

INFLAMAÇÃO

Prof. Uderlei

Resposta inflamatória

- O sistema imune lida com as infecções e lesões que estimulam a inflamação aguda, onde ocorre o acúmulo de leucócitos e proteínas plasmáticas.
- Estes são recrutados para os locais de infecção para matar os micro-organismos e iniciar o reparo do tecido danificado.
- O recrutamento de neutrófilo e também de monócitos (macrófagos no tecido) se tornam dominante.
- Entre as proteínas plasmáticas incluem-se as do complemento, anticorpos e reagentes de fase aguda.

Resposta inflamatória

Steps of the Inflammatory Response

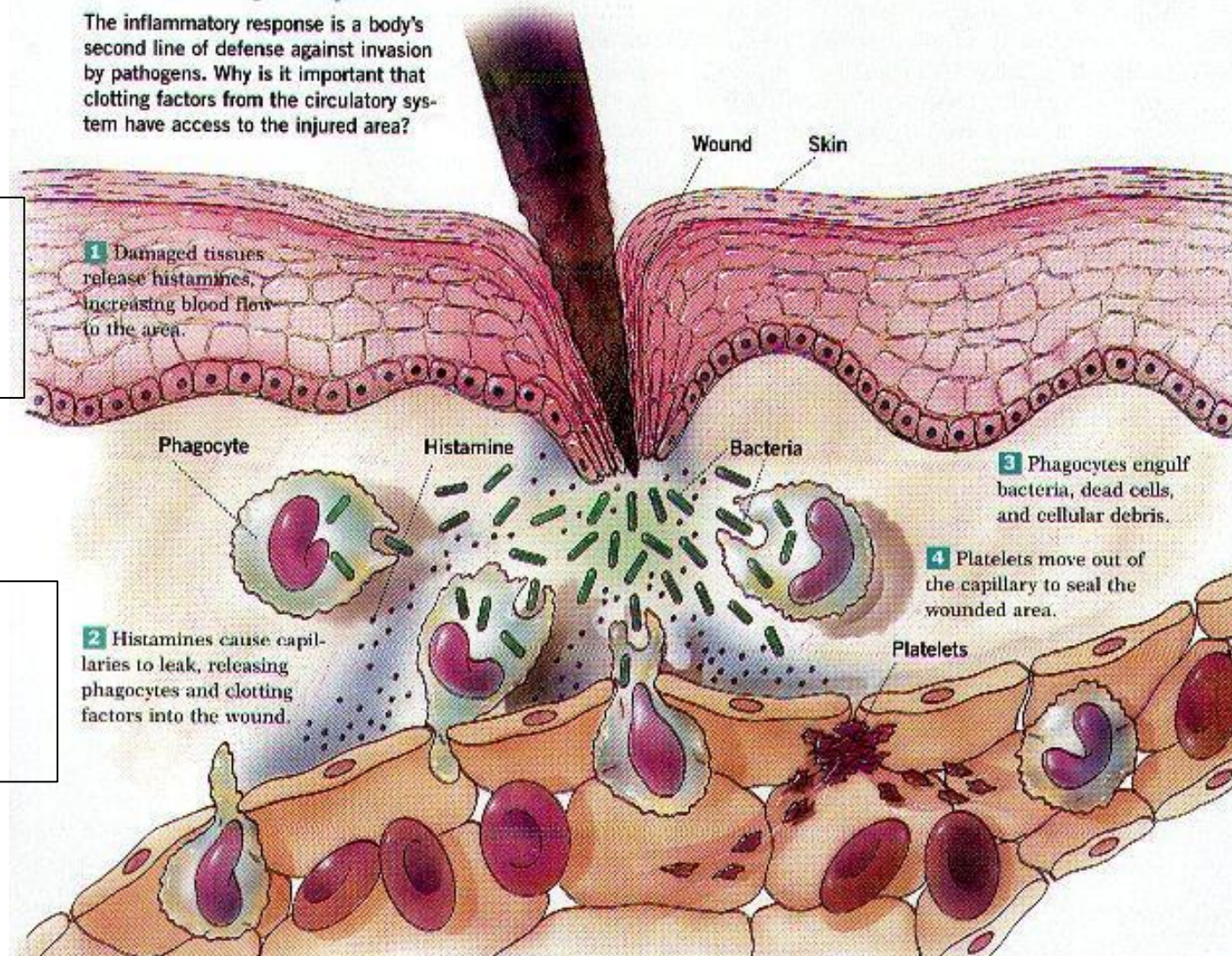
The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?

1) Danos teciduais: liberação de histaminas aumenta o fluxo sanguíneo na área

2) Histaminas causam o vazamento capilar, liberando fagócitos e fatores de cicatrização

3) Fagócitos englobam bactérias, células mortas e resíduos celulares

4) Plaquetas movem-se fora do capilar para selar ao redor



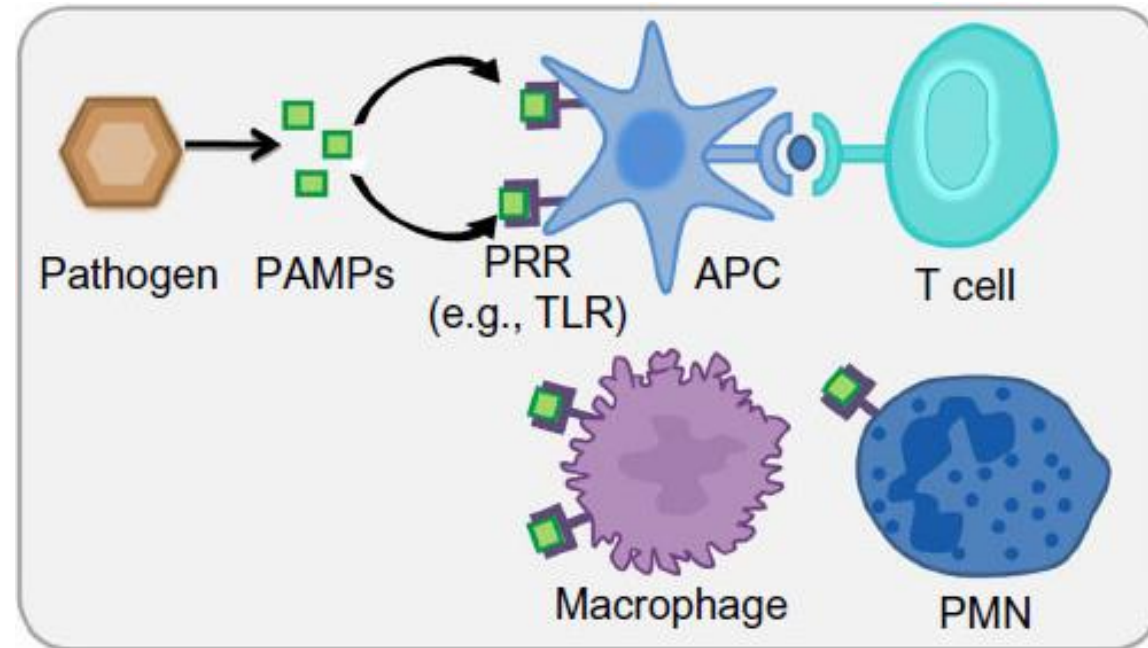
Irritação

- **Toda inflamação começa com uma irritação**
- 1) O patógeno tem **PAMPs** – *pathogen associated molecular pattern*) ex: bactérias, vírus, parasitas, etc.
- 2) Os tecidos agredidos liberaram moléculas que indicam a presença de agressão (**DAMP** – *damage associated molecular pattern*) – subprodutos da necrose celular

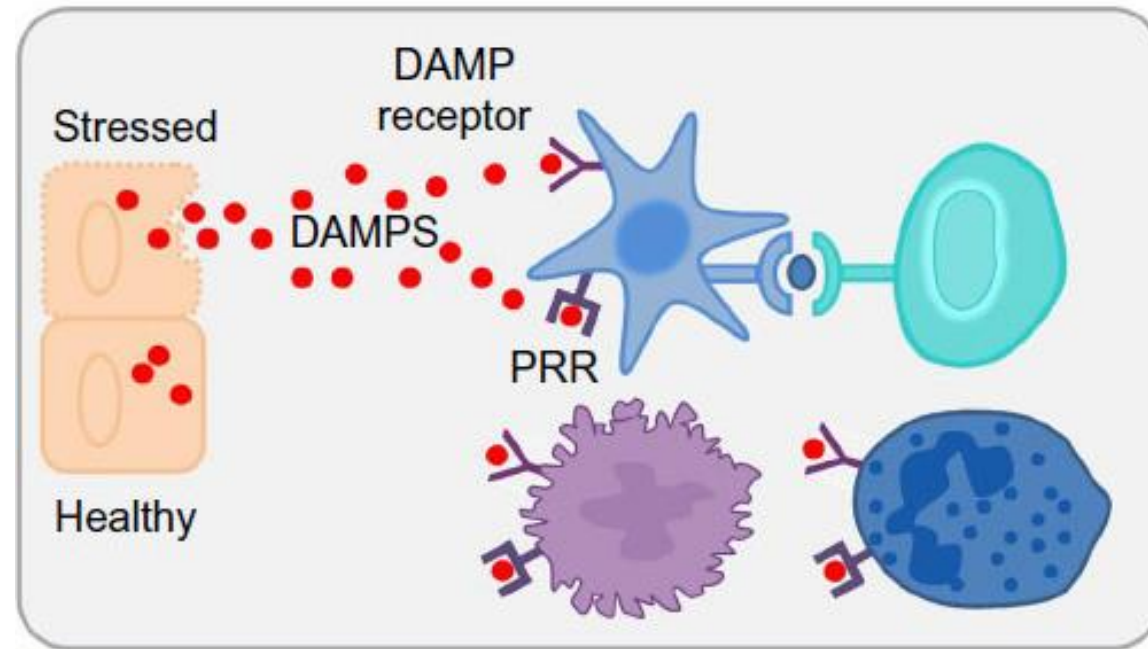
Irritação

- **PAMP**
- Vírus; Lipopolissacarídeos (LPS); β -Glicano; Flagelina; Glicoproteínas de membrana
- **DAMP**
- HMGB1; ATP, ADP; DNA; Proteína de choque térmico (Hsp); Radicais livres

PAMPs associados
aos patógenos



DAMPs associados ao
tecido danificado



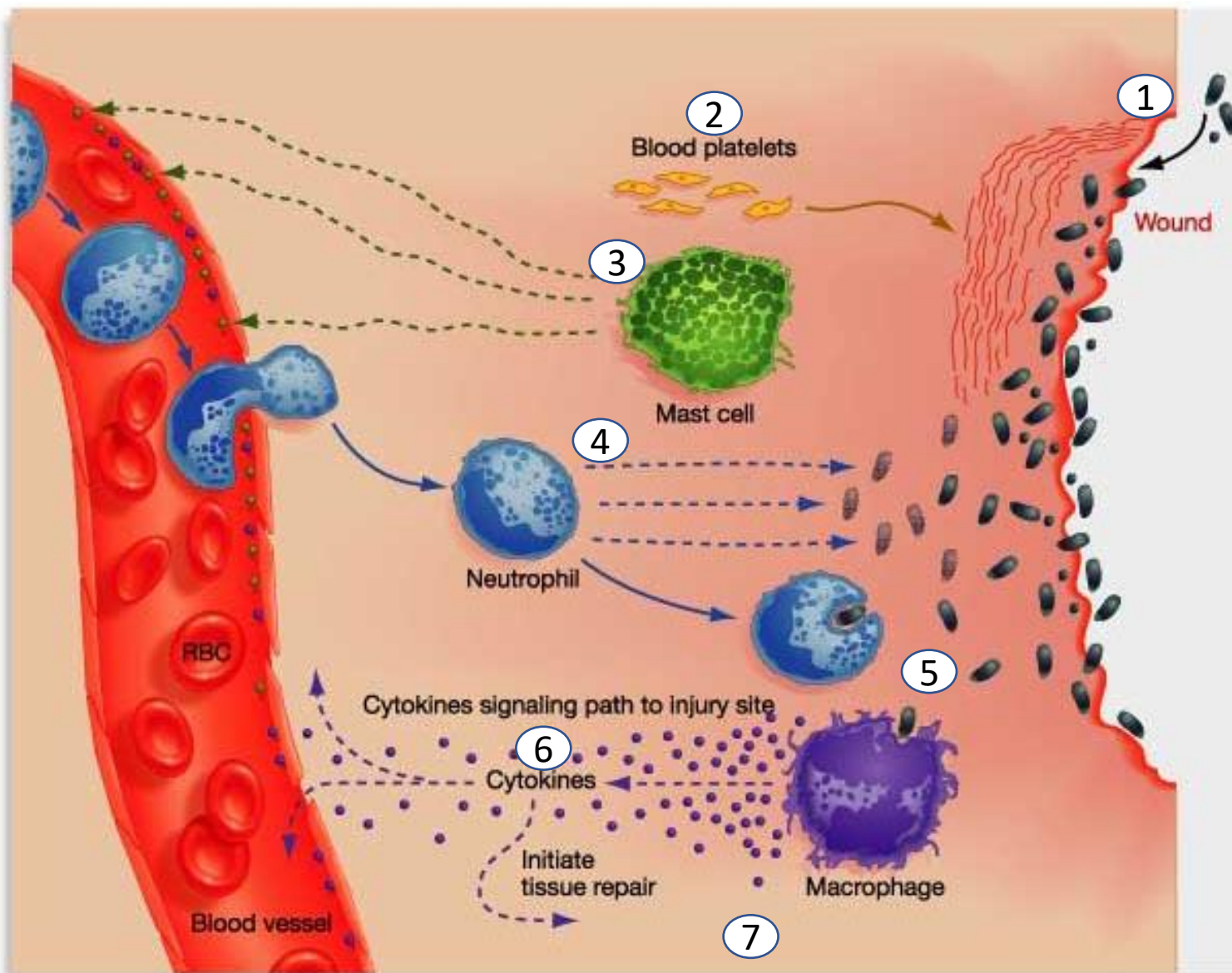
Resposta inflamatória

- As **células residentes** dos tecidos (mastócitos, macrófagos e células endoteliais) produzem citosinas em resposta ao estímulo por PAMP e DAMP.
- A inflamação **aguda** pode se desenvolver em minutos a horas e durar por dias.
- A inflamação **crônica** é mais demorada que a aguda, se a infecção ou a lesão não for eliminada.

Sequência da resposta inflamatória

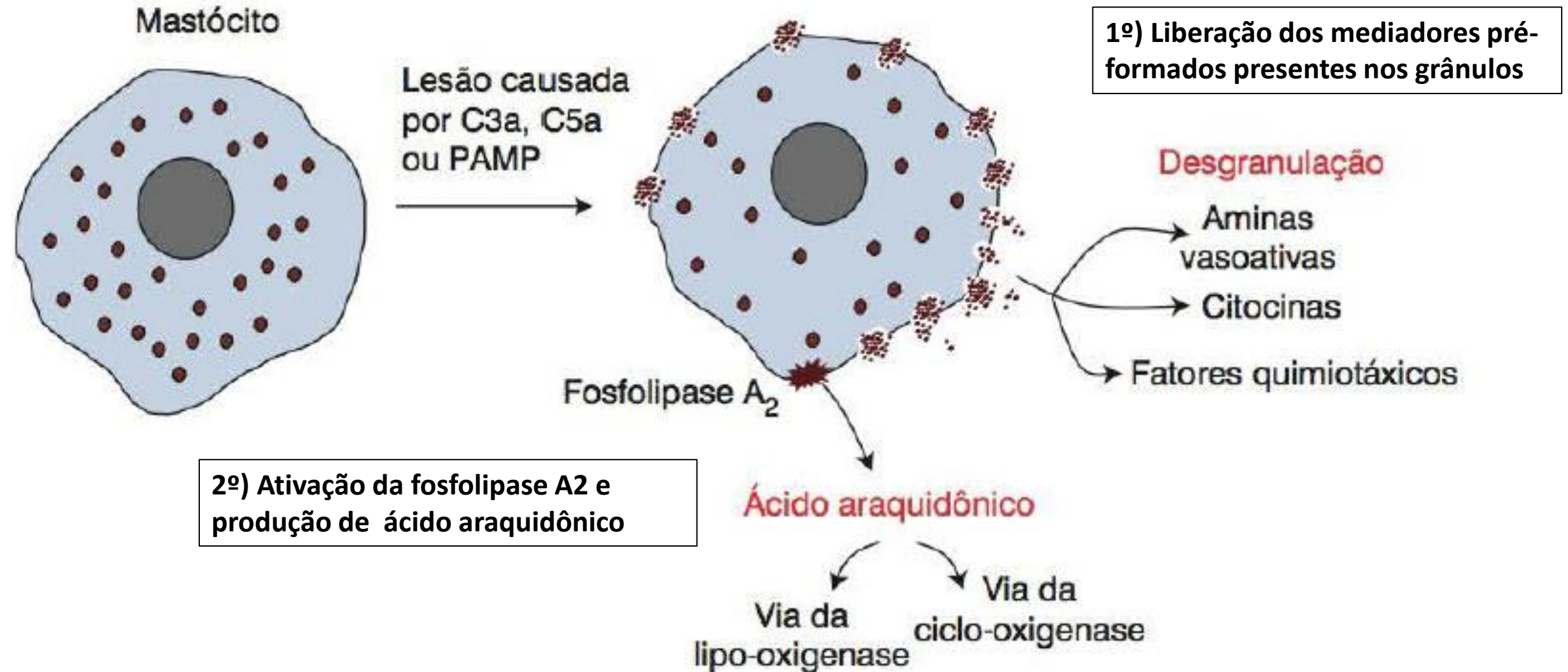
- 1- Irritação pela presença de micro-organismo, queimadura, lesão física, etc
- 2 - Modificações vasculares locais
- 3 - Exsudação plasmática e celular
- 4 - Lesões degenerativas e necróticas
- 5 - Eventos que terminam o processo
- 6 - Fenômenos reparativos

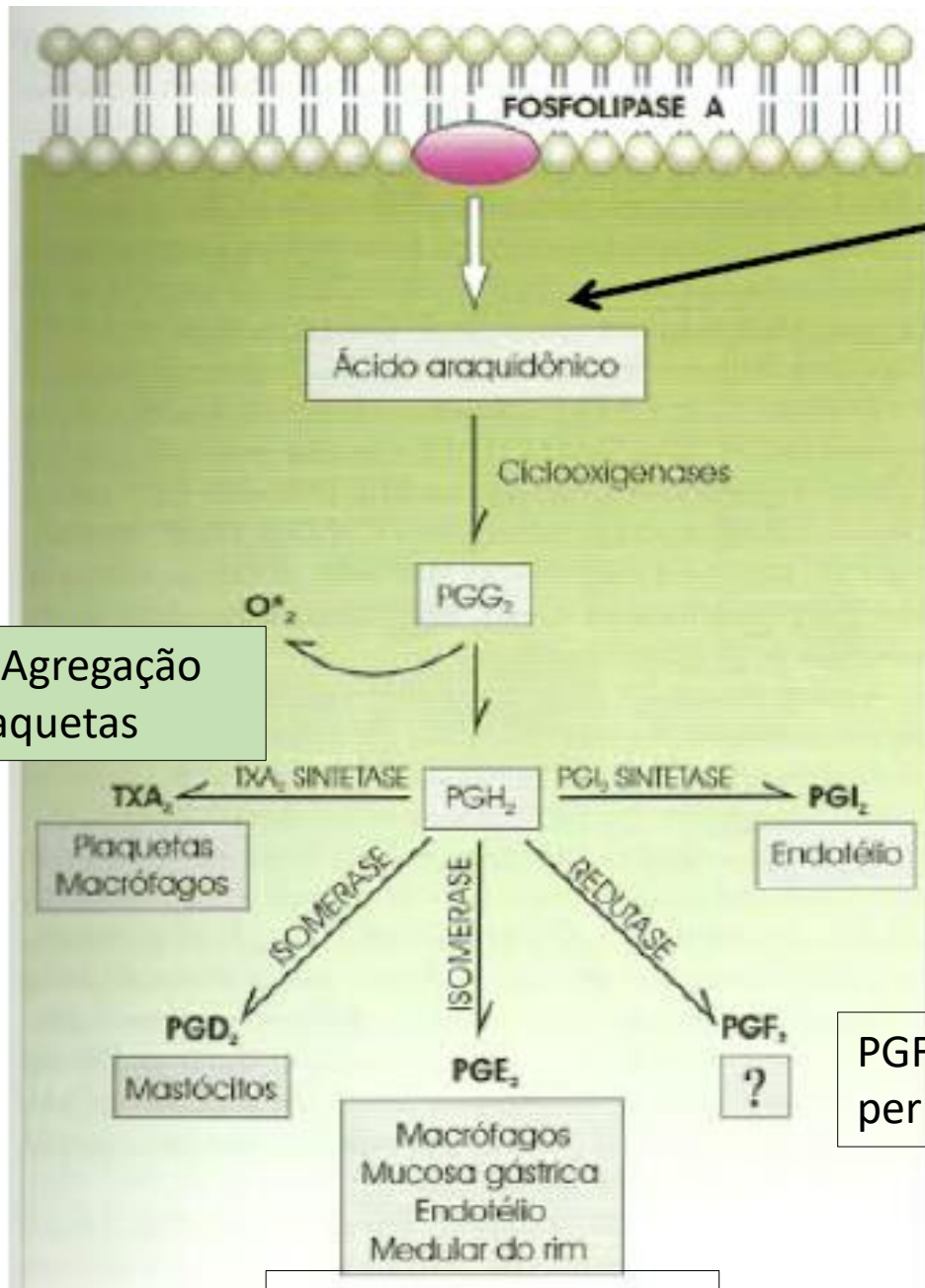
Sequência da resposta inflamatória



- 1 – Ferimento: Entrada do patógeno
- 2 – Plaquetas liberam fatores de coagulação
- 3 – Vasodilatadores liberados por Mastócitos
- 4 – Neutrófilos secretam fatores que matam e degradam os patógenos
- 5 – Neutrófilos e macrófagos removem patógenos por fagocitose
- 6 – Macrófagos secretam citocinas que atraem células do sistema imune e células envolvidas no reparo tecidual
- 7 – Resposta inflamatória continua até eliminação do material e reparo tecido

Ativação dos Mastócitos





Derivado de ω -6 (ác. linoleico)

TXA₂ Agregação de plaquetas

PGI₂ Antiagregadora plaquetária e vasodilatadora

PGF α Vasoconstritora e aumenta a permeabilidade vascular

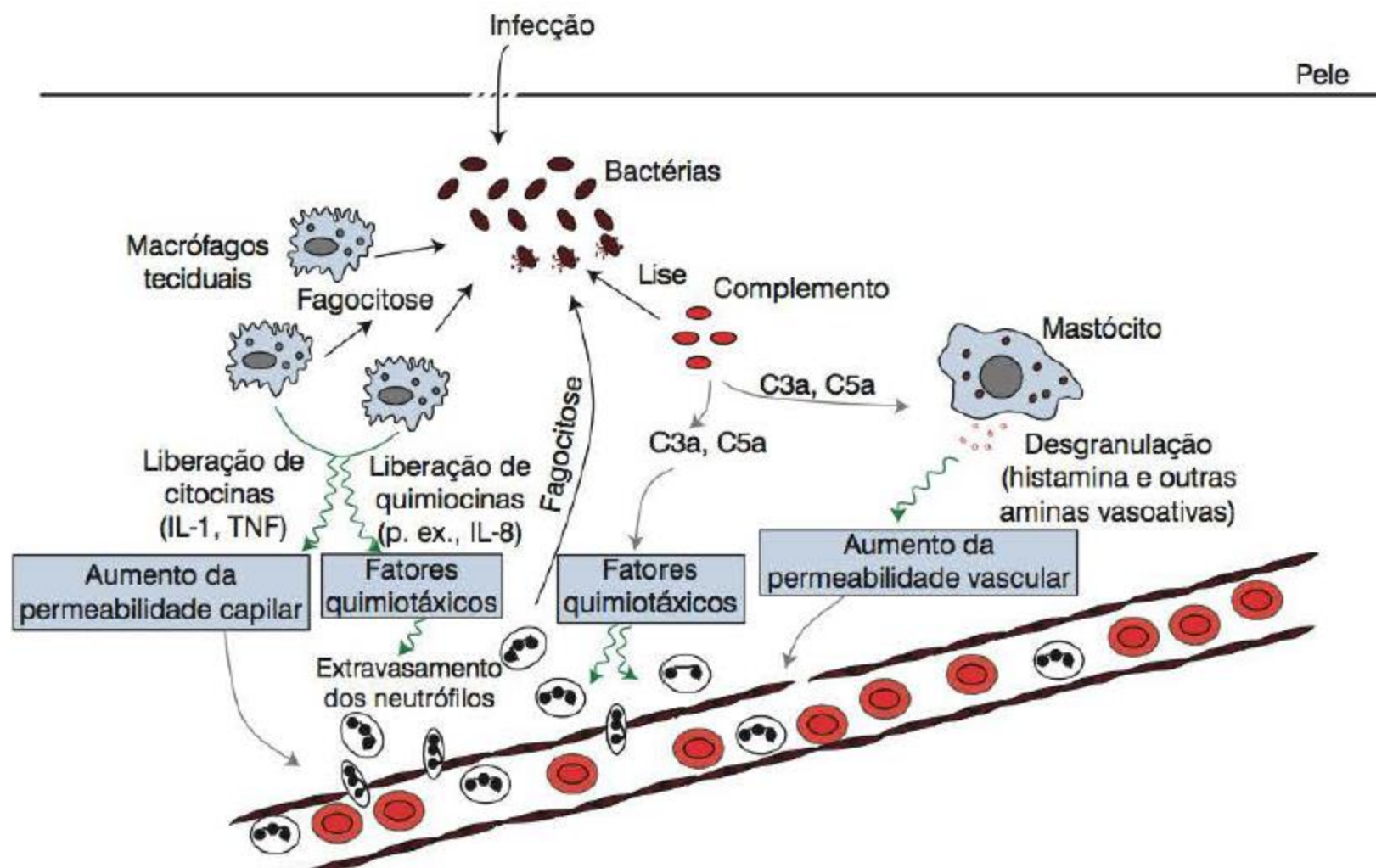
PGE₂ Vasodilatadora

Ativação dos Mastócitos

- A desgranulação de mastócitos é provocada por lesão direta, em resposta aos componentes C3a e C5a do complemento, encontro com PAMP e por meio da ligação do antígeno específico a IgE.
- Os grânulos contêm histamina que aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos.
- A histamina provoca dilatação das vênulas pós-capilares, ativa o endotélio local e aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos.

Produtos dos Mastócitos

Liberação dos grânulos		Pré-formados	Efeitos
	▶	Histamina	Vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, quimioquinesia, broncoconstrição
		Proteoglicano	Ligação às proteases dos grânulos
		Proteases neutras β -Glucosaminidase	Ativação do C3 Decomposição da glucosamina
		ECF NCF	Quimiotaxia para eosinófilos Quimiotaxia para neutrófilos
		Fator ativador das plaquetas	Liberação dos mediadores
Via da lipo-oxigenase		Interleucinas 3, 4, 5 e 6 GM-CSF, TNF	Diversos, incluindo ativação dos macrófagos, liberação das proteínas da fase aguda etc. (PFAs)
	▶	Recém-sintetizados	Efeitos
		Leucotrienos C ₄ , D ₄ (SRS-A), B ₄	Vasoativos, broncoconstrição, quimiotaxia
Via da ciclo-oxigenase	▶	Prostaglandinas Tromboxanos	Ação na musculatura brônquica, agregação das plaquetas e vasodilatação



Proteínas da fase aguda:

Aumentam as concentrações em resposta aos mediadores de "alarme" inicial, tais como a **interleucina-1 (IL-1)** derivada dos macrófagos,

Inclui:

- Proteína C reativa (*C-reactive protein*)
- lectina de ligação da manose (MBL)
- componente P amiloide sérico

Reagente da fase aguda	Função
Aumentos notáveis na concentração de:	
Proteína C reativa	Fixa complemento, opsoniza
Lectina de ligação da manose	Fixa complemento, opsoniza
Glicoproteína α_1 -ácida	Transporta proteínas
Componente P amiloide sérico	Precursor do componente amiloide
Aumentos moderados na concentração de:	
Inibidores das α_1 -proteases	Inibem as proteases bacterianas
Alfa ₁ -antiquimotripsina	Inibe as proteases bacterianas
C3, C9 e fator B	Ampliam a função do complemento
Ceruloplasmina	Remove o $\cdot\text{O}_2^-$
Fibrinogênio	Coagulação
Angiotensina	Pressão arterial
Haptoglobina	Liga-se à hemoglobina
Fibronectina	Fixa as células

Proteína C Reativa (PC-R)

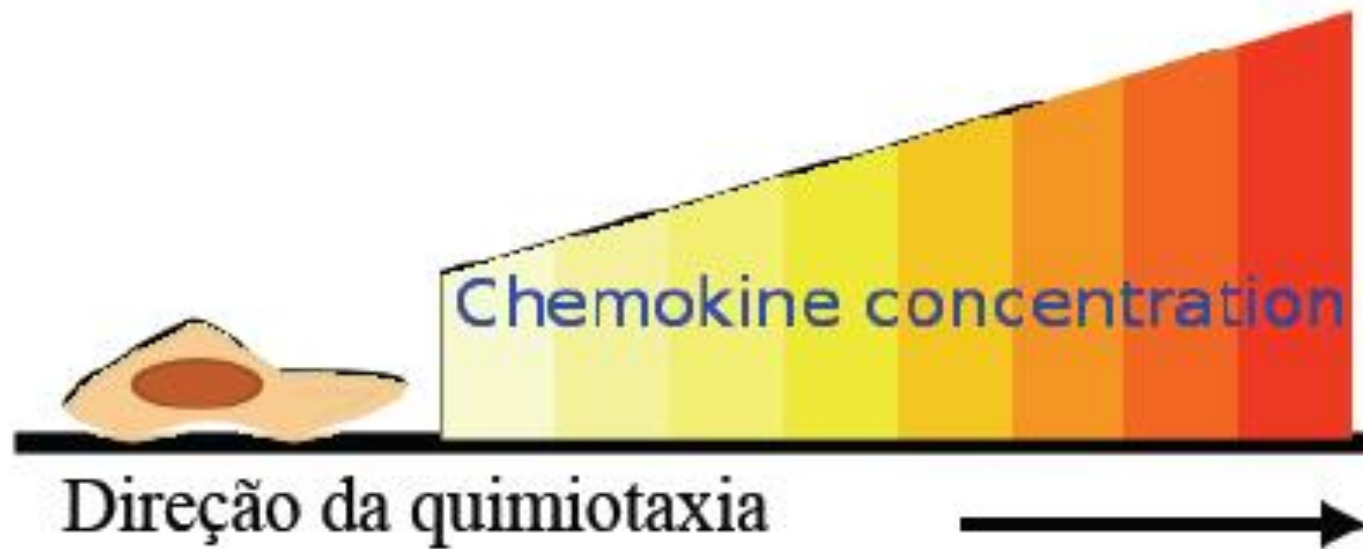
- Concentrações plasmáticas de PC-R são muito baixas em indivíduos saudáveis, mas podem aumentar até 1.000 vezes durante estímulos inflamatórios.
- O aumento de PC-R é o resultado da síntese hepática, induzida pelas citocinas IL-1 e IL-6, produzidas pelos fagócitos.
- **O papel da PC-R é de fixar o complemento e induzir a opsonização do micro-organismo**

Quimiocinas e os seus receptores.

- As quimiocinas são citocinas que estimulam o movimento dos leucócitos do sangue para os tecidos.
- Os receptores para quimiocinas transmembrana estão acoplados à proteína G.
- Diferentes combinações dos receptores resulta em padrões distintos de migração dos leucócitos.

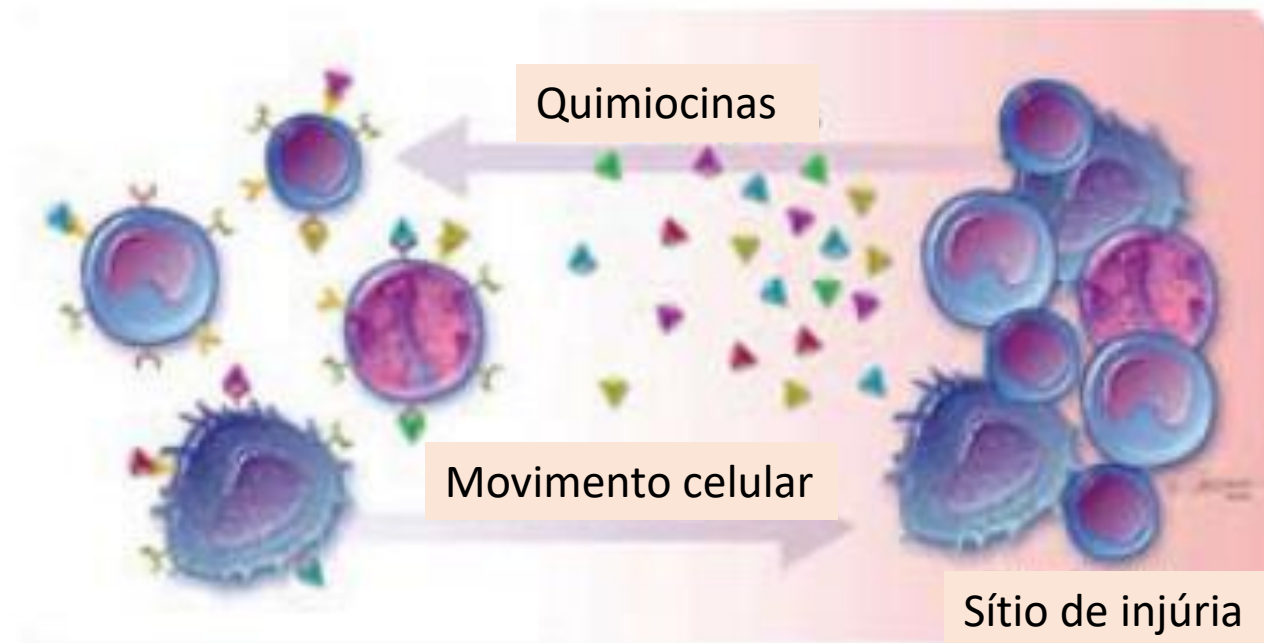
FUNÇÕES BIOLÓGICAS DAS QUIMIOCINAS

- Quimiocinas são essenciais para o recrutamento de leucócitos circulantes dos vasos sanguíneos para os locais extravasculares.
- Adesão aumentada dos leucócitos ao endotélio.
- Migração dos leucócitos para locais de infecção ou tecido danificado.
- Estão envolvidas no desenvolvimento dos órgãos linfoides e regulam o tráfego dos linfócitos e outros.
- São necessárias para a migração das células dendríticas dos locais de infecção para a drenagem dos linfonodos.



Quimiocinas:

atraem células
fagocitárias para o
local de infecção

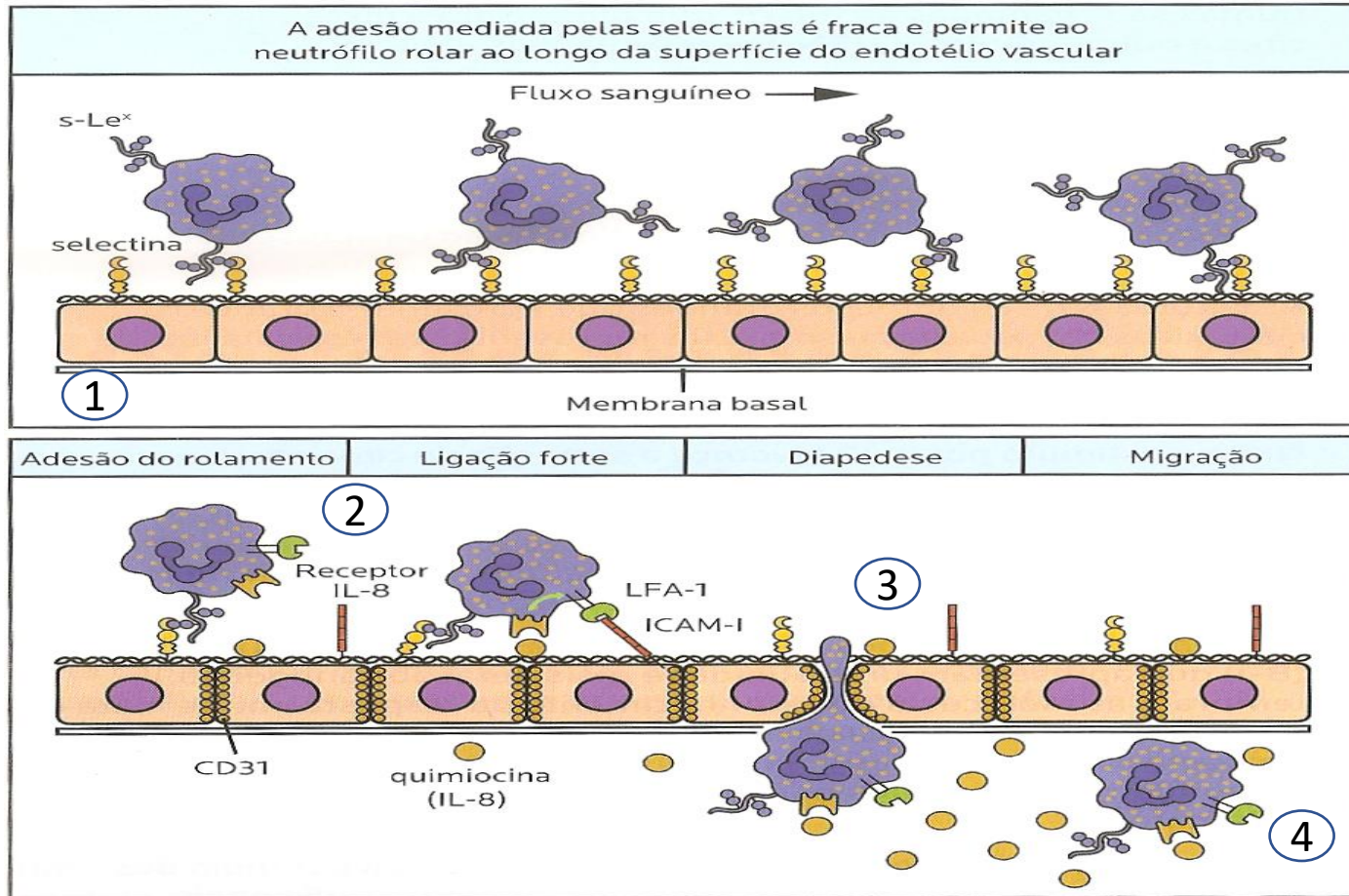


Extravasamento de neutrófilo

- Etapas:

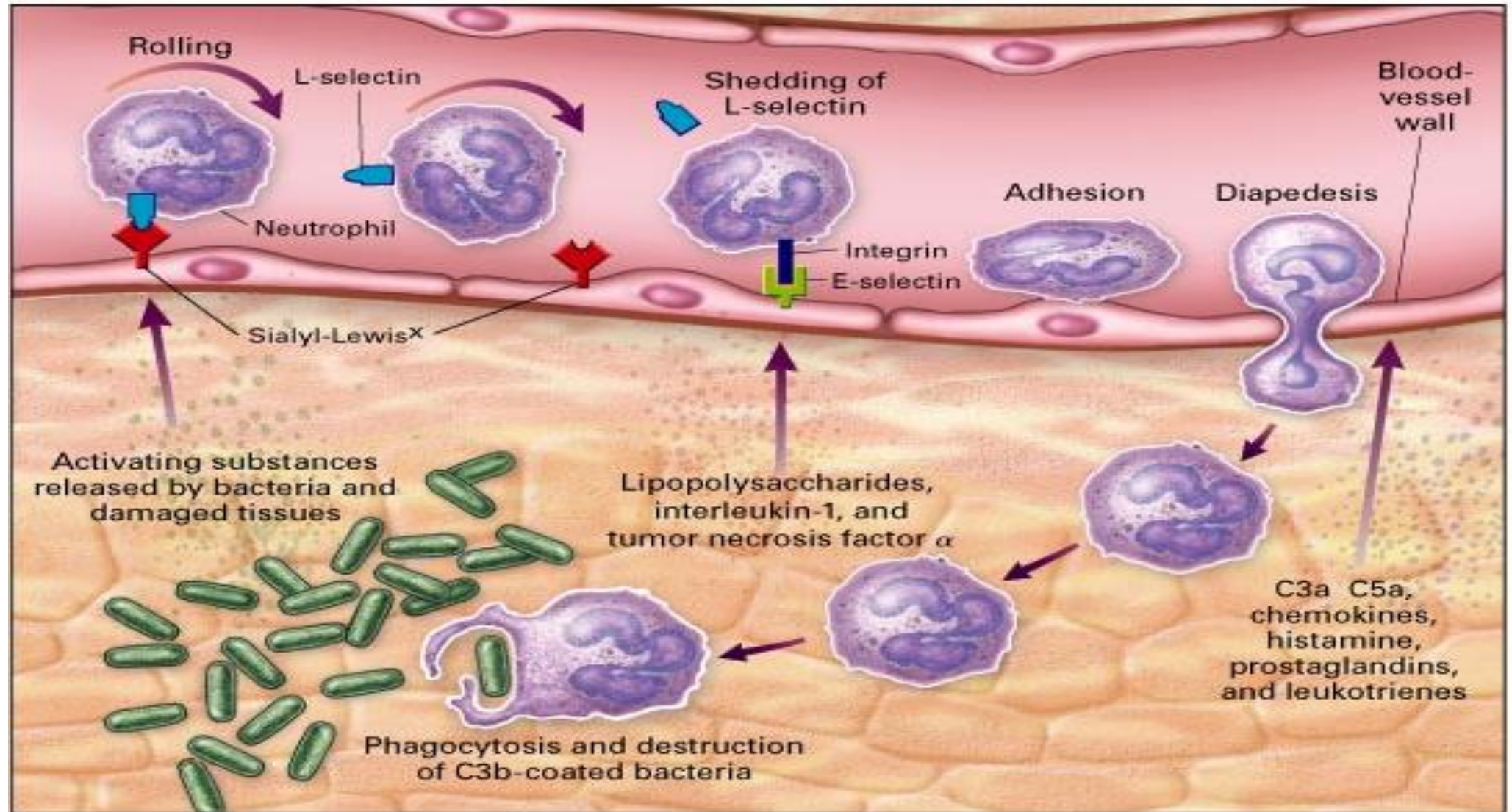
- 1ª) Liberação de citocinas (TNF- α e IL-1) induzem a expressão de selectinas no endotélio, favorecendo o rolamento do neutrófilo.
- 2ª) Adesão forte do neutrófilo (para o rolamento). A expressão das proteínas de superfície do neutrófilo é estimulada por TNF- β .
- 3ª) Diapedese: O neutrófilo atravessa o endotélio e penetra no tecido. Proteína CD31 produzida pelo neutrófilo auxilia na travessia.
- 4ª) Migração do neutrófilo para a área de infecção. Mediado por IL-8.

Extravasamento de neutrófilo



- 1ª) Liberação de citocinas (TNF- α e IL-1) induzem a expressão de selectinas no endotélio e rolamento do neutrófilo.
- 2ª) Adesão forte do neutrófilo (para o rolamento). O TNF- β ativa a expressão das proteínas de superfície do neutrófilo.
- 3ª) Diapedese: O neutrófilo atravessa o endotélio. A Proteína CD31 produzida pelo neutrófilo auxilia na travessia.
- 4ª) Migração do neutrófilo para a área de infecção. Mediado por IL-8.

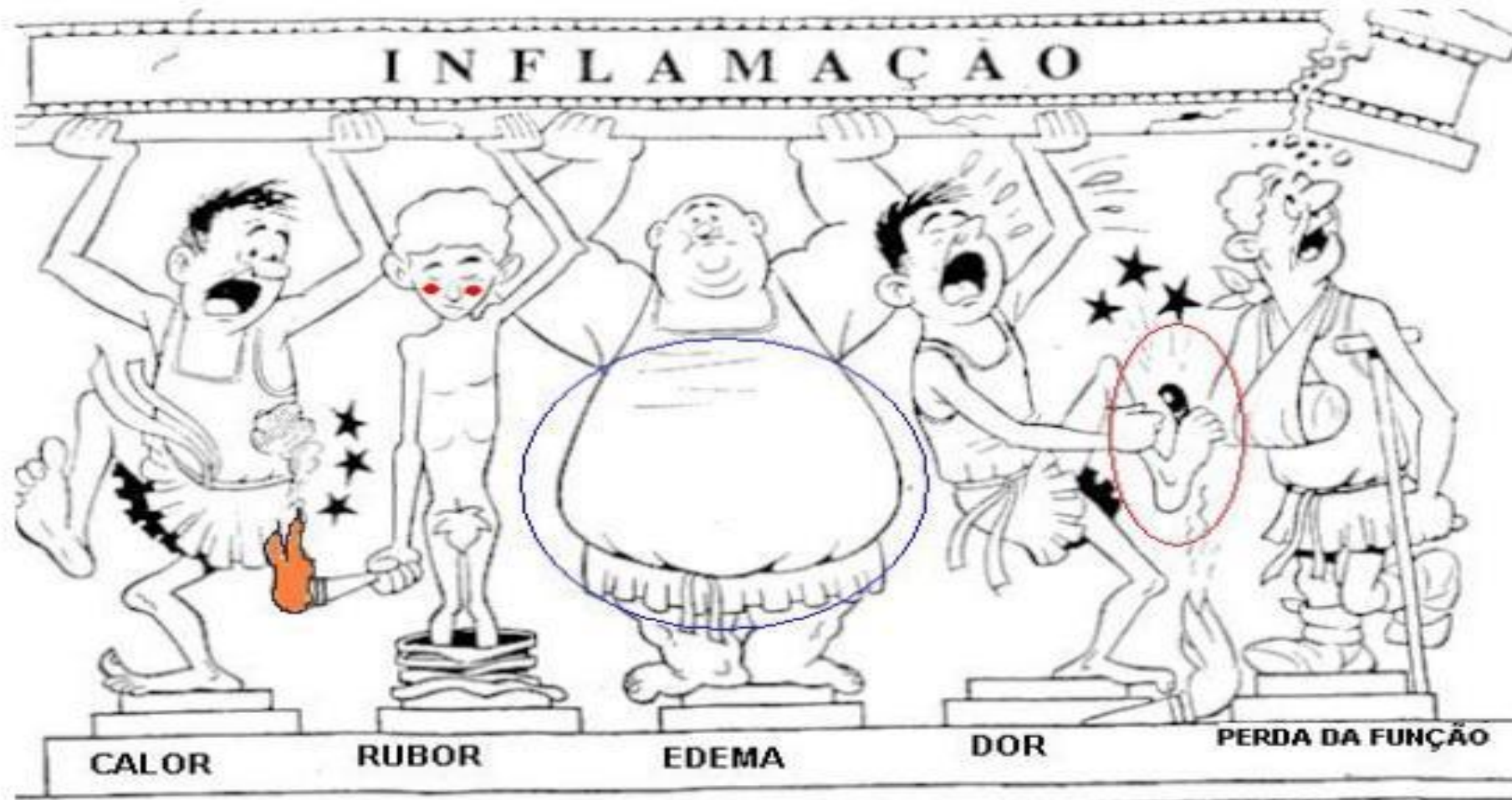
Extravasamento de neutrófilo



Inflamação

- Paralelamente ao recrutamento de neutrófilos começa o processo de inflamação
- Inflamação: Sequência de Calor, eritema (vermelho), edema (incha), dor e perda da função.

Sinais Cardinais da Inflamação



Vasodilatação

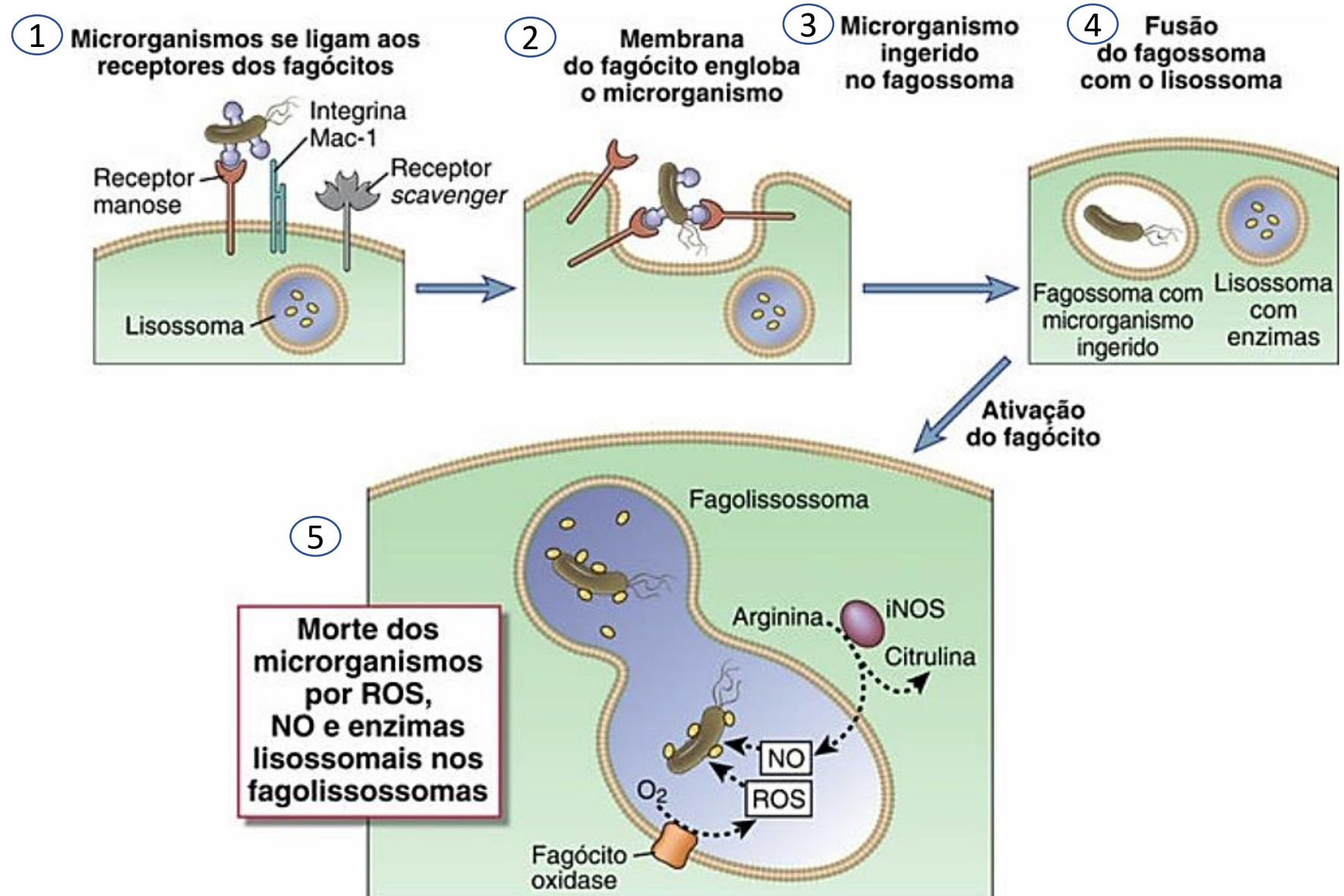
Aumento do fluxo
(Hiperemia)

Acúmulo de
fluidos e células

Sensibilização de
receptores neuronais

Perda de reflexo e
movimento

FAGOCITOSE



Citocina	Tamanho	Principal Fonte Celular	Principais Alvos Celulares e Efeitos Biológicos
Fator de necrose tumoral (TNF)	17 kD; homotrímero de 51 Kd	Macrófagos, linfócitos T	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Neutrófilos: ativação Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda Músculo, tecido adiposo: catabolismo (caquexia) Muitos tipos celulares: apoptose
Interleucina 1 (IL-1)	17 kD, forma madura; 33 kD, precursores	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação) Hipotálamo: febre Fígado: síntese de proteínas de fase aguda
Quimiocinas (Tabela 3-2)	8-12 kD	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucócitos: quimiotaxia, ativação; migração para os tecidos
Interleucina 12 (IL-12)	Heterodímero formado por subunidades com 35 kD e 40 kD	Macrófagos, células dendríticas	Linfócitos T: diferenciação T_H1 Células NK e linfócitos T: síntese de IFN- γ , aumento da atividade citotóxica
Interferons do tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : 15-21 kD IFN- β : 20-25 kD	IFN- α : macrófagos IFN- β : fibroblastos	Todas as células: estado antiviral, aumento da expressão de MHC de classe I Células NK: ativação
Interleucina 10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kD; subunidades de 18 kD	Macrófagos, linfócitos T (principalmente linfócitos T reguladores)	Macrófagos, células dendríticas: inibição da produção de IL-12 e da expressão de moléculas coestimuladoras e moléculas de MHC de classe II
Interleucina 6 (IL-6)	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T	Fígado: síntese de proteínas de fase aguda Linfócitos B: proliferação de células produtoras de anticorpo
Interleucina 15 (IL-15)	13 kD	Macrófagos, outras células	Células NK: proliferação Linfócitos T: proliferação (células de memória CD8 $^{+}$)
Interleucina 18 (IL-18)	17 kD	Macrófagos	Células NK e linfócitos T: síntese de IFN- γ
Interleucina 23 (IL-23)	Heterodímero formado por uma subunidade única de 19 kD e a subunidade de 40 kD da IL-12	Macrófagos e células dendríticas	Linfócitos T: manutenção de linfócitos T produtores de IL-17
Interleucina 27 (IL-27)	Heterodímero formado por subunidades de 28 kD e 13 kD	Macrófagos e células dendríticas	Linfócitos T: diferenciação T_H1 ; inibição de células T_H1 Células NK: síntese de IFN- γ

CITOCINAS

- Regulam e determinam a resposta imune inata e adaptativa sintetizadas por células diversas (leucócitos, endotélio)
- As citocinas **TEM** efeito de sinalização intracelular
- Tem efeitos diferentes em células diferentes
- Um mesmo receptor pode se ligar a mais de uma citocina
- **Pró-inflamatórias:** IL-1, TNF- α , IL-6, IL-18
- **Anti-inflamatórias:** IL-10, TGF- β , IL-4

Principais Citocinas Pró-Inflamatórias: TNF, IL-1, IL-6 e IL-18

- Produzidas por macrófagos residentes, células dendríticas, células endoteliais e algumas células epiteliais.
- A maioria das citocinas atuam em células próximas (ação parácrina). Em algumas infecções graves, uma quantidade suficiente de citocinas pode ser produzida e atuarem em locais distantes (ação endócrina).
- Uma citocina pode estimular a produção de outras, estabelecendo, assim, cascatas que amplificam a reação.

O fator de necrose tumoral (TNF)

- O TNF é um mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias e outros micro-organismos infecciosos.
- O nome desta citocina deriva de sua identificação original como uma substância sérica (fator) que causava necrose tumoral.
- O TNF é produzido por macrófagos, células dendríticas e outros tipos celulares.
- **Efeitos biológicos:** Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação); Neutrófilos: ativação; Hipotálamo: febre, Músculo, gordura: catabolismo; Muitos tipos celulares: apoptose

Interleucina-1

- **A interleucina-1 (IL-1) também é um mediador da resposta inflamatória aguda e tem ações similares ao TNF.**
- A IL-1 é produzida por muitos tipos celulares diferentes dos macrófagos, como neutrófilos, células epiteliais (p. ex., queratinócitos) e células endoteliais.
- **Efeitos biológicos:** Células endoteliais: ativação (inflamação, coagulação); Hipotálamo: febre; Fígado: síntese de proteínas de fase aguda; Células T: diferenciação de TH17

Interleucina-6

- A IL-6 é uma importante citocina nas respostas inflamatórias agudas que têm ambos os efeitos locais e sistêmicos.
- A IL-6 é sintetizada por fagócitos mononucleares, células endoteliais vasculares, fibroblastos.
- **Efeitos biológicos:** Fígado: síntese de proteínas de fase aguda; Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos; Células T: diferenciação de TH17

Interleucina-18

- A IL-18 aumenta as funções das células NK e células T.
- Ativam a síntese de interferon γ .

Selectinas e Ligantes de Selectinas

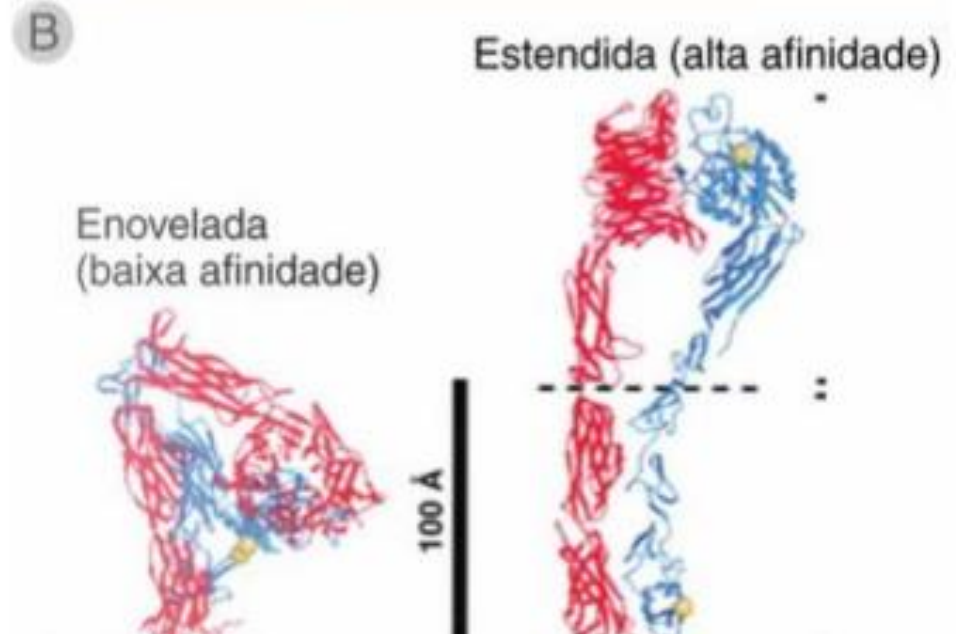
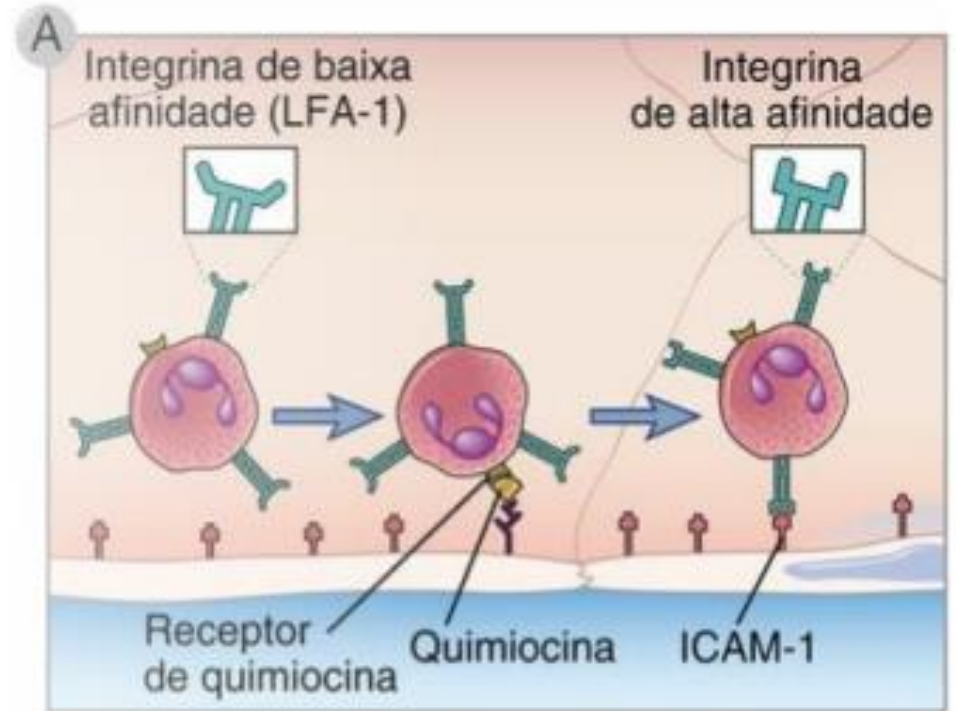
- As selectinas são moléculas de adesão de membrana plasmática que medeiam um passo inicial de adesão de baixa afinidade dos leucócitos circulantes nas células endoteliais.

Selectinas e Ligantes de Selectinas

Principais Moléculas de Adesão Leucócito-Endotélio

Família	Molécula	Distribuição	Ligante (molécula, tipo celular)
Selectina	P-selectina (CD62P)	Endotélio ativado por histamina ou trombina	Sialil Lewis X nas PSGL-1 e outras glicoproteínas; neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	E-selectina (CD62E)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil Lewis X (p. ex., CLA-1) nas glicoproteínas; neutrófilos, monócitos, células T (efetoras, de memória)
	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monócitos, células T (<i>naïve</i> e de memória central), células B (<i>naïve</i>)	Sialil Lewis X/PNAd nas GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, outros; endotélio (HEV)
Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monócitos, células T (<i>naïve</i> , efetora e de memória central), células B (<i>naïve</i>)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	Mac-1 (CD11bCD18)	Neutrófilos, monócitos, células dendríticas	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monócitos, células T (<i>naïve</i> , efetoras, de memória)	VCAM-1 (CD106); endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29)	Monócitos, células T (migrando para intestino, <i>naïve</i> , efetoras, de memória), células B (mirando para intestino)	VCAM-1 (CD106), MadCAM-1; endotélio (regulado positivamente quando ativado por citocina)

Integrinas e Ligantes de Integrinas



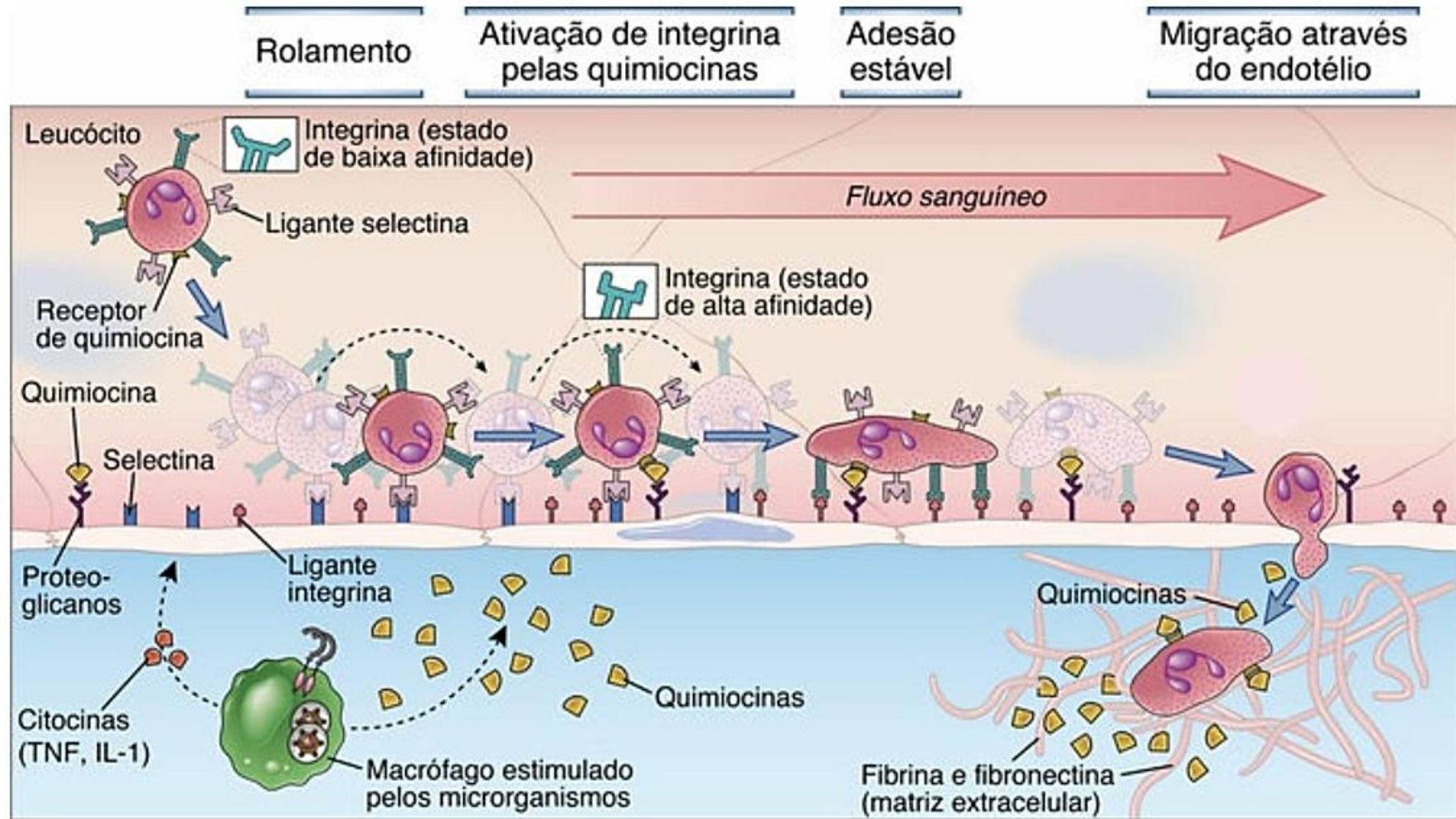
Recrutamento de Neutrófilos

- O recrutamento de neutrófilos, seguido pelos monócitos, do sangue para os tecidos tipicamente ocorre como parte da resposta inflamatória aguda às infecções e lesão tecidual.
- As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 e quimiocinas secretadas nos locais de infecção têm múltiplos efeitos nas células endoteliais, leucócitos e medula óssea.

Recrutamento de Neutrófilos

- **Ambos TNF e IL-1 induzem células endoteliais venulares pós-capilares a expressar E-selectina e aumentar sua expressão de ICAM-1 e VCAM-1, os ligantes para as integrinas dos leucócitos.**
- Essas alterações na expressão de moléculas de adesão endotelial são o resultado da ativação de fatores de transcrição por TNF e IL-1, incluindo NF- κ B, levando à transcrição de genes de novas moléculas de adesão.

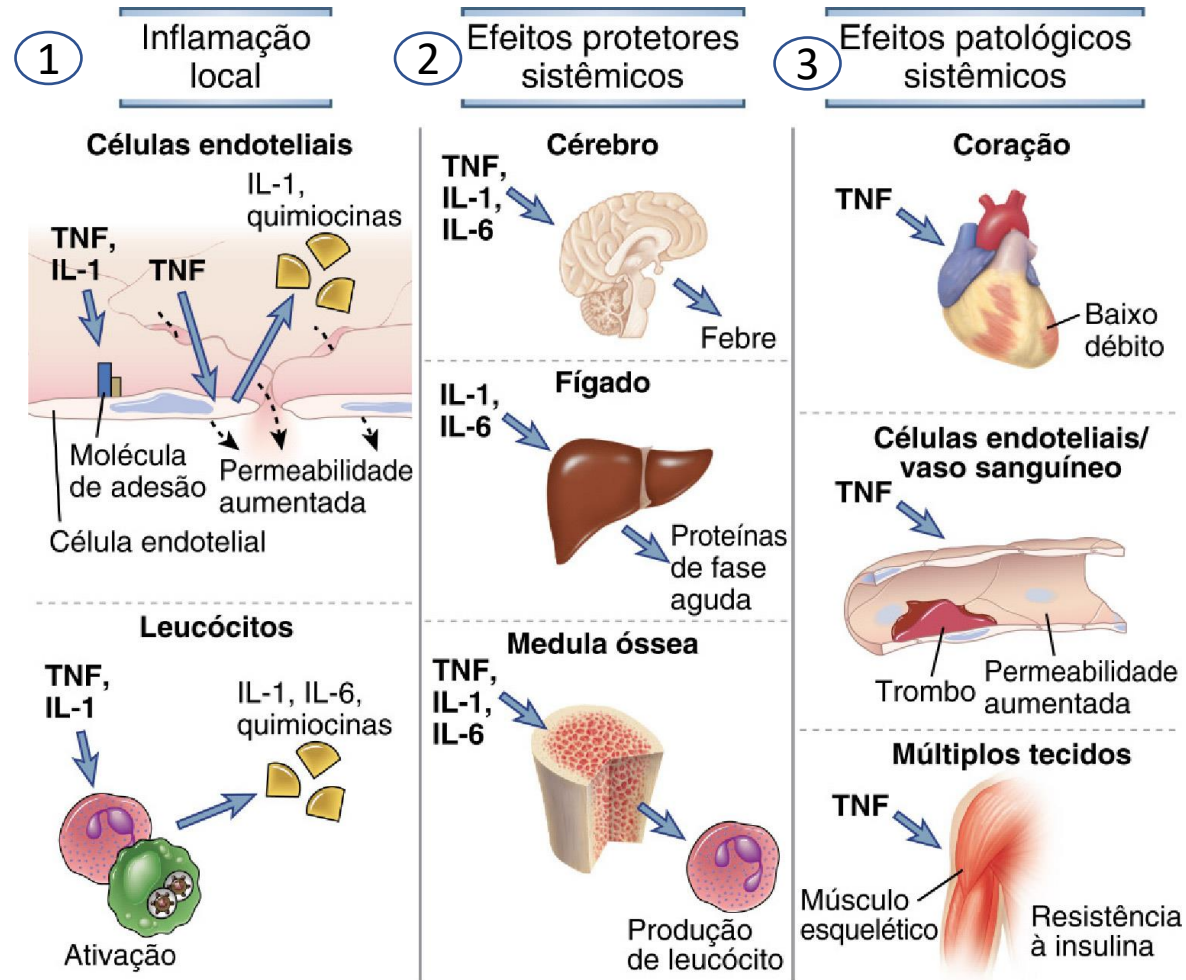
INTERAÇÕES LEUCÓCITO-ENDOTÉLIO E RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS PARA OS TECIDOS



Recrutamento de Neutrófilos

- TNF e IL-1 também estimulam várias células a secretar quimiocinas, que se ligam aos receptores nos neutrófilos e monócitos, respectivamente, aumentam a afinidade das integrinas de leucócitos por seus ligantes e estimulam o movimento direcional dos leucócitos.

1) TNF e IL-1 agem nos leucócitos e endotélio para induzir **inflamação aguda**, induzindo a expressão de IL-6 por leucócitos e outras células.



3) TNF pode levar ao **efeito patológico sistêmico** como choque séptico, incluindo função cardíaca reduzida, trombose, extravasamento capilar e anormalidades metabólicas atribuídas à resistência à insulina

2) TNF, IL-1 e IL-6 medeiam os **efeitos protetores sistêmicos** da inflamação, induzindo febre, síntese de proteína de fase aguda pelo fígado (PCR) e aumentando leucócitos pela medula óssea.