Factor-kappa B*), promovendo efeitos anti-inflamatórios em modelos de encefalopatia induzida por sepse. A IL-11 também foi relacionada a regulação da neuroinflamação, tendo em vista que a sua administração resultou na supressão de citocinas pró-inflamatórias, melhora da disfunção neurológica e a redução da desmielinização em modelo de encefalomielite autoimune experimental (EAE), modelo de esclerose múltipla (AZIMZADEH *et al.*, 2020).

O estudo de Mondal et al. (2018) também avaliou o papel da IL-11 na EAE. Os autores observaram que a administração de aspirina resultou em aumento da expressão de IL-11 e protegeu os camundongos da EAE, sugerindo um efeito neuroprotetor. Curiosamente, esse efeito tem sido investigado como deletério em doenças neuroinflamatórias autoimunes crônicas. Seyedsadr *et al.* (2023) demonstraram que a IL-11 aumenta a produção de monócitos promovendo a migração de células inflamatórias para o SNC, o que pode estar envolvido na patogênese da esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR).

Zhang et al. (2018) relataram que em camundongos com encefalomielite autoimune experimental remitente-recorrente, a IL-11 exacerbou a doença e induziu desmielinização no SNC, reforçando o efeito prejudicial que essa interleucina apresenta em cenários crônicos.

De forma similar, no glioblastoma, astrócitos reprogramados pelo microambiente tumoral expressam IL-11, promovendo imunossupressão e favorecendo o crescimento tumoral, o que indica um papel pró-tumoral da IL-11 em determinadas condições (FAUST AKL *et al.*, 2025).

Essas evidências reforçam que a IL-11 exerce efeitos contexto-dependentes no SNC. Em situações agudas ou controladas, pode promover a resolução da inflamação e neuroproteção; entretanto, sua expressão sustentada ou exacerbada pode contribuir para processos de neurodegeneração, imunossupressão e piora clínica, como observado em tumores cerebrais e em doenças autoimunes desmielinizantes crônicas (AIRAPETOV, M. *et al.*, 2022; AIRAPETOV, M. I. *et al.*, 2023; SEYEDSADR *et al.*, 2023; STEELMAN *et al.*, 2016). Essa dualidade torna a IL-11 um alvo promissor para intervenções terapêuticas, desde que modulada com precisão conforme o estágio e o contexto fisiopatológico da doença.

5.5 Inibição da IL-11: Evidências Experimentais e Terapêuticas

O avanço dos conhecimentos acerca da IL-11 revelou seu papel multifacetado em processos inflamatórios, fibróticos e neuroimunes, tanto no envelhecimento quanto nas doenças do SNC. O reconhecimento de que a IL-11 está associado ao SASP, à neuroinflamação crônica e à disfunção da glia motivou diversas propostas terapêuticas centradas na inibição dessa citocina. Neste cenário, a IL-11 surge como um alvo farmacológico promissor para intervenções em doenças relacionadas à idade, doenças neurodegenerativas, desordens autoimunes e lesões do SNC (AHMAD, O.; HARIS, 2024; O'LOGHLEN, 2024).

Estudos pré-clínicos demonstraram que a inibição da IL-11 é capaz de prolongar a expectativa de vida, melhorar a função cognitiva, restaurar a plasticidade neural e reduzir o grau de fibrose pulmonar, hepática e cardíaca.

Em um dos principais trabalhos a área, Widjaja et al. (2024) demonstraram que a inibição da sinalização de IL-11 em camundongos resultaram em melhora significativa

em indicadores de envelhecimento, incluindo performance locomotora, redução de citocinas inflamatórias, aumento da biogênese mitocondrial e restauração de circuitos sinápticos, fornecendo evidências para o papel patogênico dessa citocina no envelhecimento.

Ademais, o bloqueio da IL-11 foi associado à melhora da extensão do período de vida com qualidade e funcionalidade preservadas, sem comorbidades debilitantes. Esses resultados foram amplamente discutidos por autores que reforçam o conceito da IL-11 como alvo terapêutico promissor (ECCLESTON, 2024; KHAN; CHANG; WINER, 2024; KIM; DIXIT, 2024; MILLER, 2024).

Em associação a esses achados, Zhang et al. (2018) evidenciaram que o antagonismo da IL-11 reduz a inflamação mediada por células Th17 e a desmielinização em modelo de EMRR. Os autores sugeriram que o antagonismo da IL-11 pode ser uma potencial terapia seletiva e precoce para a EMRR (ZHANG, X. *et al.*, 2018).

Em modelo de fibrose pulmonar induzida por senescência, foi demonstrado que a inibição da via TGF- β 1/IL-11/MEK/ERK, seja por intervenções genéticas ou farmacológicas, demonstrou potencial em reverter os sinais de fibrose e restaurar a função tecidual, (CHEN *et al.*, 2020). Corroborando esses resultados, Zhou et al. (2022) observaram que a superexpressão de SIRT1 regulou negativamente a transcrição de IL-11 e, como consequência, inibiu a sinalização de TGF- β 1/IL-11/MEK/ERK em fibroblastos pulmonares, melhorando a disfunção pulmonar.

Dookun et al. (2020) demonstraram que a redução de células senescentes durante lesões cardíacas por isquemia-reperusão foi acompanhada de redução nos níveis de IL-11, associando a citocina a um ambiente tecidual inflamatório e pró-fibrótico. A modulação dessa via pode, portanto, melhorar a recuperação tecidual em diferentes contextos patológicos (DOOKUN *et al.*, 2020).

Essas descobertas convergem para uma visão contemporânea da IL-11 como alvo central em processos patológicos associados à idade, incluindo fibrose, inflamação persistente e perda da homeostase celular. A modulação farmacológica da IL-11, por anticorpos ou pequenas moléculas inibidoras, desponta como abordagem inovadora para restaurar a homeostase imune e metabólica e reverter processos degenerativos relacionados à idade (AHMAD, O.; HARIS, 2024; ECCLESTON, 2024).

Curiosamente, no contexto oncológico, Rehman et al. (2024) demonstraram que a imunoterapia com mRNA direcionado ao receptor de IL-11 (IL11RA) promoveu a regressão tumoral por meio do estímulo da imunidade antitumoral (expansão de células T CD8+), sugerindo a IL-11 e suas vias de sinalização associadas podem influenciar o microambiente tumoral e as respostas imunológicas. Além disso, ressalta a IL-11 como um alvo viável para terapias baseadas em RNA mensageiro.

Ainda na interface entre imunomodulação e terapias regenerativas, Azimzadeh et al. (2020) utilizaram células-tronco derivadas de tecido adiposo humano superexpressando IL-11 e IL-13 em um modelo de esclerose múltipla. Essa abordagem resultou em efeitos imunorregulatórios e neuroprotetores, com promoção da remielinização e redução da inflamação (AZIMZADEH *et al.*, 2020).

Tais resultados são enfatizados na revisão conduzida por Dong et al. (2023), que destaca o papel da IL-11 na homeostase óssea, hematopoese e metástases ósseas. Os autores sugerem ainda que a IL-11 também pode ser um alvo farmacológico para distúrbios metabólicos e ósseos (DONG *et al.*, 2023).

Por outro lado, em estudo realizado por Lorenzo et al. (2022), foi observado que uma dieta cetogênica hipocalórica foi capaz de reduzir citocinas inflamatórias e biomarcadores associados ao envelhecimento, incluindo a IL-11. Isso aponta potenciais estratégias terapêuticas não farmacológicas com impacto significativo na modulação da expressão dessa citocina.

De forma geral, pode-se observar que a modulação terapêutica da IL-11 representa uma estratégia inovadora, porém, multifacetada, com aplicações potenciais em doenças neurodegenerativas, câncer, fibrose, doenças autoimunes e processos de envelhecimento. A diversidade de abordagens, que inclui o uso de anticorpos neutralizantes, terapias gênicas e até mesmo estratégias nutricionais revela a amplitude do impacto biológico da IL-11 e a sua importância no desenvolvimento de terapias de precisão (**Figura 2**).

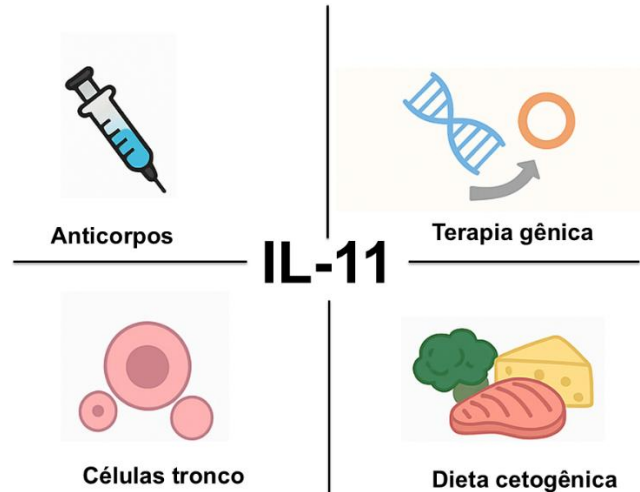


Figura 2: Estratégias terapêuticas para modulação da IL-11. Diferentes abordagens são propostas para a inibição ou modulação da IL-11, incluindo o uso de anticorpos neutralizantes, terapias gênicas, intervenções nutricionais e células-tronco modificadas.

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática evidencia o papel dinâmico da IL-11 na fisiopatologia do envelhecimento e das doenças que afetam o SNC. Os artigos selecionados demonstram que a IL-11 está envolvida em uma complexa rede de interações imunológicas, inflamatórias e regenerativas, podendo atuar tanto como agente protetor quanto como mediador de dano, a depender do contexto fisiopatológico analisado.

No envelhecimento e na inflamação crônica, a IL-11 foi consistentemente associada a processos pró-fibróticos e pró-inflamatórios, contribuindo para o estado de inflamação persistente. Estudos como os de Widjaja *et al.*, (2024) e Izquierdo, J. M., (2024) destacam a ativação da via IL-11/ERK/mTORC1 como um elo molecular entre o envelhecimento celular e a progressão de patologias relacionadas à senescência. Ademais, a ativação persistente da via IL-11/STAT3 promove a disfunção mitocondrial, a deposição de matriz extracelular, o que leva a remodelação tecidual patológica.

No SNC, a IL-11 apresenta um papel duplo, enquanto em condições agudas, pode exercer efeitos neuroprotetores e favorecer a remielinização, sua superexpressão crônica está associada à ativação microglial exacerbada, à diferenciação de células

Th17 encefalitogênicas e à desmielinização em modelos de esclerose múltipla. Essa dualidade ressalta a importância de abordagens terapêuticas específicas quanto ao contexto e ao estágio da doença.

Desta forma, a inibição seletiva da IL-11 surge como uma estratégia terapêutica promissora na modulação da neuroinflamação, no controle da fibrose tecidual relacionada à idade, na preservação da neuroplasticidade e na restauração da função imunológica durante o envelhecimento. Os estudos revisados apontam para intervenções eficazes com anticorpos monoclonais, siRNAs e inibidores da via STAT3, embora ainda não haja tratamentos aprovados clinicamente.

Na última década, a IL-11 consolidou-se como um importante alvo terapêutico na interface entre envelhecimento, inflamação e neurodegeneração. Estratégias que envolvem sua modulação poderão beneficiar milhares de pacientes com comorbidades crônicas e distúrbios neurológicos progressivos.

Futuras pesquisas deverão se concentrar no esclarecimento dos mecanismos moleculares que regulam a expressão e atividade da IL-11 nos diferentes tecidos e contextos fisiológicos ao longo das fases da vida. Além disso, é fundamental o desenvolvimento de biomarcadores específicos que permitam a estratificação de pacientes e a personalização das terapias anti-IL-11. A presente revisão fornece uma base sólida para o avanço dessas investigações e destaca o potencial do tema na farmacologia.

7 CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática evidenciou que a IL-11 é capaz de exercer efeitos benéficos ou deletérios conforme o tipo celular envolvido e o estado fisiológico do organismo. Foram identificadas evidências robustas de que a inibição da IL-11 pode trazer benefícios significativos à saúde em modelos experimentais, reduzindo neuroinflamação e atenuando a progressão de doenças desmielinizantes. Além disso, estudos recentes demonstraram que a neutralização farmacológica da IL-11 é capaz de prolongar a expectativa de vida e preservar funções cognitivas em modelos animais envelhecidos, reforçando seu papel como mediadora da inflamação crônica de baixo grau.

No entanto, a revisão também identificou que, em determinadas circunstâncias, a IL-11 exerce funções protetoras, como a promoção da remielinização e o suporte trófico a células neurais. Essa dualidade funcional impõe a necessidade de cautela e aprofundamento na compreensão dos mecanismos moleculares que regulam sua atividade, bem como no desenvolvimento de estratégias terapêuticas seletivas e seguras.

Assim, conclui-se que a IL-11 representa um alvo farmacológico promissor e multifacetado, cujas ações devem ser interpretadas no contexto da complexidade biológica do envelhecimento e da neurodegeneração. A sistematização dos dados aqui apresentada oferece subsídios relevantes para a pesquisa translacional, apontando para a necessidade de ensaios clínicos focados na modulação seletiva da IL-11 e na validação de seus efeitos em humanos.

REFERÊNCIAS

AHMAD, I. *et al.* The interleukin-11 receptor variant p.W307R results in craniosynostosis in humans. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 13479, 18 ago. 2023.

AHMAD, O.; HARIS, M. Inhibiting IL11: a novel approach to turning back the clock. *Immunity & ageing : I & A*, v. 21, n. 1, p. 71, 21 out. 2024.

AIRAPETOV, M. *et al.* A brief summary regarding the roles of interleukin-11 in neurological diseases. *Bioscience trends*, v. 16, n. 5, p. 367–370, 20 nov. 2022.

AIRAPETOV, M. I. *et al.* Interleukin-11 in Pathologies of the Nervous System. *Molecular biology*, v. 57, n. 1, p. 1–6, 2023.

AZIMZADEH, M. *et al.* The immunoregulatory and neuroprotective effects of human adipose derived stem cells overexpressing IL-11 and IL-13 in the experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *International immunopharmacology*, v. 87, p. 106808, out. 2020.

CHEN, H. *et al.* Author Correction: TGF- β 1/IL-11/MEK/ERK signaling mediates senescence-associated pulmonary fibrosis in a stress-induced premature senescence model of Bmi-1 deficiency. *Experimental & molecular medicine*, v. 56, n. 6, p. 1475–1477, jun. 2024.

CHEN, H. *et al.* TGF- β 1/IL-11/MEK/ERK signaling mediates senescence-associated pulmonary fibrosis in a stress-induced premature senescence model of Bmi-1 deficiency. *Experimental & molecular medicine*, v. 52, n. 1, p. 130–151, jan. 2020.

COOK, S. A. Understanding interleukin 11 as a disease gene and therapeutic target. *Biochemical Journal*, v. 480, n. 23, p. 1987–2008, 13 dez. 2023.

DI LUCA, M.; DESTREBECQ, F.; KRAMER, S. Future of the aging brain: Bridging the gap between research and policy. *Aging Brain*, v. 1, p. 100002, 2021.

DONG, B. *et al.* The Emerging Role of Interleukin-(IL)-11/IL-11R in Bone Metabolism and Homeostasis: From Cytokine to Osteokine. *Aging and disease*, v. 14, n. 6, p. 2113–2126, 1 dez. 2023.

DOOKUN, E. *et al.* Clearance of senescent cells during cardiac ischemia-reperfusion

injury improves recovery. *Aging cell*, v. 19, n. 10, p. e13249, out. 2020.

ECCLESTON, A. Anti-IL-11 antibody shows anti-ageing properties. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 23, n. 9, p. 658, set. 2024.

FAUST AKL, C. *et al.* Glioblastoma-instructed astrocytes suppress tumour-specific T cell immunity. *Nature*, 21 maio 2025.

FERRUCCI, L.; FABBRI, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 9, p. 505–522, set. 2018.

FUNG, K. Y. *et al.* Emerging roles for IL-11 in inflammatory diseases. *Cytokine*, v. 149, p. 155750, jan. 2022.

GONÇALVES, C. E. S. *et al.* Reduced protein intake and aging affects the sustainment of hematopoiesis by impairing bone marrow mesenchymal stem cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 124, p. 109511, fev. 2024.

GURFEIN, B. T. *et al.* IL-11 Regulates Autoimmune Demyelination. *The Journal of Immunology*, v. 183, n. 7, p. 4229–4240, 1 out. 2009.

HATAE, M. *et al.* [A clinical study of YM 294 (rhIL-11) in patients with gynecologic cancer]. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*, v. 32, n. 4, p. 479–87, abr. 2005.

HEESE, K.; NAGAI, Y.; SAWADA, T. Induction of rat l-phosphoserine phosphatase by amyloid- β (1–42) is inhibited by interleukin-11. *Neuroscience Letters*, v. 288, n. 1, p. 37–40, jul. 2000.

HIASA, M.; ENDO, I.; MATSUMOTO, T. Bone-fat linkage via interleukin-11 in response to mechanical loading. *Journal of bone and mineral metabolism*, v. 42, n. 4, p. 447–454, jul. 2024.

HSU, M.-P. *et al.* Analysis of IL-6/gp130 family receptor expression reveals that in contrast to astroglia, microglia lack the oncostatin M receptor and functional responses to oncostatin M. *Glia*, v. 63, n. 1, p. 132–41, jan. 2015.

IZQUIERDO, J. M. Pro-inflammatory cytokine 11 plays a pivotal role in inflammaging-associated pathologies. *Aging cell*, v. 23, n. 11, p. e14360, nov. 2024.

JANSSENS, K.; SLAETS, H.; HELLINGS, N. Immunomodulatory properties of the IL-6 cytokine family in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1351, p. 52–60, set. 2015.

Jl, T. *et al.* Advances in Interleukin-6 Family Cytokines and the Role in Respiratory Diseases. *Journal of inflammation research*, v. 18, p. 3125–3141, 2025.

JIANG, Q. *et al.* Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: from mechanisms to clinical advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, n. 1, p. 76, 10 mar. 2025.

JONES, S. A.; JENKINS, B. J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, n. 12, p. 773–789, 25 dez. 2018.

KALAFATAKIS, I.; KARAGOGEOS, D. Oligodendrocytes and Microglia: Key Players in Myelin Development, Damage and Repair. *Biomolecules*, v. 11, n. 7, p. 1058, 20 jul. 2021.

KARIN, O. *et al.* Senescent cell turnover slows with age providing an explanation for the Gompertz law. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 5495, 2 dez. 2019.

KENT, D. G. IL-11—An aging-related cytokine with opportunities for regulating hematopoiesis. *HemaSphere*, v. 8, n. 11, 19 nov. 2024.

KHAN, S.; CHANG, V.; WINER, D. A. The inflammaging clock strikes IL-11! *Immunity*, v. 57, n. 9, p. 2010–2012, 10 set. 2024.

KIM, H.-H.; DIXIT, V. D. Defying “IL-11ness” by inhibiting inflammation: Strategy for health and longevity. *Cell metabolism*, v. 36, n. 9, p. 1911–1913, 3 set. 2024.

KORTEKAAS, R. K. *et al.* Therapeutic Targeting of IL-11 for Chronic Lung Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 42, n. 5, p. 354–366, maio 2021.

LEAR, S. *et al.* De novo discovery of cyclic peptide inhibitors of IL-11 signaling.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 119, p. 118017, mar. 2025.

LEUNG, J. H.; NG, B.; LIM, W.-W. Interleukin-11: A Potential Biomarker and Molecular Therapeutic Target in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells*, v. 11, n. 14, p. 2257, 21 jul. 2022.

LI, XIA *et al.* Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 239, 8 jun. 2023.

LI, XIANG *et al.* IKK α , IKK β , and NEMO/IKK γ Are Each Required for the NF- κ B-mediated Inflammatory Response Program. *Journal of Biological Chemistry*, v. 277, n. 47, p. 45129–45140, nov. 2002.

LORENZO, P. M. *et al.* Immunomodulatory effect of a very-low-calorie ketogenic diet compared with bariatric surgery and a low-calorie diet in patients with excessive body weight. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, v. 41, n. 7, p. 1566–1577, jul. 2022.

MAHESHWARI, A. *et al.* Local Overexpression of Interleukin-11 in the Central Nervous System Limits Demyelination and Enhances Remyelination. *Mediators of Inflammation*, v. 2013, p. 1–11, 2013.

MEHLER, M. F. *et al.* Cytokine regulation of neuronal differentiation of hippocampal progenitor cells. *Nature*, v. 362, n. 6415, p. 62–65, 1 mar. 1993.

MILLER, R. A. Blocking an inflammatory protein slows the pace of ageing. *Nature*, v. 632, n. 8023, p. 35–36, ago. 2024.

MONDAL, S. *et al.* Aspirin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through interleukin-11-mediated protection of regulatory T cells. *Science signaling*, v. 11, n. 558, 27 nov. 2018.

O'LOGHLEN, A. IL-11 as a master regulator of ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 25, n. 12, p. 956–956, 16 dez. 2024.

PAYNE, A. *et al.* Molecular Mechanisms of the Anti-Inflammatory Effects of Epigallocatechin 3-Gallate (EGCG) in LPS-Activated BV-2 Microglia Cells. *Brain sciences*, v. 13, n. 4, 7 abr. 2023.

PIERA-VELAZQUEZ, S.; JIMENEZ, S. A. Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiological Reviews*, v. 99, n. 2, p. 1281–1324, 1 abr. 2019.

PINTI, M. *et al.* A Comprehensive Analysis of Cytokine Network in Centenarians. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 3, p. 2719, 1 fev. 2023.

ROPELESKI, M. J. *et al.* Interleukin-11-induced heat shock protein 25 confers intestinal epithelial-specific cytoprotection from oxidant stress. *Gastroenterology*, v. 124, n. 5, p. 1358–1368, maio 2003.

SEYEDSADR, M. *et al.* IL-11 induces NLRP3 inflammasome activation in monocytes and inflammatory cell migration to the central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 120, n. 26, p. e2221007120, 27 jun. 2023a.

SILVA, R. C. M. C. The dichotomic role of cytokines in aging. *Biogerontology*, v. 26, n. 1, p. 17, 2 dez. 2024.

SREENIVASAN, L. *et al.* Targeting the gp130/STAT3 Axis Attenuates Tumor Microenvironment Mediated Chemoresistance in Group 3 Medulloblastoma Cells. *Cells*, v. 11, n. 3, p. 381, 23 jan. 2022.

STEELMAN, A. J. *et al.* Activation of oligodendroglial Stat3 is required for efficient remyelination. *Neurobiology of disease*, v. 91, p. 336–46, jul. 2016.

STEINMETZ, J. D. *et al.* Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, v. 23, n. 4, p. 344–381, abr. 2024.

SUN, Y. *et al.* IL-11 ameliorates oxidative stress damage in neurons after spinal cord injury by activating the JAK/STAT signaling pathway. *International Immunopharmacology*, v. 127, p. 111367, jan. 2024.

TANG, B.; WANG, Y.; REN, J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain*, v. 9, n. 3, p. 340–348, 6 set. 2023.

UNITED NATIONS DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. *United Nations*. Disponível em: <<https://www.un.org/development/desa/pd/news/world-population-ageing-2020-highlights>>. Acesso em: 26 maio 2025.

UR REHMAN, A. *et al.* Enhancing antitumor immunity and achieving tumor eradication with IL11RA mRNA immunotherapy. *International immunopharmacology*, v. 134, p. 112205, 15 jun. 2024.

WIDJAJA, A. *et al.* Inhibition of IL-11 signalling extends mammalian healthspan and lifespan. *Nature*, v. 632, n. 8023, p. 157–165, 1 ago. 2024.

WIDJAJA, A. A. *et al.* IL11 stimulates ERK/P90RSK to inhibit LKB1/AMPK and activate mTOR initiating a mesenchymal program in stromal, epithelial, and cancer cells. *iScience*, v. 25, n. 8, p. 104806, ago. 2022.

YANG, M. *et al.* Interleukin-11R α 2 in the hypothalamic arcuate nucleus affects depression-related behaviors and the AKT-BDNF pathway. *Gene*, v. 933, p. 148966, jan. 2025.

YUZHALLIN, A. E.; KUTIKHIN, A. G. IL-6 Family and Cancer. *Interleukins in Cancer Biology*. [S.l.]: Elsevier, 2015. p. 117–146..

ZHANG, B. *et al.* Interleukin-11 treatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 115, p. 108816, jul. 2019.

ZHANG, J. *et al.* Proapoptotic and Antiapoptotic Actions of Stat1 versus Stat3 Underlie Neuroprotective and Immunoregulatory Functions of IL-11. *The Journal of Immunology*, v. 187, n. 3, p. 1129–1141, 1 ago. 2011.

ZHANG, X. *et al.* IL-11 antagonist suppresses Th17 cell-mediated neuroinflammation and demyelination in a mouse model of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, v. 197, p. 45–53, dez. 2018.

ZHANG, X. *et al.* IL-11 Induces Th17 Cell Responses in Patients with Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *The Journal of Immunology*, v. 194, n. 11, p. 5139–5149, 1 jun. 2015.

ZHANG, Y. *et al.* An RNA-Sequencing Transcriptome and Splicing Database of Glia, Neurons, and Vascular Cells of the Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 36, p. 11929–11947, 3 set. 2014.

ZHANG, Y. *et al.* Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron*, v. 89, n. 1, p. 37–53, jan. 2016.

ZHOU, J. *et al.* Sirt1 overexpression improves senescence-associated pulmonary fibrosis induced by vitamin D deficiency through downregulating IL-11 transcription. *Aging cell*, v. 21, n. 8, p. e13680, ago. 2022.

ZHU, D. *et al.* Astrocyte-Derived Interleukin 11 Modulates Astrocyte-Microglia Crosstalk via Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Research (Washington, D.C.)*, v. 8, p. 0598, 2025.