

O papel das quimiocinas nas uveítes

The role of chemokines in uveitis

Roberto Martins Gonçalves¹
 Antônio Lúcio Teixeira²
 Wesley Ribeiro Campos³
 Fernando Oréfice⁴

RESUMO

A inflamação é parte do processo fisiológico que visa reparar o dano tecidual causado por infecção, trauma, auto-imunidade. Quando este processo fisiológico encontra-se alterado, pode contribuir para o aumento do dano tecidual. As quimiocinas e seus receptores são importantes elementos envolvidos no processo de migração celular para os tecidos inflamados. Nas doenças oculares, principalmente nas uveítes, estas proteínas estão sendo identificadas como importantes mediadores da resposta inflamatória. Esta revisão visa discutir o papel das quimiocinas em diversas doenças oculares, dando ênfase aos processos uveíticos.

Descritores: Quimiocinas; Uveíte; Inflamação; Doenças da úvea; Revisão

INTRODUÇÃO

As quimiocinas são proteínas cuja função primordial seria direcionar as células do sistema imune, principalmente os leucócitos, para os sítios de inflamação no organismo. Nas doenças oftalmológicas, o papel das quimiocinas tem sido objeto de estudos que têm mostrado a relevância destas moléculas nos processos inflamatórios oculares. Portanto, este artigo tem como objetivo fazer uma revisão do papel das quimiocinas nas doenças oculares, dando ênfase aos processos uveíticos tanto de etiologia infecciosa quanto auto-imune.

A revisão bibliográfica foi realizada através do site da National Library of Medicine – PubMed, sendo digitados os termos “chemokines and uveitis”. Os artigos foram revisados de acordo com as especificidades do título e do resumo para o assunto proposto. Artigos de revisão sobre o termo específico “chemokine” também foram analisados para estruturação da introdução da presente revisão.

Quimiocinas: definição e classificação

As quimiocinas constituem uma grande família de citocinas estruturalmente homólogas responsáveis pela movimentação dos leucócitos, incluindo sua migração para locais de inflamação tecidual a partir do sangue.

As quimiocinas são pequenos polipeptídeos de 8 a 12 kDa que contêm duas alças dissulfeto internas. Cerca de 50 quimiocinas diferentes já foram identificadas, sendo classificadas em famílias com base no número e na localização dos resíduos de cisteína N-terminais⁽¹⁾. As duas principais famílias são a das quimiocinas CC, nas quais resíduos de cisteína são adjacentes, e a família CXC, na qual esses resíduos são separados por um aminoácido. Uma terceira família tem como única representante a fractalkina (CX₃CL1), em que a característica estrutural é a presença de duas cisteínas separadas por três aminoácidos (CX₃C). Finalmente, a quarta família, que também possui apenas um representante, a linfotactina (XCL1), possui uma

Trabalho realizado no Serviço de Uveítes do Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

¹ Pós-graduando em Oftalmologia, nível Doutorado pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

² Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

³ Chefe do Serviço de Uveítes do Hospital São Geraldo da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

⁴ Professor Titular em Oftalmologia da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

Endereço para correspondência: Roberto Martins Gonçalves. Rua Tenente Brito Melo, 1223 - Sala 1002 - Belo Horizonte (MG) CEP 30180-070
 E-mail: robertomgoncalves@gmail.com

Recebido para publicação em 21.06.2006
 Última versão recebida em 12.09.2006
 Aprovação em 18.10.2006

única cisteína (família C). A nomenclatura das quimiocinas e seus receptores foi recentemente revisada com o objetivo de uniformizar o modo como eram citadas⁽²⁾ (Quadro 1). Isto se tornou necessário porque uma mesma quimiocina poderia ser citada de diversas formas, de acordo com a nomenclatura adotada pelo autor. Neste artigo, optamos por descrever as quimiocinas com a sua nomenclatura oficial seguida pela previamente mais conhecida (por exemplo, CXCL8/IL-8).

Estas proteínas, as quimiocinas, podem ainda ser separa-

das em duas categorias dependendo da forma como são expressas: 1) constitutivas ou, 2) induzidas. As quimiocinas constitutivas são produzidas normalmente em vários tecidos e recrutam leucócitos, principalmente linfócitos, para esses tecidos na ausência de inflamação. As quimiocinas induzidas (ou inflamatórias) são produzidas por várias células em resposta a estímulos inflamatórios e recrutar leucócitos para locais de inflamação⁽³⁾.

Quimiocinas atuam através de receptores trans-membra-

Quadro 1. Quimiocinas humanas identificadas

Família	Quimiocina	Nome original	Receptores	Localização do gene
CXC	CXCL1	GRO α /MIP-2	CXCR2	24q21
	CXCL2	GRO β	CXCR2	4q21
	CXCL3	GRO γ	CXCR2	4q21
	CXCL4	PF-4	?	4q21
	CXCL5	ENA-78	CXCR2	4q21
	CXCL6	GCP-2	CXCR2	24q21
	CXCL7	NAP-2	CXCR2	4q21
	CXCL8	IL-8	CXCR2, CXCR1	24q21
	CXCL9	MIG	CXCR3	4q21
	CXCL10	IP-10	CXCR3	4q21
	CXCL11	I-TAC	CXCR3	4q21
	CXCL12	SDF-1	CXCR4	10q11.21
	CXCL13	BCA-1	CXCR5	4q21
	CXCL14	BRAK	?	5q31.1
	CXCL15	Lungkine	?	?
	CXCL16	CXCL16	CXCR6	17p13
CC	CCL1	I-309	CCR8	17q11
	CCL2	MCP-1	CCR2	17q12
	CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5	17q12
	CCL4	MIP-1 β	CCR5	17q12
	CCL5	RANTES	CCR5	?
	CCL6	C10	?	?
	CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	17q11
	CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5	17q11
	CCL9	MIP-1 γ	?	?
	CCL10	CCL10	?	?
	CCL11	Eotaxin	CCR3	17q11
	CCL12	MCP-5	CCR2	?
	CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	17q11
	CCL14	HCC-1	CCR1, CCR5	17q12
	CCL15	HCC-2/MIP-1 δ /Leukotactin-1	CCR1, CCR3	17q12
	CCL16	HCC-4/LEC	CCR1, CCR2	17q12
	CCL17	TARC	CCR4	16q13
	CCL18	PARC/DC-CK1	?	17q12
	CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7	9p13.3
	CCL20	LARC/MIP-3 α	CCR6	2q36.3
	CCL21	SLC/6Ckine	CCR7	9p13.3
	CCL22	MDC	CCR4	16q13
	CCL23	MPIF-1	CCR1	17q12
	CCL24	Eotaxin-2/MPIF-2	CCR3, CCR5	7q11
	CCL25	TECK	CCR9	19q13.3
	CCL26	Eotaxin-3	CCR3	7q11
	CCL27	ESkine/MCC/Ctack	CCR10	9p13.3
	CCL28	MCC	CCR3, CCR10	5p12
XC	XCL1	Lymphotactin α	XCR1	1q24
	XCL2	Lymphotactin β	XCR1	1q24
CX₃C	CX ₃ CL1	Fractalkine	CX ₃ CR1	16q13

nas de alta afinidade expostas na superfície de células circulantes. Onze receptores diferentes para quimiocinas CC (chamadas CCR1 a CCR11) e seis para quimiocinas CXC (chamadas CXCR1 a CXCR6) já foram identificados⁽⁴⁻⁵⁾. Os receptores de quimiocinas possuem sítios de ligação que podem ser específicos (CCR9, CXCR6), mas, comumente, o mesmo receptor pode ser alvo de ligação de várias quimiocinas do mesmo grupo (Quadro 1).

Quimiocinas: ações biológicas

Originalmente as quimiocinas foram estudadas devido ao seu importante papel nos processos inflamatórios; mas atualmente, sabe-se do papel crucial exercida por estas moléculas na estimulação do movimento das células mononucleares pelo corpo e na migração destas do sangue periférico para os tecidos, contribuindo na resposta imune adaptativa e/ou na patogênese de várias doenças⁽⁶⁾.

Os receptores de quimiocinas são expressos em leucócitos, com o maior número de receptores diferentes vistos em linfócitos T. A expressão dos receptores de quimiocinas pode definir subtipos de linfócitos T. Além disso, linfócitos T periféricos maduros expressam diferentes receptores de quimiocinas dependendo do seu fenótipo funcional. Por exemplo, células T helper 1 (Th1), que sintetizam interleucina-2 e interferon gama, e mediam a ativação de fagócitos, expressam CXCR3, CCR2 e CCR5. Linfócitos T helper 2 (Th2), que produzem interleucina-4, interleucina-5 e são mediadores da produção de anticorpos pelos linfócitos B, expressam CCR3, CCR4 e CCR2. Estas diferenças determinam, em parte, o tipo de resposta imune que irá se desenvolver em um sítio de inflamação⁽⁷⁻⁸⁾.

Após serem ativadas pelas quimiocinas, os receptores das quimiocinas iniciam uma complexa cascata de sinalização que leva à ativação de moléculas de integrina na superfície celular. As integrinas são moléculas essenciais para que ocorra a adesão das células de defesa aos tecidos envolvidos nos processos inflamatórios⁽⁹⁾.

Além das funções como agente quimiotático de linfócitos, os estudos com as quimiocinas e seus receptores estão revelando outros importantes papéis para estas moléculas. Alguns receptores de quimiocinas, entre eles o CCR5, são os principais co-receptores para certas cepas do vírus da imunodeficiência humana (HIV)⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Estudos recentes têm identificado polimorfismos em genes que codificam as quimiocinas, o que poderia interferir na sua função. Os estudos mais aprofundados abordam a deleção do CCR5Δ32 e a infecção pelo HIV. Pacientes com esta mutação são protegidos da infecção pelo vírus⁽¹²⁾.

Algumas quimiocinas estão envolvidas na angiogênese por exercerem efeito quimiotático em células endoteliais (por exemplo, CXCL8/IL-8, CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL1/GRO- α , CXCL2/GRO- β , CXCL3/GRO- γ), enquanto outras podem exercer um efeito antiangiogênico (CXCL4/PF-4, CXCL10/IP-10 e CXCL9/MIG)⁽¹⁾. Outro efeito atribuído às quimiocinas é a sua interferência, tanto estimulando quanto inibindo, a hematopoiese; ação, esta, que vai depender da maturidade das células progenitoras envolvidas⁽¹⁾.

Quimiocinas têm sido relacionadas a metástases tumorais e, contraditoriamente, a inibição do crescimento de células tumorais; infecções e doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide e a esclerose múltipla⁽¹³⁻¹⁷⁾. Níveis elevados de CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES e CXCL10/IP-10 tem sido encontrados no sistema nervoso central de pacientes com esclerose múltipla e em modelos experimentais desta doença⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Em um trabalho recentemente realizado por nosso grupo, pacientes com esclerose múltipla ativa apresentaram níveis elevados de CXCL10/IP-10 no líquor, enquanto que os níveis de CCL2/MCP-1 foram significativamente menores quando comparados a controles assintomáticos⁽²⁰⁾. Em pacientes com a forma aguda da coreia de Sydenham, observamos elevação dos níveis séricos de CXCL9/MIG e CXCL10/IP-10⁽²¹⁾. Níveis elevados de CXCL8/IL-8 têm sido relatados em várias doenças inflamatórias sistêmicas como na sarcoidose e na sepsis⁽²²⁻²³⁾. Níveis teciduais aumentados de CXCL8/IL-8 e anticorpos séricos contra esta quimiocina parecem estar elevados na colite ulcerativa em atividade⁽²⁴⁾.

Vários artigos realçam a importância das quimiocinas na patogênese das doenças pulmonares obstrutivas crônicas e o papel dos antagonistas dos receptores de quimiocinas como uma possibilidade terapêutica possível⁽²⁵⁾. No diabetes mellitus, estudos revelaram que as quimiocinas podem interferir no acúmulo de células adiposas, aumentando assim a resistência periférica à insulina⁽²⁶⁾. Estudo experimental mostrou que animais geneticamente modificados, que não expressam a quimiocina CCL2/MCP-1 e o receptor CCR2, possuem a gravidade atenuada da aterosclerose induzida por dieta⁽²⁷⁾. Trabalhos revelaram que a produção de quimiocinas pelas células do tecido renal estaria envolvida tanto na homeostase do órgão, quanto na gênese de doenças inflamatórias glomerulares ou túbulo-intersticiais⁽²⁸⁻²⁹⁾. Portanto, as quimiocinas estão envolvidas em vários processos fisiológicos e patológicos do organismo.

Estas moléculas indubitavelmente exercem um papel importante na movimentação das células linfóides dentro dos tecidos e a sua importância nas doenças oculares está sendo estudada. Em muitas doenças oculares como, ceratites infecciosas, ceratoconjuntivites atópicas, transplantes de córnea, retinopatias proliferativas, degeneração macular relacionada à idade e outras, tem sido observado um importante papel das quimiocinas em sua etiopatogênese⁽⁸⁾.

AS QUIMIOGINAS NAS UVEÍTES

Estudos experimentais

A uveíte experimental auto-imune (EAU) é considerada um modelo representativo de diversas doenças inflamatórias oculares humanas de presumível origem auto-imune, sendo útil, portanto, para o estudo histopatológico e imunológico dessas entidades⁽³⁰⁻³¹⁾.

Recente estudo em EAU mostrou que CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α e CCL5/RANTES, detectados através do ensaio imunoenzimático ELISA, foram expressos abundantemente nos

tecidos retinianos durante o pico do processo inflamatório. CCL3/MIP-1 α foi produzido por células do tecido retiniano, sendo detectado em células da coróide antes do início da doença, sugerindo que a sua presença está muito relacionada com o desenvolvimento da EAU⁽³²⁾. Interessantemente, a neutralização da quimiocina CCL5/RANTES através de anticorpo específico faz com que ocorra uma exacerbação da EAU, mediada por um aumento na infiltração de linfócitos CD4⁺. Portanto, CCL5/RANTES poderia suprimir EAU através da alteração na migração de subtipos de linfócitos para o olho durante o processo inflamatório⁽³³⁾.

Outro estudo experimental evidenciou a expressão de RNAm (RNA mensageiro) das quimiocinas CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 e CCL2/MCP-1 no extrato de partes do segmento posterior de olhos com EAU após 14 dias da imunização. Os receptores CCR2, CCR5 e CXCR3 também foram expressos nestes olhos. Os dados deste trabalho sugerem que estas quimiocinas podem contribuir para o recrutamento de linfócitos Th1 na EAU⁽³⁴⁾. Outro trabalho evidenciou a importância do receptor CCR5 no tráfico das células Th1 através da barreira hemato-retiniana nas EAU. Neste experimento, o tratamento das células com anticorpo anti-CCR5 antes da indução da uveíte experimental reduzia a intensidade da infiltração de células inflamatórias nos tecidos retinianos⁽³⁵⁾.

CCL2/MCP-1 mostrou-se importante na uveíte anterior recorrente que se desenvolveu após a injeção de proteína básica de mielina em ratos Lewis. A expressão de RNAm de CCL2/MCP-1 estava aumentada na íris e no corpo ciliar de ratos na fase pré-clínica da recorrência da uveíte anterior. O RNAm das CCL4/MIP-1 β e CCL5/RANTES também foram detectados durante o curso da uveíte anterior recorrente. O pico da CCL4/MIP-1 β ocorreu na fase pré-clínica, enquanto a CCL5/RANTES era mais alta durante a fase clínica da doença. RNAm da CCL3/MIP-1 α foi observado no início da doença e seus níveis foram decrescendo durante o pico da doença. O emprego de imunoglobulinas anti-CCL4/MIP-1 β , anti-CCL5/RANTES e, particularmente, anti-CCL3/MIP-1 α foi capaz de suprimir o desenvolvimento da uveíte anterior recorrente⁽³⁶⁾.

Portanto, os estudos experimentais envolvendo quimiocinas têm mostrado o relevante papel destas substâncias nos processos inflamatórios intra-oculares.

Estudos em humanos

Uveítes não-infecciosas

Diversos trabalhos estudam o papel das quimiocinas nos processos inflamatórios que ocorrem nas uveítes de etiologia auto-imune em humanos. O local de produção das quimiocinas no caso das uveítes ainda é incerto. Tanto as células residentes do tecido ocular quanto as que migram para o olho durante o processo inflamatório são fontes possíveis para a produção das quimiocinas. Recente estudo evidenciou que células T que invadiram o tecido ocular durante o processo de uveíte não-infecciosa eram células Th1 de memória CD4⁺. Estas células produziram uma quantidade maior de quimiocinas quando comparadas às células do sangue periférico⁽³⁷⁾.

Uma das nosologias oculares mais estudadas em relação ao papel das quimiocinas e seus receptores é a doença de Behçet. Nestes pacientes a hiper-reatividade dos neutrófilos têm sido documentada de forma consistente⁽³⁸⁻³⁹⁾. A quimiocina CXCL8/IL-8, que é capaz de induzir a migração e ativação dos neutrófilos e a sua interação com as células endoteliais vasculares, tem sido encontrada em níveis elevados no soro de pacientes com doença de Behçet⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾. Essa alteração nas células endoteliais vasculares tem sido sugerida como o primeiro sinal patológico na doença de Behçet^(39,42). Níveis séricos de CXCL8/IL-8 encontravam-se aumentados em pacientes com a forma ativa da doença, especialmente, aqueles com manifestações orais e neurológicas⁽⁴³⁾. Outro estudo mostrou aumento dos níveis de CXCL8/IL-8 nos pacientes com a forma ativa da doença de Behçet, apesar de não citar especificamente o envolvimento ocular⁽⁴⁴⁾. Nesse mesmo estudo, postulou-se que a quimiocina CXCL8/IL-8 poderia ser usada como um marcador da atividade da doença de forma mais confiável do que a proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação. De nota, níveis ainda mais elevados de CXCL8/IL-8 foram detectados nos pacientes que tiveram uma forma grave da doença, como envolvimento do sistema nervoso central e trombose da veia cava⁽⁴⁵⁾. Em relação aos receptores de quimiocinas, estudo recente levantou a hipótese de que o principal receptor de quimiocina inflamatória envolvido na doença de Behçet seria o CXCR3, especialmente durante os quadros com manifestações pulmonares e do sistema nervoso central⁽⁴⁶⁾.

Em estudo envolvendo pacientes com uveíte anterior idiopática, os pesquisadores coletaram humor aquoso e encontraram níveis elevados de CXCL8/IL-8 em 50% das amostras de pacientes com uveíte em atividade, enquanto que em pacientes na forma quiescente da doença não foram encontradas alterações desta quimiocina⁽⁴⁷⁾. Os níveis de CXCL10/IP-10 foram significativamente maiores nos pacientes com uveíte em atividade quando comparados com os pacientes com a forma inativa, enquanto que os níveis de CCL2/MCP-1 eram indetectáveis nos pacientes na forma inativa. Já as CCL4/MIP-1 β e CCL5/RANTES foram encontradas em níveis baixos, mas estatisticamente maiores do que no grupo controle. Em outro estudo, níveis elevados de CXCL8/IL-8 foram encontrados no sangue de pacientes com uveíte anterior (HLA-B27+), quando comparados com pacientes sem uveíte⁽⁴⁸⁾.

Estudo recente, em que foi realizada a dosagem de quimiocinas pelo método ELISA no humor aquoso de pacientes com uveíte em atividade, mostrou níveis elevados de CXCL10/IP-10 em todos os pacientes quando comparado com o grupo controle⁽⁴⁹⁾. Os níveis desta quimiocina foram maiores no humor aquoso do que no sangue circulante. Houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de CXCL10/IP-10 nos pacientes com doença de Behçet, quando comparado com os pacientes com a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Já os níveis de CXCL8/IL-8 foram maiores no sangue periférico do que no humor aquoso.

Outro trabalho avaliou os níveis de algumas quimiocinas e citocinas no humor aquoso de pacientes que apresentavam

uveíte e edema macular cistóide. Dentre as quimiocinas estudadas, os níveis de CXCL8/IL-8 e CXCL10/IP-10 foram significativamente maiores no grupo com uveíte quando comparado ao grupo sem uveíte. Níveis elevados de CXCL10/IP-10 e de CCL5/RANTES foram encontrados nos pacientes com uveíte em atividade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis das quimiocinas entre os pacientes com ou sem edema macular cistóide⁽⁵⁰⁾.

Portanto, algumas quimiocinas mostraram-se frequentemente elevadas em pacientes com uveíte anterior, destacando-se a CXCL8/IL-8 e a CXCL10/IP-10, sendo que, em alguns casos, correlacionavam-se com gravidade do quadro inflamatório. Estabelece-se, assim, uma perspectiva para novos marcadores da atividade inflamatória da doença ou até mesmo, de prognóstico, já que o prognóstico visual das uveítes está essencialmente relacionado ao número de recorrências do processo inflamatório.

A uveíte intermediária é caracterizada por um curso variável, variando de processos auto-limitados à doença crônica com períodos de remissão e exacerbação da doença. A etiologia da uveíte intermediária ainda é desconhecida, apesar de alguns pacientes possuírem uma doença sistêmica que possa acometer o olho através de uma uveíte intermediária, como acontece na sarcoidose⁽⁵¹⁾. O papel nas quimiocinas na uveíte intermediária tem sido objeto de alguns estudos. Níveis elevados de CXCL8/IL-8 foram detectados no sangue de pacientes com uveíte intermediária quando comparado com pacientes sem história de uveíte⁽⁴⁸⁾. Investigando a relação entre atividade da doença e os níveis de CXCL8/IL-8, observou-se que exsudatos vítreos e periflebite eram mais frequentemente observados nos pacientes com níveis detectáveis de CXCL8/IL-8⁽⁴⁸⁾.

Uveítes infecciosas

Nas uveítes de etiologia infecciosa, vários trabalhos estudaram o papel das citocinas no processo inflamatório ocular em humanos, mas poucos abordaram as quimiocinas especificamente⁽⁵²⁻⁵³⁾. Estudo já citado anteriormente, observou que, nas uveítes de etiologia toxoplásmica, a detecção sérica de CXCL8/IL-8, através do método ELISA, ocorreu apenas em 5 pacientes num total de 31 analisados, o que foi semelhante ao grupo controle de pacientes sem uveíte⁽⁴⁸⁾. Este estudo observou que níveis de CXCL8/IL-8 só foram significativamente diferentes em pacientes com uveítes não-infecciosas com acometimento sistêmico (sarcoidose e uveíte anterior HLA-B27+), sugerindo que a produção desta quimiocina provavelmente ocorreria em outro sítio que não fosse o olho. Estudos que abordem as quimiocinas de maneira mais específica nas uveítes de etiologia infecciosa tornam-se necessários para que possamos compreender o papel destas neste complexo processo inflamatório que ocorre no olho.

Em resumo, os estudos em humanos corroboraram os principais achados dos estudos experimentais no que diz respeito à possibilidade da utilização das quimiocinas como marcadores da atividade inflamatória em determinadas uveítes; utilização como um novo dado que poderia ser incluído no raciocí-

nio clínico; possibilidade de abordagem terapêutica diferenciada, atuando de maneira específica nas quimiocinas ou seus receptores envolvidos. Trabalhos sobre quimiocinas nas uveítes infecciosas em humanos são escassos, necessitando, portanto, de estudos posteriores para que possamos criar ou rejeitar novas hipóteses no raciocínio diagnóstico, clínico e terapêutico destas nosologias.

AS QUIMIOCINAS EM OUTRAS ÁREAS DA OFTALMOLOGIA

As quimiocinas estão envolvidas em várias outras doenças oculares, tanto inflamatórias, quanto proliferativas e degenerativas. Embora estas categorias de doenças oculares sejam diferentes, muitos dos mecanismos e das quimiocinas envolvidas são semelhantes⁽⁸⁾.

Na síndrome do olho seco, recente trabalho observou, através da citometria de fluxo de células coletadas em amostras conjuntivais, um aumento de expressão de receptores CCR5 tanto nos casos de olho seco evaporativo quanto nas formas hipossecretoras⁽⁵⁴⁾.

Em biópsias conjuntivais de pacientes com ceratoconjuntivite vernal, CCL5/RANTES e CCL11/Eotaxina foram fortemente expressas no epitélio e endotélio, e ocorreu um aumento do número de células positivas para CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3 e CCL11/Eotaxina. A maioria destas células eram macrófagos⁽⁵⁵⁾. Além disso, essas células expressaram CCL1/I-309, CCL18/PARC e CCL22/MDC, que são potentes agentes quimiotáticos para células T, o que poderia explicar a grande quantidade de linfócitos na ceratoconjuntivite vernal⁽⁵⁶⁾. A análise dos receptores de quimiocinas na conjuntivite alérgica mostrou que o CXCR3 foi expresso numa maior quantidade nos linfócitos T da conjuntiva quando comparado com tecidos normais⁽⁵⁷⁾. Além dos linfócitos e dos macrófagos, os eosinófilos têm sido implicados na patogênese das doenças alérgicas oculares. Altos níveis de CCL11/Eotaxina e CCL24/Eotaxina-2, ambos potentes agentes quimiotáticos para eosinófilos, foram encontrados no muco e nas lágrimas dos pacientes com ceratoconjuntivite vernal e ceratoconjuntivite atópica⁽⁵⁸⁾.

Como as quimiocinas possuem um importante papel da angiogênese em diversos órgãos, alguns estudos verificaram o seu papel na retinopatia diabética. CXCL8/IL-8 e CXCL10/IP-10 foram encontrados em níveis elevados no corpo vítreo de pacientes com retinopatia diabética quando comparado a indivíduos com buraco macular⁽⁵⁹⁾. Interessantemente, os níveis de CXCL8/IL-8 foram maiores nos pacientes com a forma ativa da doença, enquanto os níveis de CXCL10/IP-10 foram maiores nos pacientes com a forma controlada da doença⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Na vasculite retiniana de causa idiopática foi observada correlação entre atividade da doença e os níveis de CCL4/MIP-1 β e CCL2/MCP-1 no soro⁽⁶²⁾.

A principal causa de cegueira em pacientes com degeneração macular relacionada à idade é a formação de membrana

neovascular sub-retiniana. As células do epitélio pigmentado da retina (EPR) têm mostrado serem capazes de produzir quimiocinas, *in vitro*, incluindo CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1 e CCL5/RANTES em resposta ao estímulo de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e o IFN- γ ⁽⁶³⁻⁶⁴⁾. Recente estudo demonstrou que células do epitélio pigmentado da retina presentes nas membranas neovasculares coroidianas expressam CCL2/MCP-1, podendo esta quimiocina estar envolvida na sua formação, juntamente com outros fatores como o VEGF (vascular endothelial growth factor) e o fator tecidual derivado de macrófagos⁽⁶⁵⁾.

ABORDAGENS FUTURAS

As quimiocinas estão envolvidas no desenvolvimento e na homeostase dos tecidos, na regulação e ativação celular e são componentes importantes na resposta imune inata e adquirida. A perspectiva de podermos controlar a ação das quimiocinas e, portanto, controlar o desequilíbrio da resposta inflamatória nos tecidos, torna-se um dos maiores incentivos para estudos aprofundados nesta área.

Importantes estudos têm desenvolvido antagonistas de quimiocinas ou bloqueadores dos receptores de quimiocinas para o tratamento de diversas doenças. O bloqueio de CCL2/MCP-1 tem sido estudado no tratamento das doenças inflamatórias das vias aéreas em modelo animal⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾. Várias moléculas antagonistas de certas quimiocinas ou bloqueadoras dos seus receptores estão sendo efetivas na inibição do recrutamento de eosinófilos nos modelos experimentais de asma brônquica, sendo que, algumas drogas estão sendo avaliadas em ensaios clínicos com este objetivo⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾. Anticorpo monoclonal contra CXCL8/IL-8 e bloqueadores dos receptores onde se liga a quimiocina CXCL2/GRO- β tem sido desenvolvidos e testados em doenças pulmonares obstrutivas crônicas⁽⁷⁰⁾. Abordagens terapêuticas envolvendo as quimiocinas têm sido estudadas no tratamento da infecção pelo HIV e de doenças auto-imunes⁽⁷¹⁻⁷²⁾. Recente estudo com EAU evidenciou que a administração de um inibidor da prorenina (molécula envolvida no sistema renina-angiotensina) leva a uma diminuição dos níveis de CCL2/MCP-1, o que contribui para a supressão do quadro inflamatório intra-ocular⁽⁷³⁾.

O estudo das quimiocinas tem mostrado uma possibilidade de utilização destas substâncias como marcadores da atividade inflamatória de determinada doença de forma mais específica do que os marcadores atualmente utilizados, como a proteína C reativa ou a velocidade de hemossedimentação. Isso cria uma nova opção na avaliação do controle do processo inflamatório nos pacientes tratados, além de poder determinar quais pacientes possuem um risco aumentado de iniciarem um processo de recorrência do quadro inflamatório⁽⁴⁴⁾. Poderemos desta forma, diminuir ou até mesmo prevenir as recorrências dos quadros inflamatórios, através da utilização de antagonistas de quimiocinas ou bloqueadores dos receptores que possam impedir a migração leucocitária exacerbada para os sítios de inflamação.

Além dos processos patológicos, as quimiocinas estão envolvidas na homeostase dos tecidos. Esta pode ser uma das grandes dificuldades a serem superadas quando da utilização destas substâncias com objetivos terapêuticos.

O papel das quimiocinas e dos seus receptores nas doenças oculares ainda é muito pouco estabelecido, principalmente nas doenças infecciosas. Estudos posteriores tornam-se necessários para que possamos compreender a partir de qual ponto estas substâncias deixam de exercer um papel fisiológico e passam a serem responsáveis por um maior dano tecidual nos processos inflamatórios e/ou infecciosos oculares. Este conhecimento poderá fornecer elementos que nos permitirão estabelecer fatores prognósticos para determinadas doenças oculares e, também, atuar de maneira distinta tanto na terapêutica quanto na profilaxia das diversas nosologias oculares onde as quimiocinas possam exercer papel importante na etiopatogênese.

ABSTRACT

Inflammation is part of the physiological process that aims at repairing the damage produced by different causes such as infection, trauma, and autoimmune disease. However, when this physiological process is not regulated, it can contribute to the increase in tissue damage. Chemokines and their receptors are major factors involved in the process of cell migration into inflamed tissues. In the ocular diseases, mainly in uveitis, such proteins have been identified as important mediators of the inflammation process. This review discusses the role of chemokines in several ocular diseases, with emphasis on the uveitic process.

Keywords: Chemokines; Uveitis; Inflammation; Uveal diseases; Review

REFERÊNCIAS

1. Rollins BJ. Chemokines. *Blood*. 1997;90(3):909-28. Review.
2. IUIS/WHO Subcommittee on Chemokine Nomenclature. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *Cytokine*. 2003;21(1):48-9.
3. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol*. 2001;2(2):123-8. Review.
4. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):145-76.
5. Murphy PM. International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):227-9.
6. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.
7. Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med*. 1998;187(6):875-83.
8. Wallace GR, John Curnow S, Wloka K, Salmon M, Murray PI. The role of chemokines and their receptors in ocular disease. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(4):435-48.
9. Cameron MJ, Kelvin DJ. Cytokines and chemokines – their receptors and their genes: an overview. *Adv Exp Med Biol*. 2003;520:8-32.
10. Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell*. 1996;85(7):1135-48.

11. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381(6584):667-73.
12. O'Brien SJ, Moore JP. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol Rev*. 2000;177:99-111.
13. Wang J, Huang M, Lee P, Komanduri K, Sharma S, Chen G, Dubinett SM. Interleukin-8 inhibits non-small cell lung cancer proliferation: a possible role for regulation of tumor growth by autocrine and paracrine pathways. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16(1):53-60.
14. Ransohoff RM. The chemokine system in neuroinflammation: an update. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 2:S152-6.
15. Vicari AP, Caux C. Chemokines in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(2):143-54.
16. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol*. 2003;13(3):224-30.
17. Loetscher P, Moser B. Homing chemokines in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(4):233-6.
18. Baggolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:675-705. Review.
19. Sorensen TL, Tani M, Jensen J, Pierce V, Lucchinetti C, Folcik VA, et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest*. 1999;103(6):807-15.
20. Moreira MA, Sousa AL, Lana-Peixoto MA, Teixeira MM, Teixeira AL. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):441-5.
21. Teixeira AL Jr, Cardoso F, Souza AL, Teixeira MM. Increased serum concentrations of monokine induced by interferon-gamma/CXCL9 and interferon-gamma-inducible protein 10/CXCL10 in Sydenham's chorea patients. *J Neuroimmunol*. 2004;150(1-2):157-62.
22. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Ferenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG, Aarden LA. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun*. 1992;60(7):2835-42.
23. Yokoyama T, Kanda T, Kobayashi I, Suzuki T. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. *J Med*. 1995;26(5-6):209-19.
24. Mahida YR, Ceska M, Effenberger F, Kurlak L, Lindley I, Hawkey CJ. Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82(3):273-5.
25. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002;57(7):590-5.
26. Gerhardt CC, Romero IA, Cancellolo R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;175(1-2):81-92.
27. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Lobby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2(2):275-81.
28. Schlondorff D, Nelson PJ, Luckow B, Banas B. Chemokines and renal disease. *Kidney Int*. 1997;51(3):610-21.
29. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):152-76.
30. Faure JP. Autoimmunity and the retina. *Curr Top Eye Res*. 1980;2:215-302.
31. Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB. Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Prog Retin Res*. 1986;5:75-109.
32. Crane IJ, McKillop-Smith S, Wallace CA, Lamont GR, Forrester JV. Expression of the chemokines MIP-1alpha, MCP-1, and RANTES in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1547-52.
33. Sonoda KH, Sasa Y, Qiao H, Tsutsumi C, Hisatomi T, Komiyama S, et al. Immunoregulatory role of ocular macrophages: the macrophages produce RANTES to suppress experimental autoimmune uveitis. *J Immunol*. 2003;171(5):2652-9.
34. Keino H, Takeuchi M, Kezuka T, Yamakawa N, Tsukahara R, Usui M. Chemokine and chemokine receptor expression during experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(2):111-5.
35. Crane IJ, Xu H, Wallace C, Manivannan A, Mack M, Liversidge J, et al. Involvement of CCR5 in the passage of Th1-type cells across the blood-retina barrier in experimental autoimmune uveitis. *J Leukoc Biol*. 2006;79(3):435-43.
36. Manczak M, Jiang S, Orzechowska B, Adamus G. Crucial role of CCL3/MIP-1alpha in the recurrence of autoimmune anterior uveitis induced with myelin basic protein in Lewis rats. *J Autoimmun*. 2002;18(4):259-70.
37. Takase H, Sugita S, Taguchi C, Imai Y, Mochizuki M. Capacity of ocular infiltrating T helper type 1 cells of patients with non-infectious uveitis to produce chemokines. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):765-8.
38. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5 Suppl 24):S19-24.
39. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(2):128-33.
40. Wang LM, Kitteringham N, Mineshita S, Wang JZ, Nomura Y, Koike Y, Miyashita E. The demonstration of serum interleukin-8 and superoxide dismutase in Adamantiades-Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*. 1997;298(8):444-7.
41. Mantas C, Direskeneli H, Oz D, Yavuz S, Akoglu T. IL-8 producing cells in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(2):249-51.
42. Rizzi B, Bruno S, Dammacco R. Behcet's disease: an immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res*. 1997;27(4):225-32.
43. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Horne-mann S, et al. Adamantiades-Behcet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol*. 2000;292(6):279-84.
44. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behcet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*. 2000;201(1):37-9.
45. Freire Ade L, Bertolo MB, de Pinho AJ Jr, Samara AM, Fernandes SR. Increased serum levels of interleukin-8 in polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):203-5.
46. Houman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behcet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun*. 2004;23(3):267-73.
47. Verma MJ, Lloyd A, Rager H, Strieter R, Kunkel S, Taub D, Wakefield D. Chemokines in acute anterior uveitis. *Curr Eye Res*. 1997;16(12):1202-8.
48. Klok AM, Luyendijk L, Zaal MJ, Rothova A, Hack CE, Kijlstra A. Elevated serum IL-8 are associated with disease activity in idiopathic intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(8):871-4.
49. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Descamps FJ, Al-Obeidan SA, Proost P, Van Damme J, et al. Chemokines and gelatinases in the aqueous humor of patients with active uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):401-11.
50. van Kooij B, Rothova A, Rijkers GT, de Groot-Mijnes JD. Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):192-4.
51. Zierhut M, Foster CS. Multiple sclerosis, sarcoidosis and other diseases in patients with pars planitis. *Dev Ophthalmol*. 1992;23:41-7.
52. Vallochi AL, Nakamura MV, Schlesinger D, Martins MC, Silveira C, Belfort R Jr, Rizzo LV. Ocular toxoplasmosis: more than just what meets the eye. *Scand J Immunol*. 2002;55(4):324-8.
53. Vallochi AL, da Silva Rios L, Nakamura MV, Silveira C, Muccioli C, Martins MC, et al. The involvement of autoimmunity against retinal antigens in determining disease severity in toxoplasmosis. *J Autoimmun*. 2005;24(1):25-32.
54. Gulati A, Sacchetti M, Bonini S, Dana R. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):710-6.
55. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Chemokines in the limbal form of vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1360-6.
56. El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1175-80.
57. Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Mosallam AA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of chemokine receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1357-61.
58. Leonard A, Jose PJ, Zhan H, Calder VL. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2003;110(3):487-92.
59. Elnor SG, Elnor VM, Jaffe GJ, Stuart A, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res*. 1995;14(11):1045-53.
60. Elnor SG, Strieter R, Bian ZM, Kunkel S, Mokhtarzaden L, Johnson M, et al. Interferon-induced protein 10 and interleukin 8. C-X-C chemokines present in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1597-601.
61. Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications*. 2001;15(5):257-9.

62. Wallace GR, Farmer I, Church A, Graham EM, Stanford MR. Serum levels of chemokines correlate with disease activity in patients with retinal vasculitis. *Immunol Lett.* 2003;90(1):59-64.
63. Crane IJ, Kuppner MC, McKillop-Smith S, Knott RM, Forrester JV. Cytokine regulation of RANTES production by human retinal pigment epithelial cells. *Cell Immunol.* 1998;184(1):37-44.
64. Elner SG, Elner VM, Bian ZM, Lukacs NW, Kurtz RM, Strieter RM, Kunkel SL. Human retinal pigment epithelial cell interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation by T-lymphocyte products. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(2):446-55.
65. Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, Dithmar S, Lawson DH, Cohen C, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis.* 2002;8:119-26.
66. Campbell EM, Charo IF, Kunkel SL, Strieter RM, Boring L, Gosling J, Lukacs NW. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates cockroach allergen-induced bronchial hyperreactivity in normal but not CCR2^{-/-} mice: the role of mast cells. *J Immunol.* 1999;163(4):2160-7.
67. Gonzalo JA, Lloyd CM, Kremer L, Finger E, Martinez-A C, Siegelman MH, et al. Eosinophil recruitment to the lung in a murine model of allergic inflammation. The role of T cells, chemokines, and adhesion receptors. *J Clin Invest.* 1996;98(10):2332-45.
68. Sabroe I, Peck MJ, Van Keulen BJ, Jorritsma A, Simmons G, Clapham PR, et al. A small molecule antagonist of chemokine receptors CCR1 and CCR3. Potent inhibition of eosinophil function and CCR3-mediated HIV-1 entry. *J Biol Chem.* 2000;275(34):25985-92.
69. White JR, Lee JM, Dede K, Imburgia CS, Jurewicz AJ, Chan G, et al. Identification of potent, selective non-peptide CC chemokine receptor-3 antagonist that inhibits eotaxin-, eotaxin-2-, and monocyte chemoattractant protein-4-induced eosinophil migration. *J Biol Chem.* 2000;275(47):36626-31.
70. Yamagata T, Ichinose M. Agents against cytokine synthesis or receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1-3):289-301.
71. Gao P, Zhou XY, Yashiro-Ohtani Y, Yang YF, Sugimoto N, Ono S, et al. The unique target specificity of a nonpeptide chemokine receptor antagonist: selective blockade of two Th1 chemokine receptors CCR5 and CXCR3. *J Leukoc Biol.* 2003;73(2):273-80.
72. Haringman JJ, Kraan MC, Smeets TJ, Zwinderman KH, Tak PP. Chemokine blockade and chronic inflammatory disease: proof of concept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):715-21.
73. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Yamashiro K, Koto T, Shinoda H, et al. Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(6):2686-92.

XV Simpósio Internacional de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo

19 a 21 de Junho de 2008

SÃO PAULO - SP

INFORMAÇÕES

JDE Comunicação e Eventos
Tels.: (11) 5084-9174/5082-3030
Fax: (11) 5574-8261

e-mail: jdecomev@uol.com.br
home page: www.ofthalmosantasa.com.br