

O receptor de quimiocina CXCR3/CD183 na tuberculose

The chemokine receptor CXCR3/CD183 in tuberculosis

Juliana Sacramento¹, Maurício de Souza Campos^{2*}, Rosalina Guedes³, Songeli Menezes Freire⁴

¹Doutoranda no Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular – UFBA. ²Biólogo, Bacharel em Saúde, Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas e doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPGIOS) – ICS – UFBA; ³Biomédica, Doutora em Imunologia, Professora da Faculdade de Ciências e Tecnologia e docente Adjunto da Universidade do Salvador; Avaliadora de Cursos SINAES-INEP/MEC.; ⁴ Professora Adjunto-ICS-UFBA, Pesquisadora do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do ICS – UFBA.

Resumo

Introdução: o receptor CXCR3/CD183 juntamente com seu indutor IFN γ e seus ligantes CXCL9, CXCL10 e CXCL11 têm sido descritos como de grande importância na resposta imune do perfil T *helper* 1 (Th1). Este grupo de quimiocinas é expresso no microambiente e permite a migração de células ao sítio da infecção para combater o patógeno. **Objetivo:** revisar o atual estado da arte sobre o papel do receptor CXCR3/CD183 na tuberculose. **Metodologia:** o presente estudo inclui a revisão narrativa de 12 artigos que foram selecionados a partir de 74 artigos encontrados nas bases de dados PubMed e Sciencedirect entre primeiro de agosto e 31 de outubro de 2014. **Resultados:** diferentes abordagens vêm sendo utilizadas para o estudo desse receptor. A utilização de modelos animais como camundongos, coelhos e macacos é a mais comum. Porém, ensaios *in vitro* com células humanas do sangue periférico e efusão pleural também já foram utilizados para representar, com maior fidelidade, a resposta ao *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) pelo sistema imune humano. Esses estudos resultaram em importantes achados sobre o papel do receptor CXCR3 na tuberculose (TB), principalmente quanto à expressão em linfócitos e neutrófilos, assim como o padrão de coexpressão de outros receptores. **Conclusão:** o CXCR3 é o receptor de uma importante citocina (IP-10) induzida pelo IFN-gama, produzida na resposta Th1, eficaz na resposta à tuberculose. Nesse trabalho, ressaltou-se que foram encontrados poucos estudos sobre o tema e isso demonstra a necessidade de realização de novas pesquisas, a fim de melhor investigar o papel desse importante receptor na tuberculose.

Palavras-chave: Receptores. CXCR3. Tuberculose. CD183. Quimiocinas.

Abstract

Introduction: the CXCR3/CD183 receptor along with its IFN γ inducer and its ligands: the chemokines named CXCL9, CXCL10 and CXCL11 are of great importance in the Th1 (T helper 1) immune response. This group of chemokine modulates the migration of cells to the site of infection to defend against the pathogen. **Objective:** to investigate the current state of the art on the role of the receptor CXCR3/CD183 in tuberculosis. **Methodology:** the present study includes the narrative review of 12 articles that were selected from 74 articles found in the PubMed and Sciencedirect databases between August 1 and October 31, 2014. **Results:** different approaches have been used for the study of this receptor. The use of animal models such as mice, rabbits and monkeys is more common. However, *in vitro* assays with human peripheral blood cells and pleural effusion were also used to represent more faithfully the response to *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) by the human immune system. These studies resulted in significant findings on the role of the CXCR3 receptor in tuberculosis (TB), especially for expression in lymphocytes and neutrophils, as well as the pattern of co-expression of other receptors. **Conclusion:** CXCR3 is the receptor for an important cytokine (IP-10) induced by IFN-gamma, produced in the Th1 response, effective in responding to tuberculosis. In this work, it is emphasized that few studies found on the subject and demonstration, the need for conducting research, in order to better investigate the role of this important receptor in tuberculosis.

Keywords: Receptors. CXCR3. Tuberculosis. CD183. Chemokine.

INTRODUÇÃO

A defesa de um hospedeiro contra um agente infeccioso é coordenada pelo sistema imune. Essa resposta ocorre por diferentes mecanismos que dependem principalmente do tipo de organismo ou agente agressor e de características intrínsecas ao hospedeiro. Sendo

assim, no geral, a resposta imune inicial é mediada por componentes da imunidade inata. Concomitantemente, componentes da imunidade inata ativam elementos da imunidade adaptativa que necessitam de um lapso de tempo para ativação, proliferação e diferenciação dos linfócitos, para que se evidencie as possíveis respostas, ditas específicas. A partir dessa resposta inata inicial, há então o estabelecimento de mecanismos e componentes da resposta imune adaptativa, que consiste no desenvolvimento de especificidade e memória imunológica. Diferentes componentes – incluindo células e uma série de moléculas, dentre estas as citocinas

Correspondente/Corresponding: *Maurício de Souza Campos – Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas/ Instituto de Ciências da Saúde – UFBA. – End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, 4º andar, Sala 410, Vale do Canela, Salvador, Ba, CEP: 40110-100. – Tel: (71) 99727-2525 – Tel: (71) 99727-2525 – E-mail: mscampos2012@gmail.com

e, mais especialmente, as quimiocinas – coordenam a resposta imune, desempenhando um papel fundamental no desfecho da imunidade. Tal desfecho depende da presença, ausência, quantidade e proporção destas quimiocinas no estímulo inicial e do microambiente em seu entorno, além da capacidade genética do hospedeiro e de aspectos epigenéticos. Para que as células possam desempenhar suas funções, ligantes interagem com seus respectivos receptores e assim modulam a resposta imune que, em geral, tem uma plasticidade decorrente do caráter multifatorial nas diversas imunopatologias e processos patológicos, infecciosos ou não (GROOM; LUSTER, 2011).

Após estimulação antigênica, os linfócitos T *naive* (LT virgens) proliferam e uma fração dessas células efetoras pode ser ativada por diferentes vias, as quais dependem do microambiente em que se encontram e do agente agressor e/ou estímulo (IEZZI; SCHEIDEGGER; LANZAVECCHIA, 2001). Então há o desenvolvimento de respostas através das células T *helper*, descritas inicialmente na imunologia como de perfil tipo 1 (Th1) ou perfil tipo 2 (Th2), ou ainda através dos perfis descritos recentemente de tipos Th3, Th9, Th17, Th22, entre os modelos associados com processos patológicos conhecidos, bem como a capacidade de migrar para tecidos inflamados.

No desenvolvimento da resposta do perfil Th1, normalmente eficaz contra patógenos intracelulares, as células passam a produzir interferon gama (IFN- γ) e a expressar receptores de quimiocinas de diferentes tipos, tais como: CCR5, CXCR3 e CXCR6, que são responsáveis pela migração de células efetoras até os sítios da inflamação (RIVINO et al., 2004). Nesse perfil de resposta, também há produção de outras citocinas, como interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF), e IFN γ , que é característico para células TCD4⁺ (Células T que expressam a molécula do grupo de diferenciação tipo 4) de memória, enquanto a produção de moléculas citolíticas, como as perforinas e granzimas juntamente com o IFN γ e TNF, é típica de células TCD8⁺ efetoras. No caso de agentes extracelulares, como os helmintos, há uma resposta predominantemente humoral, com envolvimento de mastócitos e produção de imunoglobulina E (IgE). Este perfil de resposta é classificado como Th2. Tais características citadas anteriormente são de respostas normalmente eficazes contra determinados patógenos, porém alguns fatores são conhecidos por desviar o perfil de resposta ao agente patogênico, o que desencadeia doenças crônicas (KAUFMANN, 2010). A eficiência da resposta a determinado agente depende do minucioso balanço entre esses fatores no início da invasão do organismo no hospedeiro.

O padrão de expressão de receptores de quimiocinas no microambiente influencia se e para onde as células migram ou se mantêm. Os linfócitos T ativados migram para os sítios da inflamação ou da infecção, ao invés de voltarem para o tecido linfóide. As células de memória possuem diferentes receptores, incluindo os de quimio-

quinas, que desempenham um importante papel para as várias subpopulações celulares que dão continuidade à resolução da infecção (ALGOOD; CHAN; FLYNN, 2003). Dentre estes receptores o CXCR3 se destaca, pois seus ligantes são responsáveis pelo recrutamento de células ativadas para a área da infecção, amplificando a resposta de perfil Th1 através do sistema ligante-receptor. O CXCR3 é expresso em diversas células do sistema imune, dentre as quais, estão as células NK, células dendríticas plasmocitoides e mieloides, células B e especialmente células T ativadas (LACOTTE et al., 2009). Devido ao papel essencial deste receptor na resposta Th1, é de se esperar que o mesmo tenha também um importante papel nas doenças que desencadeiam esse tipo de resposta imunológica.

Estudos associam a expressão do CXCR3 com algumas doenças de perfil Th1, tais como: diabetes (BRÜCK et al., 2009), dermatite (HATANO; KATAGIRI; TAKAYASU, 2001), doenças autoimunes (LACOTTE et al., 2009), hepatite C (MIZUOCHI et al., 2010; PERNEY et al., 2009; SHI; ZHANG; LI, 2003; ZEREMSKI et al., 2009), doenças inflamatórias do intestino (CHAKRABORTY et al., 2008; OHTANI; YOSHIE, 2010; SCHROEPF et al., 2010; SINGH et al., 2008; SUEFUJI et al., 2005; YUAN et al., 2001), câncer (WU; DHIR; WELLS, 2012), esclerose múltipla (JULIÀ et al., 2009), asma (KURASHIMA et al., 2006; LECKIE et al., 2003; THOMAS et al., 2007; WOOD et al., 2011), infecção pelo HIV (BRAINARD et al., 2007; GOSSELIN et al., 2010) e tuberculose (ACOSTA-RODRIGUEZ et al., 2007; ALGOOD; CHAN; FLYNN, 2003; POKKALI; DAS, 2009; SEILER et al., 2003; YOKOBORI et al., 2009).

A tuberculose (TB) é descrita como uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Micobacterium tuberculosis* (Mtb) que afeta os pulmões, podendo ocorrer também na forma extrapulmonar. Após o contato com o patógeno, a maioria dos indivíduos consegue eliminar o bacilo sem que este cause tuberculose. Entretanto alguns desenvolvem as formas ativa ou latente da doença provocadas ou pela ineficiência dos mecanismos de defesa do hospedeiro no início da infecção, ou através dos mecanismos de escape do patógeno que contribuem para o alojamento desse bacilo em granulomas. Essa forma caracteriza a tuberculose latente causada pelo Mtb, que pode ser convertida em tuberculose de fase ativa após algum tempo. Esse fato está geralmente associado a uma diminuição da imunidade do hospedeiro (KAUFMANN et al., 2005). A TB é a segunda causa de morte entre doenças infecciosas no mundo ficando atrás apenas da infecção pelo HIV. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2013, cerca de 1.4 milhões de pessoas morreram em consequência da TB e 5.7 milhões de novos casos diagnosticados foram notificados (WHO, 2014).

Na infecção pelo Mtb, em geral, encontra-se um perfil de resposta imune celular por Linfócitos T com perfil tipo 1 (Th1). Após a infecção do hospedeiro pelo Mtb, macrófagos e células dendríticas estimulam espe-

cificamente células TCD4⁺ e TCD8⁺, as quais serão críticas para a proteção contra o patógeno. Após tal estimulação antigênica, os linfócitos T *naive* proliferam e uma fração das células ativadas adquirem fenótipo de células Th1 ou Th2 bem como a capacidade de migrar para tecidos inflamados. As células TCD4⁺ são polarizadas em células Th1, as quais executam funções efetoras, e as células TCD8⁺ contribuem para a proteção através de mecanismos citolíticos e da produção de IFN- γ . Em seguida, as células T de memória se desenvolvem. A expressão de múltiplas citocinas, como IL-2, IL-12, TNF, IFN γ e CXCL-10 (Quimiocina 10 ligante ao motivo CXC), é descrita atualmente como indicador característico para células TCD4⁺ efetoras de memória; e a coexpressão de moléculas citolíticas, juntamente com o IFN γ e TNF, é característica das respostas citolítica e de memória das células TCD8⁺ (IEZZI; SCHEIDEGGER; LANZAVECCHIA, 2001).

A diferenciação de células para o perfil Th1 é caracterizada pelo ganho da capacidade de produzir IFN γ e pela expressão de receptores de citocinas e quimiocinas tais como CCR5, CXCR3 e CXCR6, que conduzem essas células até os sítios de reações inflamatórias como as descritas na hipersensibilidade tardia (RIVINO et al., 2004). Giacomini et al. (2006) mostraram que, após a interação com o Mtb, as células dendríticas apresentam uma rápida produção de diferentes citocinas inflamatórias que regulam o recrutamento de diferentes populações leucocitárias CCR5⁺ e/ou CXCR3⁺ para o tecido pulmonar infectado, tal como células dendríticas imaturas, monócitos, macrófagos, linfócitos T ativados e células NK.

A participação do receptor CXCR3 no perfil de resposta imune Th1 já é descrita na literatura – assim como a importância desse tipo de resposta na tuberculose (WALRATH et al., 2005). Dada esta importante relação, a presente revisão de literatura objetiva esclarecer o papel do receptor CXCR3 na tuberculose.

METODOLOGIA

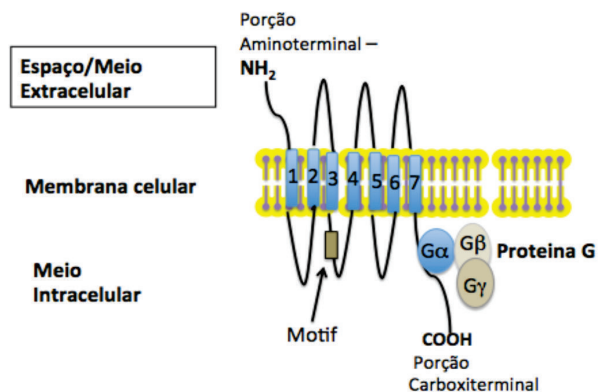
O presente estudo contempla uma revisão narrativa na qual foram utilizadas as bases de dados PubMed e Sciencedirect como fonte de pesquisa entre agosto e 31 de outubro de 2013. Sendo assim, esta revisão inclui artigos publicados até esta última data. A busca por publicações científicas relevantes ao tema foi realizada nas referidas bases de dados utilizando os seguintes termos de busca no título ou resumo: CXCR3 AND *tuberculosis*; CD183 AND *tuberculosis*; MIG receptor AND *tuberculosis*; I-TAC receptor AND *tuberculosis*; CXCL9 receptor AND *tuberculosis*; CXCL10 receptor AND *tuberculosis*; CXCL11 receptor AND *tuberculosis*; GPR9 AND *tuberculosis*; IP10 receptor AND *tuberculosis*; IP10-R AND *tuberculosis*; Mig

receptor AND *tuberculosis*; CKR-L2 AND *tuberculosis*; CMKAR3 AND *tuberculosis*; CXC chemokine receptor type AND *tuberculosis*; G protein-coupled receptor 9 AND *tuberculosis*; interferon inducible protein 10 receptor AND *tuberculosis*. Como resultado desta busca foram encontrados um total de 74 artigos. No entanto, a maioria destes apenas citavam os termos de busca, não apresentando resultados ou discussões sobre o tema e, portanto, apenas os doze artigos que efetivamente apresentavam resultados ou discussão sobre o tema foram incluídos neste estudo.

O receptor CXCR3

O receptor CXCR3 tem sido referido também como CD182, CD183, CKR-L2, CMKAR3, GPR9, IP-10R, MIG-R e MigR. O CXCR3 é um receptor de quimiocina que é rapidamente induzido em células T *naive* depois de sua ativação e permanece expresso no linfócito auxiliar de perfil tipo 1 (Th1), células T CD4⁺, células efetoras T CD8⁺ e linfócitos da imunidade inata, como as células assassinas naturais ou *natural killer* (NK) e as células NKT. Este receptor de quimiocina, com sete hélices transmembrana, está acoplado a uma proteína G de 38kD, como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 – Desenho esquemático da organização e posicionamento do receptor de quimiocina CXCR3/CD183



Fonte: Traduzido e adaptado de García-López et al. (2001)

O CXCR3 pode ser ativado por três quimiocinas da família CXC, induzidas por IFN γ : a CXCL9 (monocina induzida pelo interferon gama), CXCL10 (proteína induzida por interferon gama de 10 kD) e CXCL11 (quimioatratante alfa de células T induzível por interferon) (GROOM; LUSTER, 2011).

Os principais exemplos de expressão do CXCR3 nas diferentes células encontram-se descritos com seus ligantes e elementos promotores no QUADRO 1.

Quadro 1 – Expressão de CXCR3 nas principais células, seus ligantes, atividade induzida e elementos promotores.

Células nas quais os receptores CXCR3 são altamente expressos	Ligantes	Atividade	Indutores ligantes em ordem de capacidade de indução analisada em modelos de estudo	Elementos promotores
Células efectoras Th1, LTC, NK, NKT, Células dendríticas plasmocitóides, CelsTreg (Foxp3)	CXCL9 CXCL10 CXCL11	Ativar na indução de quimiotaxia, migração celular e adesão celular	IFN γ >>>TNF IFN γ >IFN α / β >TNF IFN- γ =IFN β >IFN α >TNF	gIIRE-1, NF-kB2 IRSE, NF-kB2 STAT3, NF-kB2

Fonte: Traduzido e adaptado de Groom e Luster (2011).

Estas citocinas não são expressas constitutivamente e são reguladas positivamente em um microambiente contendo citocinas pró-inflamatórias. Sua principal função é facilitar o recrutamento seletivo de células do sistema imune para o sítio de inflamação. Sua expressão *in vitro* tem sido descrita em células T ativadas do sangue periférico e em uma fração significativa de células TCD8⁺ e

TCD4⁺, células B e células NK (QIN et al., 1998).

A expressão de CXCR3 em órgãos humanos linfoides e não linfoides – determinada por imunohistoquímica e por citometria de células desagregadas dos fragmentos de biópsias humanas e linhagens celulares de origem humana, segundo García-López et al. (2001) – está detalhada na Tabela 1.

Tabela 1 – Expressão de CXCR3 em órgãos humanos linfoides e não linfoides.

Linfonodos e Tonsilas Área de células B. Linfócitos (-) / + Células dendríticas foliculares (-) Células dendríticas +++ Linfócitos de área de células T (-) / + Células dendríticas interdigitantes (-) / + Linfócitos intraepiteliais +++	As células epiteliais das tonsilas (-) Macrófagos ++ Células endoteliais Células endoteliais altas +++ Células de grandes vasos +++ Capilares (-)	Timo Timócitos medulares (-) / + Timócitos corticais (-) Células epiteliais do timo Corpúsculos de Hassall (-) Células dendríticas (-) Macrófagos +++
Pele Queratinócitos (-) Células epidérmicas dendríticas (-) Anexos da pele (-) Vasos sanguíneos		Fígado Hepatócitos (-) Células de Kupffer +++ Linfócitos senoidais + Epitélio biliar (-) Os capilares (-)
Rim Epitélio tubular (-) Células endoteliais das estruturas glomerulares (-) Células endoteliais dos grandes vasos +++ Mesângio ++		Pulmão Células alveolares (-) Células bronquiais (-) Células mononucleares intersticiais + Células endoteliais de grandes vasos +++

Fonte: García-López et al. (2001).

O gene CXCR3-A codifica uma proteína de 368 aminoácidos. Outra proteína, a CXCR3-B de 316 aminoácidos, resultante do processo de *splicing* alternativo, difere do CXCR3-A nos primeiros 52 aminoácidos. Tem sido proposto que esses receptores atuam por diferentes vias: CXCR3-A se liga a subunidade G α _i e aumenta a concentração de cálcio intracelular, enquanto o CXCR3-B se liga à subunidade G α _s e ativa a adenililciclase (LASAGNI et al., 2003). Em geral, as publicações científicas avaliadas não discriminam esses dois tipos de receptores e, por este motivo, o mesmo será tratado no presente trabalho apenas como CXCR3, sem serem especificadas suas variantes.

Um estudo longitudinal de dois anos, com coletas a cada doze meses, foi realizado em Cleveland, Ohio (USA), para analisar a expressão basal de diferentes receptores no sangue periférico de vinte e seis indivíduos saudáveis. Nesse estudo, foi demonstrado que a expressão basal do CXCR3, CCR2 e CCR5 por células TCD4⁺ no sangue de indi-

víduos saudáveis é estável; porém, há uma alta variação entre os indivíduos. A expressão destes marcadores foi proporcional à expressão de células de memória CD45RO^{hi}/CD4⁺ no sangue (KIVISÄKK et al., 2003). Muehlinghaus et al. (2005), estudando a regulação da expressão de receptores durante a diferenciação de células B humanas de memória em células plasmáticas, demonstraram que células B *naive* CD27 – não apresentam CXCR3, porém este receptor é expresso em uma fração de células B de memória, preferencialmente naquelas que coexpressam IgG1. Nesse estudo, foi observado também que, após a diferenciação, as células B de memória, as quais expressam o CXCR3, mantem a expressão deste receptor, ou seja, uma vez induzido em células B, a expressão de CXCR3 continua a fazer parte da memória individual celular.

O CXCR3 é altamente expresso por células Th1, NK, células dendríticas, macrófagos alveolares, eosinófilos e células epiteliais das vias aéreas. A estimulação simul-

tânea do CXCR3 e do receptor de células T (TCR) têm o potencial de acentuar especificamente a proliferação e o extravasamento de células T específicas, durante episódios de inflamação local, sendo eventos essenciais no processo de migração. A estimulação do CXCR3 em células T ativadas produz sinais que atuam em sinergia com aqueles produzidos pela ativação do complexo TCR (NEWTON et al., 2009).

A sinalização de IFN γ induz a transcrição do fator de transcrição do tipo *Tbet*, que por sua vez induz a expressão do receptor CXCR3, permitindo que as células T regulatórias (Tregs) Th1 específicas migrem para o sítio da inflamação em áreas como: pulmão, linfonodo e baço (KOCH et al., 2009). O *Tbet* ativa diretamente a transcrição de um conjunto de genes importantes para a função das células Th1 e para as funções citotóxicas, incluindo aqueles que codificam o IFN γ . A importância do *Tbet* nas células TCD8 foi demonstrada por Lord et al. (2014), ao avaliarem células TCD8 *Tbet*^{-/-}. Os autores observaram que estas células apresentam defeitos na migração, principalmente em função da perda da expressão de CXCR3. Um exemplo desta relação é que o desenvolvimento de células T de memória no pulmão depende da habilidade das células T em expressarem o CXCR3 (KOHLMIEIER et al., 2011). O aumento na secreção dos ligantes do CXCR3 promove recrutamento adicional de células efectoras CXCR3⁺ para o local da infecção. Estas células que chegam ao local da infecção secretam IFN γ ampliando a infiltração de células efectoras e amplificando assim a resposta inflamatória local. Esse ciclo permite a coordenação da resposta das células T no local da infecção, mediada pelo CXCR3 e seus ligantes (GROOM; LUSTER, 2011). Alguns estudos avaliaram a expressão do CXCR3 e seus ligantes na tuberculose em diferentes modelos experimentais animais *in vitro* (CHAKRAVARTY et al., 2007; LIN et al., 2006; SEILER et al., 2003) e em humanos (BASTIAN et al., 2008). Considerando a importância das células T na resposta imune a patógenos extracelulares, pode-se perceber que este ciclo tem grande influência na resolução da infecção.

CXCR3 na tuberculose

Conforme discutido anteriormente, o receptor de quimiocina CXCR3 tem um papel significativo na migração de células Th1. Dada à importância da resposta imune de perfil Th1 no controle da infecção de tuberculose, Chakravarty e colaboradores estudaram camundongos BALB/c *Knockout* para CXCR3 infectados com o Mtb e relataram que este receptor tem um importante papel na modulação da composição celular do granuloma (CHAKRAVARTY et al., 2007). No estudo, tais camundongos apresentaram um elevado estado de ativação de linfócitos TCD4 na fase crônica da infecção, que está associado com o reforço de condicionamento de células TCD4. Entretanto, durante a infecção latente e TB aguda em macacos cinomolgos que tiveram os linfócitos TCD4 deletados, foi observada a redução de células TCD8⁺/CXCR3⁺. Estas células dos nó-

dulos linfáticos tiveram uma maior expressão de citocinas por células específicas contra o Mtb e uma maior coexpressão de múltiplas citocinas comparadas com células TCD8⁺/CXCR3⁻. Tais dados evidenciam que este receptor está envolvido no recrutamento de células T, na função regulatória, e na maturação das células T efectoras e de células de memória (LIN et al., 2012).

A depleção de células TCD4 em macacos sugere que a perda destas pode resultar na diminuição do recrutamento de células TCD8 nos linfonodos hilares. Tal redução pode ser causada pela concomitante diminuição na expressão de CXCR3 em células TCD8 ou pela expansão dentro dos linfonodos hilares. Assim, essa depleção leva a uma significativa redução de células TCD4 expressando CXCR3⁺ em células do lavado broncoalveolar, de linfonodos do hilo e células do pulmão, quando comparados com os controles. Porém, apesar de ser observada uma maior quantidade de células TCD8 no sangue, quando comparado com o controle com ILTB, a expressão de CXCR3 nestas mesmas células foi reduzida. Ou seja, em macacos com células TCD4 depletadas, há mais células TCD8 circulantes, porém estas expressam menos CXCR3 quando comparados com o controle com ILTB (LIN et al., 2012).

O resultado de análises em biópsias de pulmão humano com TB, em macacos Rhesus com TB ou infecção latente da tuberculose (ILTB) e em camundongos *knockout* para o CXCR5, levaram Slight e Khader a propor que possivelmente as células TCD4⁺ expressem CXCR3 e se acumulem no pulmão inflamado em resposta aos ligantes do CXCR3, diminuindo assim a expressão do CXCR3 e aumentando a expressão de CXCR5 e citocinas pró-inflamatórias (SLIGHT; KHADER, 2013). Esta hipótese corrobora com outro estudo no qual foi mostrado que camundongos CXCR3^{-/-} não são susceptíveis a baixa dose de infecção por Mtb, apesar de terem defeitos no recrutamento inicial de neutrófilos e na formação do granuloma (SEILER et al., 2003).

Certo estudo mostrou que tanto as células B, quanto as células T de pacientes com tuberculose pulmonar expressam níveis mais elevados do receptor CXCR3, além de um aumento na expressão de citocinas como IFN γ , IP10, CXCL9 e IL-8 (POKKALI; DAS, 2009). A alta expressão do CXCR3 em células TCD4⁺ e $\gamma\delta$ TCR (Receptor de células T gama delta) em efusão pleural, quando comparados com o sangue periférico, também foi relatada. Porém, não foi observada significância estatística na comparação entre grupos com e sem tuberculose quanto à expressão de CXCR3. Já o alto nível de expressão de CXCR3 no fluido pleural coincide com os altos níveis encontrados de IP10 e MIG, seus ligantes. No entanto, foi observada uma expressão aumentada de CXCR3, acompanhado de CXCR2, IL-8 e IP-10 na efusão pleural de pacientes saudáveis, a qual pode ser atribuída à resposta imune não específica a antígenos do Mtb (POKKALI; DAS; LOGAMURTHY, 2008).

A análise da expressão de marcadores de ativação, de migração e de células NK em sangue periférico e na efusão pleural de pacientes com tuberculose pleural mostra que a maioria das células com baixa expressão de células T $\gamma\delta$

na efusão pleural é CD45RA⁺/-CCR7⁺CXCR3⁺. Entretanto, no espaço intrapleural há uma alta proporção de células CD45RA⁻CCR7⁺CXCR3⁺, sugerindo que elas estão hábeis para migrar para os outros sítios de infecção microbiana ou para os linfonodos. Não foram observadas diferenças na frequência de células T γ δ /CXCR3 entre os indivíduos saudáveis e com TB em sangue periférico. Porém, na efusão pleural de pacientes com TB, o dobro de células T γ δ expressam CXCR3, quando comparados com a expressão em sangue periférico de indivíduos saudáveis e de indivíduos com tuberculose (YOKOBORI et al., 2009).

A maior expressão de CD3 e CXCR3 nas células cancerígenas de pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas e concomitante tuberculose ativa foi relacionada com a sobrevida aproximadamente três vezes maior destes pacientes do que a dos pacientes que apresentaram uma menor expressão destes marcadores. Provavelmente o perfil inflamatório gerado dentro do tumor com a expressão dessas moléculas leva a um aumento da resposta antitumoral, sendo assim estas moléculas são caracterizadas como bons marcadores de sobrevivência (KUO et al., 2012).

O estudo do perfil transcricional de células T antígeno específicas para tuberculose em adultos com ILTB evidenciou que a maioria dessas células expressa o fenótipo Th1 único CXCR3⁺CCR6⁺CCR4⁻, a sugerir que elas são importantes no controle da infecção latente/crônica, na patogênese e na resistência a drogas em doenças autoimunes (LINDESTAM ARLEHAMN et al., 2013). Complementando esses achados, um recente estudo em camundongos mostra que a resposta Th1 contra o Mtb é composta por duas populações: uma com alta expressão de CXCR3 localizada no parênquima do pulmão e outra com alta expressão de CXCR3/KLRG1 retidas dentro da vascularização sanguínea do pulmão, demonstrando que o controle da infecção por Mtb se dá por uma subpopulação de células TCD4 do parênquima pulmonar (SAKAI et al., 2014).

O fenótipo de células Th1 do fluido pleural e do sítio tuberculínico foi investigado em alguns estudos. As células de memória expressam CXCR3, dentre outros receptores de recrutamento, evidenciando que o padrão fenotípico dessas células é similar e que o CXCR3 é importante na adesão de células T ao endotélio e no tráfego de células Th1 para o sítio de infecção da doença (MITRA et al., 2005). A descrição do fenótipo de superfície de células Th de memória produtoras de IL-17 mostrou a expressão do receptor CXCR3 em células Th17, identificando, juntamente com o CCR6, células Th1 produtoras de IFN γ . Estas células Th17, que expressam especificamente CCR6 e células humanas Th específicas para Mtb produzindo IFN γ e IL-17, coexpressam CXCR3 e CCR6 (ACOSTA-RODRIGUEZ et al., 2007). Corroborando com estes achados, OO e colaboradores descreveram que o CXCR3 promove o recrutamento de células Th17 do sangue para o interior do fígado lesionado de humanos e de murinos (OO et al., 2012). Em paralelo, a perda de células de memória TCD4⁺ Th1/Th17 pode explicar o risco aumentado de tuberculose em pacientes coinfectados com HIV, pois a perda dessas

células leva à consequente diminuição da expressão de IFN γ e IL-17, a qual diminui a resposta imune induzida pelo Mtb, resultando em uma maior vulnerabilidade desses pacientes.

A resposta das células T à infecção latente do Mtb é restrita à subpopulação de linfócitos TCD4 de memória CXCR3⁺/CCR6⁺ sugerindo que esta resposta é unicamente associada a fatores do Mtb e é direcionada a três ilhas antigênicas relacionadas a sistemas de secreção bacteriano (LINDESTAM ARLEHAMN; SETTE, 2014). Outro estudo mostrou que as células mononucleares do fluido pleural (CMFP) na tuberculose podem migrar *in vitro*, em resposta à CXCL10. As CMFP TCD4⁺ e TCD8⁺ expressam altos níveis de CXCR3, quando comparados com PBMC, e apresentam também, após a estimulação com BCG, altos níveis de IFN α e de CXCL10, mostrando que a migração das CMFP para fluido pleural é induzida pela citocina CXCL10 na infecção com TB (WU et al., 2014).

O receptor CXCR3 é normalmente inativo nos neutrófilos e é expresso após indução por ligantes a receptores do tipo *toll* (HARTL et al., 2008). Os resultados da infecção de camundongos CXCR3^{-/-} com aerossol de Mtb mostraram que a sinalização via CXCR3 é utilizada por neutrófilos para regular a formação inicial do granuloma. Foi possível observar também, junto a outras análises, que a entrada de células T e de monócitos no pulmão parece ocorrer separadamente da formação do granuloma e não é mediada via sinalização com CXCR3. A organização do granuloma, utilizando-se a sinalização via CXCR3 mediada por neutrófilo polimorfonucleares, ocorre após a entrada dos leucócitos. Portanto a deficiência do receptor CXCR3 não afeta a resposta imune imediata à infecção por Mtb (SEILER et al., 2003). Uma análise celular e da expressão gênica mostrou que o recrutamento inicial de neutrófilos e monócitos para o pulmão após a infecção pelo Mtb contribui para a acumulação de células Th1 produtoras de citocinas, ativadas 21 dias após a infecção (KANG et al., 2011). Neutrófilos infectados com H37Rv mostraram uma expressão aumentada de CXCR3, quando comparados com outras cepas vacinais, mostrando que são mais efetivas em modular a função dos neutrófilos *in vitro*, o que demonstra que a cepa H37Rv é capaz de induzir a expressão do CXCR3, pois normalmente ele é inativo nestas células (HILDA; SELVARAJ; DAS, 2012). A IL-17 induzida por vacinação é requerida para a indução inicial de CXCL9, e o recrutamento de células Th1, expressando CXCR3⁺, para os pulmões de camundongos vacinados com Mtb (KHADER et al., 2007). Neste mesmo trabalho, foi observado que células TCD4⁺ que inicialmente se acumulam nos pulmões de camundongos desafiados com Mtb, expressam o CXCR3 e CXCR5.

Nas formas pulmonar e miliar da TB, há uma infiltração dominante de células CXCR3⁺CCR5⁺ no sítio da infecção. Estas células expressam altos níveis de CD11a e IFN γ e se apresentaram em níveis significativamente altos no local da infecção nas diferentes formas de TB, com maior frequência em linfócitos ativados da efusão

pleural de pacientes com TB (SAHA et al., 2013). O estudo da expressão gênica em pulmões de coelhos infectados com Mtb mostrou que o IFN γ é regulado positivamente por doze semanas (o último ponto de avaliação do experimento) e que o CXCR3⁺ foi regulado positivamente de 8 a 12 semanas pós-infecção (SUBBIAN et al., 2013). Outro estudo mostrou que a TB severa induz a uma superexpressão descontrolada de alguns genes e a uma expressão reduzida do CXCR3 com baixa resposta celular antígeno específica, em macacos Rhesus (QIU et al., 2008).

O TNF é necessário para a formação do granuloma. Na ausência de TNF, macrófagos e células CD11b⁺ diminuem a expressão dos ligantes de CXCR3 e CCR5, e, portanto, a resposta imune falha no controle da infecção (ALGOOD et al., 2004). A TB ativa é relacionada a um número maior de granuloma caseosos, ao maior número de células TCD4⁺ e TCD8⁺ (cerca de 100x mais) e à maior proporção de células T expressando os receptores CCR5 e CXCR3 (LIN et al., 2009). A expressão de CXCR3 e de CCR5 foi aumentada pela neutralização do TNF dentro do pulmão granulomatoso quando comparados com ILTB e TB ativa em macacos (GRIESER et al., 2010). A análise quantitativa de tuberculose ativa e ILTB em modelos de macacos cinomolgos mostrou que a proporção de células TCD4 e TCD8 CXCR3⁺/CCR5 foi significativamente menor nas células que envolvem o pulmão de macacos infectados com ILTB do que em macacos com TB ativa (LIN et al., 2009). Apesar dessa diferença, a utilização desses marcadores de superfície (CXCR3⁺/CCR5⁺) na ILTB não mostram eficácia na predição de sucesso quimioterapêutico para tuberculose (HENAO-TAMAYO et al., 2011).

CONCLUSÃO

O CXCR3 é o receptor de uma importante citocina (IP-10) induzida pelo IFN- γ , produzida na resposta Th1 e eficaz na resposta à tuberculose.

A sinalização via CXCR3 é utilizada por monócitos na resposta inicial ao Mtb e para regular a formação do granuloma. Porém, a entrada de células T e de monócitos no pulmão ocorre separadamente da formação do granuloma e não há indícios de que os mesmos utilizem a sinalização via CXCR3. Já no sítio da infecção, predominam as células CXCR3/CCR5, sendo esta coexpressão diminuída pela ação do TNF. Ademais, tem sido descrito que a perda ou ausência de células que expressam CXCR3/CCR5 está associada a um maior risco de tuberculose e que a expressão do receptor CXCR3 nas células é maior no fluido pleural do que no sangue.

Comparando a TB ativa com ILTB, tem sido descrito na literatura que há uma maior expressão de CXCR3 nas células que se encontram no sítio da infecção na TB ativa. Na maioria dos estudos avaliados neste trabalho, os autores discutem que a expressão do CXCR3 em LTCD4 é maior que em células TCD8, células NK e células dendríticas, reforçando a importante atuação do CXCR3 no recrutamento de células para o sítio da infecção. Dados divulgados por

autores de diferentes grupos levam à conclusão de que a resposta ao Mtb é mediada por células TCD4/CXCR3⁺/CCR6⁺ contra alguns antígenos específicos e que novos estudos são necessários para um melhor direcionamento de estratégias de tratamento e vacinação.

Considerando-se o avanço dos estudos nos últimos anos e a importância deste receptor na TB, pode-se perceber que ainda há muito a ser investigado. Futuros trabalhos que possam avaliar a atuação desse receptor no tratamento e no desenvolvimento de vacinas são importantes e poderão contribuir para a diminuição nos casos de TB no mundo.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-RODRIGUEZ, E. V. et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. immunol.*, New York, v. 8, n. 6, p. 639-646, jun. 2007.
- ALGOOD, H. M. et al. TNF Influences chemokine expression of macrophages in vitro and that of CD11b⁺ Cells in vivo during mycobacterium tuberculosis infection. *J. immunol.*, Baltimore, v. 172, n. 11, p. 6846-6857, jun. 2004.
- ALGOOD, H. M.S.; CHAN, J.; FLYNN, J. L. Chemokines and tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, Amsterdam, v. 14, n. 6, p. 467-477, dez. 2003.
- BASTIAN, M. et al. Mycobacterial lipopeptides elicit CD4⁺ CTLs in mycobacterium tuberculosis-infected humans. *J. immunol.*, Baltimore, v. 180, n. 5, p. 3436-3446, fev. 2008.
- BRAINARD, D. M. et al. Decreased CXCR3⁺ CD8 T cells in advanced human immunodeficiency virus infection suggest that a homing defect contributes to cytotoxic T-lymphocyte dysfunction. *J. virol.*, London, v. 81, n. 16, p. 8439-8450, ago. 2007.
- BRÜCK, P. et al. Polymorphisms of CXCR3-binding chemokines in type 1 diabetes. *Hum. immunol.*, New York, v. 70, n. 7, p. 552-555, jul. 2009.
- CHAKRABORTY, K. et al. Neem leaf glycoprotein restores the impaired chemotactic activity of peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients by maintaining CXCR3/CXCL10 balance. *Int. immunopharmacol.*, Amsterdam, v. 8, n. 2, p. 330-340, fev. 2008.
- CHAKRAVARTY, S. D. et al. The Chemokine Receptor CXCR3 Attenuates the Control of Chronic Mycobacterium tuberculosis Infection in BALB/c Mice. *J. immunol.*, Baltimore, v. 178, n. 3, p. 1723-1735, jan. 2007.
- GARCÍA-LÓPEZ, M. A. et al. CXCR3 chemokine receptor distribution in normal and inflamed tissues: expression on activated lymphocytes, endothelial cells, and dendritic cells. *Lab. invest.*, Baltimore, v. 81, n. 3, p. 409-418, Mar. 2001.
- GIACOMINI, E. et al. Infection of human dendritic cells with a Mycobacterium tuberculosis sigE mutant stimulates production of high levels of interleukin-10 but low levels of CXCL10: impact on the T-cell response. *Infect. immun.*, Washington, v. 74, n. 6, p. 3296-3304, jun. 2006.
- GOSSELIN, A. et al. Peripheral blood CCR4⁺CCR6⁺ and CXCR3⁺CCR6⁺CD4⁺ T cells are highly permissive to HIV-1 infection. *J. immunol.*, Baltimore, v. 184, n. 3, p. 1604-1616, fev. 2010.
- GRIESER, H. et al. TNF neutralization results in disseminated disease during acute and latent M. tuberculosis infection with normal granuloma structure. *Arthritis rheum.*, Atlanta, v. 62, n. 2, p. 340-350, Feb. 2010.
- GROOM, J. R.; LUSTER, A. D. CXCR3 in T cell function. *Exp. cell. res.*, New

- York, v. 317, n. 5, p. 620-631, Mar. 2011.
- HARTL, D. et al. Infiltrated neutrophils acquire novel chemokine receptor expression and chemokine responsiveness in chronic inflammatory lung diseases. **J. immunol.**, Baltimore, v. 181, n. 11, p. 8053-8067, Nov. 2008.
- HATANO, Y.; KATAGIRI, K.; TAKAYASU, S. Decreased levels of CXCR3 transcripts in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and with cutaneous diseases associated with eosinophilia. **Arc. dermatol. res.**, Berlin, v. 293, n. 6, p. 319-322, jun. 2001.
- HENAO-TAMAYO, M. et al. T lymphocyte surface expression of exhaustion markers as biomarkers of the efficacy of chemotherapy for tuberculosis. **Tuberculosis**, Edinburg, v. 91, n. 4, p. 308-313, 2011.
- HILDA, J. N.; SELVARAJ, A.; DAS, S. D. Mycobacterium tuberculosis H37Rv is more effective compared to vaccine strains in modulating neutrophil functions: an in vitro study. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, Amsterdam, v. 66, n. 3, p. 372-381, Dec. 2012.
- IEZZI, G.; SCHEIDEGGER, D.; LANZAVECCHIA, A. Migration and function of antigen-primed nonpolarized T lymphocytes in vivo. **J. exp. med.**, New York, v. 193, n. 8, p. 987-993, Apr. 2001.
- JULIÀ, E. et al. Differential susceptibility to apoptosis of CD4+ T cells expressing CCR5 and CXCR3 in patients with MS. **Clin. immunol.**, Orlando, v. 133, n. 3, p. 364-374, Dec. 2009.
- KANG, D. D. et al. Profiling early lung immune responses in the mouse model of tuberculosis. **PLoSOne.**, San Francisco, v. 6, n. 1, p. e16161, Jan. 2011.
- KAUFMANN, S. H. Future vaccination strategies against tuberculosis: thinking outside the box. **Immunity**, Cambridge, v. 33, n. 4, p. 567-577, Oct. 2010.
- KAUFMANN, S. H. E. et al. Mycobacterium tuberculosis and the host response. **J. exp. med.**, New York, v. 201, n. 11, p. 1693-1697, June 2005.
- KHADER, S. et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge. **Nat. immunol.**, New York, v. 8, n. 4, p. 369-377, Apr. 2007.
- KIVISÄKK, P. et al. Expression of CCR2, CCR5, and CXCR3 by CD4+ T cells is stable during a 2-year longitudinal study but varies widely between individuals. **J. Neurovirol.**, New York, v. 9, n. 3, p. 291-299, June 2003.
- KOCH, M. A. et al. T-bet controls regulatory T cell homeostasis and function during type-1 inflammation. **Nat. immunol.**, New York, v. 13, n. 8, p. 800-812, 2009.
- KOHLMEIER, J. E. et al. Inflammatory chemokine receptors regulate CD8+ T cell contraction and memory generation following infection. **J. exp. med.**, New York, v. 208, n. 8, p. 1621-1634, Sept. 2011.
- KUO, C. et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country. **PLoSOne**, San Francisco, v. 7, n. 3, p. e33226, Jan. 2012.
- KURASHIMA, K. et al. Asthma severity is associated with an increase in both blood CXCR3+ and CCR4+ T cells. **Respirol.**, Carlton, v. 11, n. 2, p. 152-157, Mar. 2006.
- LACOTTE, S. et al. CXCR3, inflammation, and autoimmune diseases. **Ann. N. Y. Acad. sci.**, New York, v. 1173, n. 1, p. 310-317, set. 2009.
- LASAGNI, L. et al. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4. **J. exp. med.**, New York, v. 197, n. 11, p. 1537-1549, June 2003.
- LECKIE, M. J. et al. Sputum T lymphocytes in asthma, COPD and healthy subjects have the phenotype of activated intraepithelial T cells (CD69+ CD103+). **Thorax**, London, v. 58, n. 1, p. 23-29, Jan. 2003.
- LIN, P. L. et al. Early events in Mycobacterium tuberculosis infection in cynomolgus macaques. **Infect. immun.**, Bethesda, v. 74, n. 7, p. 3790-3803, July 2006.
- LIN, P. L. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. **Infect. immun.**, Bethesda, v. 77, n. 10, p. 4631-4642, Oct. 2009.
- LIN, P. L. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute Mycobacterium tuberculosis while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques. **AIDS res. hum. retroviruses**, Larchmont, v. 28, n. 12, p. 1693-1702, Dec. 2012.
- LINDESTAM ARLEHAMN, C. S. et al. Memory T cells in latent Mycobacterium tuberculosis infection are directed against three antigenic islands and largely contained in a CXCR3+CCR6+ Th1 subset. **PLoSPathog.**, California, v. 9, n. 1, p. e1003130, Jan. 2013.
- LINDESTAM ARLEHAMN, C. S.; SETTE, A. Definition of CD4 immunosignatures associated with MTB. **Front. immunol.**, Switzerland, v. 5, n. 1, p. 124, Jan. 2014.
- LORD, G. M. et al. T bet is required for optimal proinflammatory CD4+ T cell trafficking. **Blood**, New York, v. 106, n. 10, p. 3432-3439, Nov. 2014.
- MITRA, D. K. et al. Polarized helper T cells in tubercular pleural effusion: phenotypic identity and selective recruitment. **Eur. j. immunol.**, Weinheim, v. 35, n. 8, p. 2367-2375, Aug. 2005.
- MIZUOCHI, T. et al. Possible recruitment of peripheral blood CXCR3+ CD27+ CD19+ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. **J. interferon cytokine res.**, Larchmont, v. 30, n. 4, p. 243-252, Apr. 2010.
- MUEHLINGHAUS, G. et al. Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells. **Blood**, New York, v. 105, n. 10, p. 3965-3971, May 2005.
- NEWTON, P. et al. T cell extravasation: demonstration of synergy between activation of CXCR3 and the T cell receptor. **Mol. immunol.**, Oxford, v. 47, n. 2-3, p. 485-492, Dec. 2009.
- OHTANI, H.; YOSHIE, O. Morphometric analysis of the balance between CXCR3+ T cells and FOXP3+ regulatory T cells in lymphocyte-rich and conventional gastric cancers. **VirchowsArchiv.**, Berlin, v. 456, n. 6, p. 615-623, June 2010.
- OO, Y. H. et al. CXCR3-dependent recruitment and CCR6-mediated positioning of Th-17 cells in the inflamed liver. **J. hepatol.**, Copenhagen, v. 57, n. 5, p. 1044-1051, Nov. 2012.
- PERNEY, P. et al. CXCR3 expression on peripheral CD4+ T cells as a predictive marker of response to treatment in chronic hepatitis C. **Clin. immunol.**, Orlando, v. 132, n. 1, p. 55-62, July 2009.
- POKKALI, S.; DAS, S. D. Augmented chemokine levels and chemokine receptor expression on immune cells during pulmonary tuberculosis. **Hum. immunol.**, New York, v. 70, n. 2, p. 110-115, Feb. 2009.
- POKKALI, S.; DAS, S. D.; LOGAMURTHY, R. Expression of CXC and CC type of chemokines and its receptors in tuberculous and non-tuberculous effusions. **Cytokine**, Philadelphia, v. 41, n. 3, p. 307-314, Mar. 2008.
- QIN, S. et al. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. **J. clin. invest.**, New Haven, v. 101, n. 4, p. 746-754, Feb. 1998.
- QIU, L. et al. Severe tuberculosis induces unbalanced up-regulation of gene networks and overexpression of IL-22, MIP-1 α , CCL27, IP-10, CCR4, CCR5, CXCR3, PD1, PDL2, IL-3. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 198, n. 10, p. 1514-1519, Nov. 2008.

- RIVINO, L. et al. Chemokine receptor expression identifies Pre-T helper (Th)1, Pre-Th2, and nonpolarized cells among human CD4+ central memory T cells. **J. exp. med.**, New York, v. 200, n. 6, p. 725-735, 20 Sept. 2004.
- SAHA, P. K. et al. Recruitment of Th1 effector cells in human tuberculosis: hierarchy of chemokine receptor (s) and their ligands. **Cytokine**, Philadelphia, v. 63, n. 1, p. 43-51, July 2013.
- SAKAI, S. et al. Cutting edge: control of Mycobacterium tuberculosis infection by a subset of lung parenchyma-homing CD4 T cells. **J. immunol.**, Baltimore, v. 192, n. 7, p. 2965-2969, Apr. 2014.
- SCHROEPF, S. et al. Strong overexpression of CXCR3 axis components in childhood inflammatory bowel disease. **Inflamm. bowel dis.**, New York, v. 16, n. 11, p. 1882-1890, Nov. 2010.
- SEILER, P. et al. Early granuloma formation after aerosol Mycobacterium tuberculosis infection is regulated by neutrophils via CXCR3-signaling chemokines. **Eur. j. immunol.**, Weinheim, v. 33, n. 10, p. 2676-2686, Oct. 2003.
- SHI, L.Y.; ZHANG, L.H.; LI, M.W. Preliminary observation of CXCR3 expression on peripheral blood lymphocytes from patients with chronic hepatitis B infection. **Chinese J.Cell. Mol. Immunol.**, China, v. 19, n. 4, p. 380-382, July 2003.
- SINGH, U. P. et al. CXCL10+ T cells and NK cells assist in the recruitment and activation of CXCR3+ and CXCL11+ leukocytes during Mycobacteria-enhanced colitis. **BMC immunol.**, London, v. 9, n. 1, p. 25, Jan. 2008.
- SLIGHT, S. R.; KHADER, S. A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. **Cytokine growth factor rev.**, Amsterdam, v. 24, n. 2, p. 105-113, Apr. 2013.
- SUBBIAN, S. et al. Molecular immunologic correlates of spontaneous latency in a rabbit model of pulmonary tuberculosis. (figura). **Cell commun. signal.**, London, v. 11, n. 1, p. 16, Jan. 2013.
- SUEFUJI, H. et al. CXCR3-positive B cells found at elevated frequency in the peripheral blood of patients with MALT lymphoma are attracted by MIG and belong to the lymphoma clone. **Int. j. cancer**, New York, v. 114, n. 6, p. 896-901, May. 2005.
- THOMAS, S. Y et al. Multiple chemokine receptors, including CCR6 and CXCR3, regulate Antigen-Induced T Cell Homing to the Human Asthmatic Airway 1. **J. immunol.**, Baltimore, v. 179, n. 10, p. 1901-1912, 2007.
- WALRATH, J. et al. Resident Th1-like effector memory cells in pulmonary recall responses to Mycobacterium tuberculosis. **Am. j. respir. cell. mol. biol.**, New York, v. 33, n. 1, p. 48-55, July 2005.
- WHO. **Global tuberculosis report 2014**. Geneve, 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf>. Acesso em: 01 out. 2014.
- WOOD, L. G. et al. Persistence of rhinovirus RNA and IP-10 gene expression after acute asthma. **Respirol.**, Carlton, v. 16, n. 2, p. 291-299, Feb. 2011.
- WU, C. et al. Pleural fluid mononuclear cells (PFMCs) from tuberculous pleurisy can migrate in vitro in response to CXCL10. **Tuberc.**, Edinburgh, v. 94, n. 2, p. 123-130, Mar. 2014.
- WU, Q.; DHIR, R.; WELLS, A. Altered CXCR3 isoform expression regulates prostate cancer cell migration and invasion. **Mol. cancer.**, London, v. 11, n. 3, p. 1-16, Jan. 2012.
- YOKOBORI, N. et al. CD3 expression distinguishes two gammadeltaT cell receptor subsets with different phenotype and effector function in tuberculous pleurisy. **Clin. exp. immunol.**, Oxford, v. 157, n. 3, p. 385-394, Sept. 2009.
- YUAN, Y. H. et al. Chemokine receptor CXCR3 expression in inflammatory bowel disease. **Inflamm. bowel dis.**, New York, v. 7, n. 4, p. 281-286, Nov. 2001.
- ZEREMSKI, M. et al. Peripheral CXCR3-associated chemokines as biomarkers of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. **J. infect. dis.**, Chicago, v. 200, n. 11, p. 1774-1180, Dec. 2009.

Submetido em: 20/10/2015

Aceito em: 28/02/2018