

Le chemochine

Laura Damiano

Chemochine

- Piccole molecole di 8-14 kDa strutturalmente omologhe
- 1977 PF4
- 1987 Identificazione della chemochina IL-8
- *Citochine chemotattiche*
- Oggi si conoscono 44 chemochine
- Risposta innata e adattativa, infiammazione, emopoiesi, angiogenesi

Classificazione funzionale

Chemochine infiammatorie e inducibili

Regolate da stimoli proinfiammatori (LPS,IL1,TNF)

Coinvolte nel reclutamento dei leucociti nei siti di infezione, infiammazione, danno tissutale

IL-8,NAP-2,Mig,RANTES,MCP1/3

Chemochine omeostatiche e costitutive

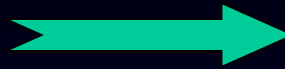
Esprese costitutivamente

Coinvolte nel controllo della migrazione dei leucociti durante l'emopoiesi nel midollo osseo e nel timo e durante la risposta immunitaria adattativa nella milza, nei linfonodi

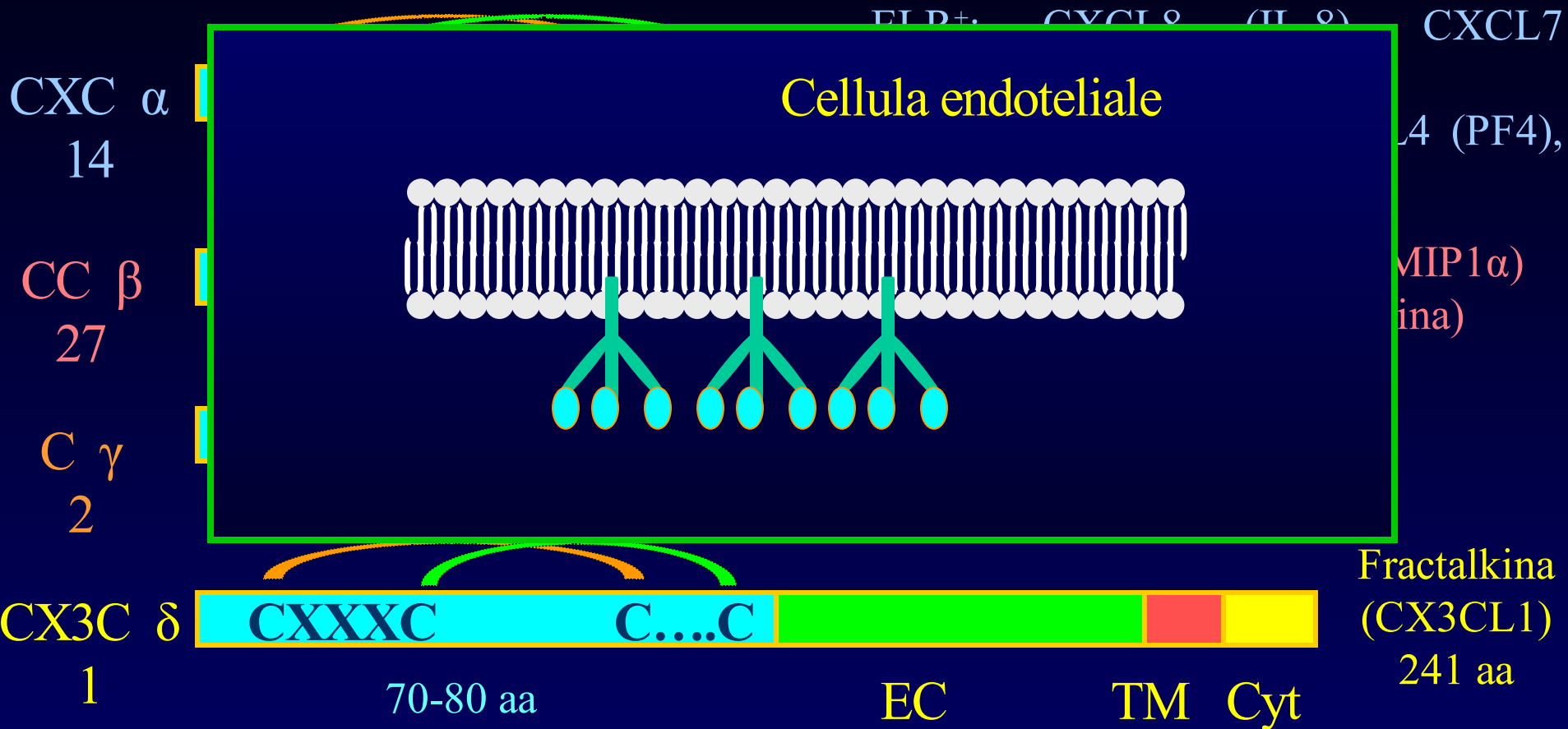
SDF1, BCA1,TARC,ELC,SLC

Classificazione strutturale delle chemochine

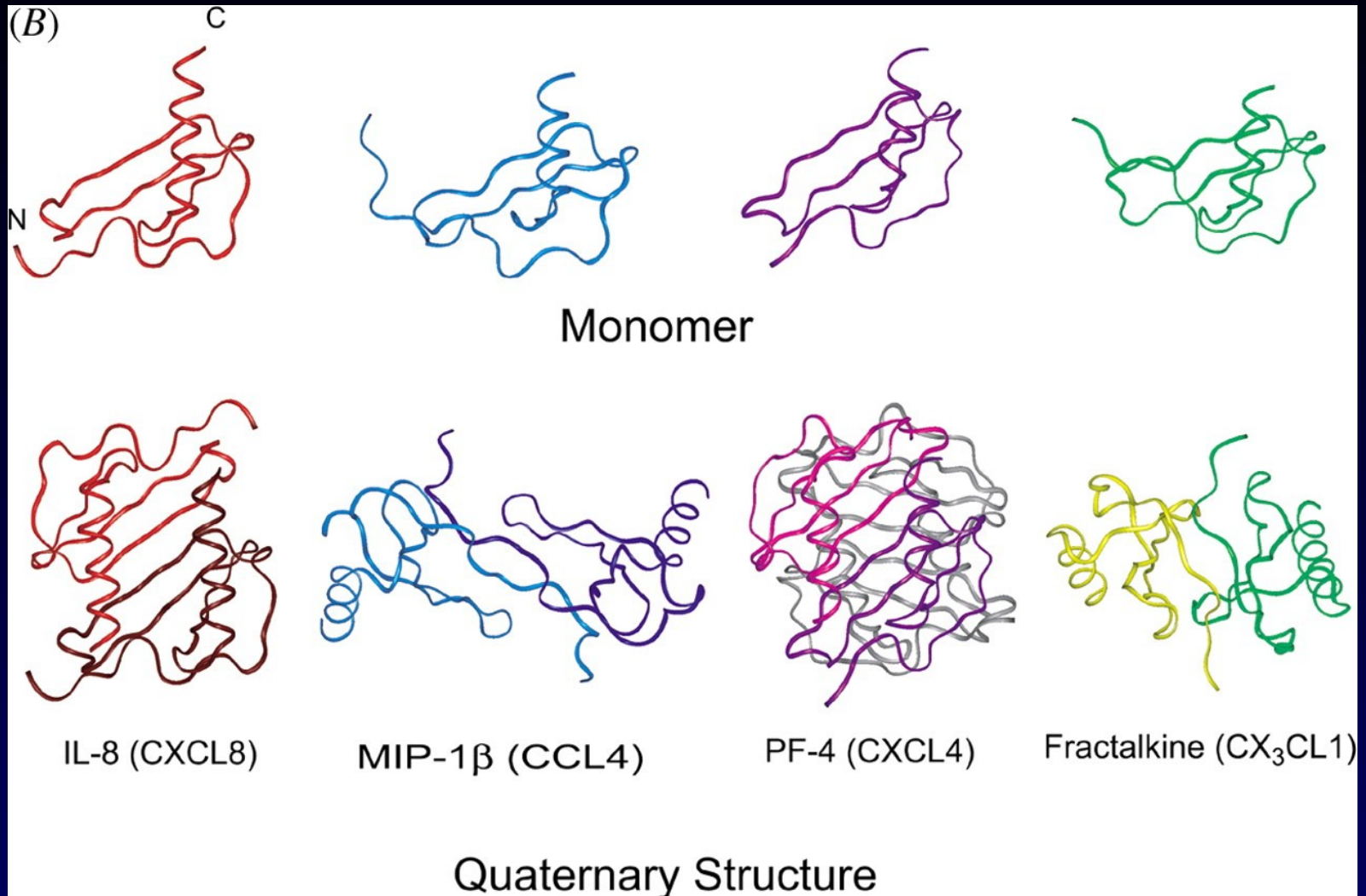
Quattro cisteine



Due ponti disolfuro



Struttura terziaria e quaternaria



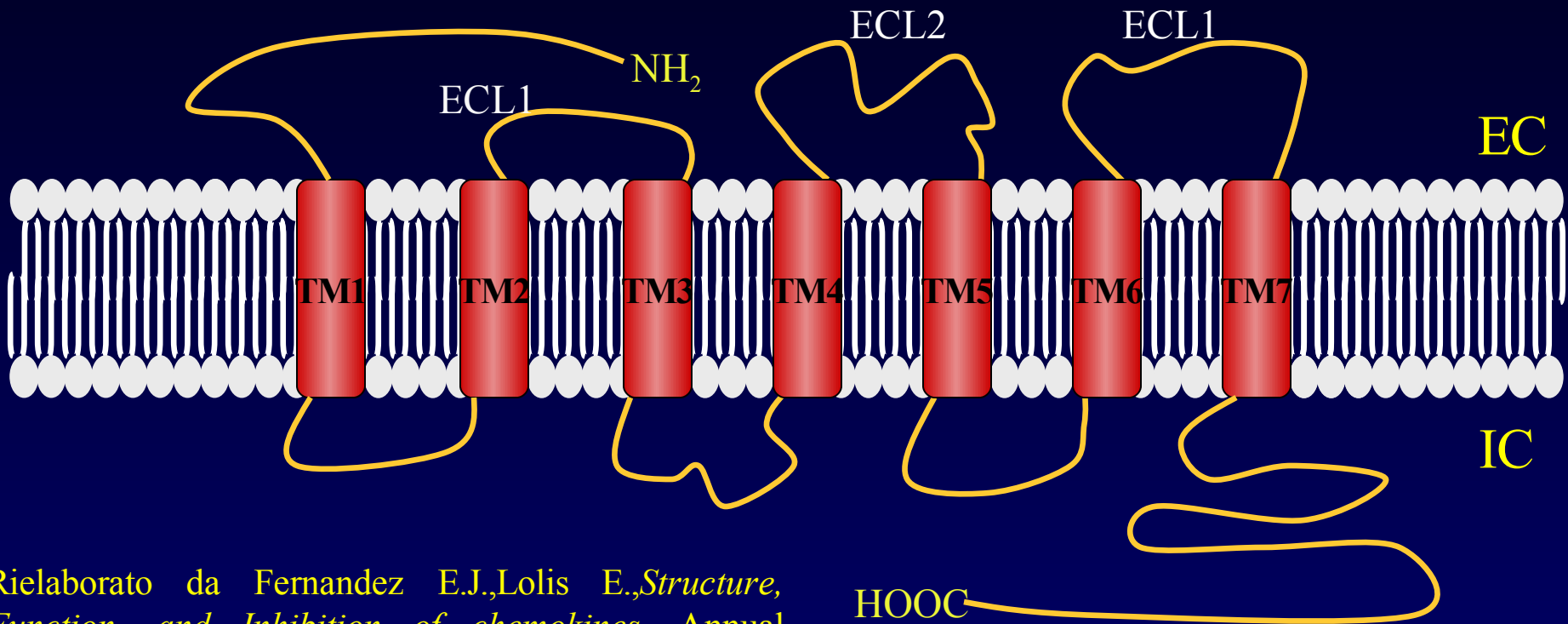
Localizzazione cromosomica e specializzazione funzionale

Chemochina	Cromosoma umano	Azione
CXCL1-8	4q12-13	Agiscono su più recettori condivisi
CCL1-16 18/23	17q11.2	
CXCL9-13	4q21.21	Agiscono su un solo recettore non condiviso: specificità
CCL19/21	9p13	
CCL24/26	7q11.23	

Recettori per le chemochine

Tossina della pertosse inibisce la stimolazione dei neutrofili con CXCL8

GPCR: recettori accoppiati a proteine G_i , 7 domini transmembrana



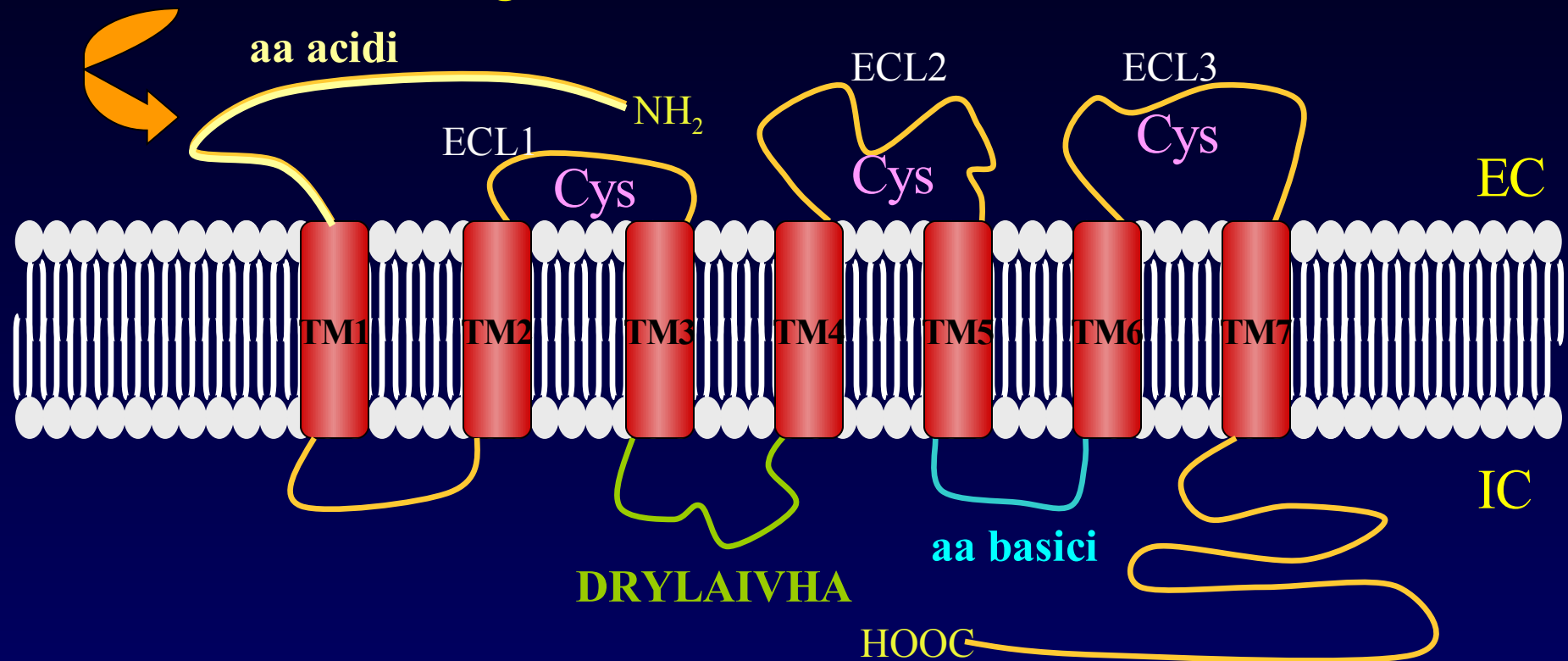
Rielaborato da Fernandez E.J., Lolis E., *Structure, Function, and Inhibition of chemokines*, Annual Review Pharmacol. Toxicol. 42:469-499, 2002

Classificazione: CXCR1-6, CCR1-11, XCR1, CX3CR1

25-80% identità: predecessore ancestrale comune

340-370 aa: 40KDa

Solfatazioni o glicosilazioni



Duffy

Recettore per il protozoo *Plasmodium vivax* che causa la malaria
presente sugli eritrociti

Specifico per alcune chemochine CC e CXC

Recettore 7TM, 25% identità con i recettori per le chemochine

Non trasduce segnali in seguito al legame delle chemochine

Fattore di clearance delle chemochine

Presentazione delle chemochine ai leucociti

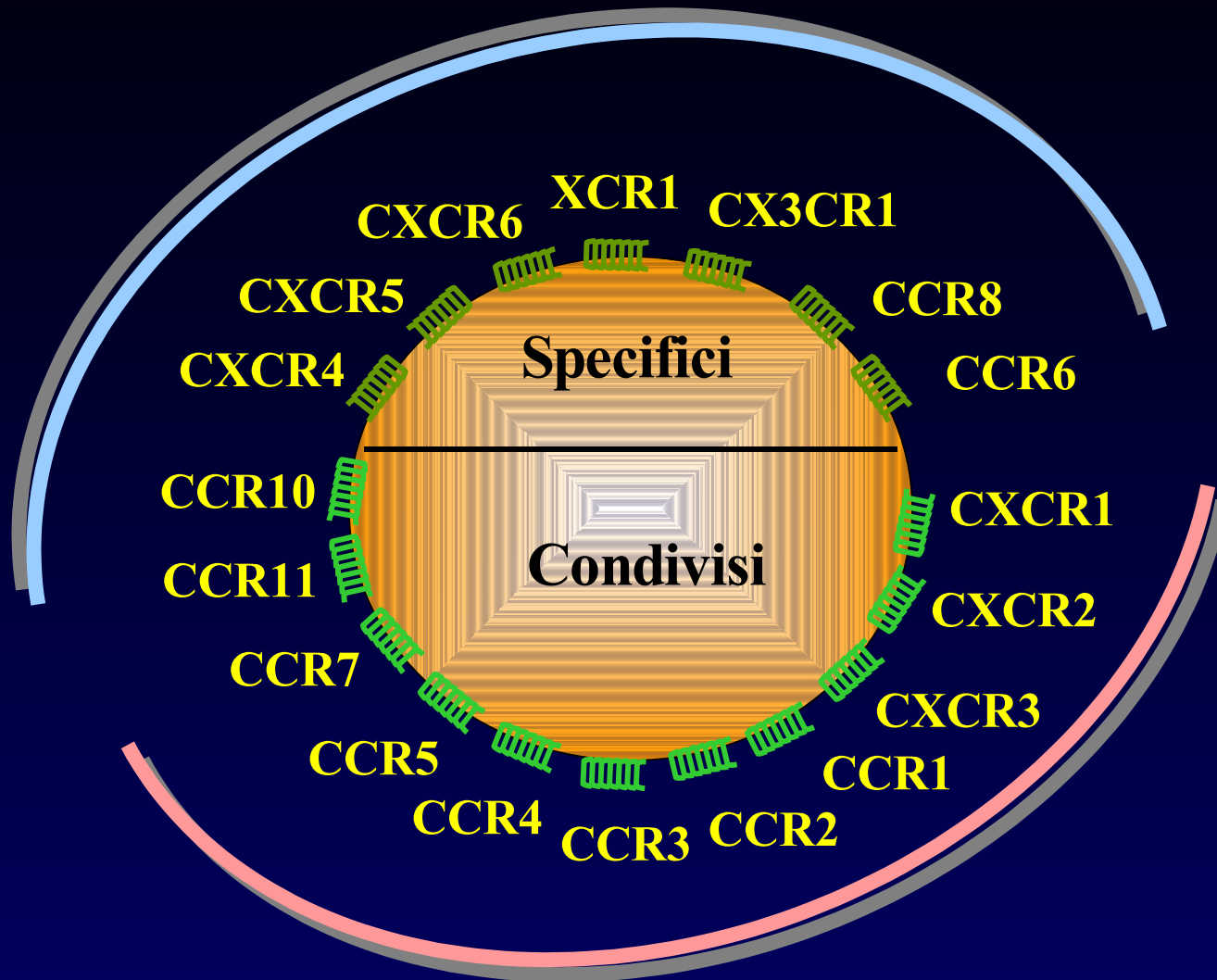
D6

Espresso dai progenitori delle cellule emopoietiche e nella placenta

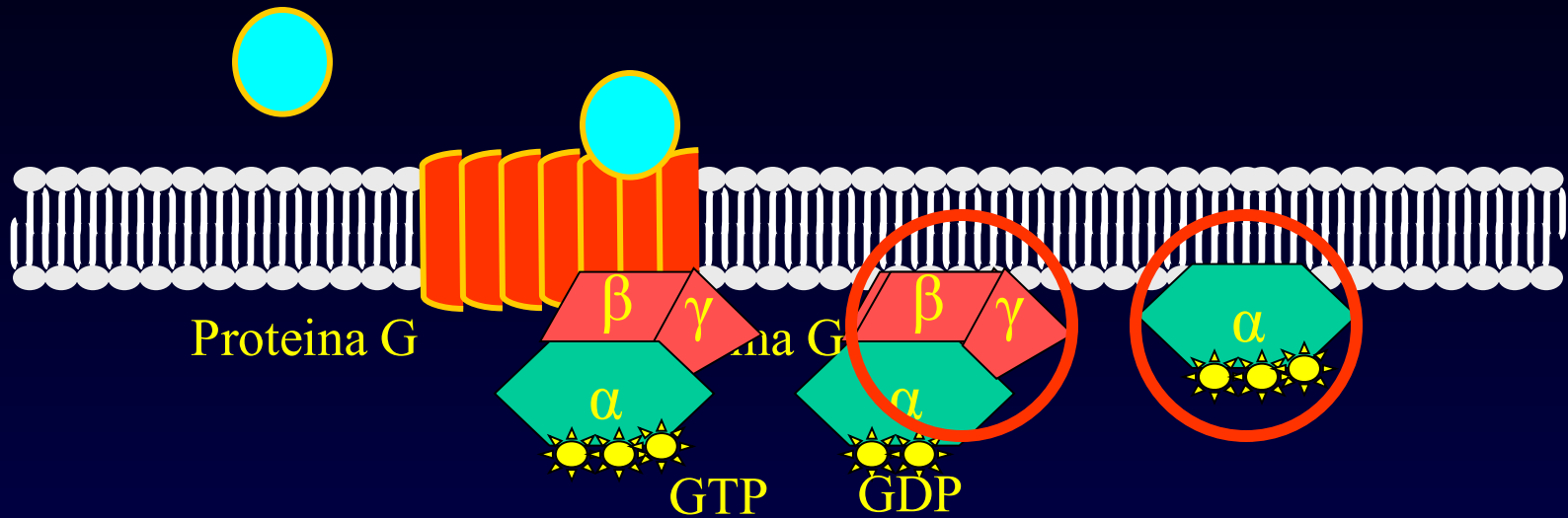
Lega alcune chemochine della famiglia CC

Induce un aumento del flusso di calcio intracellulare

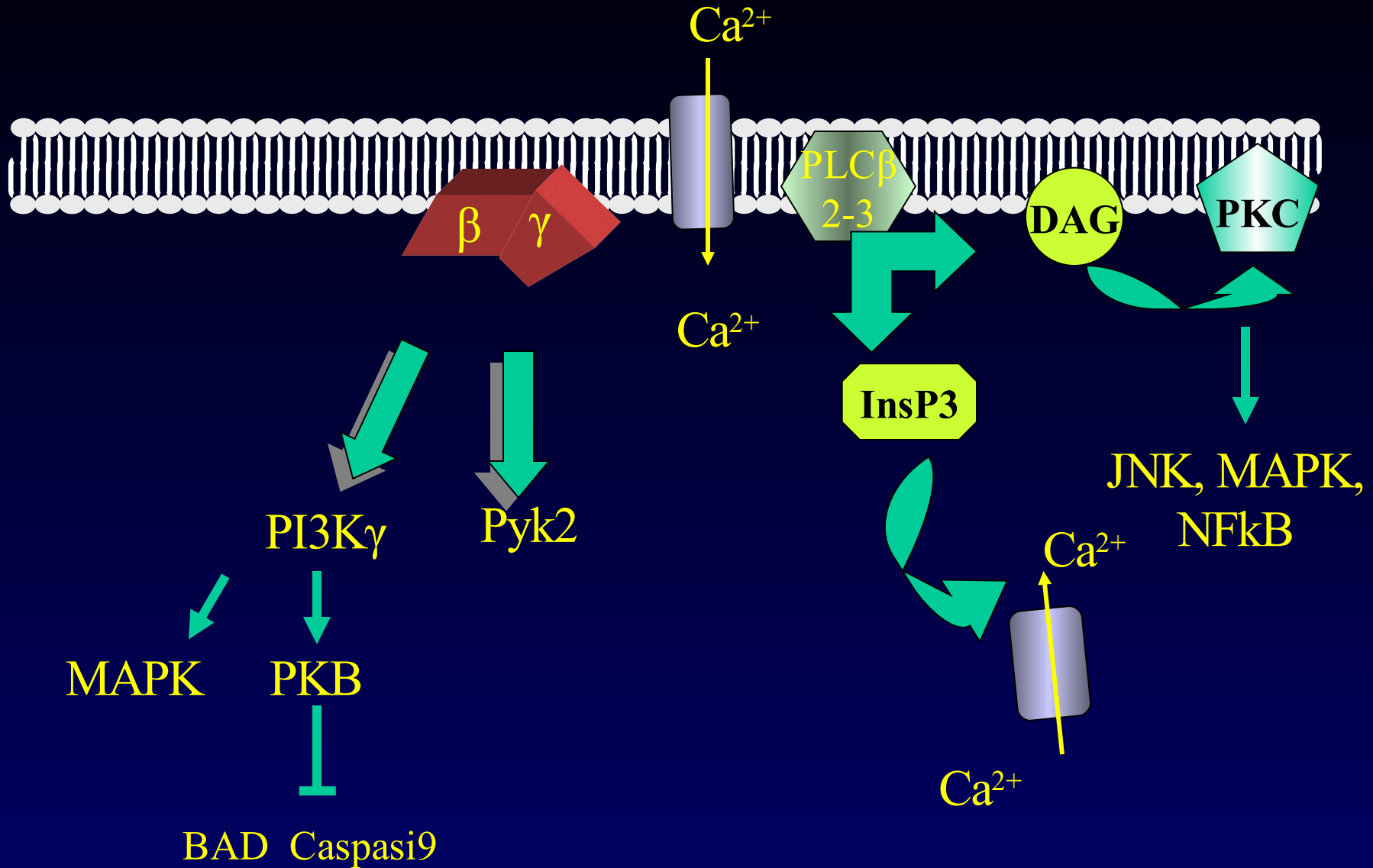
Espressione costitutiva e inducibile



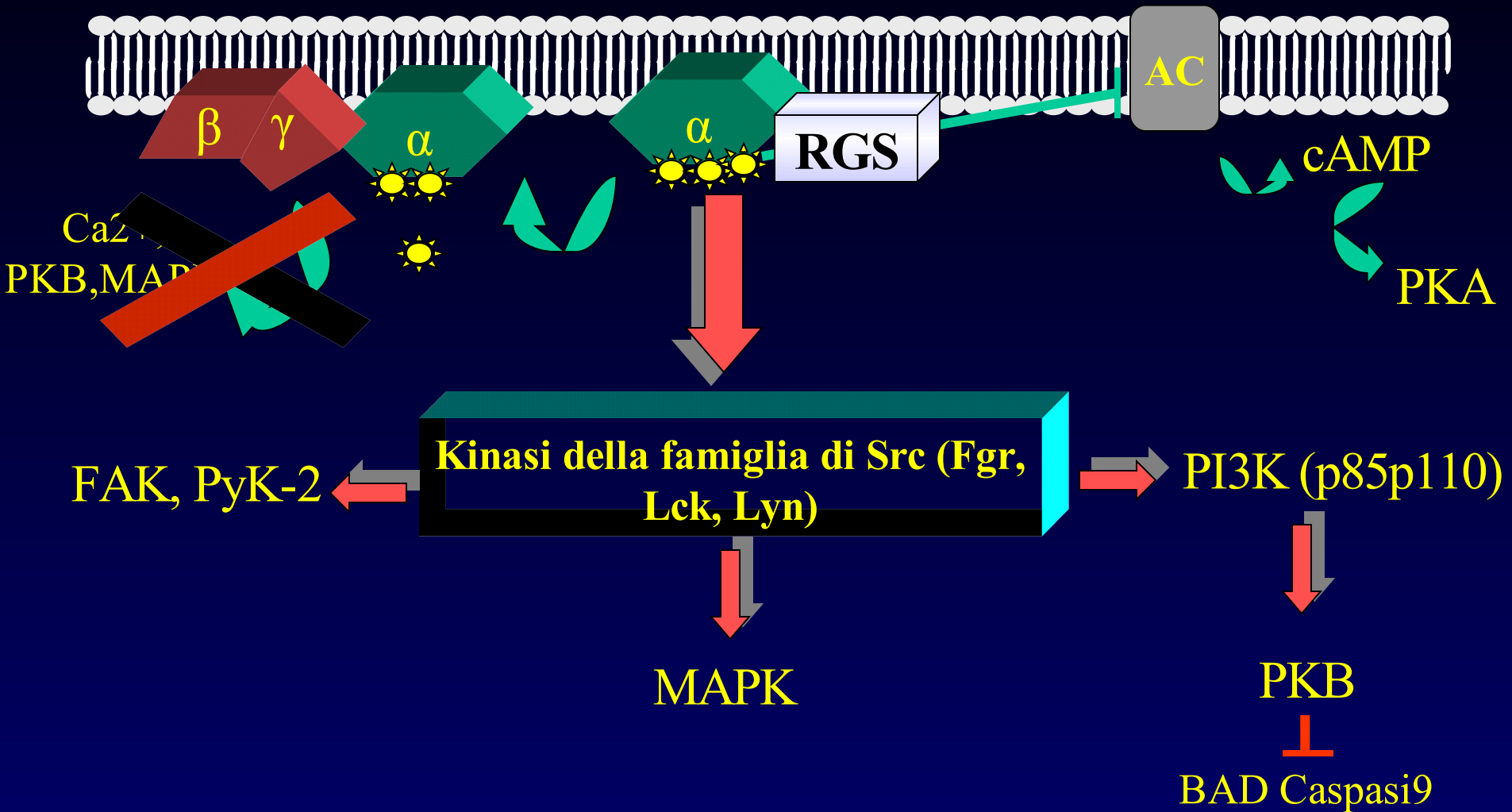
Attivazione del recettore



La subunità $G\beta\gamma_i$



La subunità $G\alpha_i$



Inattivazione del recettore

Omologa

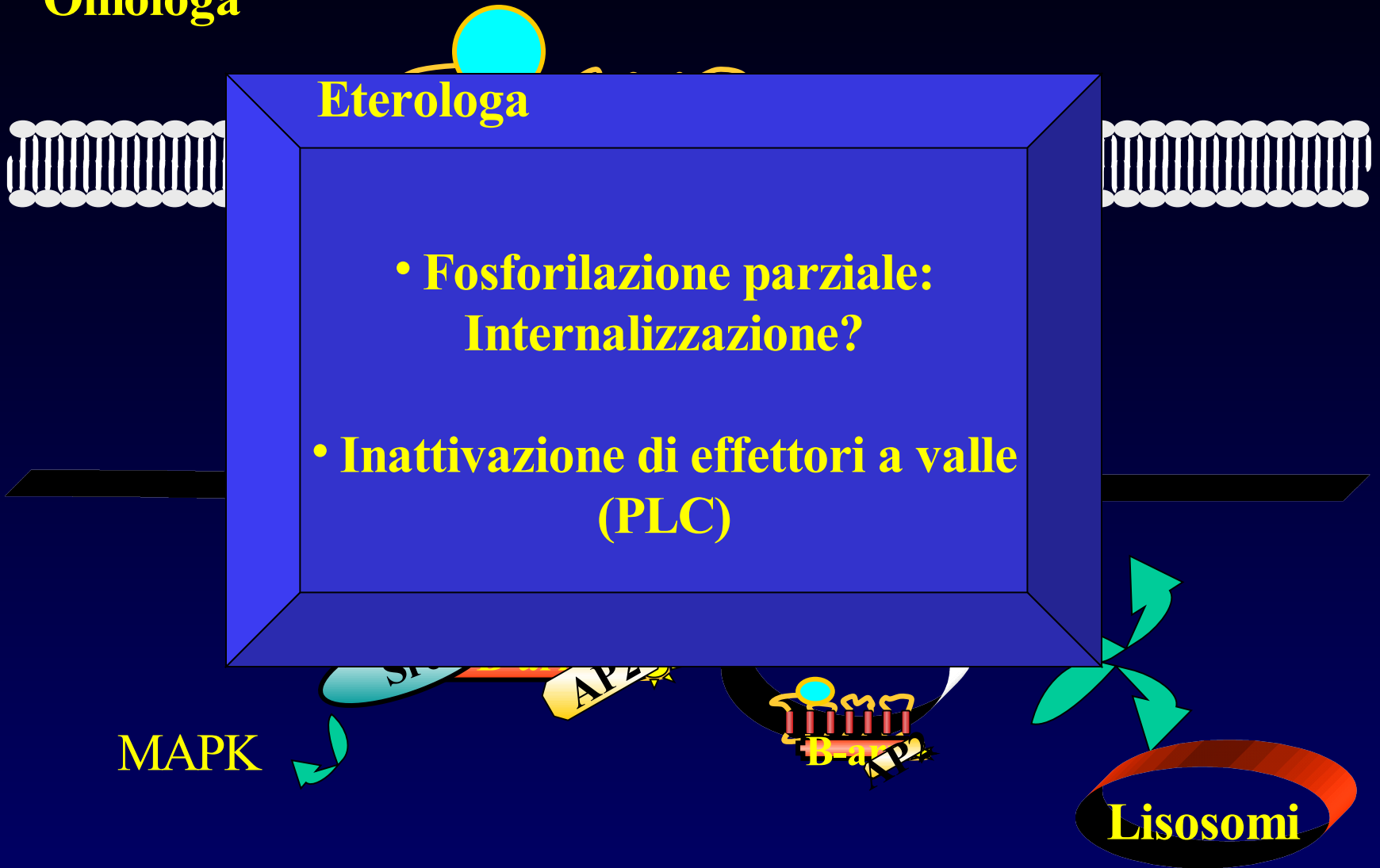
Eterologa

- Fosforilazione parziale:
Internalizzazione?
- Inattivazione di effettori a valle
(PLC)

MAPK

B-a

Lisosomi

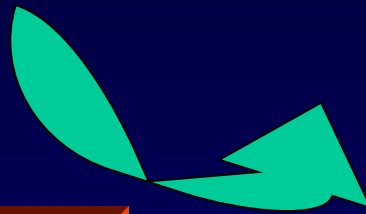
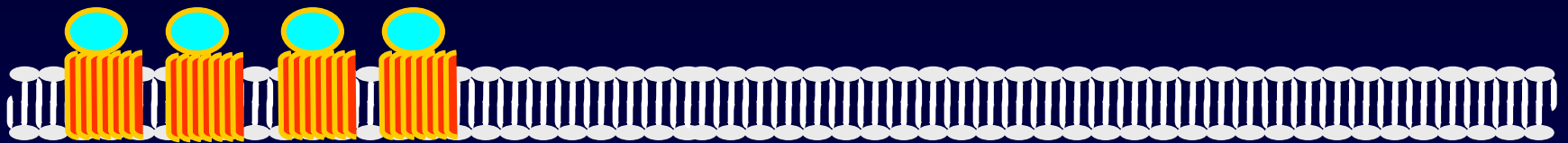


CXCR4: segnale prolungato



Il recettore non è desensitizzato

PKB può essere stimolata più volte



PI3K p85,p110



PKB

Segnalosomi

Oligomerizzazione dei recettori


Attivi/inattivi

Trasmissione veloce del segnale


Monomero

< 15s

PLC: Ca²⁺
PI3K: PIP₃


Dimero

20-60s

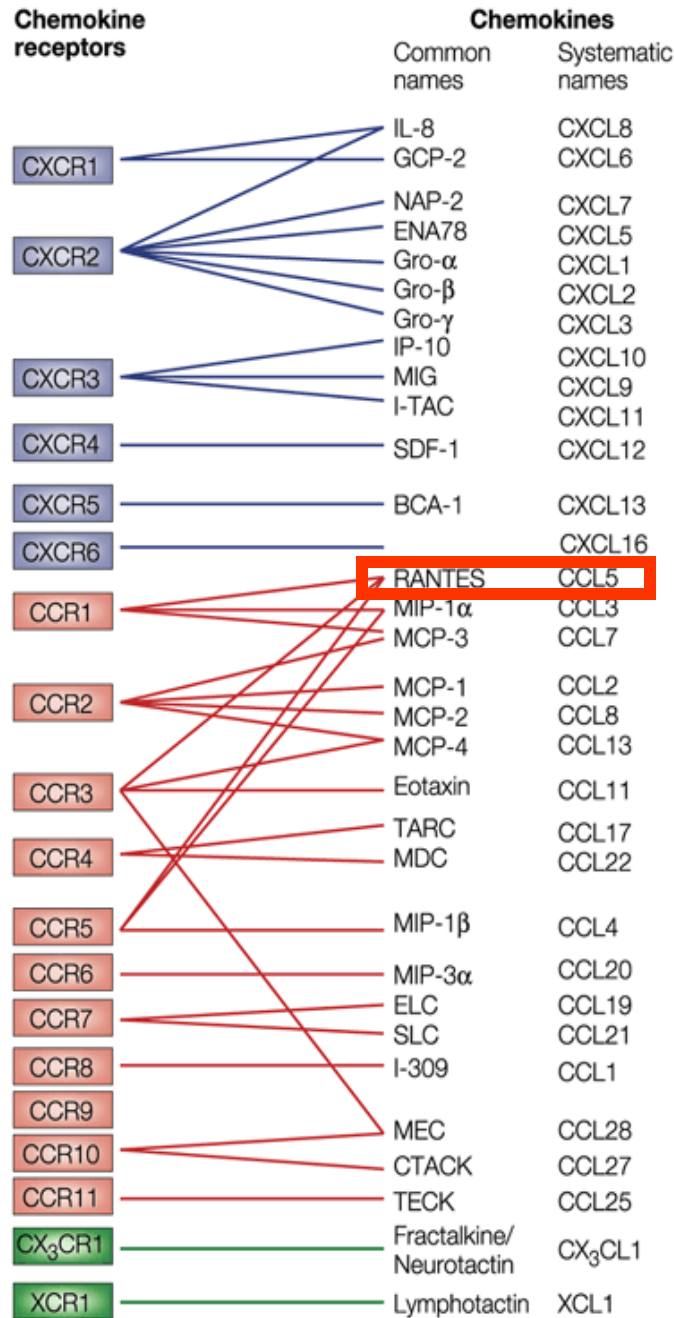
PKB, ERK, Src


Cluster

> 60s

Legame dell'arrestina e
internalizzazione





Complessità del sistema

Ridondanza e promiscuità

.....e la specificità ?

Proudfoot A.E.I., *Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets*, Nature Reviews Immunology 2:106-115, 2002

Chemochine e recettori virali

Chemochine codificate da virus

Citomegalovirus: vCXC1, vCXC2 legano CXCR1

Molluscum contagiosum virus: MC148 (chemochina CC) lega CCR11/2/5/8 e CXCR1/2/4

Proteine virali che inibiscono i recettori per le chemochine

Attrarre le cellule target per infettarle o inibire la risposta immunitaria mediata dalle chemochine

Recettori per chemochine codificati da virus

Herpesvirus saimiri: ECRF3 omologo a CXCR2

Citomegalovirus umano: US28 lega diverse chemochine della famiglia CC (MIP1, RANTES, MCP-1/3)

Herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi: KSV GPCR lega diverse chemochine della famiglia CC e CXC, con alta affinità IL-8; angiogenesi, oncogenesi; responsabile della patologia del KS

Sequestrare le chemochine endogene come meccanismo di evasione della risposta immunitaria

Bibliografia

- Mackay C.R., *Chemokines: What chemokine is that?*, *Current Biology* 7: R384-R386, 1997
- Fernandez E.J., Lolis E., *Structure, Function, and Inhibition of chemokines*, *Annual Review Pharmacol. Toxicol.* 42:469-499, 2002
- Horuk R., *Chemokine receptors*, *Cytokine and Growth Factor Reviews* 12: 313-335, 2001
- Proudfoot A.E.I., *Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets*, *Nature Reviews Immunology* 2:106-115, 2002
- Thelen M., *Dancing to the tunes of chemokines*, *Nature Immunology* 2:129-134, 2001
- Murphy M.P. et al., *International union of Pharmacology. XII. Nomenclature for Chemokine receptor*, *Pharmacological Reviews* 52:145-176, 2000
- New D.C. Wong Y.H., *CC chemokine receptor-coupled signaling pathway*, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 35:779-788, 2003

Bibliografia

- Zlotnik A. Yoshie O., *Chemokines: A new classification system and their role in immunity*, Immunity 12:121-127,2000
- Nelson P.J. Krensky A. M., *Chemokines, Chemokine receptors and allograft rejection*, Immunity 14:377-386,2001
- Moser B. et al., *Chemokines: multiple levels of leukocytes migration control*, Trends in Immunology 25:75-84,2004
- Olson T.S., Ley K., *Chemokines and chemokine receptors in leucocyte trafficking*, Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 283:7-28,2002
- Tilton B., *Signal transduction by CXC chemokine receptor 4: stromal cell-derived factor 1 stimulates prolonged protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase 2 activation in T lymphocytes*, J.Exp.Med. 192:313-324,2000
- Luttrell L.M. et al., *Regulation of tyrosine kinase cascades by G-protein-coupled receptor*, Current Opinion in Cell Biology 11:177-183,1999