



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Caracterização de marcadores inflamatórios associados a pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento

Rodolfo Pessato Timóteo\*, Douglas Cobo Micheli, Reginaldo Botelho Teodoro, Marlene Freire, Dornival Bertoncello, Eddie Fernando Candido Murta e Beatriz Martins Tavares-Murta

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 13 de março de 2015

Aceito em 20 de dezembro de 2015

On-line em xxx

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Citocinas

Fagocitose

Integrina

CXCR2

### R E S U M O

**Objetivo:** Caracterizar os perfis inflamatórios de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que recebiam o tratamento padrão em comparação com controles saudáveis.

**Pacientes e métodos:** Coletou-se o sangue venoso periférico de pacientes com LES (n = 14) e controles (n = 18) no momento da entrada no estudo. As amostras de sangue foram usadas para quantificação, por citometria de fluxo, da expressão dos antígenos de superfície CD11b (integrina) e CXCR2 em neutrófilos e linfócitos, enquanto as citocinas foram avaliadas em amostras de soro. Avaliou-se a capacidade dos neutrófilos purificados de fagocitar zimosan opsonizado com plasma humano.

**Resultados:** Os pacientes apresentavam uma pontuação mediana (intervalo interquartil) no Sledai de 1 (0-2), característica de pacientes em remissão. As concentrações séricas de IL-6 e IL-10 foram significativamente maiores no grupo de pacientes em comparação com os controles; o índice de fagocitose de neutrófilos circulantes estava significativamente reduzido nos pacientes em comparação com os controles. Os níveis de IL-2, IL-5, IL-8 e TNF- $\alpha$  não diferiram significativamente entre pacientes e controles. A análise da citometria de fluxo revelou que os níveis de expressão de CD11b estavam reduzidos nos linfócitos (mas não nos neutrófilos) obtidos de pacientes com LES, enquanto a expressão do receptor de superfície CXCR2 foi semelhante em neutrófilos e linfócitos.

**Conclusão:** Os pacientes com LES que recebiam tratamento padrão apresentaram níveis sistêmicos elevados de IL-6 e IL-10, redução na capacidade fagocítica dos neutrófilos e redução da expressão de CD11b em linfócitos, mesmo quando os sintomas estavam em remissão. Essas alterações nos componentes da imunidade inata podem colocar esses indivíduos em maior risco de adquirir infecções.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [rodolfo.pessa@hotmail.com](mailto:rodolfo.pessa@hotmail.com) (R.P. Timóteo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.001>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus  
Cytokines  
Phagocytosis  
Integrin  
CXCR2

**Objective:** To characterize the inflammatory profiles of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) receiving standard treatment compared to healthy controls.

**Patients and methods:** Peripheral venous blood was collected from SLE patients (n = 14) and controls (n = 18) at enrollment. Blood samples were used for quantification, by flow cytometry, of CD11b (integrin) and CXCR2 expression surface antigen in neutrophils and lymphocytes, while cytokines were assayed in serum samples. Purified neutrophils were assayed by their ability to phagocytize human plasma-opsonized zymosan.

**Results:** Patients had a median (interquartile range) SLEDAI score of 1.0 (0 - 2.0) characteristic of patients in remission. IL-6 and IL-10 serum concentrations were significantly higher in the patient group compared to controls and the phagocytic index of circulating neutrophils was significantly reduced in patients compared to controls. The levels of IL-2, IL-5, IL-8 and TNF- $\alpha$  did not significantly differ between patients and controls. Flow cytometric analysis revealed that the CD11b expression levels were reduced in lymphocytes (but not in neutrophils) obtained from SLE patients, while surface expression of the chemokine receptor CXCR2 was similar in both neutrophils and lymphocytes.

**Conclusion:** SLE patients receiving standard treatment presented with elevated systemic levels of IL-6 and IL-10, reduced neutrophil phagocytic capacity, and reduced lymphocyte expression of CD11b even when symptoms were in remission. These alterations to innate immune components may put these individuals at a greater risk for acquiring infections.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que envolve anormalidades nos linfócitos T e B caracterizados pela perda de tolerância a autoantígenos nucleares e pela produção de autoanticorpos que causam inflamação e danos a múltiplos sistemas de órgãos.<sup>1</sup> Uma crescente variedade de anormalidades nas citocinas tem sido implicada tanto na patogênese do LES quanto nos marcadores secundários que refletem a desregulação imune.<sup>2,3</sup>

Uma das características da inflamação crônica é a desregulação da rede de quimiocinas, incluindo alterações nos perfis de expressão do CXCR2 e CXCR3. O CXCR2 é um receptor acoplado à proteína G pertencente à família de quimiocina CXC que atua como um receptor para a IL-8 (CXCL8) e CXCL1, medeia o recrutamento de neutrófilos, a proliferação celular e a angiogênese.<sup>4,5</sup>

A integrina CD11b/CD18 (Mac-1, receptor de complemento 3) é um receptor de superfície expresso por monócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e subconjuntos de linfócitos B que se liga a diversos ligantes, incluindo membros da família ICAM, e ao fator do complemento iC3b. Está envolvida em processos imunológicos essenciais, incluindo o extravasamento de leucócitos e a fagocitose. Um polimorfismo de único nucleotídeo no domínio extracelular da integrina que resulta em uma alteração de aminoácidos representa um dos mais fortes fatores de risco genético associado ao LES humano.<sup>6,7</sup>

A forma variante está associada à adesão celular reduzida a ICAM-1, ICAM-2 e iC3b e à fagocitose prejudicada. Isso sugere que esse polimorfismo (que afeta a remoção

eficiente de células apoptóticas) está associado à patologia da doença. Alterações na eficácia da fagocitose não estão restritas aos macrófagos CD11b+/CD18+, mas também a outras células fagocíticas, como os monócitos e os neutrófilos.<sup>7</sup> Além disso, esse polimorfismo está associado à regulação deficiente das redes de citocinas inflamatórias possivelmente associadas à progressão da doença no LES.<sup>6,8</sup>

O prejuízo na função leucocitária (i.e., monócitos e neutrófilos) observado em pacientes com LES os coloca em maior risco de adquirir infecções bacterianas associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade.<sup>9</sup> Além da redução na fagocitose de patógenos microbianos, a remoção prejudicada de células apoptóticas impacta negativamente na homeostase tecidual, através da exposição do sistema imune a componentes intracelulares que são pró-inflamatórios e imunogênicos e contribui, assim, para o desenvolvimento de inflamação crônica e doenças autoimunes.<sup>10</sup>

O tratamento com prednisolona falhou em modificar a expressão de CD11b em neutrófilos do sangue periférico de pacientes com colite ulcerativa comparado com controles.<sup>11</sup> Entretanto, a dexametasona foi capaz de inibir a expressão de membrana, mas não intracelular, de CD11b em eosinófilos de camundongos, associada a uma redução na quimiotaxia dessas células.<sup>12</sup> Considerando o polimorfismo em CD11b em pacientes com LES e um possível prejuízo induzido pelos corticoides na atividade funcional dos leucócitos, pacientes com LES sob tratamento podem estar suscetíveis a uma deficiência funcional nas células imunes circulantes.

O presente estudo teve como objetivo caracterizar ainda mais a resposta inflamatória apresentada por pacientes com LES em tratamento e comparar os níveis sistêmicos de citocinas, a capacidade fagocítica dos neutrófilos e os perfis de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8733075>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8733075>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)