

Envolvimento das quimiocinas e seus receptores na patogênese de doenças infecciosas e inflamatórias

Involvement of chemokines and its receptors in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases

Karen Brajão de Oliveira¹, Thiago Cezar Fujita², Julie Massayo Maeda Oda², Mateus Nobrega Aoki², Roberto Iemitsu Tatakibara³, Juliana Laino do Val Carneiro³, Maria Angelica Ebara Watanabe²

Resumo

A migração dos leucócitos é essencial à resposta inflamatória e à resposta do hospedeiro frente ao processo infeccioso e este processo é controlado por quimiocinas, as quais são citocinas quimiotáticas e têm assumido um papel central na patofisiologia de várias doenças e mostrado seu potencial como alvo terapêutico. Poucos campos de estudo da Biologia Molecular e Imunologia sofreram revolução tão acentuada quanto o campo das quimiocinas e sua fundamental importância na patofisiologia humana. Desta forma, pretendemos abordar, nesta revisão, áreas básicas como a estrutura das quimiocinas, nomenclatura, receptores, mecanismo de ação, bem como seu envolvimento na regulação do sistema imunológico, em processos infecciosos e inflamatórios. Portanto, esta revisão tem como objetivo apresentar os aspectos gerais do envolvimento das quimiocinas na patogênese das doenças inflamatórias e infecciosas.

Palavras-chave: Quimiocinas, doenças inflamatórias, doenças infecciosas.

¹ Docente do Departamento de Enfermagem Faculdade Pitágoras – Campus Metropolitana, Londrina, PR, Brasil.

² Iniciação Científica – Bolsista CNPq/UUEL

³ Docente do Departamento de Ciências Patológicas - UEL

Endereço para Correspondência: Karen Brajão de Oliveira (M), Rua Sebastião Carvalho da Silva 445 – CEP – 86040-520 – Londrina-PR. E-mail: kagi@sercomtel.com.br

Abstract

The migration of leucocytes to tissues is essential for inflammation and the host response to infection and this process is controlled by chemokines, which are chemotactic cytokines and have displayed a central role in the pathophysiology of many diseases and have shown their potential as targets for therapy. The field of chemokines and its role in human pathophysiology was one that mostly evolved in Molecular Biology and Immunology. Thus, in this review we discuss the chemokine structures, nomenclature, chemokine receptors, mechanisms of action, as well as the involvement of chemokines in the regulation of immune system in inflammatory and infectious diseases. Therefore this review attempts to describe the general aspects of the involvement of chemokines in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases.

Keywords: chemokines, inflammatory diseases, infectious diseases.

INTRODUÇÃO

As quimiocinas foram estabelecidas como citocinas quimioatraentes em 1992 após o Encontro Internacional de Imunologia em Budapest ⁽¹⁾. As quimiocinas constituem uma grande família de mediadores inflamatórios e imunológicos, e apresentam algumas similaridades como também algumas diferenças com as citocinas. Assim como as citocinas, as quimiocinas são proteínas secretórias produzidas por leucócitos e células teciduais constitutivamente ou após indução, e exercem seus efeitos localmente de forma autócrina ou parácrina. Entretanto, as quimiocinas são moléculas muito menores que as citocinas e desempenham sua atividade via receptores com sete α -hélices transmembrana acoplados à proteína G, os quais são considerados essenciais para atração de leucócitos ⁽²⁾.

Quimiocinas são citocinas quimiotáticas, que têm a função de mensageiros intercelulares, as quais carregam sinais regulatórios de célula para célula. São produzidas por vários tipos celulares e estão presentes principalmente em processos inflamatórios, onde a presença de leucócitos é essencial na resposta do hospedeiro durante a infecção ⁽³⁾.

QUIMIOCINAS E SEUS RECEPTORES

Cerca de quarenta quimiocinas foram identificadas até agora, a maioria nos últimos anos. As relações entre os diferentes tipos de quimiocinas não foram inicialmente avaliadas o que levou à criação de uma nomenclatura peculiar ⁽²⁾. Quimiocinas são constituídas de 70 a 130 aminoácidos com quatro resíduos de cisteína conservados ⁽³⁾.

As quimiocinas apresentam uma homologia estrutural baseada em seus resíduos conservados de cisteína, e também na capacidade particular de ligar-se a receptores acoplados à proteína G transmembrana ⁽⁴⁾. Quatro famílias de quimiocinas foram descritas: CC, CXC, XC, e CX₃C; duas famílias principais, CXC e CC, também conhecidas como a δ e b quimiocinas, são distinguidas de acordo com a posição dos dois primeiros resíduos de cisteína, os quais são separados por um aminoácido variável (CXC) ou são adjacentes (CC). As cisteínas formam duas pontes dissulfeto (Cys1 \rightarrow Cys3 e Cys2 \rightarrow Cys4), o que confere às quimiocinas sua estrutura tri-dimensional. As pontes dissulfeto mantêm as regiões amino terminais juntas, o que é essencial para sua atividade biológica ⁽²⁾.

Uma nomenclatura sistemática para as quimiocinas e para seus receptores se tornou necessária com a descoberta de muitas moléculas novas. Esta classificação ⁽⁴⁾ baseia-se no princípio estabelecido para os receptores na Conferência Gordon em Citocinas Quimiotáticas de 1966. Os receptores são definidos como CXC, CC, XC e CX₃C, seguidos pela letra R (receptor) e um número. As quimiocinas são definidas seguindo o mesmo padrão, baseado em sua estrutura, seguidas pela letra L (ligante) e pelo número de seu gene. Enquanto que a nomenclatura sistemática tem sido adotada para os receptores, a maioria das quimiocinas ainda é distinguida por seus nomes tradicionais ⁽²⁾ (Tabela 1).

Tabela 1. Receptores de Quimiocinas e seus respectivos ligantes.

Receptor de Quimiocinas	Quimiocinas Ligantes	Célula alvo
CXCR1	IL-8 (CXCL8), GCP-2 (CXCL6)	Neutrófilo
CXCR2	IL-8 (CXCL8), GCP-2 (CXCL6), GRO- α , β , γ (CXCL1, CXCL2, CXCL3), NAP-2 (CXCL7), ENA78 (CXCL5)	Neutrófilo
CXCR3	IP-10 (CXCL10), MIG (CXCL9), I-TAC (CXCL11)	Célula TH1, célula NK
CXCR4	SDF-1 (CXCL12)	Célula dendrítica, monócito, célula T em repouso
CXCR5	BCA-1 (CXCL13)	Célula B
X3CR1	Fractalina	Célula T ativada, Célula NK, monócito
CCR1	MIP-1 α (CCL3), RANTES (CCL5), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13), HCC-1 (CCL14)	Monócito, célula T ativada, célula dendrítica
CCR2	MCP-1,-2,-3,-4 (CCL2, CCL8, CCL7, CCL13)	Monócito, basófilo, célula T ativada, célula dendrítica
CCR3	RANTES (CCL5), Eotaxina (CCL11), Eotaxina-2 (CCL24), -3 (CCL26), MCP-3 (CCL7), -4 (CCL13)	Eosinófilo, basófilo, célula TH2
CCR4	TARC (CCL17), MDC (CCL22)	Célula T ativada, célula dendrítica, célula TH2
CCR5	RANTES (CCL5), MIP-1 α (CCL3) 1 β (CCL4), MCP-2 (CCL8)	Monócito, célula dendrítica, célula NK, célula T ativada
CCR6	IARC (CCL20), MIP-1 α (CCL3)	Célula T ativada, célula dendrítica madura
CCR7	ELC (CCL19)	Célula T ativada, célula dendrítica madura
CCR8	I-309 (CCL1), TARC (CCL17), MIP-1 β (CCL4)	Monócito, célula TH2
CCR9	MCP-1,-2,-3,-4 (CCL2, CCL8, CCL7, CCL13) RANTES (CCL5), HCC-1 (CCL14)	Células Progenitoras hematopoiéticas, monócitos
XCR1	Linfotacina	Célula T em repouso

Para cada família de quimiocinas descrita, existem receptores respectivos (CCR, CXCR, XCR e CX3CR), acoplados à proteína G, os quais mediarão suas funções junto às células-alvo. A maioria dos receptores reconhece mais de uma quimiocina e muitas quimiocinas se ligam a mais de um receptor ⁽²⁾. Contudo, os receptores CC ligam-se somente às quimiocinas CC, e do mesmo modo, os receptores CXC ligam-se somente às quimiocinas CXC. Esta restrição ligante-receptor provavelmente está relacionada às diferenças estruturais entre as quimiocinas CC e CXC, as quais têm estruturas primárias, secundárias e terciárias similares, mas quaternárias diferentes ⁽⁵⁾.

Em soluções concentradas diversas quimiocinas se associam para formarem dímeros ⁽⁶⁾. A estrutura geral dos dímeros é diferente para quimiocinas CXC e CC. Originalmente, acreditava-se que a interação com seus receptores ocorria através de mecanismos distintos, entretanto, descobriu-se que a tendência de formar dímeros era variável, e que algumas quimiocinas são sempre monoméricas, como a proteína quimioatratante de monócitos (MCP-3) ⁽⁷⁾.

Estudos visando a identificação dos domínios das quimiocinas que estão envolvidos na sua ligação com o receptor e sua ativação foram descritos primeiramente com a IL-8. Revelou-se a importância da região amino terminal e identificou-se uma seqüência de três resíduos, Glu-Leu-Arg precedendo a primeira cisteína, o qual é essencial para a atividade da IL-8 ⁽⁸⁾. Após a clonagem dos receptores de IL-8, verificou-se que tal seqüência é essencial para sua ativação através das quimiocinas, e que a mesma é conservada em todos os ligantes naturais do CXCR1 e CXCR2 ⁽⁹⁾. Entretanto, os efeitos da IL-8 não podem ser mimetizados com oligopeptídeos contendo a seqüência Glu-Leu-Arg-Cys ⁽⁸⁾. Estes resultados indicam que outros sítios de reconhecimento são necessários. Tais sítios são identificados logo após a segunda

cisteína e antes da terceira, por mutagênese ou pela síntese de análogos híbridos da forma de IL-8 de 72 resíduos ⁽⁸⁾. O sucesso destes experimentos motivou estudos similares com muitas outras quimiocinas, os quais confirmaram a importância da região amino terminal para a ativação do receptor.

Estudos mais recentes com o SDF-1 (CXCL12), o ligante específico para o CXCR4, o qual é amplamente expresso em leucócitos e células de tecidos e também é um co-receptor para o HIV, levou à identificação de seqüências para o reconhecimento e ativação do receptor ^(4; 9).

A identificação de um grande número de receptores de quimiocinas e a caracterização de sua seletividade e expressão em diferentes tipos de leucócitos têm fornecido informações sobre a regulação do tráfego de leucócitos na saúde e em doenças humanas. Fagócitos sangüíneos expressam diferentes tipos e combinações de receptores de quimiocinas, CXCR1 e CXCR2. Os receptores de IL-8 são encontrados exclusivamente em neutrófilos, os quais estão envolvidos principalmente da defesa contra bactérias. Monócitos, eosinófilos e basófilos compartilham alguns receptores e expressam outros com exclusividade (CCR3 em eosinófilos e basófilos e CCR5 em monócitos) e, portanto podem ser recrutados seletivamente por quimiocinas apropriadas ⁽²⁾.

Em contraste aos fagócitos, que apresentam receptores de quimiocinas de forma restrita, os linfócitos T podem expressar a maioria deles, como demonstrado em estudos recentes ^(10; 11). A expressão de receptores nas células T é regulada por citocinas (como IL-2, IL-4 e IFN- γ) e outras moléculas efetoras e refletem o grau de diferenciação funcional ⁽²⁾.

Foi demonstrado que a cultura de células T em presença de IL-2 aumenta progressivamente a expressão de muitos receptores de quimiocinas, denominados CCR1, CCR2, CCR5 e CXCR3, e a resposta quimiotática frente a RANTES, MCP-1,

MIP-1 β , IP10 e outras ⁽¹²⁾. O efeito da IL-2 é reversível, o número de receptores e a responsividade decaem rapidamente com a retirada da citocina e se restabelecem quando a mesma é adicionada novamente. Estas observações geraram muito interesse e muitos grupos começaram a estudar a expressão de receptores de quimiocinas no contexto da diferenciação de células T e aquisição de propriedades funcionais. Demonstrou-se que células Th1 e Th2 quando obtidas pela cultura em presença de citocinas apropriadas apresentam um repertório diferente de receptores de quimiocinas: CCR5 e CXCR3 para Th1 e CCR3 e CCR4 para células Th2 ^(13; 14).

MECANISMO DE ATIVAÇÃO CELULAR INDUZIDA POR QUIMIOCINAS

A ativação do receptor de quimiocinas inicia-se com a interação extracelular de seus ligantes e a ativação do complexo de proteína G. Um aspecto interessante é que os receptores de quimiocinas podem ligar-se a diferentes tipos de proteína G, as quais representam uma grande classe de proteínas transdutoras de sinais.

Após a ligação das quimiocinas com os respectivos receptores, haverá internalização destes receptores, os quais devem ser degradados ou reciclados, tornando a membrana celular temporariamente não responsiva a uma ligação posterior. A região C-terminal possui alvos que podem ser fosforilados por proteínas quinases, o que permite a ligação de moléculas regulatórias, que também provocam dessensibilização do receptor através do desacoplamento. Uma outra maneira pela qual pode haver regulação é através da inativação da proteína G pela ação de GTPases como as proteínas regulatórias de sinalização de proteína G (RGS). O

estudo da sinalização é importante como base para uma melhor caracterização da ação das quimiocinas com diferentes funções biológicas e para a identificação de processos bioquímicos que podem ser alvos terapêuticos regulando as atividades das quimiocinas ⁽²⁾ GEstudos com neutrófilos estimulados com IL-8 demonstraram que as quimiocinas induzem rapidamente uma mudança na morfologia celular, resultante da polimerização e despolimerização da actina ⁽¹⁵⁾ e do aumento da expressão e ativação de integrinas através dos quais os leucócitos aderem às células epiteliais antes da migração ⁽¹⁶⁾. Outro efeito característico é a liberação do conteúdo dos grânulos, como exemplo proteases dos neutrófilos, monócitos, linfócitos T CD8⁺ e células NK, histamina de basófilos e proteínas citotóxicas de eosinófilos, a produção de lipídeos bioativos, e a formação de radicais de oxigênio durante o “burst” respiratório ⁽³⁾. A liberação é observada em altas concentrações de quimiocinas e aumentam após o acondicionamento das células com citocinas inflamatórias. A liberação *in vivo* pode ocorrer uma vez que os leucócitos tenham alcançado seu alvo, como exemplo um foco de infecção e inflamação, onde altos níveis de quimiocinas aumentam as ações antimicrobianas de defesa celular ⁽³⁾.

EXPRESSÃO DAS QUIMIOCINAS EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

Quando as quimiocinas foram identificadas, estas proteínas não tinham sua atividade biológica conhecida, mas já eram associadas com doenças inflamatórias (exemplo: fator plaquetário-4) ⁽¹⁷⁾ e o IP-10 – proteína induzida por interferon, de 10 kD. ⁽¹⁸⁾ Somente após a identificação da interleucina-8 ⁽¹⁹⁾, uma proteína quimioatraente para monócitos ⁽²⁰⁾ e a proteína

inflamatória de macrófagos (MIP) α e β ⁽²¹⁾, é que se correlacionaram fatores quimioatraentes com fatores estruturais em comum dessas proteínas.

Doenças inflamatórias são caracterizadas por um aumento seletivo de diversos subgrupos de leucócitos, um processo controlado pela expressão de algumas quimiocinas ⁽²²⁾.

Cada doença demonstra um infiltrado inflamatório característico com regulação de RNA mensageiro e concentração protéica das quimiocinas distintos. O tipo de infiltrado inflamatório que caracteriza uma determinada doença é controlado, em parte, pelo subgrupo de quimiocinas expresso no tecido afetado ⁽²³⁾.

Em muitas doenças crônicas, ocorre a infiltração tecidual de linfócitos e macrófagos. Lesões granulomatosas, características da hanseníase e sarcoidose, apresentam infiltrados de linfócitos ativados e altas concentrações de IP-10 ⁽²⁴⁾. No processo de aterosclerose, macrófagos e linfócitos são as células potencialmente encontradas nos vasos sanguíneos afetados; sugerindo que as mesmas devem ter papel central na patogênese da aterosclerose, atuando como progenitores das células que armazenam lipídeos e também como uma fonte de fatores de crescimento que promovem a hiperplasia da camada íntima. O mecanismo de recrutamento de monócitos nas lesões ateroscleróticas é desconhecido, mas a proteína I quimioatraente de monócitos (MCP-1) tem sido detectada em artérias carótidas doentes e não em artérias normais ⁽²⁵⁾. Durante doenças vasculares, como a aterosclerose, os receptores de quimiocinas CCR3 e CXCR4 estão super-expressos, sugerindo que seus ligantes, eotaxina/CCL11 e o SDF-1/CXCL12, respectivamente, podem desempenhar um importante papel na aterosclerose, restenose e na ruptura de placas gordurosas, servindo, desta forma, como potenciais alvos terapêuticos ⁽²⁶⁾.

Na asma, na rinite e na dermatite atópica observam-se um acúmulo e uma ativação seletiva de eosinófilos e mastócitos. Os mediadores derivados destas células participam na patogênese dessas doenças alérgicas ⁽²⁷⁾. Fatores liberadores de histamina, como a eotaxina e as proteínas quimioatraentes de monócitos, são bastante conhecidos e muito importantes nos processos alérgicos e inflamatórios ⁽²²⁾. Estas quimiocinas atuam como principais fatores na liberação de histamina na ausência de antígeno e anticorpos IgE ⁽²⁸⁾. Além disso, várias quimiocinas que atuam sobre os eosinófilos têm sua concentração aumentada no tecido epitelial de pacientes com dermatite atópica, rinite alérgica ou asma após a apresentação de um determinado antígeno. É provável, portanto que as quimiocinas estabeleçam uma relação molecular entre a resposta imunológica ativada por um antígeno específico e a migração dos eosinófilos aos tecidos. Sabe-se que a interação eotaxina / CCR3 tem importância fundamental no recrutamento de eosinófilos durante a asma, o que implica que um bloqueio da eosinofilia pulmonar induzida por antígeno requer o antagonismo de múltiplos ligantes do CCR3 ⁽²⁹⁾.

A colite ulcerativa e a doença de Crohn são caracterizadas por inflamação crônica com superposição de exacerbações agudas. Na fase crônica, os macrófagos e os linfócitos infiltram o intestino, e na fase aguda, neutrófilos e talvez eosinófilos, deixam a circulação para entrar na mucosa intestinal. Muitas quimiocinas estão presentes no tecido intestinal dos pacientes com estas patologias. Na mucosa intestinal inflamada durante a colite ulcerativa e a doença de Crohn, células mononucleares expressam predominantemente CCR5 e CXCR3 ⁽³⁰⁾.

Na psoríase observam-se neutrófilos, os quais foram atraídos pela IL-8 e GRO- α (denominado oncogene-alfa relacionado com o crescimento, embora não seja realmente um oncogene) e linfócitos T ativados, cujos quimioatraentes

são o IP-10 e a proteína I quimioatraente para monócitos (MCP-1). Nas placas de psoríase foram identificados quimioatraentes para ambos os tipos celulares, mas não foram encontrados em pele normal ^(24; 31). O tratamento com sucesso da psoríase resulta em um decréscimo de IP-10 ⁽²⁴⁾. Recentemente, identificou-se que linfócitos NK são protagonistas na patogênese da psoríase, expressando altos níveis de CXCR3 e CCR5 e que induzem a expressão de moléculas de MHC classe II e ICAM-1, bem como a liberação de CXCL10 e CCL5 ⁽³²⁾.

As quimiocinas e seus receptores, além de governar a migração das células leucêmicas, podem também contribuir com uma notável resistência à apoptose induzida pela quimioterapia. Observou-se que as células leucêmicas escapam da apoptose *in vitro* quando entram em contato com células produtoras de SDF/CXCL12.

As análises de Cavassin *et al.* ⁽³³⁾ demonstraram que a porcentagem de portadores do gene 3'A da quimiocina SDF-1/CXCL12 apresenta variação estatisticamente significativa entre os pacientes diagnosticados com linfoma em relação aos pacientes diagnosticados com leucemia linfóide. Essa variação genética deve representar uma função regulatória importante pelo possível aumento de SDF-1 pelo estroma dos linfonodos.

QUIMIOCINAS EM DOENÇAS INFECCIOSAS

A concentração de potentes quimioatraentes para neutrófilos, tal como a interleucina-8, encontra-se aumentada no fluido broncoalveolar de pacientes com doenças pulmonares ⁽²³⁾. Por exemplo, em síndromes respiratórias e em muitos processos agudos, como a pneumonia bacteriana, observa-se um influxo maciço de neutrófilos ao tecido. Já em

pacientes com fibrose cística infectados com *Pseudomonas aeruginosa*, os níveis de células Th2 CCR4⁺ estão elevados se comparados a pacientes com fibrose cística sem a infecção e com indivíduos controle ⁽³⁴⁾.

Os mecanismos da resposta imune na Leishmaniose Tegumentar Americana ainda não estão devidamente esclarecidos, apesar dos inúmeros estudos. No início, a doença pode ser limitada e auto-resolutiva, e posteriormente pode evoluir para leishmaniose mucocutânea. Uma vez que a resposta imune do tipo Th1 está associada com inflamação, o alelo CCR5/D δ 32 não funcional resultaria em uma resposta Th1 menos efetiva, levando conseqüentemente a um estado inflamatório menos severo ⁽³⁵⁾, pois a leishmaniose cutânea causada pela *L. braziliensis* resulta na ativação de uma resposta imune Th1 altamente específica ⁽³⁶⁾. Análises *in vitro* têm demonstrado que células de portadores do alelo D δ 32 apresentam um resposta quimiotática reduzida aos ligantes do CCR5 ⁽³⁷⁾. Oliveira *et al.*(2007) ⁽³⁸⁾ demonstraram que embora não haja diferença quanto a freqüência alélica do CCR5D δ 32 entre os pacientes com leishmaniose e indivíduos saudáveis, os portadores do alelo D δ 32 apresentaram apenas manifestações cutâneas da leishmaniose, enquanto que indivíduos selvagens para o mesmo alelo apresentaram também lesões mucocutâneas.

Os vírus, para garantirem seu acesso ao citoplasma e ao núcleo celular, onde exercem seu papel patogênico, ligam-se a receptores nos leucócitos; como exemplo o vírus Epstein Barr que se liga ao receptor para complemento 3 e os rinovírus que se ligam a molécula 1 de adesão intercelular ⁽²⁾.

Nas meningites virais, os monócitos e linfócitos são recrutados ao tecido nervoso, sendo possível observar um aumento na concentração de quimiocinas que atuam sobre essas células no fluido cerebrospinal, tais como IP-10 e

proteína-I quimioatraente de monócitos. O aumento na concentração de quimiocinas correlaciona-se com a quantidade de células infiltradas nas meninges ⁽³⁹⁾.

Os receptores para quimiocinas servem como co-receptores para dois importantes patógenos, o Plasmodium e o HIV. O *Plasmodium vivax* liga-se ao DARC (receptor nos eritrócitos) ^(40; 41) e o HIV liga-se a vários receptores para quimiocinas. Esses receptores acabam por determinar o tropismo viral por facilitarem a entrada às células ^(42; 43).

A importância dos receptores de quimiocinas na patofisiologia do HIV tomou-se aparente quando se descobriu um polimorfismo para CCR5, o qual poderia explicar porque certos pacientes com alto risco para infecção por HIV-1 permanecem não infectados ^(44; 45). Indivíduos que são homozigotos para a deleção de 32 pares de bases no gene para o CCR5 não têm a síntese de proteínas CCR5 funcionais, e os mesmos não são encontrados dentre os pacientes HIV positivos. Além disso, células de indivíduos com esta mutação podem apresentar resistência à infecção por HIV-1 "in vitro" ⁽⁴⁶⁾. Observou-se também que pessoas heterozigotas para tal deleção apresentam uma progressão mais lenta na infecção pelo HIV-1 do que os indivíduos onde não há constatação desta mutação. Este fato pode ocorrer devido à existência de uma associação entre a gp120 e o CD4 e o receptor para quimiocina antes do HIV infectar as células, apesar do mecanismo molecular implicado na fusão celular com o vírus não estar totalmente elucidado ^(47; 48).

A partir dos estudos sobre o polimorfismo genético do receptor CCR5, várias pesquisas sobre mutações nos genes que codificam outros receptores de quimiocinas e seus ligantes foram desenvolvidas em diferentes populações de indivíduos não-infectados pelo HIV-1, expostos ao HIV-1 e que permaneciam não-infectados e em indivíduos infectados pelo

HIV-1 em diferentes estágios de evolução da doença. Estudos *in vitro* demonstraram que SDF1a, uma das duas variantes transcricionais do SDF1, é capaz de diminuir a expressão do co-receptor CXCR4 nas células por indução da endocitose, bloqueando de maneira efetiva a infecção pelo HIV-1 T-trópico. Entretanto, este bloqueio não ocorre na infecção por HIV-1 M-trópico ^(49; 50; 51).

O HIV utiliza receptores de quimiocinas como seus co-receptores obrigatórios para sua entrada nas células; uma vez que sua gp120 liga-se ao CD4, provocando uma mudança conformacional, o que permite que haja uma interação subsequente com o receptor de quimiocina e conseqüente fusão de suas membranas. O CXCR4 é um co-receptor para cepas do HIV tipo 1 (HIV-1) que infecta linhagem de células T (cepas T-trópicas), e o CCR5 é um co-receptor para HIV-1 que infectam macrófagos e células T ativadas (cepas M-trópicas). RANTES (quimiocina que regula expressão e secreção por linfócitos T), MIP-1a α e MIP-1b (proteínas inflamatórias de macrófagos -1a e 1b), os quais são ligantes para CCR5, e o SDF-1 um ligante para CXCR4, bloqueiam a entrada do HIV M-trópico e T-trópico respectivamente, nas células ^(49; 51).

O polimorfismo na região conservada 3' não transcrita (3'UTR) do gene que codifica a quimiocina SDF1 tem sido associado tanto com uma maior resistência à infecção bem como com o retardo da progressão da infecção pelo HIV-1 como com uma maior progressão para AIDS e morte por esta doença ^(52; 53).

Reiche et al. ⁽⁵⁴⁾, em um estudo transversal, avaliaram as prevalências do polimorfismo genético do SDF1 e do alelo mutante SDF1-3'A em indivíduos saudáveis, em indivíduos expostos ao HIV-1, mas não infectados e em pacientes infectados pelo HIV-1 assintomáticos e com AIDS e obtiveram

uma frequência geral do alelo mutante SDF1-3'A não diferindo significativamente entre os indivíduos analisados, reforçando a hipótese de que o alelo SDF1-3'A, isoladamente, pode não prevenir o risco de infecção pelo HIV-1 ⁽⁵⁴⁾.

O CXCR4 é o co-receptor de quimiocinas mais comumente utilizado pelo HIV-1 com tropismo por células T. Vírus com tropismo pelas células T indutoras de sincício geralmente aparecem na fase mais tardia do curso de infecção, durante o phenotypic switch que frequentemente precede a fase dos sintomas da AIDS. O SDF-1/CXCL12 é um ligante para o CXCR4, sendo que este funciona como co-receptor durante a infecção pelo HIV. Tem sido demonstrado que não há relação entre o alelo SDF-1 3'A e indução de sincício ⁽⁵⁵⁾.

Muitos vírus expressam citocinas e receptores para citocinas que são importantes no processo infeccioso (ex. Poxvírus codificam receptores funcionais para interleucina-1 beta e interferon-gama). Do mesmo modo, muitos dos herpesvírus expressam homólogos de receptores para quimiocinas e muitos deles conseguem se ligar às quimiocinas. Recentemente, o herpesvírus-8, associado ao Sarcoma de Kaposi, demonstrou ser capaz de codificar um receptor ativo para quimiocina, o qual estimula a proliferação celular (independente de agonista) ⁽⁵⁶⁾. Embora o papel destes receptores homólogos de quimiocinas não seja conhecido nos processos infecciosos, os mesmos apresentam relação entre o sistema de quimiocinas e o desenvolvimento de doenças em humanos. Além disso, o herpesvírus humano tipo 6, o herpesvírus - 8 associado ao Sarcoma de Kaposi e o vírus *Molluscum contagiosum* codificam homólogos de quimiocinas CC.

CONCLUSÃO

As quimiocinas são uma fascinante família de citocinas cujo papel que está começando a ser melhor compreendido. Acredita-se que controlem homeostaticamente a circulação dos leucócitos pelos tecidos. A contínua recirculação de linfócitos pelo sangue, tecidos e vasos linfáticos ocorre de maneira organizada; trazendo linfócitos imaturos aos linfonodos a fim de que eles encontrem diferentes antígenos e se transformem em linfócitos de memória, garantindo o bom desempenho das funções de defesa. Os macrófagos, eosinófilos e mastócitos, que são produzidos na medula óssea, também migram aos tecidos onde desempenham seu papel biológico. O papel das quimiocinas na regulação do movimento celular aos tecidos começou a ser elucidado através do estudo em camundongos deficientes de alguma quimiocina em particular.

O termo quimiocina foi aplicado a estas moléculas, pois acreditava-se que sua principal atividade biológica era de quimiotaxia, ou seja, direcionar o movimento de outras células durante os processos inflamatórios. Recentemente, tornou-se evidente que seus efeitos estendem-se muito além de atrair leucócitos aos sítios de inflamação. Sólidas evidências indicam que as quimiocinas participam no desenvolvimento dos órgãos, nos processos inflamatórios e infecciosos, na angiogênese, na recirculação dos leucócitos e na regulação imunológica.

As quimiocinas e seus receptores desempenham um importante papel na patogenia tanto de doenças infecciosas, quanto em doenças inflamatórias, contudo, alterações nos níveis de quimiocinas e ou inibição da sua ação através de bloqueio do receptor podem apresentar conseqüências drásticas para a patofisiologia de processos inflamatórios. Desta forma as quimiocinas e seus receptores têm sido alvo de estudo para melhor compreensão dos mecanismos que envolvem muitas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement - the chemokines. *Immunol Today*, v.14, p.24, 1993.
2. Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine. *Journal of Internal Medicine* v.250, p.91-104, 2001.
3. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annual Review of Immunology* v.15, p.675-705, 1997.
4. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, v.12, p.121-127, 2000.
5. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ, Gronenborn AM, Clore GM. High-resolution solution structure of the beta chemokine MIP-1 (beta) by multidimensional NMR. *Science* v.263, p.1762-1767, 1994.
6. Baldwin ET, Weber IT, St Charles R, Xuan JC, Appella E, Yamada M, Matsushima K, Edwards BF, Clore GM, Gronenborn AM. Crystal structure of interleukin 8: symbiosis of NMR and crystallography. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88:502-6, 1991.
7. Kim KS, Rajarathnam K, Clark-Lewis I, Sykes BD. Structural characterization of a monomeric chemokine: monocyte chemoattractant protein-3. *FEBS Lett* v.395, p.277-282, 1996.
8. Clark-Lewis I, Kim KS, Rajarathnam K, Gong JH, Dewald B, Moser B, Baggiolini M, Sykes BD. Structure-activity relationships of chemokines. *J Leukocyte Biol* v.57, p.703-711, 1995.
9. Crump MP, Gong JH, Loetscher P, Rajarathnam K, Amara A, Arenzana-Seisdedos F, Virilizer JL, Baggiolini M, Sykes BD, Clark-Lewis I. Solution structure and basis for functional activity of stromal cell-derived factor 1; dissociation of CXCR4 activation from binding and inhibition of HIV-1. *EMBO Journal*, v.16, n.23, p.6996-7007, 1997.
10. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annu Rev Immunol*, v.18, p.593-620, 2000.

11. Loetscher P, Moser B, Baggiolini M. Chemokines and their receptors in lymphocyte traffic and HIV infection. *Adv Immunol*, v.74, p.127-80, 2000.
12. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser B. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J. Exp. Med.* v.184, p.569-577, 1996.
13. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today*, v.19, p.568-574, 1998.
14. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, D'ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray PA, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* v.187, p.129-134, 1998.
15. Thelen M, Peveri P, Kernen P, Von Tschamer V, Walz A, Baggiolini M. Mechanism of neutrophil activation by NAF, a novel monocyte-derived peptide agonist. *FASEB J.*, v.2, p.2702-2706, 1988.
16. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*, v.76, p.301-314, 1994.
17. Deuel TF, Keim PS, Farmer M, Henrikson RL. Amino acid sequence of human platelet factor 4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.74, n.6, p.2256-8, 1977.
18. Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature*, v.315, n.6021, p.672-676. 1985.
19. Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, Leonard EJ. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.84, n.24, p.9233-9237, 1987.
20. Matsushima K, Larsen CG, Dubois GC, Oppenheim JJ. Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line. *J Exp Med*, v.169, n.4, p1485-1490. 1989.

21. Wolpe SD, Davatelis G, Sherry B, Beutler B, Hesse DG, Nguyen HT, Moldawer LL, Nathan CF, Lowry SF, Cerami A. Macrophages secrete a novel heparin-binding protein with inflammatory and neutrophil chemokinetic properties. *J Exp Med.*, v.167, n.2, p.570-81, 1988.
22. Luster AD, Rothenberg ME. Role of the chemoattractant protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, v.62, p.620-633, 1997.
23. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, Elbim C, Desmonts JM, Fagon JY, Gougerot-Pocidalo MA. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect Immun.*, v.61, p.4553-4559, 1993.
24. Gottlieb AB, Luster AD, Posnett DN, Carter DM. Detection of a gamma interferon-induced protein IP-10 in psoriatic plaques. *J. Exp. Med.*, v.168, p.941-948, 1988.
25. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J. Clin. Invest.*, v.88, p.1121-1127, 1991.
26. Kodali R, Hajjou M, Berman AB, Bansal MB, Zhang S, Pan JJ, Schechter AD. Chemokines induce matrix metalloproteinase-2 through activation of epidermal growth factor receptor in arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2005 Dec 9; [Epub ahead of print].
27. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* v.323, p.1033-1039, 1990.
28. Souza AR, Lane SJ, Nakahosteen JA, Yoshimura T, Lee TH, Poston RN. Increases expression of the monocyte chemoattractant protein-1 in bronchial tissue from asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, v.10, p.142-147, 1994.
29. Pope SM, Zimmermann N, Stringer KF, Karow ML, Rothenberg ME. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J Immunol.* v.175, n.8, p.5341-5350, 2005.

30. Oki M, Ohtani H, Kinouchi Y, Sato E, Nakamura S, Matsumoto T, Nagura H, Yoshie O, Shimosegawa T. Accumulation of CCR5+ T cells around RANTES+ granulomas in Crohn's disease: a pivotal site of Th1-shifted immune response? *Lab Invest.*, v.85, n.1, p.137-45, 2005.
31. Gillitzer R, Wolff K, Tong D, Muller C, Yoshimura T, Hartmann AA, Stingl G, Berger R. MCP-1 mRNA expression in basal keratinocytes of psoriatic lesions. *N. Engl. J. Med.*, v.324, p.954-960, 1991.
32. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, De Pita O, Girolomoni G, Cavani A. CD56(bright)CD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol.*, v.36, p.118-128, 2006.
33. Cavassin GGO, De Lucca FL, Andre ND, Covas DT, Fungaro MHP, Voltarelli JC, Watanabe MAE. Molecular investigation of the stromal cell-derived factor-1 chemokine in lymphoid leukemia and lymphoma patients from Brazil. *Blood Cell Mol Dis*, v.33, p.90-93, 2004.
34. Hartl D, Griesse M, Kappler M, Zissel G, Reinhardt D, Rebhan C, Schendel DJ, Krauss-Etschmann S. Pulmonary T(H)2 response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*, v.117, p.204-211, 2006.
35. Chies JA, Hutz MH. High frequency of the CCR5delta32 variant among individuals from an admixed Brazilian population with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res*, v.36, n.1, p.71-75, 2003.
36. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.99, n.3, p.239-251, 2004.
37. Panzer U, Schneider A, Steinmetz OM, Wenzel U, Barth P, Reinking R, Becker JU, Harendza S, Zahner G, Fischeder M, Kramer BK, Schlondorff D, Ostendorf T, Floege J, Helmchen U, Stahl RA. The chemokine receptor 5 Delta32 mutation is associated with increased renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*, v.67, n.1, p.75-81, 2005.

38. Oliveira KB, Pontello R, Reiche EMV, Morimoto HK, Estevão D, Fungaro MHP, Nasser TF, Watanabe MAE. Analysis of the CC chemokine receptor 5 (CCR5) Delta 32 polymorphism in a Brazilian population with cutaneous leishmaniasis. *J Cutan Patbol*,34(1):27-32, 2007.
39. Lahrtz F, Piali L, Nadal D, Pfister HW, Spanaus KS, Baggolini M, Fontana A. Chemokines in viral meningitis: chemotactic cerebrospinal fluid factors include MCP-1 and IP-10 for monocytes and activate T lymphocytes. *Eur. J. Immunol*, v.27, p.2484-2489, 1997.
40. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, Colby TJ, Rybicki A, Hadley TJ, Miller L. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science*, v.261, p.1182-1184, 1993.
41. Shen H, Schuster R, Stringer KF, Waltz SE, Lentsch AB. The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) regulates prostate tumor growth. *FASEB J*, v.20, n.1, p.59-64. 2006.
42. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhardt M, Dimarzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. *Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature*, v.381, p.661-666, 1996.
43. Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, Larosa G, Newman W, Gerard N, Gerard C, Sodroski J. The (beta)-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* v.85, p.1135-1148, 1996.
44. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapomeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyltermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, v.332, p.722-725, 1996.
45. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, Macdonald Me, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* v.86, p.367-377, 1996.

46. Paxton WA, Martin SR, Tse D, O'Brien TR, Skurnick J, Vandevanter NL, Padian N, Braun JF, Kotler DP, Wolinskym SM, Koup RA. Relative resistance to HIV-1 of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high risk sexual exposure. *Natural Medicine*, v.2, p.412-417, 1996.
47. Trkola A, Dragic T, Arthos J, Binley JM, Olson WC, Allaway GP, Cheng-Mayer C, Robinson J, Maddon PJ, Moore JP. CD-4 dependent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its correceptor CCR-5. *Nature*, v.384, p.184-187, 1996.
48. Dettin M, Scarinci C, Pasquato A, Di Bello C. Synthetic peptides for study of human immunodeficiency virus infection. *Applied Biochemistry & Biotechnology*, v.102-103, n.1-6, p.41-48, 2002.
49. Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroksi J, Springer TA. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* v.382, p.829-833, 1996.
50. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein coupled receptor. *Science*. 272:872-877, 1996.
51. Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Schwartz O, Heard JM, Clark-Lewis I. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature*, v.382, p.833-835, 1996.
52. Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M, Dean M, Honjo T, Tashiro K, Yabe D, Buchbinder S, Vittinghoff E, Goedert JJ, O'Brien TR, Jacobson LP, Detels R, Donfield S, Willoughby A, Gomperts E, Vlahov D, Phair J, O'Brien SJ. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 118:681-688, 1998
53. Mummidi S, Ahuja SS, Gonzalez E, Anderson SA, Santiago EN, Stephan KT, Craig FE, O'Connell P, Tryon V, Clark RA, Dolan MJ, Ahuja SK. Genealogy of the CCR5 locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression. *Nat Med*. 4(7):786-93, 1998.

54. Reiche EMV, Watanabe MAE, Morimoto HK, Morimoto AA, Matsuo T, Miranda HC, Oliveira KB, Bonametti AM. SDF1 genetic polymorphism in healthy individuals and in HIV exposed but uninfected individuals and in HIV-1 infected patients from Brazilian population. *International Journal of Immunogenetics*, IN PRESS, Inglaterra 2006.
55. Watanabe MAE, Mariamilanezi C, Voltarelli JC, Delgado MO, Kashima S, Cavassin GGO, Covas DT. SDF-1 gene polymorphism and syncytia induction in Brazilian HIV-1 infected individuals. *Microbial Pathogenesis*, v.35, p.31-34, 2003.
56. Arvanitakis I, Geras-Raaka E, Varma A, Gershengorn MC, Cesarman E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G-protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature* v.385, p.347-350, 1997.