

RESPOSTA IMUNE E QUIMIOCINAS: BREVE REVISÃO DA LITERATURA

AUTORES

Kaís Fernanda MARQUESI

Discente do curso de Enfermagem da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

Kelei Cristina da Fonseca Ribeiro REIGOTA

Discente do curso de Biomedicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

Amanda Priscila de OLIVEIRA-BUENO

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

A resposta imune é dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que atuam no recrutamento de células T, macrófagos e neutrófilos para os locais de inflamação. Elas se ligam a receptores específicos acoplados à proteína G e localizados na superfície de leucócitos. Mecanismos celulares vitais são regulados pelas quimiocinas e seus receptores, como desenvolvimento embrionário, angiogênese e hematopoiese. Elas também desempenham papel na cicatrização adequada de feridas e também participam da resposta imune inata e adaptativa. Embora o papel das quimiocinas seja de extrema importância, algumas já foram associadas com o desenvolvimento de doenças, envolvidas em processos patológicos como doenças inflamatórias, autoimunes e câncer. Assim, embora o papel das quimiocinas seja benéfico ao organismo, elas também podem estar associadas à patogênese de algumas doenças.

PALAVRAS - CHAVE

Imunidade Inata; Imunidade Adaptativa; Citocinas; Quimiocinas; Receptores de Quimiocinas.

1. INTRODUÇÃO

A resposta imune é dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. Em relação a resposta imune inata é considerada uma resposta rápida, sendo responsável pela defesa inicial contra as infecções. Os componentes da imunidade inata incluem barreiras químicas, físicas e biológicas, moléculas solúveis e também células especializadas, que estão sempre prontos para eliminar os agentes infecciosos. (ABBAS, LICHTMAN, 2007; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008; CRUVINEL, et al., 2010). Macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK) são as principais células desse tipo de resposta. Os mecanismos de defesa da imunidade inata incluem fagocitose, ativação do sistema complemento, liberação de mediadores da inflamação, citocinas, entre outros, sendo ativados por Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), localizados na superfície de micro-organismos (CRUVINEL, et al., 2010).

A resposta imune adaptativa se desenvolve mais tarde, sendo mais eficaz contra as infecções (ABBAS, LICHTMAN, 2007). Os linfócitos são as principais células da resposta imune adaptativa, que é formada pela imunidade humoral e imunidade celular, responsáveis pela defesa contra micro-organismos extracelulares e intracelulares, respectivamente (ABBAS, LICHTMAN, 2007; CRUVINEL, et al., 2010). Especificidade e diversidade de reconhecimento, especialização de resposta, memória imunológica e tolerância aos antígenos próprios são características importantes da imunidade adaptativa (CRUVINEL, et al., 2010).

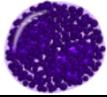
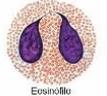
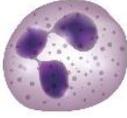
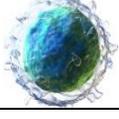
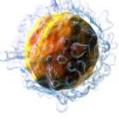
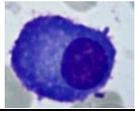
2. INFLAMAÇÃO

A inflamação é caracterizada por uma série de eventos que desencadeiam aumento da temperatura local, dor, edema e eritema (resultado da dilatação capilar). Após o encontro inicial com o patógeno, os macrófagos e mastócitos liberam citocinas, quimiocinas, aminas vasoativas e fragmentos do complemento. Os neutrófilos e as proteínas plasmáticas são recrutados ao foco infeccioso por meio dos mediadores inflamatórios. Esses mediadores causam vasodilatação dos vasos sanguíneos próximos ao foco da infecção e atuam na quimiotaxia dos neutrófilos do sangue circulante (DELVES et al., 2013).

A reação inflamatória clássica é caracterizada pelo acúmulo de células e líquido no foco inflamatório, por edema, hipersensibilidade e aumento da vermelhidão cutânea na região (DELVES et al., 2013). Geralmente, a inflamação é benéfica ao organismo por resultar na eliminação de micro-organismos, neutralização de substâncias tóxicas e deposição de fibrina, limitando a lesão inicial (CRUVINEL, et al., 2010).

As citocinas são proteínas solúveis que atuam como mensageiros celulares, mobilizando outros componentes do sistema imune (DELVES et al., 2013). Macrófagos e células NK são as células que produzem citocinas durante as respostas imunes inatas, já na imunidade adaptativa, elas são produzidas principalmente pelos linfócitos T (ABBAS, LICHTMAN, 2007). As células do sistema imunológico e suas funções encontram-se na figura 1. Na tabela 1 encontram-se algumas citocinas com suas principais funções.

Figura 1. Células do Sistema Imunológico e suas funções

CÉLULA	FORMA	FUNÇÃO
BASÓFILO		Os basófilos liberam duas importantes substâncias durante o combate à infecção, a heparina que é um anticoagulante e a histamina que atua como vasodilatadora nas alergias.
EOSINÓFILO		Os Eosinófilos liberam o conteúdo de seus grânulos para o meio extracelular e fagocitam a digestão de imunocomplexos.
NEUTRÓFILO		Os Neutrófilos são as primeiras células a migrar para o sítio da infecção, sua função envolve fagocitose e destruição de leveduras e formas filamentosas do fungo, além de produção de citocinas e quimiocinas.
MASTÓCITO		Os Mastócitos armazenam mediadores químicos da inflamação como heparina (anticoagulante), histamina (vasodilatador) e serotonina. A liberação desses mediadores químicos, promove reações alérgicas imediatas denominadas reações de sensibilidade imediata, que atrai os leucócitos causando vasodilatação.
MONÓCITO		Os Monócitos circulam na corrente sanguínea e têm a função de defender o organismo contra bactérias e vírus e também removem células mortas ou alteradas do organismo.
MACRÓFAGOS		Os macrófagos fagocitam leucócitos neutrofílicos em reações inflamatórias, assim como bactérias, partículas estranhas e eritrócitos velhos, portanto, sua principal função é a fagocitose.
CÉLULAS DENDRÍTICAS		As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos, elas tem a capacidade de capturar micro-organismos e apresentá-los aos Linfócitos B e T.
LINFÓCITOS B		Os Linfócito B produzem anticorpos contra determinados agressores e realizam várias funções com opsoninas, aglutinação, neutralização de bactérias, ativadores de complementos, etc
LINFÓCITOS T		Os Linfócitos T reconhecem antígenos apresentados no MHC, ou seja, ligação peptídica das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, logo após ocorre a expansão clonal, onde cada tipo de linfócito desempenha uma função diferente.
PLASMÓCITO		A principal função dos plasmócitos é a produção de imunoglobulinas em resposta aos antígenos.
CÉLULAS NATURAL KILLER (NK)		As Células NK facilitam a resposta precoce à infecções virais.

Fonte: ABBAS, LICHTMAN, PILLAI (2008); DELVES et al. (2013).

Tabela 1. Citocinas e principais funções

Citocinas (Interleucinas)	Principais funções
IL-1 α , IL-1 β	Coestimula a ativação de células T; estimula a proliferação e a maturação de células B; citotoxicidade de NK
IL-2	Induz a proliferação de células T e B ativadas; estimula a citotoxicidade de NK e a destruição de células tumorais e bactérias por monócitos
IL-3	Crescimento e diferenciação de precursores hematopoéticos; proliferação de Mastócito
IL-4	Induz células Th ₂ ; estimula a proliferação de células T e B ativadas; aumenta a fagocitose de macrófagos.
IL-5	Induz a proliferação de eosinófilos e de células B ativadas; induz a permuta de classe para IgA
IL-6	Diferenciação de células-tronco mieloides e de linfócitos B em plasmócitos; estimula a proliferação de células T
IL-7	Induz a diferenciação de células-tronco linfoides em células Te B progenitoras; ativa células T maduras
IL-8	Medeia a quimiotaxia e a ativação de neutrófilos
IL-9	Induz a proliferação de timócitos
IL-10	Inibe a secreção de IL-2 por Th ₁ , inibe a diferenciação de Th ₁ ; inibe a proliferação de T; estimula a diferenciação de B
IL-11	Promove a diferenciação de pró-B e megacariócitos
IL-12	Citocina essencial para diferenciação de Th1; induz a proliferação e a produção de IFN γ por Th1, CD8+, estimula a citotoxicidade por NK e T CD8+
IL-13	Inibe a ativação e a secreção de citocinas por macrófagos; coativa a proliferação de B; induz permuta de classe para IgG1 e IgE
IL-15	Induz a proliferação de T, NK e B ativada e a produção de citocinas e citotoxicidade em NK e na célula T CD8+; quimiotática para células T

Fonte: DELVES et al. (2013).

3. ROLAMENTO DOS LEUCÓCITOS

O primeiro tipo celular a responder a grande parte das infecções são os neutrófilos, sendo os leucócitos mais abundantes no sangue. Os neutrófilos e monócitos são recrutados para os tecidos extravasculares nos locais de infecção. Os monócitos dão origem a células teciduais denominadas macrófagos (ABBAS, LICHTMAN, 2007).

Selectinas e integrinas são moléculas que participam da adesão de leucócitos circulantes às células endoteliais. O endotélio dos vasos sanguíneos no local da infecção expressam moléculas de selectina, selectina P e selectina E. Os leucócitos como os neutrófilos expressam ligantes de selectina. A ligação das selectinas endoteliais com os ligantes de selectina é de baixa afinidade e não consegue se manter ligada devido à velocidade do fluxo sanguíneo. Então, o neutrófilo se liga e desliga da parede do vaso diversas vezes, ocasionando um rolamento (ABBAS, LICHTMAN, 2007). De maneira geral, os leucócitos realizam o rolamento parando e aderindo ao endotélio. Posteriormente, ocorre a migração em direção às moléculas quimiotáticas presentes nos tecidos extravasculares nos locais de infecção (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2008).

4. QUIMIOCINAS

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que atuam no recrutamento de células T, macrófagos e neutrófilos para os locais de inflamação (DELVES et al., 2013). As quimiocinas são divididas em quatro famílias,

CC, CXC, XC e CX₃C, classificadas de acordo com o número e espaçamento dos resíduos de cisteína na extremidade N-terminal (CYSTER, 1999; DELVES et al., 2013). Elas se ligam a receptores específicos que apresentam sete domínios transmembrânicos acoplados à proteína G e localizados na superfície de leucócitos (SALLUSTO et al., 2000; PROUDFOOT, 2002, DELVES et al., 2013).

Os receptores para quimiocinas são classificados de acordo com a família de quimiocinas com as quais eles se ligam, sendo denominados CCR, CXCR, XCR, CX₃CR (ROSSI, ZLOTNIK, 2000; BARMANIA, PEPPER, 2013). Em humanos, foram identificados cerca de 50 quimiocinas e 20 receptores, sendo que uma quimiocina pode se ligar a mais de um receptor e um receptor pode apresentar vários ligantes (SZPAKOWSKA et al., 2012). Mecanismos celulares vitais são regulados pelas quimiocinas e seus receptores, como desenvolvimento embrionário, angiogênese e hematopoiese (SZPAKOWSKA et al., 2012). Elas também desempenham papel na cicatrização adequada de feridas (RAMAN, SOBOLIK-DELMARE, RICHMOND, 2011). Além disso, determinadas quimiocinas participam da resposta imune inata e adaptativa (SZPAKOWSKA et al., 2012). A tabela 2 e a tabela 3 apresentam as quimiocinas e seus respectivos ligantes.

Tabela 2. Quimiocinas da família CC e seus receptores

Quimiocina	Receptor
CCL1	CCR8
CCL2	CCR2
CCL3	CCR1, CCR5
CCL4	CCR5
CCL5	CCR1, CCR3, CCR5
CCL6	CCR1
CCL7	CCR1, CCR2, CCR3
CCL8	CCR3
CCL9/10	CCR1
CCL11	CCR3
CCL12	CCR2
CCL13	CCR2, CCR3
CCL14	CCR1
CCL15	CCR1, CCR3
CCL16	CCR1
CCL17	CCR4
CCL18	?
CCL19	CCR7
CCL20	CCR6
CCL21	CCR7
CCL22	CCR4
CCL23	CCR1
CCL24	CCR3
CCL25	CCR9
CCL26	CCR3
CCL27	CCR10
CCL28	CCR3/CCR10

Fonte: DELVES et al. (2013).

Tabela 3. Quimiocinas da família CXC e seus receptores

Quimiocina	Receptor
CXCL1	CXCR2 > CXCR1
CXCL2	CXCR2
CXCL3	CXCR2
CXCL4	CXCR3-B
CXCL5	CXCR2
CXCL6	CXCR1, CXCR2
CXCL7	CXCR2
CXCL8	CXCR1, CXCR2
CXCL9	CXCR3-A, CXCR3-B
CXCL10	CXCR3-A, CXCR3-B
CXCL11	CXCR3-A, CXCR3-B
CXCL12	CXCR4
CXCL13	CXCR5
CXCL14	DC, Mono
CXCL15	?
CXCL16	CXCR6

Fonte: DELVES et al. (2013).

Na cicatrização de feridas há o envolvimento das quimiocinas CXCL1, CXCL8 e seu receptor, CXCR2 (RAMAN, SOBOLIK-DELMARE, RICHMOND, 2011). CXCL8 pode desempenhar um papel em doenças cardiovasculares (APOSTOLAKIS et al., 2009). O desenvolvimento do câncer pode estar associado com condições inflamatórias crônicas. O receptor CXCR4 está expresso nas células tumorais (RAMAN, SOBOLIK-DELMARE, RICHMOND, 2011). CXCL1 está envolvida nos processos de angiogênese, inflamação, tumorigênese e cicatrização de feridas (DHAWAN, RICHMOND, 2002). Há associação de CCR7 e seus ligantes com metástase linfonodal de carcinoma gástrico (MASHINO et al., 2002).

Na doença de Chagas, o infiltrado inflamatório pode ser responsável por lesões teciduais observadas nas fases crônicas da doença, mesmo na escassez do parasito (CUNHA-NETO et al., 2009; DUTRA et al., 2009). No tecido cardíaco, durante a fase aguda da infecção por *Trypanosoma cruzi*, foi verificada a expressão das seguintes quimiocinas: CXCL1, CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4 e CCL5. Na fase crônica, permanece a produção de CXCL9, CXCL10 e CCL5 (MACHADO et al., 2012).

O envolvimento do receptor para quimiocinas CCR5 na doença de Chagas é controverso. Embora CCR5 desempenhe um papel importante no controle da replicação do *T. cruzi*, este receptor pode estar associado com a patogênese da doença (OLIVEIRA et al., 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora mecanismos celulares vitais sejam regulados pelas quimiocinas e seus receptores, já foi relatado o envolvimento de quimiocinas em processos patológicos como doenças inflamatórias, autoimunes e câncer (SZPAKOWSKA et al., 2012). Assim, diante das informações apresentadas no presente trabalho, o papel das quimiocinas é benéfico ao organismo, mas também pode estar associado à patogênese de algumas doenças.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 2 ed. Editora Elsevier, 2007.
- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular Immunology**. Editora Elsevier. 6^o edition, 2008.
- APOSTOLAKIS, S. et al. **Interleukin 8 and cardiovascular disease**. Cardiovasc Res, v. 84, n. 3, p. 353-60, Dez. 2009.
- BARMANIA, F.; PEPPER, M.S. **C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection**. Appl Transl Genom, v. 2, p. 3-16, Maio. 2013.
- CRUVINEL, W.M. et al. **Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Rev Bras Reumatol, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.
- CUNHA-NETO, E. et al. **Immunological and non-immunological effects of cytokines and chemokines in the pathogenesis of chronic Chagas disease cardiomyopathy**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, p. 252-8, Jul. 2009. Suplemento.
- CYSTER, J.G. **Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs**. Science, v. 286, n. 5447, p. 2098-102, Dez. 1999.
- DELVES, P.J. et al. **Roitt, fundamentos de imunologia**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- DHAWAN, P.; RICHMOND, A. **Role of CXCL1 in tumorigenesis of melanoma**. J Leukoc Biol, v. 72, n. 2, p. 9-18, 2002.
- DUTRA, W.O. et al. **Cellular and genetic mechanisms involved in the generation of protective and pathogenic immune responses in human Chagas disease**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 104, p. 208-18, Jul. 2009. Suplemento.
- MACHADO, F.S. et al. **Pathogenesis of Chagas disease: time to move on**. Front Biosci (Elite Ed), v. 4, p. 1743-58, Jan. 2012.
- MASHINO, K. **Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma**. Cancer Res, v. 62, n. 10, p. 2937-41, Maio. 2002.
- OLIVEIRA, A.P. et al. **The role of CCR5 in Chagas disease - a systematic review**. Infect Genet Evol, v. 45, p. 132-37, Nov. 2016.
- PROUDFOOT, A.E. **Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets**. Nat Rev Immunol, v. 2, n. 2, p. 106-15, Fev. 2002.
- RAMAN, D.; SOBOLIK-DELMARE, T.; RICHMOND, A. **Chemokines in health and disease**. Exp Cell Res, v. 317, n. 5, p. 575-89, Mar. 2011.

ROSSI, D.; ZLOTNIK, A. **The biology of chemokines and their receptors**. Annu. Rev. Immunol, v. 18, p. 217-42, 2000.

SALLUSTO, F.; MACKAY, C.R.; LANZAVECCHIA, A. **The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses**. Annu Rev Immunol, v. 18, p. 593-620, 2000.

SZPAKOWSKA, M. et al. **Function, diversity and therapeutic potential of the N-terminal domain of human chemokine receptors**. Biochem Pharmacol, v. 84, n. 10, p. 1366-80, Nov. 2012.