

Sumário

20^aaula – 5.1.2004

Regulação e amplificação da reacção imunológica (cont.).

Quimiocinas e a amplificação inflamatória.

São uma superfamília de pequenos peptídeos (>50), geralmente de 90-130AA (8 a 16kDa), com elevada homologia (20-72%). Controlam selectiva e especificamente a adesão, quimiotaxia e activação leucocitária. São libertadas nos locais inflamatórios e ligam-se a grupos heparinsulfato presentes no endotélio (e matriz extracelular). Aí podem activar uma célula que foi aprisionada pelas selectinas, de modo a aumentar a expressão/avidez das suas integrinas.

Estão envolvidas na inflamação ou na homeostasia e desenvolvimento orgânico (p.ex. migração leucocitária, angiogénese...). Ligam-se com elevada afinidade a receptores de membrana, que pertencem a uma superfamília de receptores “em serpentina” ligados a proteínas G (*GTP-binding*) de sinalização intracelular (receptor opióide, muscarínico, fotoreceptor – rodopsina, olfativo, do C5a e *f-MLP*).

Estruturalmente possuem, no meio da molécula, ligações dissulfuradas fazendo ponte entre dois pares de cisteínas. A posição do primeiro par de cisteínas permite a sua classificação em 4 subfamílias ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$):

Família C-X-C ou quimiocinas α : 2 primeiras cisteínas estão separadas por um amino-ácido adicional. A maioria são pró-inflamatórias e a quimiotaxia depende dos receptores a que se ligam:

As CXC **ELR**+ (IL-8, GRO, NAP-2) ligam-se ao CXCR2 e CXCR1 expresso em PMNs - tipicamente induzem inflamação aguda.

As CXC **ELR**- (IP-10, Mig, I-TAC) ligam-se ao CXCR3 expresso em T activados, mon., NK - tipicamente induzem inflamação crónica.

Família C-C ou quimiocinas β : as 2 primeiras cisteínas estão adjacentes. A maioria são pró-inflamatórias e actuam sobre diferentes receptores (CCRs) presentes em linf. T activados, DCs, mon/Mac. Tipicamente induzem inflamação crónica ou inflamação alérgica.

RANTES e MIP-1- ligam-se ao CCR1, CCR5 e tb CCR3, expressos em linf. T memória, mon/Mac.

MCP (1 a 4) - ligam-se ao CCR2, expresso em mon./Mac.

Eotaxina – actua no CCR3, expresso em eosin. e basófilos

Família XC ou quimiocinas γ : apenas 1 par de cisteínas. Representada pela linfotactina, quimiotáctica para linfócitos T e céls dendríticas.

Família C-XXX-C ou quimiocinas δ : as 2 primeiras cisteínas estão separadas por três amino-ácidos. Representada pela fractalcina, quimiotáctica para mononucleares.

Receptores das quimiocinas - todas actuam sobre receptores «serpentina», com 7 segmentos transmembrana, ligados à proteína-G e membros da superfamília da rodopsina (como o receptor das anafilotoxinas, do f-MLP, etc.). Receptor eritrocitário - antígeno *Duffy* - liga C-X-C e C-C e o *Plasmodium vivax*. **CXCR-4** e **CCR-5** - co-receptores para o HIV-1.

Prof. Luís Delgado