

AS QUIMIOCINAS E OS SEUS RECEPTORES

Características e Funções Fisiológicas

Rita GUERREIRO, Quirina SANTOS-COSTA, J. M. AZEVEDO-PEREIRA

RESUMO

As quimiocinas são membros de uma vasta família de pequenas proteínas solúveis que foram descobertas pelas suas capacidades de controlo da adesão, quimiotaxia e activação leucocitária. No entanto, sabe-se hoje que estão envolvidas noutras funções biológicas igualmente importantes, nomeadamente, angiogénese, hematopoiese, desenvolvimento embriológico, desenvolvimento de linfócitos T e B, maturação de células dendríticas, inflamação e infecção, crescimento tumoral e metástase. Logo, o crescente interesse nas quimiocinas e nos seus receptores deve-se não só às suas propriedades quimioattractoras, mas também à sua contribuição nos processos imunológicos que não envolvem directamente a migração leucocitária.

De acordo com o número e espaçamento dos aminoácidos existentes nos dois primeiros resíduos de cisteína da extremidade N-terminal, as quimiocinas dividem-se em quatro subfamílias (CXC, CC, CX3C e C) e medeiam as suas funções através da ligação a receptores de sinalização intracelular acoplados a proteínas G. Desta ligação podem resultar múltiplas vias de transdução do sinal, consoante a subunidade interveniente e a proteína efectora activada. É desencadeada uma cascata de eventos a nível intracelular que promovem desde a transcrição de genes até ao rearranjo do citosqueleto e à quimiotaxia.

O padrão de migração das populações celulares e, em particular, dos leucócitos está intimamente relacionado com a expressão dos receptores das quimiocinas. Uma das características associadas ao sistema das quimiocinas é a aparente redundância: os receptores podem reconhecer mais do que um ligando e, simultaneamente, o mesmo ligando pode interagir com diferentes receptores. Além da divisão em quatro subfamílias, as quimiocinas podem também ser classificadas a nível funcional como homeostáticas ou inflamatórias. As quimiocinas homeostáticas expressam-se constitutivamente nos tecidos e controlam a migração dos leucócitos e dos seus precursores. Por outro lado, as quimiocinas inflamatórias são indutíveis e recrutam leucócitos efectores em situações de lesão tecidual, inflamação ou infecção. Muitas apresentam selectividade para a célula alvo, actuando tanto em células da imunidade inata como da imunidade adaptativa.

O objectivo desta revisão é compilar a investigação feita até ao momento sobre as quimiocinas e os respectivos receptores e, através da análise dos seus padrões de expressão, definir a sua localização celular para melhor compreender o papel que desempenham na fisiologia humana.

R.G., Q.S-C, J.M.A.P.: Centro de Patogénese Molecular, Unidade dos Retrovirus e Infecções Associadas, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa. Lisboa, Portugal

SUMMARY

THE CHEMOKINES AND THEIR RECEPTORS

Characteristics and Physiological Functions

Chemokines are members of a large family of small soluble proteins, which were discovered by their adhesion control, chemotaxis and leukocyte activation abilities. Nevertheless, it is now known they are involved in other equally important functions, namely, angiogenesis, haematopoiesis, embryologic development, B and T cell development, dendritic cell maturation, inflammation, infection, tumour growth and metastasis. Hence, the increasing interest on chemokines and their receptors is due not only to chemokine chemoattractant properties but also to their contribution to immune processes that do not directly involve leukocyte migration.

According to the number and spacing of the first two conserved cysteine residues in the N-terminal, chemokines have been divided into four subfamilies (CXC, CC, CX3C and

C) and mediate their functions by binding to G-protein coupled receptors. This interaction may result in multiple signal transduction pathways, depending on the player subunit and the effector protein activated. It triggers a cascade of intracellular events that promote from gene transcription to cytoskeleton rearrangement and chemotaxis.

The pattern of migration of cell populations and of leukocytes in particular is closely related to chemokine receptors expression. One of the characteristics associated with the chemokine system is an apparent redundancy: several chemokine receptors bind multiple ligands and in turn, a single ligand binds multiple receptors.

Another overall classification of chemokines is based on functional criteria that group them into homeostatic and inflammatory chemokines. Homeostatic chemokines are constitutively expressed and regulate the migration of leukocytes and their precursors. The inflammatory chemokines are inducible and regulate the leukocyte migration into tissues in response to an inflammatory stimulus, such as tissue damage, inflammation or infection.

Many of the inflammatory chemokines have wide target-cell selectivity, acting both on the cells of the innate and adaptive immunity.

The purpose of this review is to collect all the research that has been done so far concerning chemokines and their receptors through analysing their expression patterns, in order to define their cellular localisation with the aim of understanding their role in human physiology.

INTRODUÇÃO

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas de baixo peso molecular (8-12 kDa) com, aproximadamente, 70 a 80 aminoácidos de comprimento¹.

Até à data, conhecem-se cerca de 50 quimiocinas¹. Todas têm estruturas terciárias similares, que consistem num terminal amina (que actua como domínio de sinalização), seguido de uma longa ansa (que contém importantes determinantes de ligação), três folhas β e uma hélice C-terminal^{1,2}.

A maioria das quimiocinas tem quatro cisteínas conservadas³. De acordo com o número e espaçamento dos aminoácidos existentes nos dois primeiros resíduos de cisteína da extremidade N-terminal, são classificadas em quatro subfamílias: CXC, CC, CX₃C e C, onde C representa cisteína e X ou X₃ representa um ou três aminoácidos^{1,3,4}. Também podem ser representadas pelas letras do alfabeto grego α , β , γ e δ , respectivamente, embora esta denominação seja menos comum³.

Os receptores das quimiocinas (Figura 1) pertencem à superfamília dos receptores acoplados a proteínas G^{2,5}. Apresentam-se na membrana celular da célula alvo; são compostos por cerca de 350 aminoácidos e possuem um peso molecular à volta dos 40 kDa^{2,5}. Têm sete domínios transmembranares; a região extracelular é constituída pela região N-terminal e por 3 ansas extracelulares que actuam na ligação à quimiocina^{2,5,6}. A região intracelular é formada pela região C-terminal e por 3 ansas intracelulares que intervêm na transdução do sinal^{2,5-8}.

Ainda que reconheçam mais do que uma quimiocina, os receptores estão praticamente sempre restritos a uma

única subfamília. Desta forma, a nomenclatura baseia-se na especificidade do receptor para a subfamília de quimiocinas⁷.

Assim, os receptores podem designar-se de CXCR1 a CXCR6 (ligação às quimiocinas CXC), CCR1 a CCR10 (ligação às quimiocinas CC), CX₃CR1 (liga-se à fractalina) e XCR1 (liga-se à linfotactina)^{7,9-11}.

De igual modo, a classificação das quimiocinas é construída a partir da classe a que pertencem, seguida de “L” para “ligando” e um número^{2,7,12}.

QUIMIOCINAS – CARACTERIZAÇÃO E CÉLULAS ALVO

A maior subfamília de quimiocinas é a CC, cujos resíduos de cisteína estão, por definição, adjacentes^{7,12,13}. Seguem-se as quimiocinas CXC, onde os dois resíduos estão separados por um aminoácido e que podem, ainda, subdividir-se em ELR-CXC e não-ELR-CXC, se a primeira cisteína for ou não precedida pelo tripéptido Glu-Leu-Arg (ELR)^{7,12}. A terceira subfamília é a CX₃C, com as duas cisteínas separadas por três aminoácidos e, finalmente, a classe C, que tem apenas dois resíduos de cisteína conservados, correspondentes ao segundo e quartos resíduos dos outros grupos^{3,7,11-13}.

Subfamília CXC

As quimiocinas deste grupo actuam sobretudo nos neutrófilos⁴.

A sequência ELR, que subdivide este grupo em dois, distingue as quimiocinas CXC que a possuem, na medida em que as torna capazes de atrair e activarem neutrófilos^{4,7,9,10}. São também potentes factores angiogénicos, aptos a estimular a quimiotaxia,

que a produção de certas quimiocinas está associada a respostas Th1 (pró-inflamatórias) enquanto outras estarão associadas a respostas Th2^{3,14}.

Por último, algumas quimiocinas podem representar uma categoria mista, com ambas as funções, homeostásica e inflamatória^{3,10}.

RECEPTORES DAS QUIMIOCINAS – LOCALIZAÇÃO CELULAR E FUNÇÃO BIOLÓGICA

O padrão de migração das populações celulares e, em particular, dos leucócitos está intimamente relacionado com a expressão dos receptores das quimiocinas nessas populações celulares. São de seguida descritas as localizações celulares desses receptores, sumariadas no Quadro I.

Subtipo CXCR

CXCR1 e CXCR2 são os únicos receptores para as quimiocinas ERL-CXC⁷. Têm como ligandos: CXCL1, CXCL6, CXCL8 (no caso do CXCR1) e CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 e CXCL8 (no caso do CXCR2), respectivamente¹². São o maior grupo de receptores expressos nos neutrófilos e são os receptores protótipo das quimiocinas inflamatórias⁷. Intervêm

na inflamação aguda e na imunidade inata⁷. Além dos neutrófilos e monócitos, expressam-se em linfócitos T, células dendríticas, eosinófilos, basófilos e mastócitos^{2,7,12}.

CXCR3 liga-se a três citocinas não-ELR altamente inflamatórias: CXCL9, CXCL10 e CXCL11, todas quimioattractoras e indutoras da mobilização de cálcio^{7,15}. Além destas três, ligam-se também a CXCL5, CXCL7, CXCL13, CXCL19 e CXCL20. Expressa-se em linfócitos T e B e células NK^{12,15}.

CXCR4 tem um único ligando: CXCL12. Foi o primeiro receptor a ser identificado como co-receptor do HIV¹⁶. Expressa-se na maioria das células hematopoiéticas, incluindo neutrófilos, monócitos, linfócitos T, linfócitos B e suas precursoras, células progenitoras CD34+ do sangue e medula óssea, células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos e linfócitos T no timo^{2,7}. Também se expressa em níveis elevados nas células endoteliais vasculares e neurónios do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). É um receptor implicado na formação de plaquetas e, além da quimiotaxia, também participa no desenvolvimento embriológico^{7,12}.

Em relação a CXCR5: o seu ligando, CXCL13, é uma quimiocina homeostásica, selectiva para os linfócitos B e é expressa constitutivamente em órgãos linfóides secundários⁷. O receptor CXCR5 é detectado nas células do

Quadro 1: Exemplos de receptores de quimiocinas e respectiva distribuição celular

	Receptores ^a	Expressão celular predominante
Receptores de quimiocinas CC	CCR1	Monócitos, células NK, linfócitos T activados e não activados, CD imaturas
	CCR2	Monócitos, linfócitos T activados, linfócitos B
	CCR3	Eosinófilos, basófilos, linfócitos T activados, células microgliais astrócitos
	CCR4	Timócitos, linfócitos B, células NK, monócitos e neutrófilos
	CCR5	Linfócitos T activados, monócitos, linfócitos T de memoria, CD imaturas, células de Langerhans, astrócitos, células microgliais
	CCR8	Monócitos, timócitos, linfócitos T Th2, neutrófilos, outros tecidos: cerebral, pulmonar, esplénico, muscular esquelética
	CCR9	Timócitos, linfócitos
	CXCR2	Neutrófilos, monócitos, placenta
	CXCR4	Linfócitos T CD4+ e CD8+, monócitos, CD, linfócitos B, astrócitos, células microgliais, tecido pulmonar e esplénico
Receptores de quimiocinas CXC e CX ₃ C	CXCR5	Linfócitos B, Linfócitos T CD4+, CD8+, CD25-, CD44+, CD62L-, CD45RO+
	CXCR6	Linfócitos T CD4+, Linfócitos T de memoria, células NK, placenta, monócitos
	CXCR7	Linfócitos T CD4+, SNC
	CX3CR1	Linfócitos T CD8+, células NK, monócitos, neutrófilos,

^a A nomenclatura adoptada para as quimiocinas e respectivos receptores é a oficialmente recomendada ^{7,11}.

Abreviaturas: SNC, sistema nervoso central; CD, células dendríticas; NK, natural killer; Th2, type 2 helper T cell.

sangue periférico, linfócitos B da amígdala e, ainda, numa pequena porção de linfócitos T¹². Os elevados níveis de expressão nos linfócitos B sugerem um papel na maturação dos mesmos¹². Para além da quimiotaxia e mobilização de cálcio, está envolvido no desenvolvimento normal do tecido linfóide^{7,12}.

CXCR6 tem uma característica particularmente interessante que é a sua capacidade para suportar a entrada do vírus SIV (Vírus da Imunodeficiência dos Símios) e ambas as variantes X4 e R5 do HIV¹². Para entrar na célula, o HIV precisa que a glicoproteína gp120, inserida à superfície do invólucro, se ligue sequencialmente à molécula CD4 e a um co-receptor, como CCR5 ou CXCR4. O uso diferencial de CCR5 ou CXCR4 define a variante: R5 ou X4, respectivamente¹⁶⁻¹⁹.

O receptor CXCR6 tem um só ligando: CXCL16, que é expresso à superfície das células apresentadoras de antígeno e no baço⁷. Este receptor é expresso nos linfócitos T de memória e nos subgrupos Th1 e Tc1^{7,12}. O papel fisiológico de CXCL16/CXCR6 não está ainda bem definido; pensa-se que esteja ligado à quimiotaxia e mobilização de cálcio⁷.

Subtipo CCR

Entre os receptores envolvidos na inflamação estão o CCR1, o CCR2, o CCR3, o CCR5, o CCR8 e o CCR10. Na regulação no trânsito celular estão o CCR4, o CCR6, o CCR7 e o CCR9.

Ao CCR1 ligam-se as seguintes quimiocinas: CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL14, CCL15 e CCL23. Ou seja, quimiocinas indutíveis (expressas em resposta a um estímulo, neste caso, mediadores da inflamação) e quimiocinas constitutivas (expressas fisiologicamente, independentemente da existência ou não de inflamação)³. Este receptor apresenta-se à superfície dos linfócitos do sangue periférico, monócitos e células NK^{7,12}. A sinalização do CCR1 inclui mobilização de cálcio, inibição da adenilciclase e quimiotaxia⁷.

O receptor CCR2 existe sob duas formas: CCR2a e CCR2b, que diferem apenas na sequência de aminoácidos da região C-terminal¹². É expresso em monócitos, linfócitos B, linfócitos T activados, células dendríticas e basófilos⁷. Entre os seus ligandos estão a CCL2, CCL7, CCL8, CCL11 e CCL13. A quimiocina CCL2 tem sido associada a patologias como asma, aterosclerose e artrite reumatóide^{7,12}. A forma CCR2b actua como co-factor de fusão para o HIV-1 e HIV-2^{7,12}.

CCR3 expressa-se sobretudo em eosinófilos e basófilos, e os seus ligandos mais bem estudados são CCL11 e CCL13, uma vez que induzem a libertação de histamina e leucotrienos¹². Também pode ser expresso em linfócitos T em certas situações de inflamação alérgica¹². Outra actividade do CCR3 nas células humanas é a entrada do HIV-1 em células da micróglia¹⁷. Para além dos dois

ligandos já referidos, o CCR3 liga-se ainda à CCL2, CCL5, CCL7, CCL15, CCL24, CCL26 e à proteína Tat do HIV-1^{2,7,12}.

A expressão de CCR4 está associada aos linfócitos Th2¹². CCL17 e CCL22 são ligandos de alta afinidade, produzidos constitutivamente e selectivos para CCR4. Induzem a mobilização de cálcio e a quimiotaxia⁷. O CCR4 é um marcador selectivo para os linfócitos Th2 e, entre as suas funções biológicas, estão o tráfego de células dendríticas, a recirculação de linfócitos T, a transmigração de células através do timo e a migração de linfócitos T para o tecido linfóide^{2,7,12,20}.

O CCR5 é um dos principais co-receptores do HIV-1 que controla a susceptibilidade à infecção e à evolução para a doença causada pelo vírus^{7,8}. As quimiocinas CCL3, CCL4, CCL5 e CCL8 são potentes agonistas mas nenhuma é selectiva⁷. CCL2, CCL11, CCL13 e CCL14 são ligandos adicionais. O CCR5 é expresso, preferencialmente, em linfócitos Th1, macrófagos, em tecidos linfóides e não linfóides e em células dendríticas⁸.

Uma deleção em 32 pares de bases na estrutura genética do gene *ccr5* ($\Delta 32ccr5$) resulta na perda de expressão funcional do receptor. Indivíduos homocigóticos $\Delta 32ccr5$ exibem elevada resistência à infecção pelo HIV, enquanto que os heterocigóticos $\Delta 32ccr5$, se infectados pelo HIV, progridem menos rapidamente para a imunodeficiência^{7,8,12,16}. Estes dados sugerem que tanto o CCR5 como os seus ligandos são moléculas importantes na patogénese da infecção pelo HIV¹².

CCR6 é o único receptor conhecido para CCL20. Expressa-se em linfócitos T e B, células dendríticas, monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK¹². CCL20 é produzido por macrófagos activados, células dendríticas e células endoteliais. A sinalização leva à mobilização de cálcio e à quimiotaxia^{2,7}.

CCR7 expressa-se em linfócitos T e células dendríticas, consistente com a acção quimiotáctica dos seus ligandos (CCL19 e CCL21) nestas células^{2,20}. Enquanto marcador, CCR7 é muito útil na discriminação dos dois subgrupos de linfócitos T de memória: os linfócitos negativos para CCR7 têm função efectora e podem migrar para tecidos inflamados; os linfócitos positivos para CCR7 estimulam a produção de células efectoras através das células dendríticas¹⁴. Ambas as populações desempenham papéis indispensáveis na manutenção da memória imunológica⁹. Para além disso, CCR7 e os seus ligandos parecem facilitar o recrutamento e retenção de células para órgãos linfóides secundários, um passo crítico para a exposição eficiente dos linfócitos T aos antígenos. As quimiocinas CCL19 e CCL21 auxiliam a activação de integrina $\beta 2$ nos leucócitos circulantes e permite que os mesmos adiram aos tecidos^{9,12}.

CCR8 tem CCL1 como ligando, sendo agonista da quimiotaxia e mobilização de cálcio. Expressa-se no timo em associação com linfócitos Th2⁷. Adicionalmente, é encontrado em monócitos e nos tecidos pulmonar, cerebral e esplénico^{2,7,21}.

CCR9 expressa-se constitutivamente no timo e linfócitos T, sugerindo um papel no desenvolvimento de linfócitos T no timo. Tem duas isoformas: CCR9a e CCR9b¹². A quimiocina que se liga a este receptor, CCL25, é constitutiva e quimioattractora para células dendríticas, tímocitos, linfócitos T da mucosa intestinal e macrófagos activados^{7,12}.

CCR10 liga-se a CCL27 e CCL28, que atraem linfócitos T para a pele. CCR10 é expresso em melanócitos, fibroblastos da derme, linfócitos T de memória e células de Langerhans^{7,12}.

Subtipo CX₃CR

Só existe um receptor, CX₃CR1, para um ligando, CX₃CL1 ou fractalcina. CX₃CR1 é o único entre os receptores das quimiocinas a funcionar directamente como molécula de adesão celular, em parte porque o seu ligando também está ancorado à membrana^{7,9,12}. A sua poderosa acção adesiva é útil no extravasamento de leucócitos⁷. Neutrófilos, monócitos, células NK e linfócitos

T respondem à actividade quimioattractora da fractalcina, que pode ser encontrada nas células endoteliais, coração, cérebro, pulmão, músculo esquelético, rim, pâncreas, cólon, intestino delgado, próstata e testículos^{7,12}.

Este receptor expressa-se em células do SNC, células do músculo esquelético, neutrófilos, monócitos, linfócitos T e células NK^{2,7}.

CX₃CR1 pode actuar como co-receptor alternativo para o HIV-1, reforçando o desempenho valioso que as quimiocinas podem ter na imunidade viral¹².

Subtipo XCR

À semelhança do subtipo anterior, XCR também só possui um receptor: XCR1. Expressa-se em altos níveis na placenta e tem um ligando, XCL1 ou linfotactina. A sinalização do receptor conduz ao recrutamento de células mononucleadas^{7,12}.

ESPECIFICIDADE E HETEROGENEIDADE NAS INTERACÇÕES QUIMIOCINA-RECEPTOR

Enquanto vários receptores se ligam

Quadro 2- Lista das quimiocinas CC, CX₃C, CX₃C e XC e respectivos receptores^{7,11}

Quimiocina (CC)		
Nomenclatura actual	Outras denominações	Receptor
CCL1	I-309	CCR8
CCL2	MCP-1	CCR3, CCR4
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR4, CCR5
CCL4	MIP-1 β	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3
CCL8	MCP-2	CCR1, CCR2, CCR3, CCR4
CCL11	Eotaxina	CCR3
CCL13	MCP-4	CCR1, CCR2, CCR3
CCL14	HCC-1	CCR1
CCL15	HCC-2	CCR1, CCR3
CCL17	TARC	CCR4
CCL19	ELC	CCR7
CCL20	LARC	CCR6
CCL21	SLC	CCR7
CCL22	MDC	CCR4
CCL23	MPIF-1	CCR1
CCL24	Eotaxina-2	CCR3
CCL25	TECK	CCR9
CCL26	Eotaxina-3	CCR3
CCL27	CTACK	CCR10
CCL28	MEC	CCR10

Quimiocina (CXC, CX ₃ C, XC)		
Nomenclatura actual	Outras denominações	Receptor
CXCL1	Gro- α	CXCR2
CXCL2	Gro- β	CXCR2
CXCL3	Gro- γ	CXCR2
CXCL4	PF-4	CXCR3
CXCL5	ENA-78	CXCR2
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2
CXCL7	NAP-2	CXCR2
CXCL8	IL8	CXCR1, CXCR2
CXCL9	Mig	CXCR3
CXCL10	IP10	CXCR3
CXCL11	ITAC	CXCR3, CXCR7
CXCL12	SDF-1	CXCR4, CXCR7
CXCL13	BCA-1	CXCR5
CXCL16		CXCR6
CX ₃ CL1	Fractalkine	CX ₃ CR1
XCL1	Lymphotactin	XCRI

Abreviaturas: BCA, B cell-activating chemokine; BLC, B lymphocyte chemoattractant; CTACK, Cutaneous T-Cell Attracting Chemokine; ELC, Epstein-Barr virus-induced molecule-1 ligand chemokine; ENA-78, epithelial-derived neutrophil-activating peptide-78; GCP, granulocyte chemoattractant protein; GPR, G protein coupled receptor; GRO, growth-related oncogene; HCC, hemofiltrate CC-chemokine; IL, interleucina; IP10, interferon gamma-induced protein 10; ITAC, interferon-inducible T-cell α chemoattractant; LARC, liver activation regulated chemokine; MCP, monocyte chemotactic protein; MDC, macrophage-derived chemokine; MEC, Mucosae-Associated Epithelial Chemokine; Mig, monokine induced by IFN-gamma; MIP, macrophage inflammatory protein; MIPF, myeloid progenitor inhibitory factor; NAP-2, neutrophil activating protein 2; PF-4, platelet factor 4; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; SDF, stromal cell-derived factor; SLC, secondary lymphoid organ chemokine; TARC, thymus- and activation-related chemokine; TECK, thymus-expressed chemokine;

indiscriminadamente a múltiplos ligandos com afinidade semelhante, outros são estritamente específicos ligando-se apenas a uma só quimiocina. Por sua vez, os ligandos também exibem um grande leque de especificidades. Por outras palavras, verificam-se duas situações: a existência de diversos ligandos para interagirem com o mesmo receptor, ou a presença de um único ligando que pode estabelecer ligações com diferentes receptores (Quadro 2). Estas interações ocorrem com afinidade e actividade funcional semelhantes, o que sugere um elevado grau de redundância.

De uma outra perspectiva, esta aparente redundância pode ser indicativa de uma complexa e aprimorada regulação, provocando a sinalização única e partilhada de eventos que coordenam a regulação de vários processos⁶.

MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO DO SINAL

As proteínas G contêm as subunidades α , β e γ ^{9,10}. A ligação de um ligando ao respectivo receptor (Figura 2) muda a conformação do mesmo e leva à dissociação das subunidades $G\alpha$ e $G\beta\gamma$ ². Esta dissociação gera diferentes vias de transdução de sinal, consoante seja $G\alpha$ ou $G\beta\gamma$ a ligar-se à proteína efetora⁵.

$G\alpha$ inibe a adenilciclase e activa as tirosina cinases Scr, levando à activação das MAP cinases e PI3 cinase, assim como de cinases de adesão^{10,22}.

A subunidade $G_{\beta\gamma}$ induz a activação da fosfolipase C β (PLC β), conduzindo à formação de inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG), que estimulam, respectivamente, a libertação de cálcio do retículo endoplasmático e activação da proteína cinase C (PKC). A PKC conduz, por seu turno, a uma cascata de eventos (Figura 2) tanto intracitoplasmáticos como dentro do núcleo^{2,5,10,22,23}. Esta é via mais relevante, uma vez que é maioritariamente através da mesma que as quimiocinas promovem a quimiotaxia.

$G_{\beta\gamma}$ também induz a activação de PI3 γ cinase que, por sua vez, activa moléculas efetoras envolvidas no rearranjo do citosqueleto, implicado na adesão e migração celular^{5,10}.

CONCLUSÃO

Muito tem sido compreendido acerca das quimiocinas e dos seus receptores desde a sua descoberta. Actualmente, são conhecidos muitos aspectos deste complexo sistema

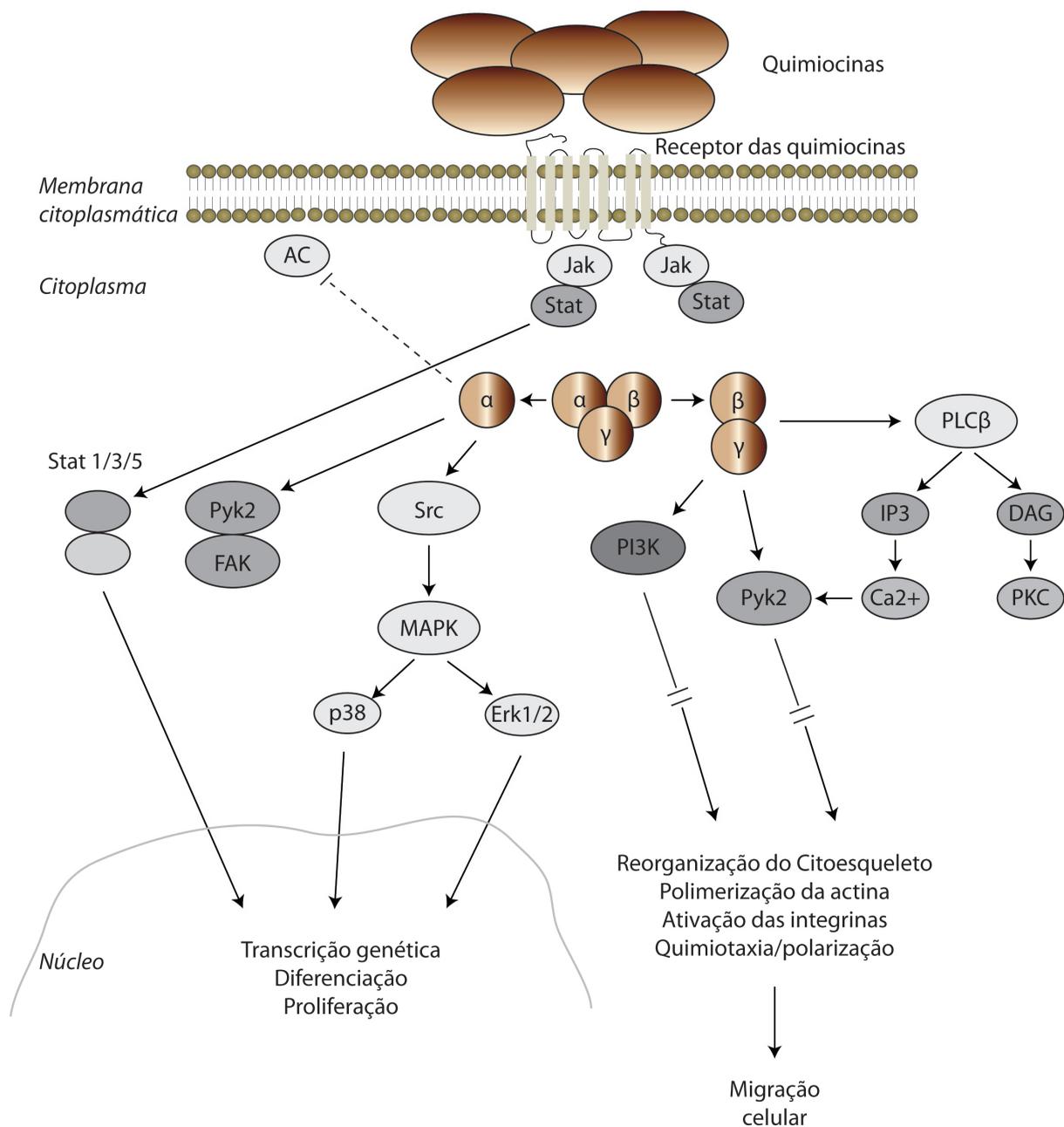


Fig. 2: Esquema representando alguns dos mecanismos envolvidos na transdução de sinal, em consequência da interação das quimiocinas com os respectivos receptores¹⁰. Abreviaturas: α , β e γ , subunidades da proteína G; AC, Adenylate cyclase; Ca^{2+} , íões de Cálcio; DAG, diacylglycerol; Erk, extracellular-signal-regulated kinases; FAK, Focal adhesion kinase; IP3, Inositol trisphosphate; Jak, Janus kinase; MAPK, Mitogen-activated protein (MAP) kinases; p38, p38 mitogen-activated protein kinases; PI3K, Phosphatidylinositol 3-kinases; PKC, Protein kinase C; PLC, Phospholipase C; Pyk, Pyruvate kinase; Src, Src-tyrosine kinases; Stat, Signal transducer and activator of transcription.

e muitos aspectos do sistema imunológico que dele dependem para gerar uma resposta inflamatória, tal como para manter a homeostasia.

O quadro emergente é, portanto, o de uma intrincada rede de células que interagem através da produção de quimiocinas ou através da expressão de um padrão muito específico de receptores das quimiocinas. Assim, a ideia de um sistema redundante tem vindo a dar lugar a uma

outra, onde os receptores das quimiocinas funcionam como potenciais marcadores na identificação das populações celulares envolvidas na resposta imunitária de um determinado compartimento anatómico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. ALLEN SJ, CROWN SE, HANDEL TM: Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. *Annu Rev Immunol* 2007;25:787-820.
2. MURDOCH C, FINN A: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000;95:3032-43.
3. ROSSI D, ZLOTNIKA: The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.
4. HORUK R: Chemokines. Nature Publishing Group 2001.
5. MELLADO M, RODRÍGUEZ-FRADE JM, MAÑES S, MARTÍNEZ-A C: Chemokine signaling and functional responses: the role of receptor dimerization and TK pathway activation. *Annu Rev Immunol* 2001;19:397-421.
6. RAJAGOPALAN L, RAJARATHNAM K: Structural basis of chemokine receptor function--a model for binding affinity and ligand selectivity. *Biosci Rep* 2006;26:325-39.
7. MURPHY P, BAGGIOLINI M, CHARO IF, et al.: International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145-76.
8. OPPERMANN M: Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. *Cell Signal* 2004;16:1201-10.
9. CHARO IF, RANSOHOFF RM: The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610-21.
10. SOLDEVILA G, GARCÍA-ZEPEDA EA: The role of the Jak-Stat pathway in chemokine-mediated signaling in T lymphocytes. *Signal Transduct* 2007;7:427-38.
11. MURPHY PM: International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 2002;54:227-9.
12. DAVID J: Chemokine receptors: A brief overview. *Clin Appl Immunol Rev* 2000;1:105-25.
13. ABBAS AK LA, PILLAI S: Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: 2010.
14. SALLUSTO F, MACKAY C, LANZAVECCHIA A: The Role of Chemokine Receptors in Primary, Effector, and Memory Immune Responses. *Annu Rev Immunol* 2000;18:593-620.
15. CLARK-LEWIS I, MATTIOLI I, GONG J-H, LOETSCHER P: Structure-Function Relationship between the Human Chemokine Receptor CXCR3 and Its Ligands. *J Biol Chem* 2003;278:289-95.
16. LUSSO P: HIV and the chemokine system: 10 years later. *The EMBO Journal* 2006;25:447-56.
17. GABUZDA D, HE J, OHAGEN A, VALLAT AV: Chemokine receptors in HIV-1 infection of the central nervous system. *Semin Immunol* 1998;10:203-13.
18. LE TORTOREC A, SATIE A-P, DENIS H, et al.: Human prostate supports more efficient replication of HIV-1 R5 than X4 strains ex vivo. *Retrovirology* 2008;5:119.
19. AZEVEDO-PEREIRA JM, SANTOS-COSTA Q, MONIZ-PEREIRA J: HIV-2 infection and chemokine receptors usage - clues to reduced virulence of HIV-2. *Curr HIV Res* 2005;3:3-16.
20. D'AMBROSIO D, IELLEMA A, BONECCHI R, et al.: Cutting edge: selective up-regulation of chemokine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells. *J Immunol* 1998;161:5111-5.
21. SOLER D, CHAPMAN TR, POISSON LR, et al.: CCR8 expression identifies CD4 memory T cells enriched for FOXP3+ regulatory and Th2 effector lymphocytes. *J Immunol* 2006;177:6940-51.
22. THELEN M: Dancing to the tune of chemokines. *Nat Immunol* 2001;2:129-34.
23. JIN T, XU X, HERELD D: Chemotaxis, chemokine receptors and human disease. *Cytokine* 2008;44:1-8.

