

IMPORTÂNCIA DA VLA-4 NO SISTEMA IMUNE

Kamylle dos Santos Camilo

Colégio Pedro II-Realengo II

Orientadora: Lia Gonçalves Pinho

Co-Orientador: Dr. Vinicius Cotta-de-Almeida

Laboratório de Pesquisas sobre o Timo, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz

INTRODUÇÃO

A VLA-4 faz parte da família $\beta 1$ das integrinas. Essa proteína é formada pelas subunidades $\alpha 4$ e $\beta 1$ (Figura 1). A integrina VLA-4 é associada a vários processos celulares em linfócitos, entre eles a ativação e a migração transendotelial. A integrina $\alpha 4\beta 1$ com a ajuda de seus ligantes, VCAM-1 e fibronectina, ocasiona a locomoção celular entre os tecidos. Essas integrinas se ativam após a liberação de quimiocinas atrativas no ambiente da infecção ou lesão, iniciando o processo de migração de leucócitos (Figura 1 e 2). A integrina $\alpha 4$ tem papel importante na adesão firme das células T ao endotélio permitindo a transmigração (Figura 2).

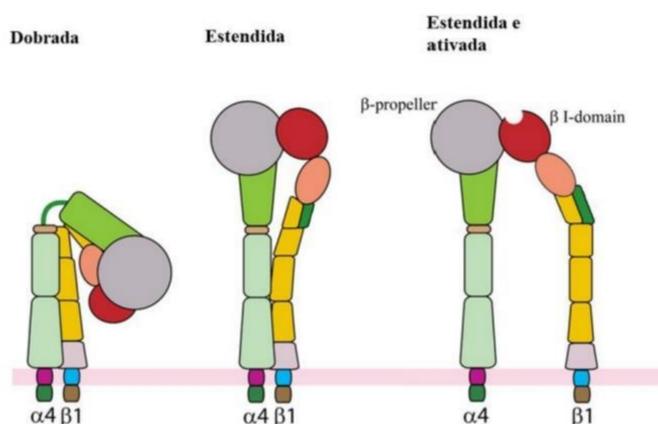


Figura 1. A estrutura da integrina VLA-4. Representação esquemática de três diferentes conformações da integrina $\alpha 4\beta 1$. A conformação dobrada que não existe reconhecimento de ligante (esquerda). A conformação estendida que pode deixar exposto seu sítio de ligação (meio). A conformação estendida e ativada resultando na separação de suas porções citoplasmáticas (direita). Fonte: modificada de SR Barthel et al., 2007

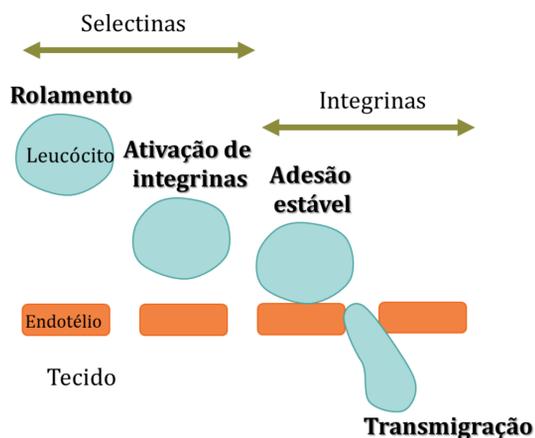
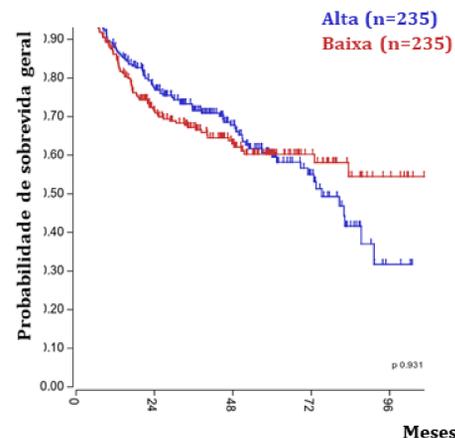


Figura 2. As selectinas e as integrinas participam em distintas fases. Modelo esquemático do processo de transmigração de leucócitos por intermédio da interação entre moléculas presentes no endotélio.

DESENVOLVIMENTO

A integrina VLA-4 tem um papel bem definido nos eventos de ativação e migração de células T, com implicação direta nos processos patológicos de algumas doenças, como diferentes tipos de câncer. O Linfoma não-Hodgkin é um câncer do tecido linfático, que ocasiona adição dos gânglios linfáticos e sintomas generalizados. O sistema linfático produz, armazena e distribui os linfócitos, que são células que combatem infecções. Como podemos ver abaixo a alta expressão de ITGA4 pode ser relacionada à sobrevivência de pacientes em dois tipos distintos de linfomas.

Linfoma difuso de grandes células B



Linfoma de Hodgkin

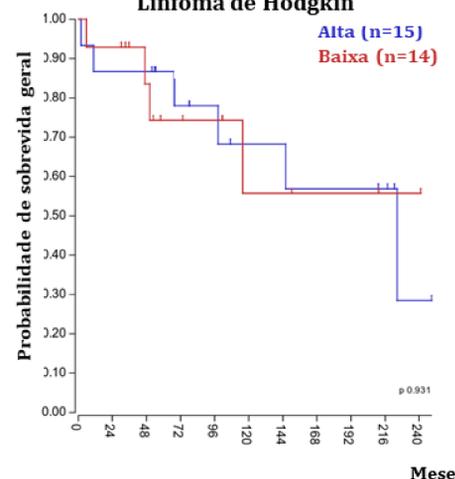


Figura 3: Curva de sobrevivência em meses de pacientes de Linfoma difuso de grandes células B e Linfoma de Hodgkin. A curva em azul indica pacientes com alta expressão de ITGA4 e em vermelho baixa expressão do gene. Dados obtidos utilizando "R2: Genomics Analysis and Visualization Platform".

CONCLUSÃO

As integrinas regulam a função de linfócitos e proporcionam estratégias para o tratamento de doenças inflamatórias. A chegada de leucócitos ocasiona uma resposta eficiente do sistema imune. O alto nível de expressão de *ITGA4* pode ser relacionado com a menor probabilidade de sobrevivência em linfomas, indicando um papel na resposta inflamatória ao câncer. A VLA-4 também tem ligação com outras doenças inflamatórias, como esclerose múltipla, diabetes e doença de Crohn. Essa integrina é um alvo bem estabelecido para o tratamento de esclerose múltipla e doença de Crohn.

REFERÊNCIAS

- Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell. 1992.
- Hynes RO. Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines In their roles as major adhesion receptors. Cell. 2002;110(6):673-87.
- Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. J Leukoc Biol. 2007
- Jay S, Desgrosellier, Cherech DA. Integrins in cancer: biological implications in therapeutic opportunities. Cancer, Nat Rev. 2015

AGRADECIMENTOS

