

Quimiocinas e imunidade

Chemokines and immunity

Diana Carolina Torres Palomino^{1,2}, Luciana Cavalheiro Marti^{1,2}

RESUMO

Quimiocinas são uma grande família de pequenas citocinas e seu peso molecular varia de 7 a 15kDa. As quimiocinas e seus receptores são capazes de controlar a migração e a residência de células imunes. Algumas quimiocinas são consideradas pró-inflamatórias e podem ser induzidas durante a resposta imune no sítio de infecção, enquanto outras são consideradas homeostáticas e estão envolvidas no controle da migração celular durante o desenvolvimento ou a manutenção dos tecidos. A importância fisiológica dessa família de mediadores é resultado de sua especificidade – os membros da família de quimiocinas induzem ao recrutamento de subtipos bem definidos de leucócitos. Existem duas grandes subfamílias de quimiocinas baseadas na posição dos resíduos de cisteínas: CXC e CC. Como regra geral, membros da família de quimiocinas CXC são quimiotáticos de neutrófilos, e as quimiocinas CC são quimiotáticos de monócitos e subtipos de linfócitos, apesar de existirem algumas exceções. Esta revisão discute o potencial papel das quimiocinas na inflamação focando nas duas quimiocinas mais bem caracterizadas: a proteína quimioatraente de monócitos-1, uma quimiocina CC, e a interleucina 8, uma quimiocina membro da subfamília CXC.

Descritores: Quimiocinas/imunologia; Citocinas/imunologia; Imunidade

ABSTRACT

Chemokines are a large family of small cytokines and generally have low molecular weight ranging from 7 to 15kDa. Chemokines and their receptors are able to control the migration and residence of all immune cells. Some chemokines are considered pro-inflammatory, and their release can be induced during an immune response at a site of infection, while others are considered homeostatic and are involved in controlling of cells migration during tissue development or maintenance. The physiologic importance of this family of mediators is resulting from their specificity – members of the chemokine family induce recruitment of well-defined leukocyte subsets. There are two major chemokine sub-families based upon cysteine residues position: CXC and CC. As a general rule, members of the CXC chemokines are chemotactic for neutrophils, and CC chemokines are chemotactic for monocytes and sub-set of lymphocytes, although there are some

exceptions. This review discusses the potential role of chemokines in inflammation focusing on the two best-characterized chemokines: monocyte chemoattractant protein-1, a CC chemokine, and interleukin-8, a member of the CXC chemokine sub-family.

Keywords: Chemokines/immunology; Cytokines/immunology; Immunity

INTRODUÇÃO

As quimiocinas formam uma grande família de pequenas citocinas, geralmente de baixo peso molecular, que varia entre 7 e 15kDa. As quimiocinas e seus receptores são capazes de controlar a migração e a residência de todas as células imunes. Algumas quimiocinas são consideradas pró-inflamatórias e sua liberação pode ser induzida durante uma resposta imune em um sítio de infecção, enquanto outras são consideradas homeostáticas e estão envolvidas no controle da migração celular durante o desenvolvimento ou a manutenção dos tecidos. A importância fisiológica dessa família de mediadores é resultado de sua especificidade. Os membros da família das quimiocinas induzem ao recrutamento de subtipos bem definidos de leucócitos.^(1,2)

Muitas quimiocinas foram identificadas inicialmente por meio da hibridização subtrativa, como genes de resposta imediata ou precoce induzidos por fatores de crescimento. Com base nessa propriedade, supôs-se que as quimiocinas estivessem envolvidas na proliferação celular e atuassem como fatores nucleares. No entanto, quando sequências completas de aminoácidos foram deduzidas, ficou claro que as quimiocinas eram proteínas secretoras.

Há duas famílias de citocinas com base no primeiro resíduo de cisteína; a primeira é a família chamada quimiocinas CC (Quadro 1), também conhecidas como beta-quimiocinas. Os genes que codificam as quimio-

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Alergia e Imunopatologia da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Luciana Cavalheiro Marti – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1353 – E-mail: lmarti@einstein.br

Data de submissão: 20/7/2015 – Data de aceite: 18/8/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082015RB3438

cinas CC estão localizados no cromossomo 17. As quimiocinas CC estimulam principalmente os monócitos, mas também os basófilos, eosinófilos, linfócitos-T e as células *natural killer* (NK). A outra família é a das quimiocinas CXC (Quadro 2), conhecidas como as alfa-quimiocinas, que têm um aminoácido que intervém entre as duas primeiras cisteínas, localizadas no cromossomo 4.⁽³⁻⁵⁾ Essas quimiocinas, as quais estimulam principalmente a quimiotaxia de neutrófilos, contêm uma sequência Glu-Leu-Arg (ELR) no N-terminal que é essencial para a ligação de receptores.^(6,7)

Quadro 1. Quimiocinas: CC, receptores e função imune

Quimiocina	Outros nomes	Receptor	Função imune
CCL1	I-309	CCR8	Tráfego de Th2 e Treg
CCL2	MCP-1	CCR2	Tráfego de monócito
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL4	MIP-1 β	CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL6	C-10	Desconhecido	?
CCL7	MCP-3	CCR2, CCR3	Mobilização de monócito
CCL8	MCP-2	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	Resposta Th2
CCL9	MIP-1 γ	Desconhecido	?
CCL10	MIP-1 γ	Desconhecido	?
CCL11	Eotaxina	CCR3	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL12	MCP-5	CCR2	Tráfego de monócito
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3, CCR5	Resposta Th2
CCL14	HCC-1	CCR1	?
CCL15	HCC-2	CCR1, CCR3	?
CCL16	HCC-4	CCR1, CCR2, CCR5	?
CCL17	TARC	CCR4	Resposta Th2, migração de célula Th2, Treg e <i>homing</i> (endereçamento) para pulmão e pele
CCL18	PARC	CCR8	Resposta Th2, marcador AAM e <i>homing</i> (endereçamento) para pele
CCL19	MIP-3 β	CCR7	Célula T/DC com <i>homing</i> (endereçamento) para linfonodo
CCL20	MIP-3 α	CCR6	Resposta Th17, célula B e DC com <i>homing</i> (endereçamento) para tecido linfóide associado ao intestino
CCL21	SLC	CCR6, CCR7	Célula T e DC com <i>homing</i> (endereçamento) para linfonodo
CCL22	MDC	CCR4	Resposta Th2, migração de célula Th2, migração de T reg
CCL23	MIP-3	Desconhecido	?
CCL24	Eotaxina-2	CCR3	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL25	TECK	CCR9	<i>Homing</i> (endereçamento) de célula T para intestino, migração de timócito
CCL26	Eotaxina-3	CCR3, CX3CR1	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL27	CTAK	CCR10	Célula T com <i>homing</i> (endereçamento) para pele
CLL28	MEC	CCR3, CCR10	Célula T e plasmócitos de IgA com <i>homing</i> (endereçamento) mucosa

Fonte: Murphy PM et al.⁽⁹⁾

Quadro 2. Quimiocinas: CXC, receptores e função imune

Quimiocina	Outros nomes	Receptor	Função imune
CXCL1	GRO α	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL2	GRO β	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL3	GRO γ	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL4	PF4	?	Pró-coagulante
CXCL5	ENA78	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL7	NAP-2	CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	Tráfego de neutrófilos
CXCL9	MIG	CXCR3	Resposta Th1, tráfego de Th1, CD8 e NK
CXCL10	IP-10	CXCR3	Resposta Th1, tráfego de Th1, CD8 e NK
CXCL11	I-TAC	CXCR3	Resposta Th1, tráfego de Th1, CD8 e NK
CXCL12	SDF-1	CXCR4	<i>Homing</i> (endereçamento) para medula óssea
CXCL13	BLC	CXCR5	Posicionamento de célula B e Tfh no linfonodo
CXCL14	BRAK	?	<i>Homing</i> (endereçamento) de macrófago para a pele
CXCL15	Lungkine	?	?
CXCL16	5R-PSOX	CXCR6	Migração e sobrevivência de NKT e ILC
CXCL17	DMC	?	?
XCL1	SCM-1 α	XCR1	Apresentação cruzada por CD8+ DC
XCL2	SCM-1 β	XCR2	Apresentação cruzada por CD8+ DC
CX3CL1	Fractalquina	CX3CR1	Migração de NK, monócito e célula T

Fonte: Murphy PM et al.⁽⁹⁾

Os receptores de quimiocinas são expressos de forma diferenciada por todos os leucócitos e podem ser divididos em dois grupos: os receptores de quimiocina acoplados à proteína G, que são ativados pela proteína G do tipo G_i sensível à toxina pertússis (PTX); e os receptores atípicos de quimiocina, que parecem formar gradientes de quimiocina e reduzir a inflamação ao sequestrarem as quimiocinas de uma forma que não depende da proteína G.⁽⁸⁾

Atualmente, cerca de 50 ligantes endógenos das quimiocinas e 20 receptores acoplados à proteína G já foram descritos. No entanto, ainda há muito por compreender nessa área, especialmente com relação a mecanismos que ocorrem durante o desenvolvimento de doenças. Nesta revisão, nós nos concentramos em uma cronologia de conhecimento básico sobre as quimiocinas.

PROTEÍNA QUIMIOTÁTICA DE MONÓCITOS 1 (CCL2/MCP-1) E QUIMIOCINAS CC

A inflamação aguda é um processo complexo caracterizado pela migração coordenada de células efetoras

para o sítio de inflamação, além do deslocamento de células imunes de locais periféricos até os órgãos linfoides drenantes, para iniciar a resposta imunológica. Essa movimentação coordenada de células exige a expressão induzida de quimiocinas inflamatórias e de seus respectivos receptores nas células-alvo. A interação entre os quimiotáticos e as células imunes desencadeia uma série de eventos bioquímicos e celulares coordenados.^(8,9)

A CCL2 é secretada tipicamente em duas formas predominantes, com pesos moleculares semelhantes de 9 e 13kDa. Tem o mesmo núcleo proteico e difere pela adição de carboidratos O-ligados à forma maior.⁽¹⁰⁾ Apesar da diferença, tem atividades idênticas *in vitro*.⁽¹¹⁾

A CCL2 estimula a quimiotaxia de monócitos e vários eventos celulares associados à quimiotaxia, incluindo o fluxo de Ca^{2+} e a expressão de integrinas. Ela é também um indutor fraco da expressão de citocina em monócitos e, em altas concentrações, desperta *respiratory burst*, que gera espécies reativas de oxigênio.^(11,12)

Os monócitos utilizam diferentes moléculas quimiotáticas para migrar; entretanto, CCL2 e CCL7 são produzidas rapidamente por células estromais e células imunes após a ativação dos receptores de reconhecimento padrão (PRR) ou depois da estimulação de citocinas. A CCL2 forma um dímero e se liga a glicosaminoglicanos da matriz extracelular, estabelecendo, dessa forma, um gradiente estável para os monócitos inflamatórios CCR2+.^(8,13)

A expressão de CCL2 foi identificada aumentada em certos tipos de células de algumas doenças, como nos macrófagos/células espumosas e nas células musculares lisas de aterosclerose; nas reações de hipersensibilidade tardia em fagócitos mononucleares, células endoteliais e nos queratinócitos da pele; nas células de melanoma no câncer de pele e nos sinoviócitos em artrite reumatoide.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Dois outras quimiocinas estruturalmente relacionadas à CCL2 são chamadas de CCL8 (MCP-2) e CCL7 (MCP-3). Geralmente, CCL2 e CCL7 têm propriedades semelhantes, apesar da última poder exibir características tanto da CCL2 quanto da CCL5 (RANTES), sugerindo que ela possui maior amplitude de ligação com outras quimiocinas. Outras quimiocinas CC incluem a proteína inflamatória de macrófagos-1 α (MIP-1 α /CCL3), a proteína inflamatória de macrófagos-1 β (MIP-1 β /CCL4), o gene-3 de ativação de células T (TCA-3/CCL1), e a CCL5, a qual auxilia e regula as células T ativadas.^(12,18,19)

O eosinófilo é um leucócito presente em grandes quantidades durante reações inflamatórias alérgicas, como a asma e a rinite; há indícios que ligam o acúmulo e

a ativação dessas células à lesão tecidual e à disfunção pulmonar.⁽²⁰⁻²²⁾ Humbles et al. purificaram e sequenciaram uma quimiocina-CC do fluido de lavado broncoalveolar de modelo animal sensibilizado e desafiado com alérgeno. Também identificaram a CCL11 (Eotaxina-1) como um quimiotático local responsável pelo recrutamento de eosinófilos, via CCR3, um receptor de quimiocinas altamente expresso em eosinófilos.⁽²³⁾ Esses leucócitos expressam CCR1 e CCR3, e podem responder a diferentes quimiocinas, incluindo a CCL11, a CCL24 (Eotaxina-2) e a CCL26 (Eotaxina-3).^(24,25)

A CCL19 (MIP-3 β) e a CCL21 (SLC) são expressas principalmente por células estromais na zona de células T dos linfonodos. São mediadoras do tráfego homeostático de linfócitos T virgens, mas também têm papel no *priming* e na ativação das células T, bem como no recrutamento de linfócitos para tecidos inflamados. A via de sinalização de ambas as proteínas ocorre por meio do CCR7, o qual é expresso em células T e em células dendríticas maduras. Apesar de CCL19 e CCL21 exibirem a mesma afinidade pelo CCR7, somente CCL19 tem a capacidade de dessensibilizar e internalizar o receptor.⁽⁸⁾

As células T e as células progenitoras entram no timo em resposta a CCL21/SLC e a CCL25/TECK, que geralmente são produzidas pelo epitélio tímico e estruturas adjacentes. O CCR9 guia essas células até a zona subcapsular. A maturação tímica subsequente de timócitos duplo-positivos em timócitos simples-positivos ocorre conjuntamente com sua migração para dentro da medula, que é dependente do CCR7 e talvez de outra quimiocina ainda a ser definida.⁽²⁶⁾

Geralmente, as quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 e CCL13 são classificadas como inflamatórias, enquanto as quimiocinas CCL18, CCL19, CCL21, CCL25 e CCL27 são homeostáticas. As quimiocinas CCL1, CCL17, CCL20 e CCL22 têm dupla função inflamatória e homeostática, enquanto as quimiocinas CCL14, CCL15, CCL16 e CCL23 estão relacionadas ao plasma ou às plaquetas.⁽²⁷⁾

INTERLEUCINA-8 E QUIMIOCINAS CXC

A interleucina 8 (IL-8/CXCL8) é um membro exemplar da família das quimiocinas. O gene IL-8 codifica um produto da tradução de 99 aminoácidos. Ele passa por uma clivagem proteolítica do amino-terminal, resultando em vários produtos diferentes. Acredita-se que a IL-8 em solução exista sob a forma de um dímero ligado de maneira não covalente e, *in vitro*, ela é um quimiotático potente para os neutrófilos. Também há relatos de que é quimiotática para um subgrupo de linfócitos-T.⁽²⁸⁾

A IL-8 também já foi chamada de proteína ativadora de neutrófilos-1 (NAP-1), já que estimula a liberação de grânulos neutrófilos. Assim como vários outros quimiotáticos, a IL-8 induz à reorganização do citoesqueleto, alterações nos níveis de Ca^{2+} intracelular, ativação de integrinas, exocitose de proteínas granulares e *respiratory burst*.⁽²⁹⁾ Há algumas doenças inflamatórias crônicas, como a psoríase, artrite reumatoide, bem como doenças pulmonares, em que há a superexpressão da IL-8. Altos níveis de IL-8 também são observados após choque séptico ou administração sistêmica de endotoxinas.⁽³⁰⁻³²⁾

Com relação a outros membros das quimiocinas-CXC, os neutrófilos são o principal tipo de célula responsivo, já que eles expressam os receptores CXCR1 e CXCR2, ao quais podem se ligar a CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL7 e CXCL8. Em uma inflamação aguda iniciada por invasão bacteriana, os neutrófilos são as primeiras células a infiltrarem os tecidos. Os neutrófilos têm um papel essencial durante o controle da infecção, primeiro devido à sua capacidade de fagocitar microrganismos, e segundo por liberarem outros mediadores quimiotáticos, como CXCL1, CXCL8, CXCL9 e CXCL10, os quais recrutam outros leucócitos para os tecidos afetados.⁽³³⁾

As quimiocinas controlam o tráfego de células imunes inatas entre a medula óssea, o sangue e os tecidos periféricos durante a inflamação. Ao mesmo tempo, níveis sistêmicos de G-CSF levam à redução da produção de CXCL12 pela medula óssea e à diminuição da expressão de CXCR4 pelos neutrófilos. A liberação de neutrófilos da medula óssea para o sangue é desencadeada pela mudança do receptor ativado de CXCR4 para CXCR2.⁽⁸⁾

Os mastócitos também desempenham um papel importante na inflamação aguda, pois expressam uma grande variedade de PRR e contêm grandes grânulos pré-formados de mediadores inflamatórios. Mastócitos peritoneais de murinos estimuladas por LPS levam à liberação imediata de grânulos contendo CXCL1 e CXCL2, mas não de grânulos contendo histamina, bem como à ativação transcricional de CXCL1 e CXCL2. Isso promove um recrutamento precoce de neutrófilos, que é abolido em camundongos depletados de mastócitos, mas não em animais depletados de macrófagos.⁽⁸⁾

A CX3CL1 (ou fractalquina) é uma quimiocina atípica com um papel documentado no desenvolvimento de várias doenças inflamatórias, incluindo a aterosclerose. Ela representa o único membro conhecido da família CX3C e foi caracterizada pela primeira vez por Bazan et al.⁽³⁴⁾ É um fator quimiotático único existente tanto na forma solúvel, quanto na forma ligada à membrana.

A molécula CX3CL1 humana consiste de 373 aminoácidos e é funcionalmente dividida em quatro domínios: um domínio extracelular com 76 aminoácidos ligados a uma haste estendida semelhante à mucina com 241 aminoácidos, seguido por domínios transmembrana e intracelulares de 21 e 35 aminoácidos, respectivamente. A CX3CL1 é sintetizada como uma molécula ligada à membrana, com o domínio quimiocina apresentado em uma haste semelhante à mucina, o qual media a captura direta de leucócitos circulantes. Uma clivagem na base dessa haste por uma protease, chamada enzima conversora de fator de necrose tumoral-alfa, gera uma quimiocina solúvel que funciona como um potente quimiotático das células-alvo.^(34,35)

O receptor CX3CR1 é um marcador bem estabelecido de monócitos anti-inflamatórios ou circulantes conhecidos por fornecerem sinal pró-sobrevivência para monócitos anti-inflamatórios, mas também está presente em células NK, células T e células musculares lisas, onde mediam migração, adesão e proliferação. O CXCR3 também está presente em monócitos pró-inflamatórios e pode atuar na função normal de monócitos inflamatórios.⁽⁸⁾

Geralmente, as quimiocinas CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7 e CXCL8 são classificadas como inflamatórias, enquanto a CXCL12 e a CXCL13 são homeostáticas. As quimiocinas CXCL9, CXCL10, CXCL11 e CXCL16 têm dupla função inflamatória e homeostática, enquanto a CXCL4 está relacionada ao plasma ou às plaquetas.⁽²⁷⁾

AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo projeto de pesquisa número 2014/15504-7, e à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, pelo apoio.

REFERÊNCIAS

1. Oppenheim JJ, Zachariae CO, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol*. 1991;9:617-48. Review.
2. Raz E, Mahabaleshwar H. Chemokine signaling in embryonic cell migration: a fish-eye view. *Development*. 2009;136(8):1223-9. Review.
3. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hébert CA, Horuk R, Matsushima K, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):145-76. Review.
4. Luster AD, Ravetch JV. Genomic characterization of a gamma-interferon-inducible gene (IP-10) and identification of an interferon-inducible hypersensitive site. *Mol Cell Biol*. 1987;7(10):3723-31.
5. Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol*. 1989;143(4):1366-71.

6. Clark-Lewis I, Schumacher C, Baggiolini M, Moser B. Structure-activity relationships of interleukin-8 determined using chemically synthesized analogs. Critical role of NH₂-terminal residues and evidence for uncoupling of neutrophil chemotaxis, exocytosis, and receptor binding activities. *J Biol Chem.* 1991;266(34):23128-34.
7. Hébert CA, Vitangcol RV, Baker JB. Scanning mutagenesis of interleukin-8 identifies a cluster of residues required for receptor binding. *J Biol Chem.* 1991;266(28):18989-94.
8. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:659-702. Review.
9. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood.* 2000;95(10):3032-43. Review.
10. Jiang Y, Valente AJ, Williamson MJ, Zhang L, Graves DT. Post-translational modification of a monocyte-specific chemoattractant synthesized by glioma, osteosarcoma, and aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1990;265(30):18318-21.
11. Jiang Y, Beller DI, Frenzl G, Graves DT. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. *J Immunol.* 1992;148(8):2423-8.
12. Rollins BJ, Morrison ED, Stiles CD. Cloning and expression of JE, a gene inducible by platelet-derived growth factor and whose product has cytokine-like properties. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(11):3738-42.
13. Proudfoot AE, Handel TM, Johnson Z, Lau EK, LiWang P, Clark-Lewis I, et al. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(4):1885-90.
14. Ylä-Herttua S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Särkioja T, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(12):5252-6.
15. Graves DT, Barnhill R, Galanopoulos T, Antoniadis HN. Expression of monocyte chemotactic protein-1 in human melanoma in vivo. *Am J Pathol.* 1992;140(1):9-14.
16. Villiger PM, Terkeltaub R, Lotz M. Production of monocyte chemoattractant protein-1 by inflamed synovial tissue and cultured synoviocytes. *J Immunol.* 1992;149(2):722-7.
17. Yu X, Barnhill RL, Graves DT. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in delayed type hypersensitivity reactions in the skin. *Lab Invest.* 1994;71(2):226-35.
18. Opendakker G, Froyen G, Fiten P, Proost P, Van Damme J. Human monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3): molecular cloning of the cDNA and comparison with other chemokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;191(2):535-42.
19. Broxmeyer HE, Sherry B, Lu L, Cooper S, Carow C, Wolpe SD, et al. Myelopoietic enhancing effects of murine macrophage inflammatory proteins 1 and 2 on colony formation in vitro by murine and human bone marrow granulocyte/macrophage progenitor cells. *J Exp Med.* 1989;170(5):1583-94.
20. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P, Koëter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(3):373-6.
21. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1033-9.
22. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(4):661-74.
23. Humbles AA, Conroy DM, Marleau S, Rankin SM, Palframan RT, Proudfoot AE, et al. Kinetics of eotaxin generation and its relationship to eosinophil accumulation in allergic airways disease: analysis in a guinea pig model in vivo. *J Exp Med.* 1997;186(4):601-12.
24. Kalomenidis I, Stathopoulos GT, Barnette R, Guo Y, Peebles RS, Blackwell TS, et al. Eotaxin-3 and interleukin-5 pleural fluid levels are associated with pleural fluid eosinophilia in post-coronary artery bypass grafting pleural effusions. *Chest.* 2005;127(6):2094-100.
25. Pope SM, Zimmermann N, Stringer KF, Karow ML, Rothenberg ME. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J Immunol.* 2005;175(8):5341-50.
26. Love PE, Bhandoola A. Signal integration and crosstalk during thymocyte migration and emigration. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(7):469-77. Review.
27. Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol.* 2004;1(2):95-104. Review.
28. Huber AR, Kunkel SL, Todd RF 3rd, Weiss SJ. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science.* 1991;254(5028):99-102. Erratum in: *Science.* 1991;254(5032):631. *Science.* 1991;254(5037):1435.
29. Paccaud JP, Schifferli JA, Baggiolini M. NAP-1/IL-8 induces up-regulation of CR1 receptors in human neutrophil leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;166(1):187-92.
30. Camp R, Bacon K, Fincham N, Mistry K, Ross J, Lawlor F, et al. Chemotactic cytokines in inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol.* 1991;305:109-18. Review.
31. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8 (IL-8): the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res.* 1991;17(1):17-23.
32. Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. *J Exp Med.* 1991;173(4):1021-4.
33. De Filippo K, Dudeck A, Hasenberg M, Nye E, van Rooijen N, Hartmann K, et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood.* 2013;121(24):4930-7.
34. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature.* 1997;385(6617):640-4.
35. Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(10):1251-6. Review.