



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **O papel das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa**

**Aécio Mateus de Macedo**

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

M141	<p>Macedo, Aécio Mateus</p> <p>O papel das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa/ Aécio Mateus de Macedo. (Salvador, Bahia): A.M.M, Macedo, 2014</p> <p>xxvii; 27 p.</p> <p>Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)</p> <p>Professor orientador: Marcus Miranda Lessa</p> <p>Palavras chaves: 1. Leishmaniose mucocutânea 2. Quimiocinas 3. CCL4 4. CXCL9 5. CXCL10 I. Lessa, Marcus Miranda. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.</p> <p>CDU: 616.928.5</p>
------	--



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **O papel das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa**

**Aécio Mateus de Macedo**

Professor orientador: **Marcus Miranda Lessa**  
Orientadora tutora: **Carolina Cincurá Barreto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Dezembro, 2014

**Monografia:** *O papel das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa*, de **Aécio Mateus de Macedo**.

Professor orientador: **Marcus Miranda Lessa**

Orientadora tutora: **Carolina Cincurá Barreto**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Marcus Miranda Lessa** ( Presidente, Professor orientador ), Professor Adjunto - Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEC) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Carolina Cincurá Barreto** ( Orientadora tutora ), Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde ( PPGCS ) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Régis de Albuquerque Campos**, Professor Adjunto - Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcelo Sacramento Cunha**, Professor Adjunto - Departamento de Anestesiologia e Cirurgia (DAC) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luis Schiper**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Meus netos, são todos gênios ( Nercio Joaquim dos Santos )*

A minha família, **Edenilson Macedo, Lieny Macedo,  
Fábio Macedo, Mauro Macedo e Edinilson Santos.**

## **EQUIPE**

- Aécio Mateus de Macedo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: aeciomateus@hotmail.com
- Marcus Miranda Lessa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Carolina Cincurá Barreto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Régis de Albuquerque Campos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Marcelo Sacramento Cunha, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Luis Schiper, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; e

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios
----------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Marcus Miranda Lessa**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- ◆ A Doutoranda **Carolina Cincurá Barreto**, minha Orientadora tutora, pela apresentação do estado da arte nesta área de estudo e ensino de quanto é tênue, e desnecessário, limite entre Ciência e Ensino Médico.
- ◆ Aos Doutores **Régis de Albuquerque Campos**, **Marcelo Sacramento Cunha** e ao Doutorando **Luis Schiper**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.



## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURA</b>	<b>2</b>
<b>INDICE E SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>9</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>12</b>
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>14</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>15</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>16</b>

## ÍNDICE DE FIGURA

Figura I. Fluxograma de seleção dos artigos.....	<b>10</b>
--	-----------

## **ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

LM - Leishmaniose mucosa

LC - Leishmaniose cutânea

LTA - Leishmaniose tegumentar americana

SC - Subclínicos

## I. RESUMO

**Fundamentação Teórica:** A leishmaniose mucosa é uma forma de leishmaniose tegumentar associada mais com a *Leishmania braziliensis*. Quimiocinas são grupo de proteínas estruturalmente pequenas que agem como quimio-atraentes para leucócitos e parecem estar envolvidas na imunopatogênese da leishmaniose mucosa. **Objetivo:** Destacar o papel das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura através do principal banco de dados mundial, o PubMed. Os dados para a confecção dessa revisão foram obtidos a partir de estudos originais e revisões sistemáticas. **Resultado:** Este trabalho selecionou 57 estudos através dos filtros, na base eletrônica de dados do *PuBmed*, desses apenas 2 foram incluídos, pois faziam referências às quimocinas em seus resumos. A produção de CCL2 e CXCL8 por macrófagos de pacientes com LM foi maior do que a produção de pacientes SC. Os níveis de CXCL9 foram significativamente maiores em paciente com LM comparados com paciente SC e grupo controle. De acordo com resultados preliminares observados foi possível detectar níveis significativamente mais elevados de CCL4 e CXCL10 em amostras de soro de pacientes com LM em comparação a pacientes com LC e grupo controle. **Discussão:** As diferentes quimiocinas interferem de diversas formas na multiplicação do parasita, sendo assim, agem de maneiras diferentes na inflamação e nas manifestações clínicas da leishmaniose. A explicação que justifica o fato de pacientes com leishmaniose mucosa produzirem altos níveis de quimiocinas ainda não está bem estabelecida. Fatores genéticos, tais como polimorfismos em receptores TLR e os fatores relacionados ao parasita podem explicar em parte essa diferença na produção de quimiocinas. **Conclusão:** Na avaliação da resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa, identificou-se um aumento na produção das quimiocinas CCL2, CCL4, CXCL9 e CXCL10. A elevação dessas quimiocinas parece estar relacionada ao desenvolvimento das manifestações clínicas observadas em pacientes com leishmaniose mucosa.

**Palavras-chave:** 1. Leishmaniose mucocutânea; 2. Quimiocinas; 3. CCL4; 4. CXCL9; 5. CXCL10.

## **II. OBJETIVO**

Destacar a importância das quimiocinas na resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As leishmanioses são infecções crônicas, não contagiosas, causadas por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidas de animais infectados para o homem através da picada de um flebotomíneo. O espectro clínico da leishmaniose tegumentar em humanos inclui a leishmaniose mucosa (LM), leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose cutânea disseminada e leishmaniose cutânea difusa. As manifestações clínicas da doença são determinadas pelas características do hospedeiro, da espécie de *Leishmania* envolvida e da resposta imune do indivíduo infectado <sup>(1)</sup>.

A doença é considerada um problema de saúde pública em 88 países, com registro de 1 a 1,5 milhão de novos casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) a cada ano. Mais de 90% dos casos de LTA ocorrem em seis países, dentre os quais está incluso o Brasil com mais de trinta mil casos anuais <sup>(2,3)</sup>. A forma clínica predominante em 95% dos casos notificados é a cutânea, seguida pela mucosa em 3% a 5% dos casos <sup>(4)</sup>.

A leishmaniose mucosa é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e menos freqüentemente com a *L. Amazonensis* <sup>(5)</sup>. A mucosa nasal é o lugar de predileção para as lesões tendo por consequência obstrução nasal, epistaxe, granuloma no septo nasal anterior e, posteriormente, perfuração de septo nasal e queda da ponta nasal. Outros locais acometidos por ordem de freqüência são a faringe - infiltração edematosa, granulação e fibrose, e a laringe - granuloma levando a disfonia <sup>(6,7,8,9)</sup>.

Na leishmaniose mucosa como também na leishmaniose cutânea, situações nas quais existe um forte desvio Th1 e, embora o número de parasitas no tecido seja escasso ou até ausente, há desenvolvimento de lesão. Células mononucleares de sangue periférico de indivíduos com leishmaniose mucosa e leishmaniose cutânea estimuladas com antígeno de *Leishmania* produzem grande quantidade de IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ , e pouca IL-10 e TGF- $\beta$ . Como habitualmente o sistema imune não consegue destruir completamente as leishmanias, essa forte resposta Th1 termina por levar a ocorrência de uma reação inflamatória muito intensa e a dano aos tecidos próprios, resultando no aparecimento de úlceras na pele e na mucosa <sup>(10,11)</sup>.

As quimiocinas são pequenos polipeptídios 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 <sup>(12,13)</sup>. 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 única cisteína (família C) <sup>(12,14)</sup>.

Ainda que reconheçam mais do que uma quimiocina, os receptores estão praticamente restritos a uma única família. Desta forma, a nomenclatura baseia-se na especificidade do receptor para a família de quimiocinas <sup>(15)</sup>. 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 fractalcina) e XCR1 (liga-se à linfotactina) <sup>(15,16)</sup>. De igual modo, a classificação das quimiocinas é construída a partir da classe a que pertencem, seguida de “L” para “ligando” e um número <sup>(13,15)</sup>.

As quimiocinas, podem ainda ser separadas 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 <sup>(17)</sup>.

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 <sup>(18)</sup>.

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 <sup>(19,20)</sup>.

Com o objetivo de chamar a atenção sobre a importância das quimiocinas em doenças infecciosas, Liu *et. al.*<sup>21</sup> em 2011, faz uma revisão da literatura buscando mostrar o papel de CXCL10, que é uma molécula capaz de exercer funções biológicas potentes, incluindo a promoção da atividade quimiotática de células CXCR3<sup>+</sup>, induzindo a apoptose, a regulação do crescimento e a proliferação celular, bem como a angiogênese em doenças infecciosas e inflamatórias. As características, multifuncionais da CXCL10 tornam um alvo promissor para o tratamento de

doenças infecciosas. No entanto, o mecanismo de CXCL10 na patogênese da doença infecciosa permanece obscuro<sup>(21)</sup>.

Estudos prévios mostram elevação de quimiocinas de forma mais intensa em pacientes com leishmaniose mucosa<sup>(22)</sup>. Essas quimiocinas pró-inflamatórias ativam e recrutam macrófagos e células T para os locais das lesões, podendo dessa forma participar da imunopatogênese da leishmaniose mucosa. Devido a essa provável participação das quimiocinas na imunopatogênese da leishmaniose mucosa, resolvemos realizar uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar o papel das quimiocinas na leishmaniose mucosa.



## IV. METODOLOGIA

Revisão da literatura através do principal banco de dado mundial, o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Os dados e informações para a confecção dessa revisão foram obtidos a partir de artigos originais e revisões sistemáticas.

Na estratégia de busca utilizou termos com MeSH (Medical Subject Headings). O termo MeSH significa um vocabulário organizado e controlado pela NLM (National Library Medicine, USA) utilizado para indexação de artigos no PubMed. O MeSH encontra-se disponível no site do PubMed no campo “PubMed Services”. Foi utilizado o termo “mucocutaneous leishmaniasis” no MeSH . Os termos correlacionados foram ( "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ chemokines" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ epidemiology" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ etiology" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ immunology" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ parasitology" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ pathology" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ therapy" [Mesh] OR "Leishmaniasis, Mucocutaneous/ blood" [Mesh] ), e no campo Search, foi selecionado o conectivo AND.

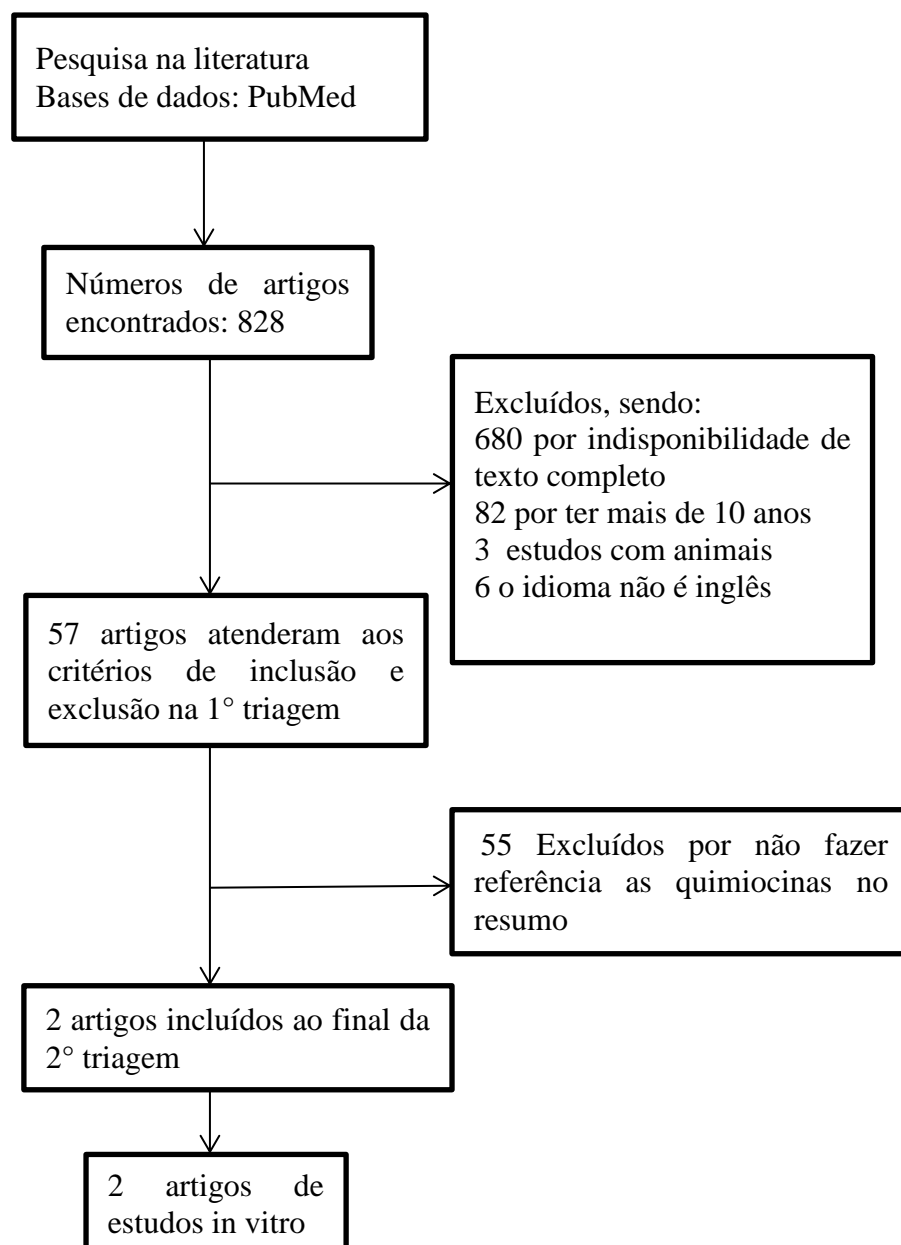
O resultado dessa busca foram 828 artigos. Contudo foram ativados quatro filtros no PubMed: “*Free full text available, 10 years, humans, English*”. O primeiro filtro selecionou apenas artigos com texto completos disponíveis. Já o segundo filtro selecionou somente os artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2002 a 2012. O terceiro exclui os artigos que utilizaram animais, portanto seleciona apenas aqueles realizados em humanos. Já o quarto filtro selecionou os artigos de língua inglesa. Logo os artigos que fogem a esta regra ou não faça referência às quimiocinas no resumo foram excluídos do processo.

## V. RESULTADOS

Foram selecionados 57 estudos através dos filtros, na base eletrônica de dados do *PubMed*, desses apenas 2 foram incluídos, pois faziam referências as quimiocinas em seus resumos e 55 estudos foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão dessa pesquisa. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura 1.

Figura 1.

Fluxograma de seleção dos artigos



O estudo de Giudice *et. al.*<sup>22</sup> realizado em 2012, trata-se de uma observação *in vitro*, que busca analisar a produção de quimiocinas por macrófagos derivado de células mononucleares do sangue periféricos dos diferentes grupos infectados com *L. braziliensis*. Foram coletados amostra

de sangue de 65 pacientes que foram distribuídos em quatro grupos: *Leishmaniose mucosa* (n = 11), *Leishmaniose cutânea* (n = 22), indivíduos subclínicos (n = 18) e grupo controle (n = 14). Os macrófagos de todas as formas clínicas produziram níveis baixos e similares de quimiocinas em 2 horas após a infecção. Em 48 horas de cultura observou-se um aumento significativo de CCL2 em amostras de pacientes com *Leishmaniose mucosa* (LM) em relação aos indivíduos subclínicos (SC) e o grupo controle. A produção de CXCL8 por macrófagos de pacientes com LM e LC foram maior que a produção por macrófagos de SC. Já CCL3 não mostrou diferenças significativas entre os grupos. Os níveis de CXCL9 foram significativamente maiores em pacientes com LM e LC comparados com os pacientes do grupo controle. A produção de CCL2 e CXCL9 é maior em pacientes com LM do que os pacientes com LC, tendo como referencial para distinguir esta diferença os indivíduos SC. Em 96 horas de cultura os níveis de quimiocinas não foram tão elevados, sendo semelhantes aos níveis de 48 horas. Sendo assim, este estudo mostra um aumento significativo de CCL2 e CXCL9 nos pacientes com LM em relação as outras formas clínicas de leishmaniose e também em relação ao grupo livre de infecção.

O trabalho de Vargas-Inchaustegui *et. al.*<sup>23</sup> no ano de 2009, foi realizado *in vitro* com o objetivo de examinar a resposta de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de voluntários saudáveis e pacientes infectados com *L. braziliensis*. Foram obtidas amostras de soro de 40 pacientes, (14 pacientes com LM, 13 pacientes com LC e 13 pacientes do grupo controle), após avaliação clínica. Por meio da análise de expressão gênica de quimiocinas, ficou evidenciado que as amostras com infecção de PBMC de voluntários saudáveis com *L. braziliensis*, após 4 horas encontrou-se um aumento da transcrição de CCL3 e CXCL10. Também foram incluídas as células controle infectados com *L. Amazonensis*, que permitiu a confirmação da resposta específica desencadeada por *L. braziliensis*, pois CXCL10 é uma quimiocina importante para recrutamento de células Th1 e sua transcrição foi observada apenas em PBMC infectado por *L. braziliensis*, durante 24 e 48 horas de infecção. Para validar e estender as observações *in vitro*, foi necessário analisar a presença de mediadores inflamatórios em amostras de soro de pacientes com LTA. Foi utilizada a matriz de anticorpo humano para uma triagem inicial de fatores inflamatórios, que encontrou altos níveis de CCL2, CCL4 CXCL10 e CCL15 em amostras de soro de pacientes com LM e LC. De acordo com resultados preliminares observados foi possível detectar níveis significativamente mais elevados de CCL4 e CXCL10 em amostras de soro de pacientes com LM em comparação a pacientes com LC e amostras do grupo controle. Estes resultados sugerem que a respostas para espécies de *Leishmania* são diferentemente regulamentada e a produção excessiva de mediadores inflamatórios poderão ter um impacto adverso na evolução da doença.

## VI. DISCUSSÃO

As diferentes quimiocinas interferem de diversas formas na multiplicação do parasita, sendo assim, agem de maneira diferente na inflamação e nas manifestações clínicas da leishmaniose <sup>(24)</sup>. Na LM, os macrófagos secretam níveis mais elevados de CCL2 e CXCL9, mas estas moléculas não destroem a *Leishmania*, ou seja, estas quimiocinas estão envolvidas mais na reação inflamatória e danos teciduais do que em inibir a infecção por *L. braziliensis*.

A quimiocina CCL3 foi produzida em quantidades semelhantes nos grupos. A produção CXCL8 foi significativamente maior nos macrófagos de pacientes com LM do que nos indivíduos SC. A expressão de CCL2 e CXCL9, foi maior em células de tecido de pacientes com LM do que em tecido de pacientes com LC, tendo como referencial o grupo controle, ou seja, as células com LM produziram mais quimiocinas em relação a este grupo do que as células com LC. A explicação, porque macrófagos de pacientes com LM produzem altos níveis de quimiocinas ainda não está claro na literatura. Por exemplo, fatores genéticos, tais como polimorfismos em receptores TLR e os fatores do parasita, podem explicar em parte essa diferença na produção de quimiocinas. Estudos recentes têm demonstrado que um vírus de RNA, pode ativar TLR-3 em algumas espécies de *Leishmania* que causa danos a mucosa <sup>(22,25)</sup>.

Em outros estudos observou a importância da secreção de CXCL9 na patogênese de doenças inflamatórias auto-imunes crônicas, infecção pelo vírus T-linfotrópico humano e esclerose múltipla. Sendo assim, demonstrando o papel de CXCL9 não apenas em pacientes com LM, mas também em inflamação de etiologia patológica distinta <sup>(26,27)</sup>.

A infecção por *L. braziliensis* induz níveis fortes de expressão de CXCL10 e CCL4 na LM, ou seja, estas quimiocinas diferenciam a LM das demais formas clínicas de Leishmaniose. Os macrófagos de pacientes com LM produzem grandes quantidades de quimiocinas pró - inflamatórias que atraem neutrófilos, monócitos e células T ativadas, que induzem uma reação inflamatória patológica associada a mucosa <sup>(22)</sup>.

Alguns estudos têm como objetivo avaliar a expressão adicional intralesional de CXCL10 em seu receptor CXCR3 em pacientes com LM infectado por *L. braziliensis*. Para isso, é necessário fazer uma correlação de tempo de doença versus a concentração de mediadores inflamatórios em amostras de soro infectado por *L. braziliensis*. Os pacientes com LM e LC, proporcionaram uma relação definitiva entre os níveis de expressão destas moléculas e a gravidade da doença. A quimiocina CXCL10 promove a morte da *L. Amazonensis* nos macrófagos de ratos, mas esta molécula tem ação auto-limitada na infecção por *L. braziliensis* em estudo in vitro e em ratos <sup>(23,28)</sup>. Sendo assim, é possível supor que CXCL10 induzida pela infecção de *L. braziliensis*

desenvolve uma resposta imune contra o próprio hospedeiro.

Os níveis de transcrição de CXCL10 em *L. Amazonensis* nas células infectadas, eram mais baixos do que aqueles observados nos grupos controles não estimulados. Este achado foi consistente com os relatos anteriores de monócitos humanos e também nas observações de estudos com ratos, indicando uma resposta imune inata prejudicada na *L. amazonensis* <sup>(29,30,31)</sup>. Portanto, os níveis baixo de CXCL10 na infecção por esta espécie de leishmania, explica porque não é frequente a ocorrência de lesão na mucosa.

A ação anti-proliferativa ou proliferativa de CXCL10, parece ser dependente do tipo de célula ou do seu subtipo de receptor CXCR3. Três variantes de splicing de CXCR3 foram relatados: CXCR3-A, CXCR3-B e CXCR3-alt, que são diferencialmente expressas por diferentes tipos de células. Os resultados foram divergentes na proliferação quando ligados ao seu ligante CXCL10 <sup>(23)</sup>. Uma vez que os níveis de CXCL10 estão ligados com patologia grave, a interação de CXCL10-CXCR3 representa um alvo potencial farmacológico para várias doenças humanas, tais como doenças infecciosas e câncer, no entanto, estudos atuais sobre os usos terapêuticos da terapia para CXCL10 foram poucos. Por exemplo, a aplicação do anticorpo anti-CXCL10 diminuiu a manifestação clínica e histológica da encefalomielite autoimune experimental (EAE) <sup>(32)</sup>. Estudos futuros podem avaliar o uso do anticorpo anti-CXCL10 como opção terapêutica na leishmaniose mucosa.

Para uma melhor compreensão dos papéis destas quimiocinas na leishmaniose mucosa, novos estudos estão em andamento para analisar os perfis destas moléculas em amostras de sangue periférico e amostras retiradas das lesões desses pacientes. A compreensão dos mecanismos de produção e regulação dessas quimiocinas pode contribuir para a geração de uma intervenção terapêutica mais eficaz.

## **VII. CONCLUSÃO**

Na avaliação da resposta imune de pacientes com leishmaniose mucosa, identificou-se um aumento na produção das quimiocinas CCL2, CCL4, CXCL9 e CXCL10. A elevação dessas quimiocinas parece estar relacionada ao desenvolvimento das manifestações clínicas observadas em pacientes com leishmaniose mucosa.

## VIII. SUMMARY

**Background:** The mucosal leishmaniasis is a form of cutaneous leishmaniasis with a stronger association with *Leishmania braziliensis*. Chemokines are a group of structurally small proteins acting as chemo-attractive for leukocytes and appear to be involved in the immunopathogenesis of mucosal leishmaniasis. **Objective:** Highlight the role of Chemokines in immune response of patients with mucosal leishmaniasis. **Methodology:** A systematic literature review using the main global database, PubMed. The data for this review were obtained from original studies and systematic reviews. **Results:** This work has selected 57 studies through the filters, in the electronic data base PubMed, of these only 2 were included, as were references to Chemokines in their summaries. The production of CCL2 and CXCL8 by macrophages of patients with LM was greater than the production of patients SC. CXCL9 levels were significantly higher in patients with LM compared with patient SC and control group. According to preliminary results observed it was possible to detect significantly higher levels of CCL4 and CXCL10 in serum samples of patients with LM compared to LC patients and control group. **Discussion:** Different chemokines interfere with parasite multiplication in various ways, therefore, they act differently in inflammation and clinical manifestations of leishmaniasis. The explanation that justifies the fact that patients with mucosal and cutaneous leishmaniasis produce high levels of chemokines are not well established. Genetic factors such as polymorphisms in TLR receptors and factors related to the parasite may partly explain this difference in the production of chemokines **Conclusion:** In assessing the immune response of patients with mucosal leishmaniasis, identified an increase in the production of Chemokines, CCL2, CCL4, CXCL9 and CXCL10. The elevation of these Chemokines seems to be related to the development of the clinical manifestations seen in patients with mucosal leishmaniasis.

**Keywords:** 1. Mucocutaneous leishmaniasis; 2. Chemokines; 3. CCL4; 4. CXCL9; 5. CXCL10.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida O, Santos J. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An. Bras. Dermatol* [Internet]. 2011[citado 2014 out 01];86(3):497-506. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n3/v86n3a12.pdf>
2. Gomes K, Benevides A, Vieira F, et al. Leishmaniose tegumentar em paciente com espondilite anquilosante utilizando adalimumabe. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2012 mar [citado 2014 out 01];52(3):447-452. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n3/v52n3a14.pdf>
3. Enciso A, Marzochi M, Moreira J, et al. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. *Hist. cienc. saude-Manguinhos* [Internet]. 2003 dez [citado 2014 out 01]; 10(3): 853-82. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10n3/19303.pdf>
4. Diniz J, Costa M, Gonçalves D. Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in presumptive diagnosis. *Braz. J. Otorhinolaryngol* [internet]. 2011 jun [citado 2014 out 01];77(3):380-4. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v77n3/pt\\_v77n3a18.pdf](http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v77n3/pt_v77n3a18.pdf)
5. Lessa M, Lessa H, Castro T, et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* [Internet]. 2007dez [citado 2014 out 03]; 73(6): 843-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v73n6/a16v73n6.pdf>
6. Mota L, Miranda R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. *Arq. Int. Otorrinolaringol* [Internet]. 2011 set [citado 2014 out 03] ;15(3):376-381. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/aio/v15n3/v15n3a17.pdf>
7. Oliveira M, Amorim R, Freitas R, et al. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [Internert]. 2005 jun [ citado 2014 out 03]; 38(3):258-260. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n3/24006.pdf>
8. Maretti-Mira A, Bittner J, Oliveira-Neto M, et al. Transcriptome Patterns from Primary Cutaneous *Leishmania braziliensis* Infections Associate with Eventual Development of Mucosal Disease in Humans. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2012 september [ cited 2014 out 03]; 6 (9): e 1816. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441406/pdf/pntd.0001816.pdf>
9. Amato V, Tuon F, Camargo R, et al. Short Report : Can We Use a Lower Dose of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal American Leishmaniasis?. *American Society of*



Tropical Medicine Hygiene [internet]. 2011 July [cited 2014 out 03]; 85(5):818–819. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205625/pdf/tropmed-85-818.pdf>

10. Machado P, Araújo M, Carvalho L, et al. Mecanismos de resposta imune às infecções\*. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. 2004 dez [citado 2014 out 04]; 79 (6): 647-664. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n6/a02v79n6.pdf>

11. Unger A, O'Neal S, Machado P, et al. Association of Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis Prior to Ulcer Development with High Rate of Failure in Northeastern Brazil. American Society of Tropical Medicine and Hygiene [Internet]. 2009 April [cited 2014 out 05] ; 80(4): 574–579. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557504/pdf/nihms-431014.pdf>

12. Allen J, Crown E, Handel M. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. Annu Rev Immunol [Internet]. 2007 April [cited 2014 out 10] ;25:787-820. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291188>

13. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood [Internet]. 2000 May [cited 2014 out 10]; 95:3032-43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807766>

14. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. Annu Rev Immunol [Internet]. 2000 April [cited 2014 out 10]; 18:217-42. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837058>

15. Murphy P, Baggiolini M, Charo IF, et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for Chemokine Receptors. Pharmacol Rev [Internet]. 2000 Mar [cited 2014 out 10]; 52:145-76. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699158>

16. Charo F, Ransohoff M: The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. N Engl J Med [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 out 10];354:610-21. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467548>

17. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. Nat Immunol [Internet]. 2001 Feb [cited 2014 out 10]; 2(2):123-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11175804>

18. Murphy M. International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature. Pharmacol Rev [Internet]. 2002 [cited 2014 out 10];54(2):227-9. Disponível em: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/54/2/227.full.pdf>

19. 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* [Internet]. 1998 Mar [cited 2014 out 10];187(6):875-83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500790>
20. 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* [Internet]. 2004 Mar [cited 2014 out 10]; 23(4):435-48. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500790>
21. Liu M, Guo S, Hibbert J, et al. CXCL10/IP-10 in Infectious Diseases Pathogenesis and Potential Therapeutic Implications. Author manuscript available in PMC [Internet]. 2012 July [cited 2014 out 04]; 22(3): 121–130. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203691/pdf/nihms322674.pdf>
22. Giudice A, Vendrame C, Bezerra C, et al. Macrophages participate in host protection and the disease pathology associated with *Leishmania braziliensis* infection. *BMC Infectious Diseases*. 2012 [cited 2014 out 04]; 12:75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373377/pdf/1471-2334-12-75.pdf>
23. Vargas-Inchaustegui D, Hogg A, Tulliano G, et al. CXCL10 Production by Human Monocytes in Response to *Leishmania braziliensis* Infection. *Infection and Immunity* [Internet]. 2010 jan [cited 2014 out 04]; 78(1): 301–308. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798186/pdf/0959-09.pdf>
24. Brandonisio O, Panaro M, Fumarola I, et al. Macrophage chemotactic protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 alpha induce nitric oxide release and enhance parasite killing in *Leishmania infantum*-infected human macrophages. *Clin Exp Med* [Internet]. 2002 Nov [cited 2014 out 04]; 2(3):125-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447609>
25. Ives A, Ronet C, Prevel F, et al. *Leishmania* RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 out 04]; 331(6018):775-778. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21311023>
26. Guerreiro B, Santos B, Morgan J, et al. Levels of serum chemokines discriminate clinical myelopathy associated with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) disease from HTLV-1 carrier state. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 out 05]; 145(2):296-301. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879249>
27. Trebst C, Ransohoff M. Investigating chemokines and chemokine receptors in patients with

multiple sclerosis: opportunities and challenges. *Arch Neurol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 out 05]; 58(12):1975-1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735771>

28. Vasquez R, Soong L. CXCL10/Gamma Interferon-Inducible Protein 10-Mediated Protection against *Leishmania amazonensis* Infection in Mice. *Infection and Immunity* [Internet]. 2006 dec [cited 2014 Out 05]; 74(12): 6769–6777. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1698098/pdf/1073-06.pdf>

29. Ruhland A, Kima P. Activation of PI3K/Akt signaling has a dominant negative effect on IL-12 production by macrophages infected with *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Exp Parasitol* [internet]. 2010 May [cited 2014 out 05]; 122(1): 28–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2669696/>

30. Xin L, Li K, Soong L. Down-regulation of dendritic cell signaling pathways by *Leishmania amazonensis* amastigotes. *Mol Immunol* [internet]. 2008 Jul [cited 2014 out 05]; 45(12):3371-82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538399>

31. Pereira A, Alves R. Immunological characteristics of experimental murine infection with *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Vet Parasitol* [internet]. 2008 Dec [cited 2014 out 05]; 20;158(4):239-55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922635>

32. Fife B, Kennedy K, Paniagua M, et al. CXCL10 ( IFN-gamma-inducible protein-10 ) control of encephalitogenic CD4+ T cell accumulation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* [Internet]. 2001 Jun [ cited 2014 out 05 ]; 166(12): 7617-24. Disponível em: <http://www.jimmunol.org/content/166/12/7617.long>