

Inflamação

As três fases de defesa imune do hospedeiro

0-4 horas



4-96 horas



> 96 horas



Fase 1

Resposta inata não induzida/não específica

Defesas pré-definidas (pele, mucosas, saliva, pH, proteases)

Fase 2

Resposta inata induzida/resposta pouco específica

Fagocitose; Inflamação; Lise de células alvo;
Activação do complemento

Fase 3

Resposta adaptativa induzida/altamente específica

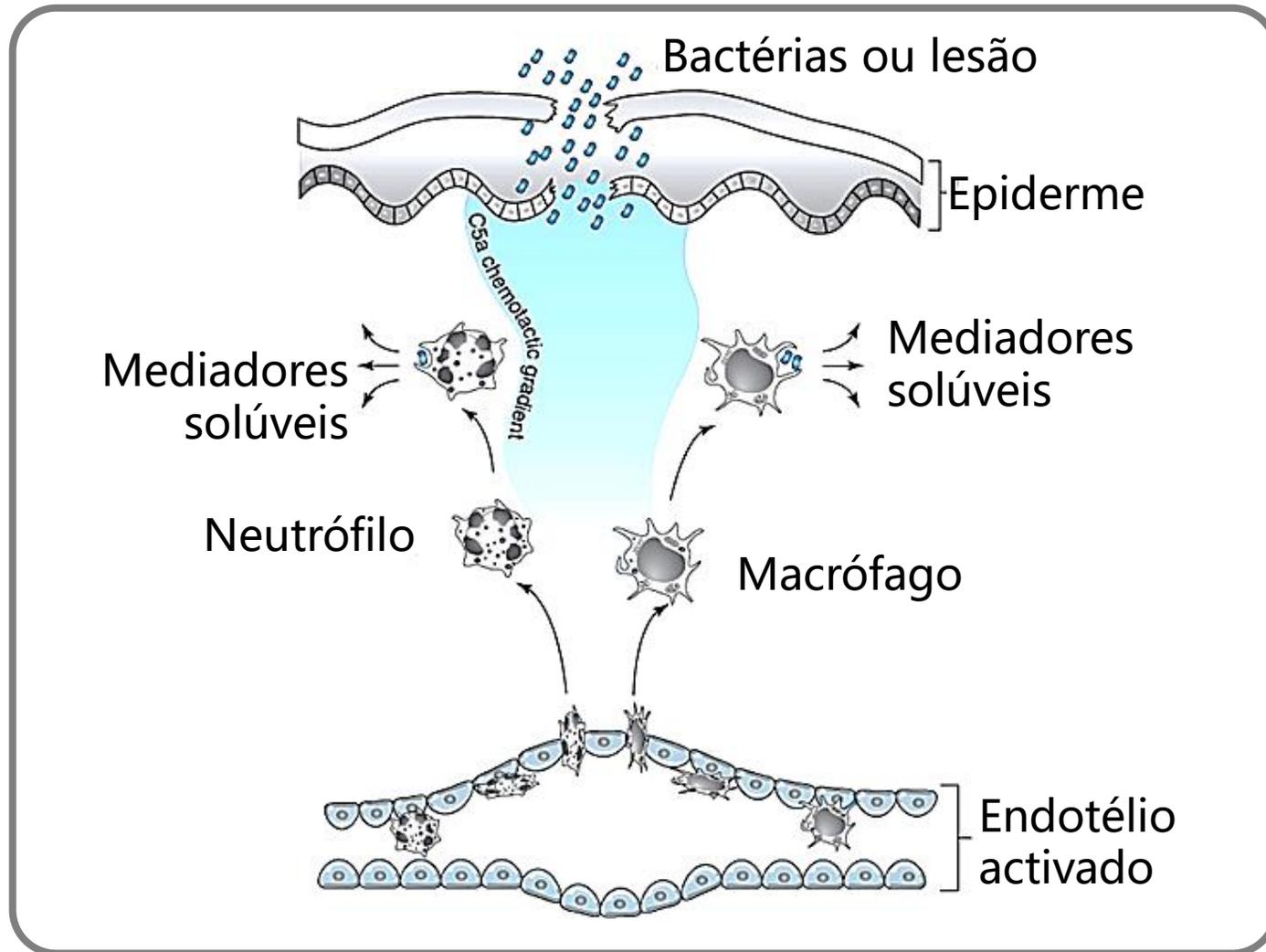
Células B (anticorpos)
Células T auxiliares (citocinas)
Células Tc (citólise)



Entrada do patógeno

Inflamação

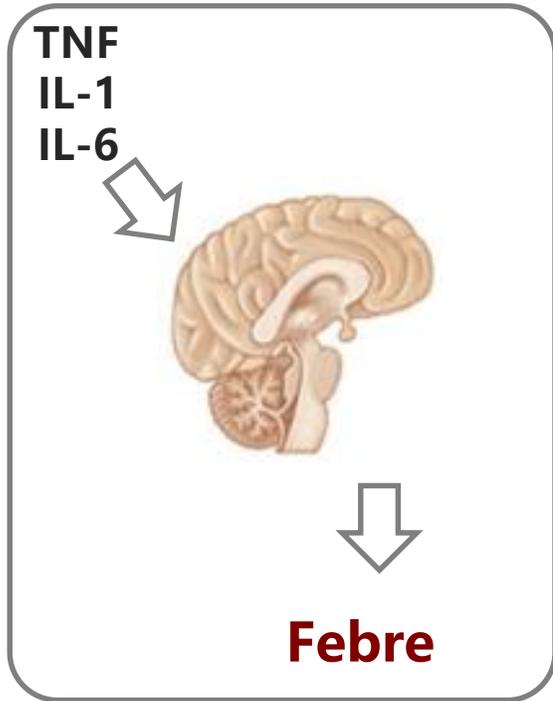
O reconhecimento dos patogénios ou a lesão dos tecidos inicia a resposta inflamatória



Captação de moléculas efectoras e células do sangue para os locais de infecção.

Inflamação – efeitos sistêmicos protectores

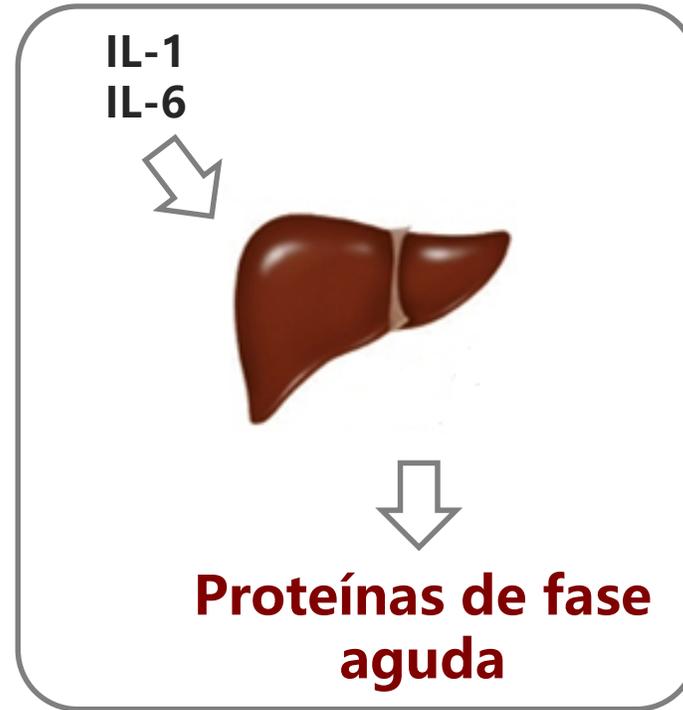
Cérebro



TNF, IL-1 ou IL-6 induzem a expressão de ciclooxigenase-2, a qual induz a síntese de PGE2.

PGE2 actua no hipotálamo e tem como consequência o aumento da temperatura do corpo por catabolismo no tecido adiposo castanho.

Fígado



Proteínas de fase aguda

CRP – C-reactive protein

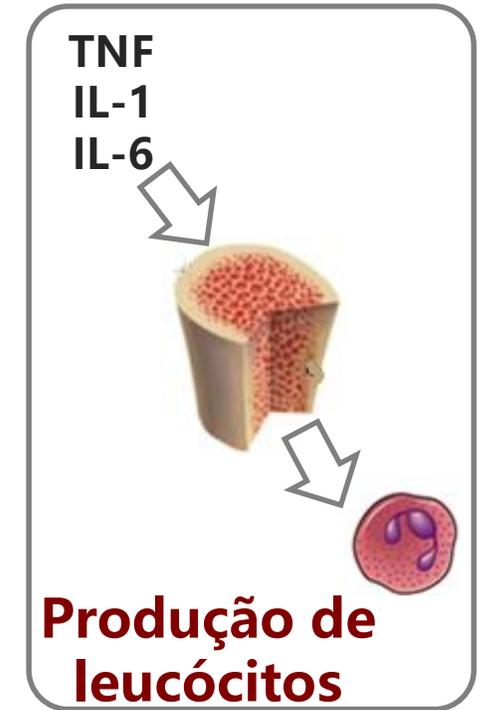
MBL – mannose binding lectin

Fibrinogénio

Alpha-2-macroglobulin

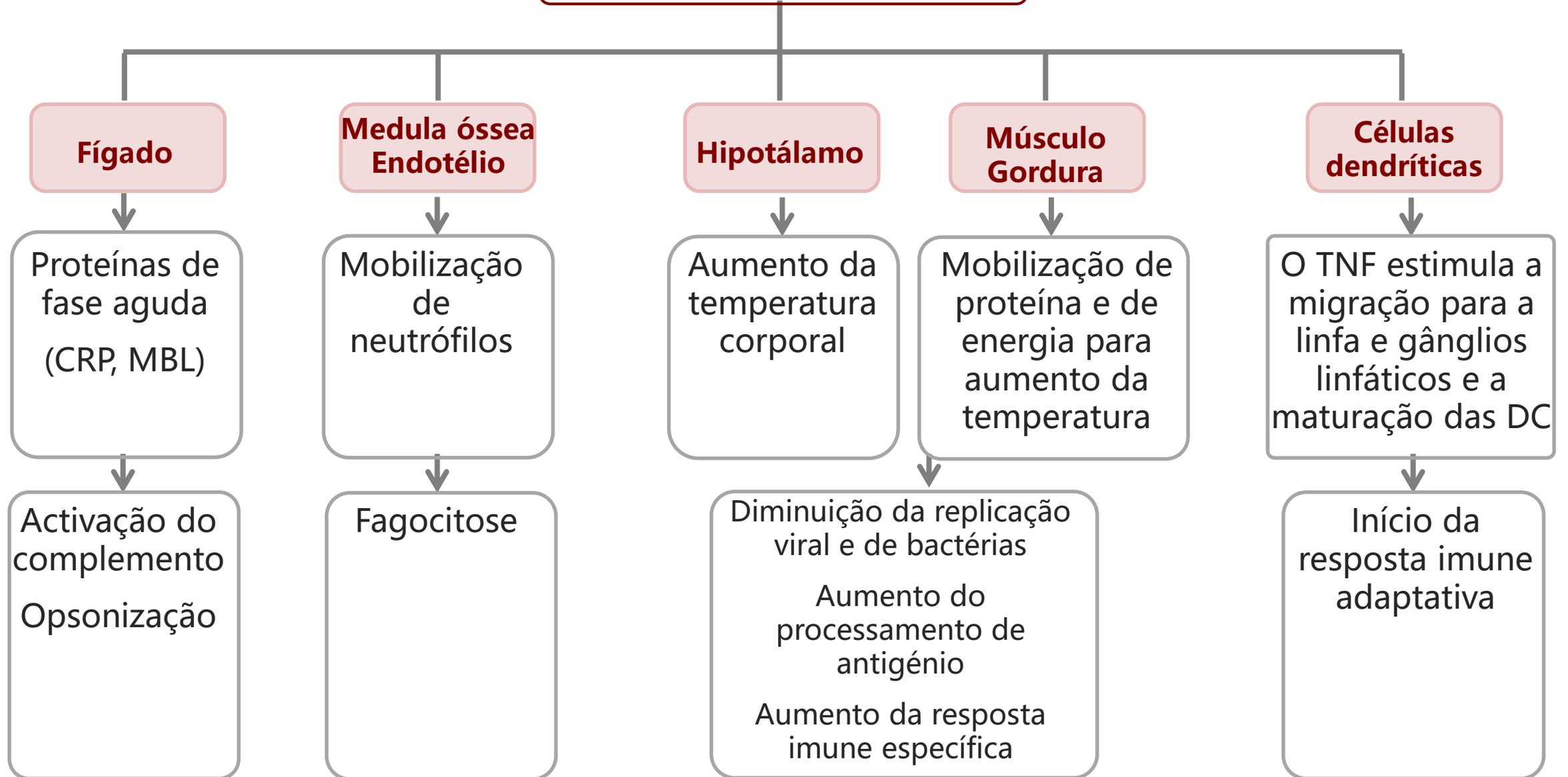
SAA – serum amyloid A

Medula óssea



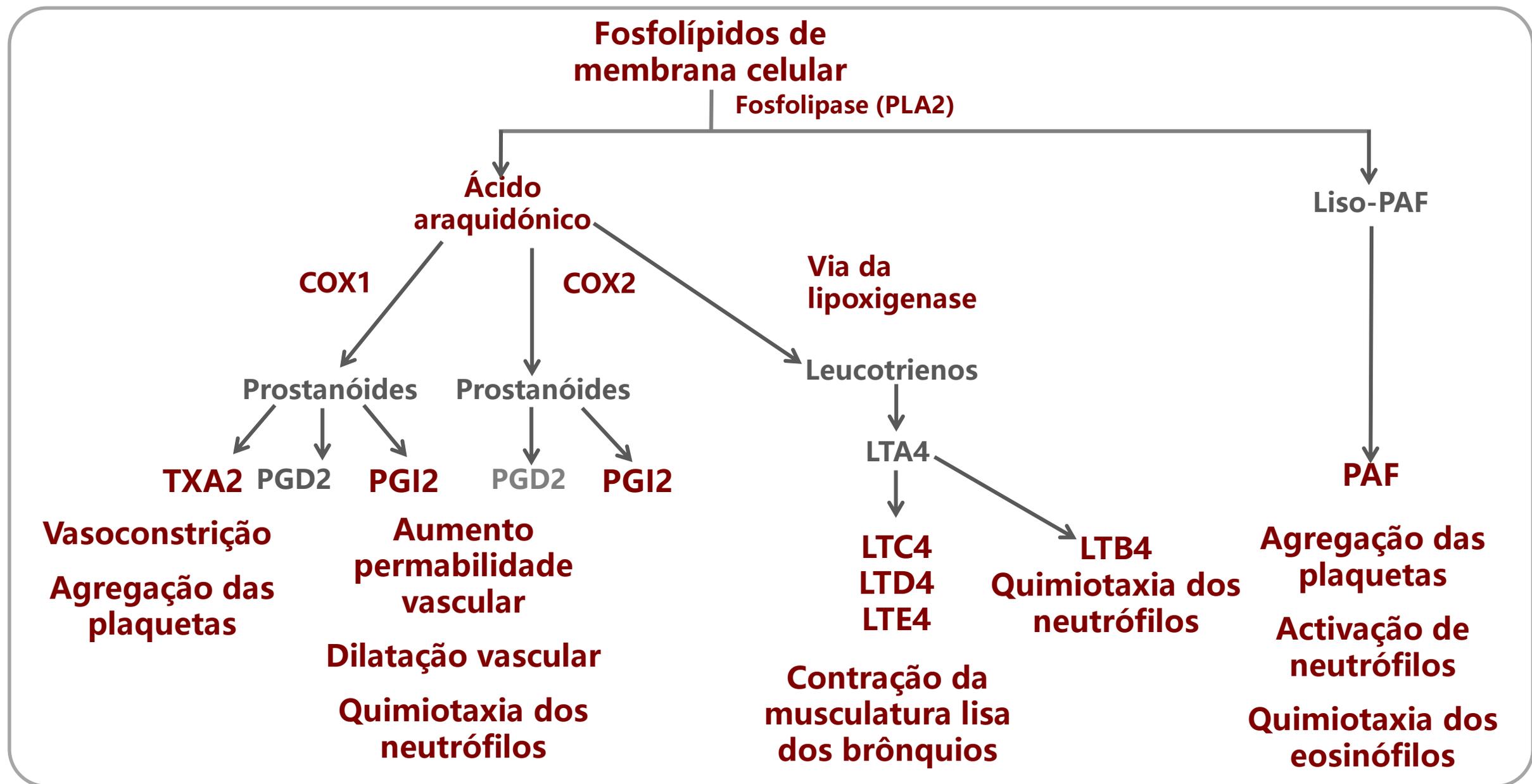
Citocinas inflamatórias – efeitos sistêmicos

IL-1 β /IL-6/TNF- α



Produção de leucotrienos e prostaglandinas

Os macrófagos e os neutrófilos secretam mediadores lipídicos da inflamação



Inflamação

Estímulos
Infecção
Lesão de tecidos
Agentes físicos e químicos

Mediadores inflamatórios
Citocinas IL-1 β , IL-6,
TNF α
Quimiocinas: IL-8
Leucotrienos,
Prostaglandinas, etc

Activação do complemento
↑ C5a
↑ C3a
Formação de MAC

Desgranulação dos mastócitos
Histamina
Prostaglandinas
Serotonina

Activação do endotélio vascular
↑ NO
↑ Moléculas de adesão

↑ Vasodilatação
↑ Permeabilidade vascular
↓ Fluxo sanguíneo

Recrutamento de células e proteínas do sangue
Adesão de leucócitos
Transmigração
Migração/Quimiotaxia

Activação de células fagocíticas e não fagocíticas
Neutrófilos
Macrófagos
Eosinófilos
Basófilos
Mastócitos
Células NK

Resolução da inflamação
Eliminação dos mediadores
Remoção do estímulo
Mediadores anti-inflamatórios
Reparação dos tecidos

Vias após inflamação

Inflamação aguda

Vasodilatação: PGI, PGE1, PGE2 e PGD2

Permeabilidade vascular: leucotrienos

Vasoconstrição: TXA2 e leucotrienos

Quimiotaxia, adesão: LTB4 e lipoxina A4

**Prostaglandinas
e leucotrienos**

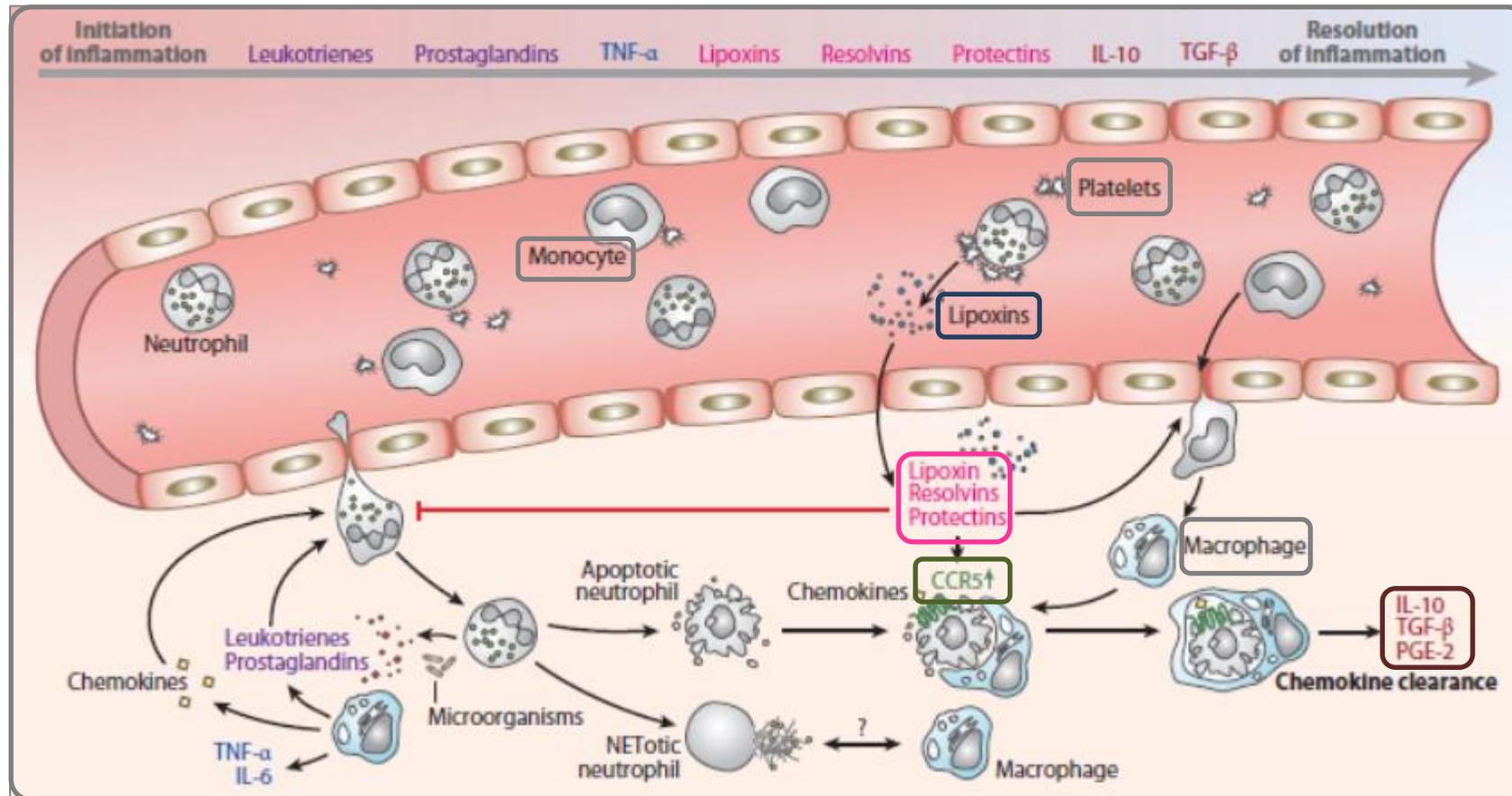
**Inflamação
crónica**

Fibrose

**Prostaglandina E2 e
prostaglandina D2**

**Resolução da
inflamação**
Lipoxinas
Resolvinas (E e D)
Protectinas

Resolução da inflamação



Interação dos neutrófilos com as plaquetas – indução da expressão de lipoxinas (anti-inflamatórias).

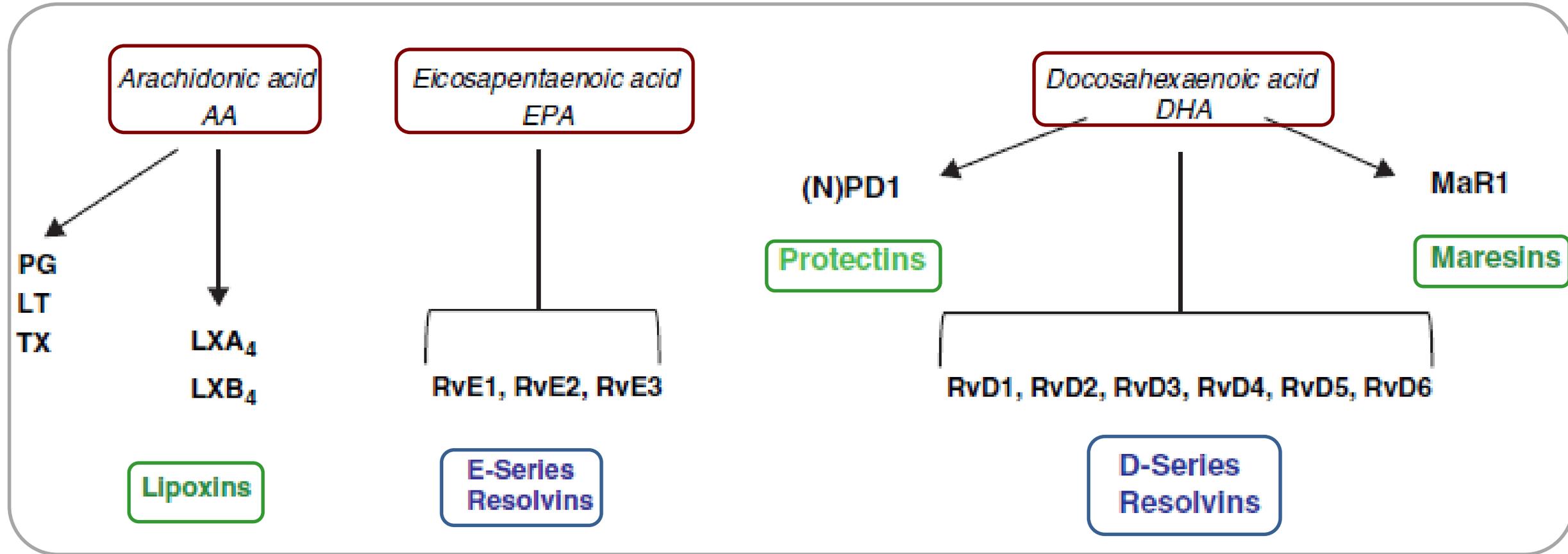
Bloqueio de recrutamento de neutrófilos.

Promoção de recrutamento de monócitos. Diferenciação de monócitos em macrófagos.

Macrófagos ingerem **neutrófilos apoptóticos**.

Produção de citocinas inflamatórias **TGF-β e IL-10** e prostaglandina-E2 (**PGE-2**), envolvida na mudança de classe de mediadores lipídicos.

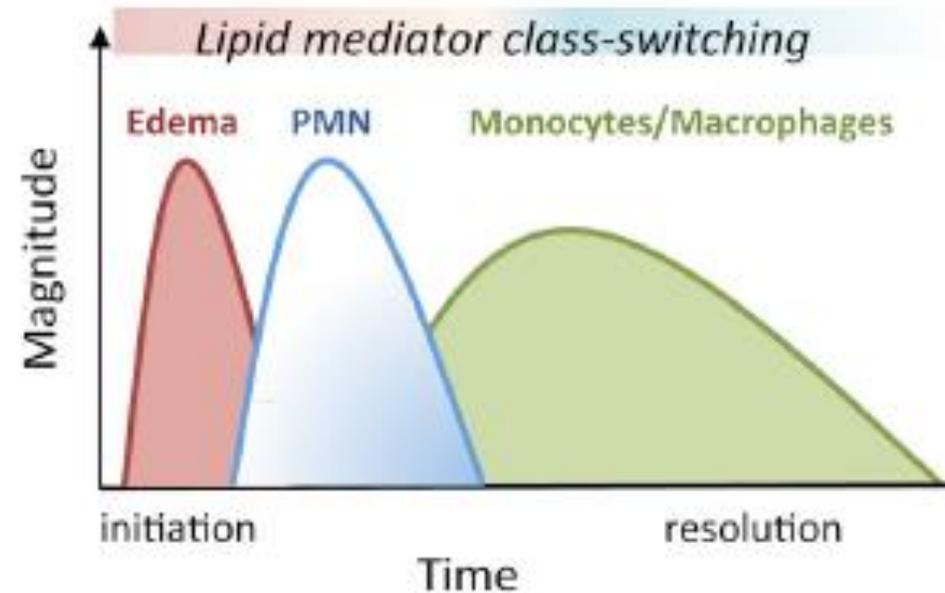
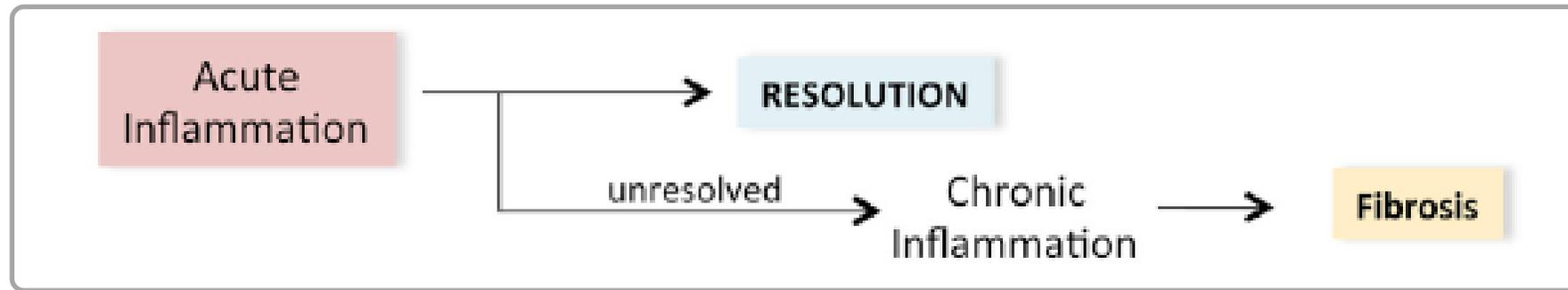
Mediadores especializados na pro-resolução (SPM)



AA - arachidonic acid
 EPA - eicosapentaenoic acid
 DHA - docosahexaenoic acid
 COX - cyclooxygenase
 Cyt-P450 - cytochrome-P450 complex
 HEPE - hydroxyeicosapentaenoic acid
 HETE - hydroxyeicosatetraenoic acid
 HODE - hydroxyoctadecadienoic acid

LOX – lipoxygenase
 LT – leukotriene
 LX – lipoxin
 MaR – maresin
 PG – prostaglandin
 Rv – resolvin
 PD – protectin
 TX - thromboxane

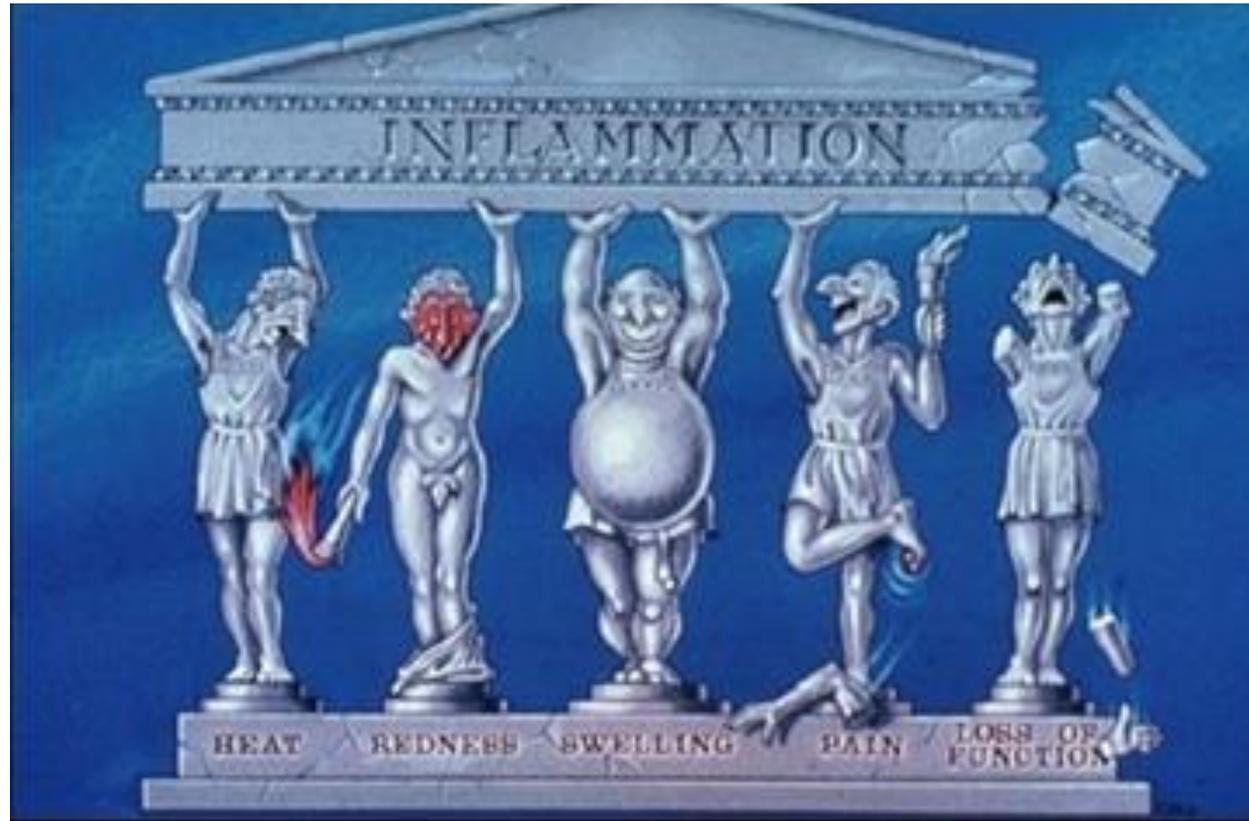
Resolução da inflamação



Características da resolução da inflamação:

- decréscimo na infiltração de neutrófilos
- aumento do recrutamento de monócitos
- estimulação da apoptose de neutrófilos e da internalização pelos macrófagos
- aumento de células fagocíticas no tecido

Inflamação



Cardinal signs of inflammation. This cartoon depicts five Greeks representing the cardinal signs of inflammation — heat, redness, swelling, pain and loss of function — which are as appropriate today as they were when first described by **Aulus Cornelius Celsus** more than 2000 years ago (25AC – 50). (**Cláudio Galeno**, (Pergamo, c. 129 - provavelmente Sicilia, ca. 217) que lhe acrescentou a 5ª característica).

This figure was commissioned by D.A.W. and drawn by P. Cull for the Medical Illustration Department at St Bartholomew's Medical College.

**Lise de células alvo por células citotóxicas da
imunidade inata**

As três fases de defesa imune do hospedeiro

0-4 horas



4-96 horas



> 96 horas



Fase 1

Resposta inata não induzida/não específica

Defesas pré-definidas (pele, mucosas, saliva, pH, proteases)

Fase 2

Resposta inata induzida/resposta pouco específica

Activação do complemento; Fagocitose;
Inflamação; Lise de células alvo

Fase 3

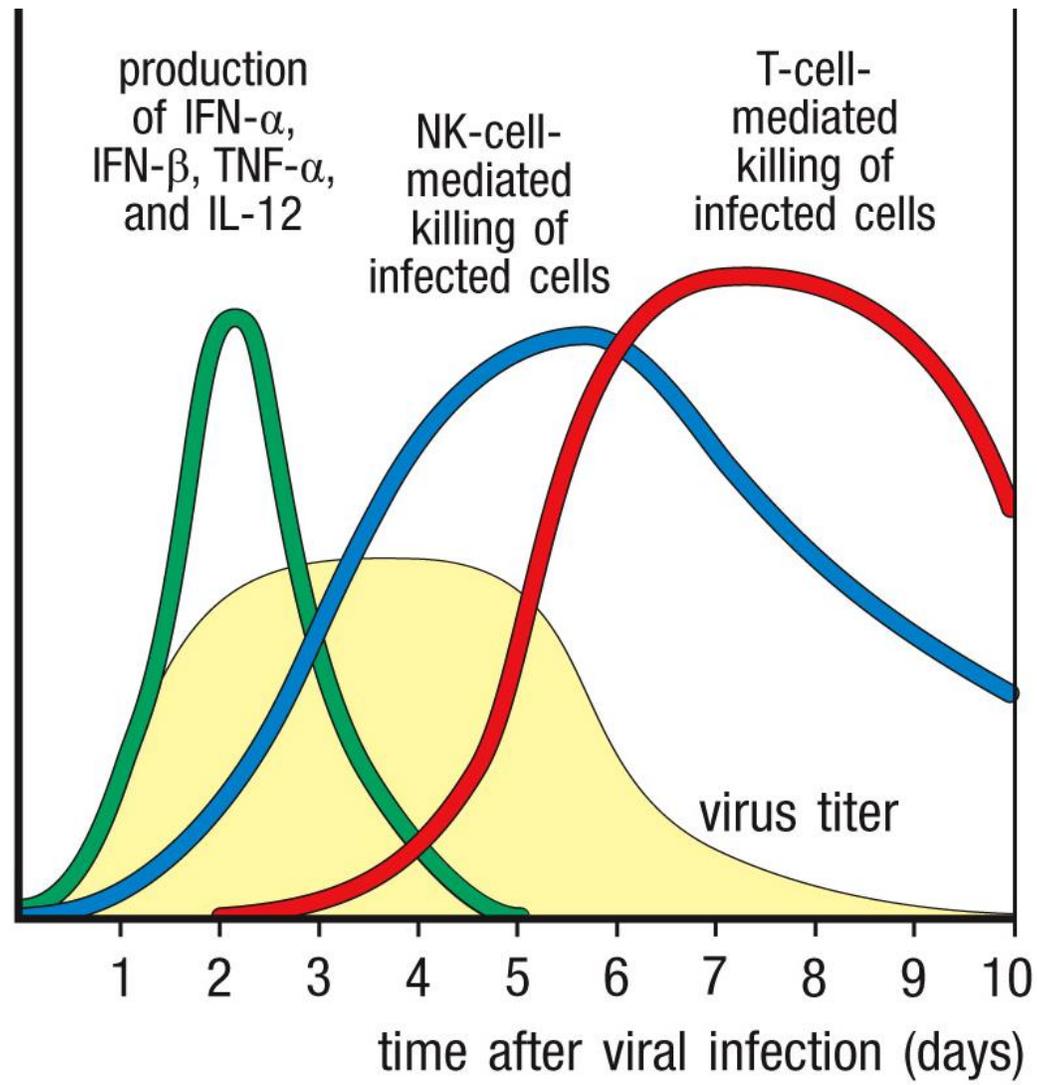
Resposta adaptativa induzida/altamente específica

Células B (anticorpos)
Células T auxiliares (citocinas)
Células Tc (citólise)



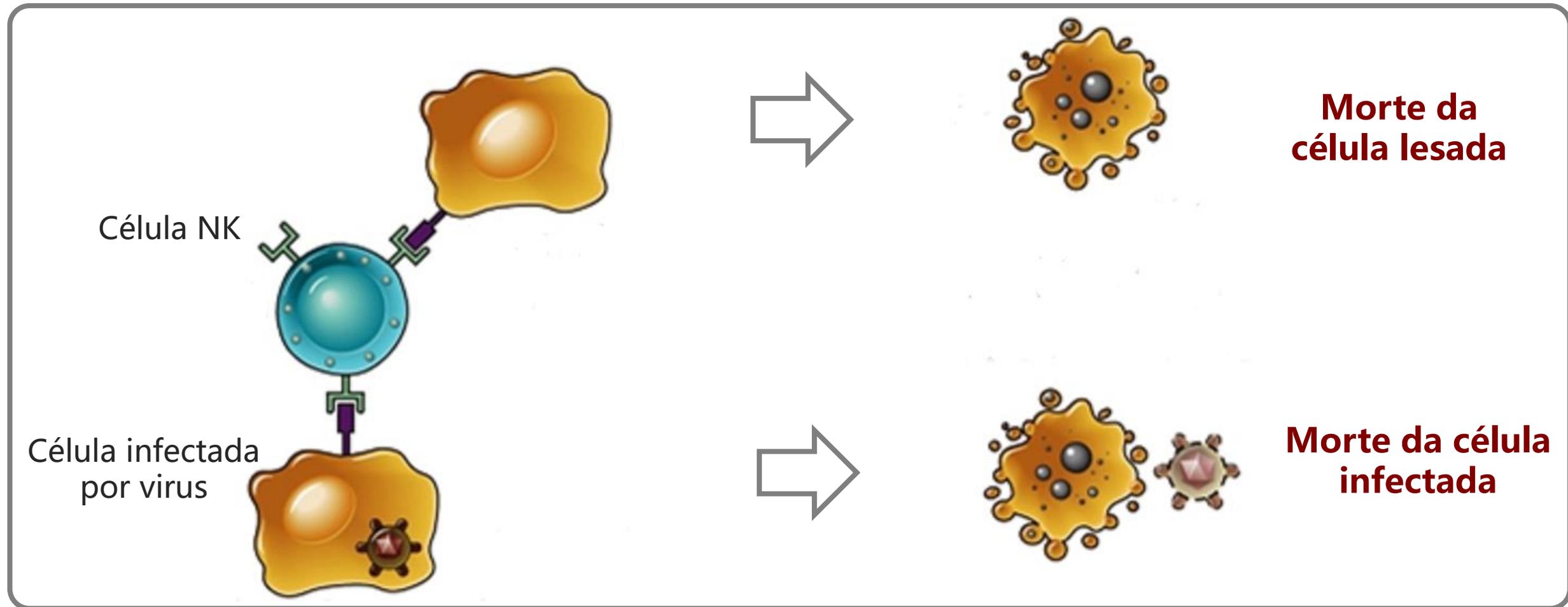
Entrada do
patogénio

Células NK



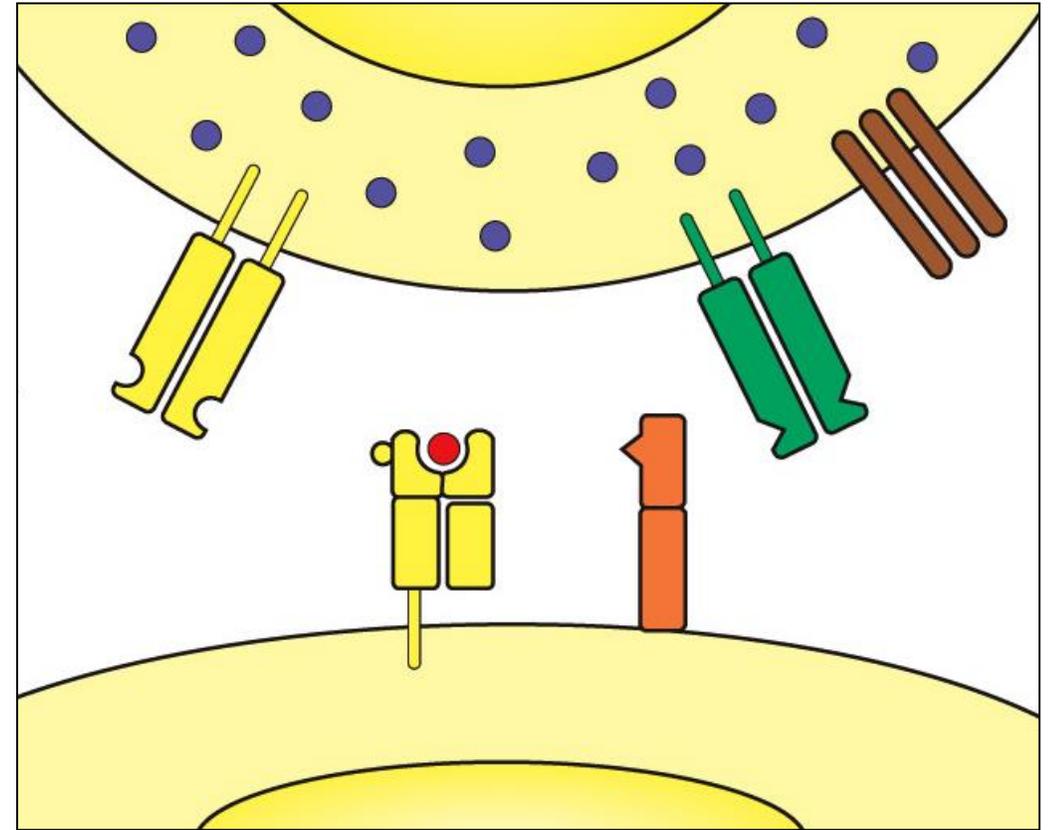
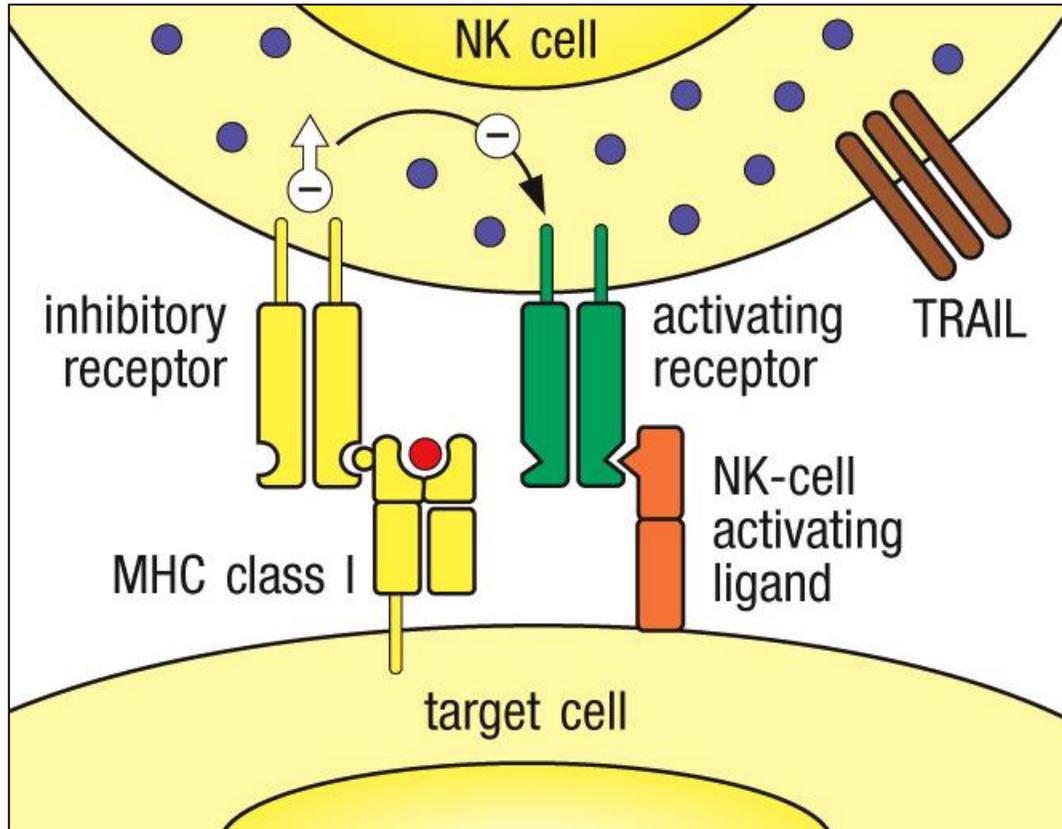
Células NK

As células NK possuem receptores que activam as suas funções efectoras em resposta a ligandos expressos nas células infectadas e tumorais



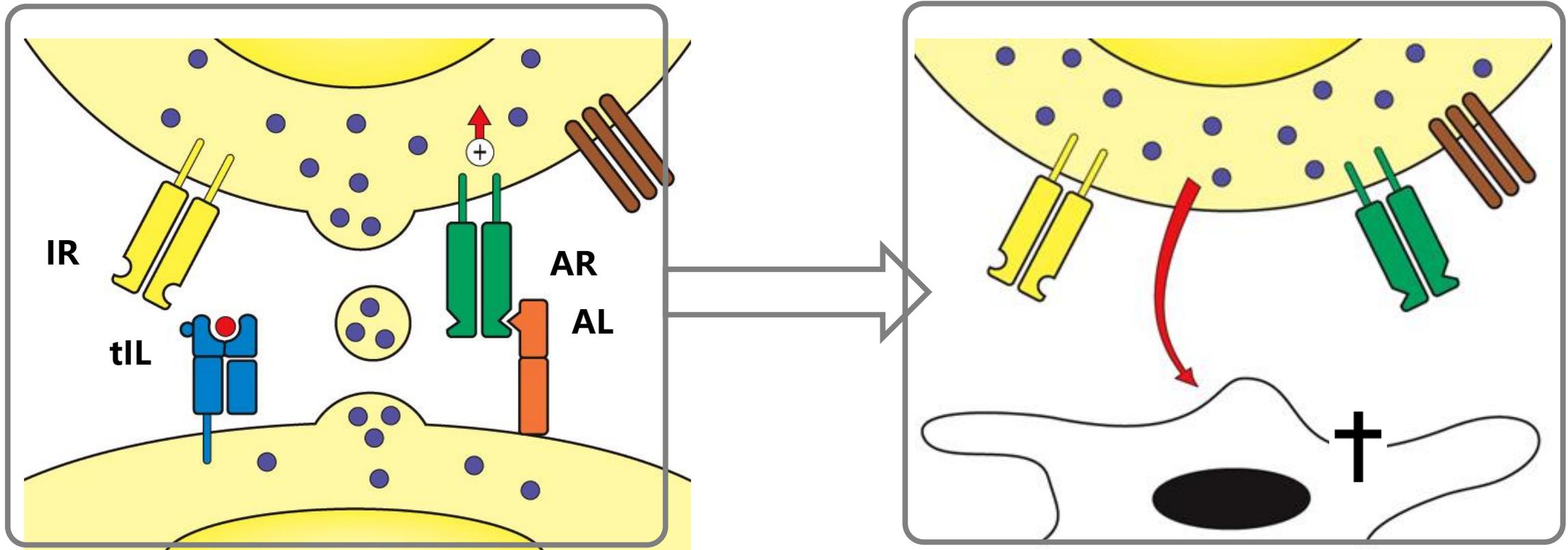
Células NK

As células NK têm vários **receptores ativadores** que sinalizam as células a matarem as células que possuem os respectivos ligandos.



Mas as células NK são impedidas de o fazer porque possuem **receptores inibidores**, que reconhecem moléculas **MHC classe I** (expressas em todas as células do hospedeiro) que inibem a morte por ultrapassarem a sinalização dos receptores ativadores.

As células NK matam células infectadas por vírus e células transformadas

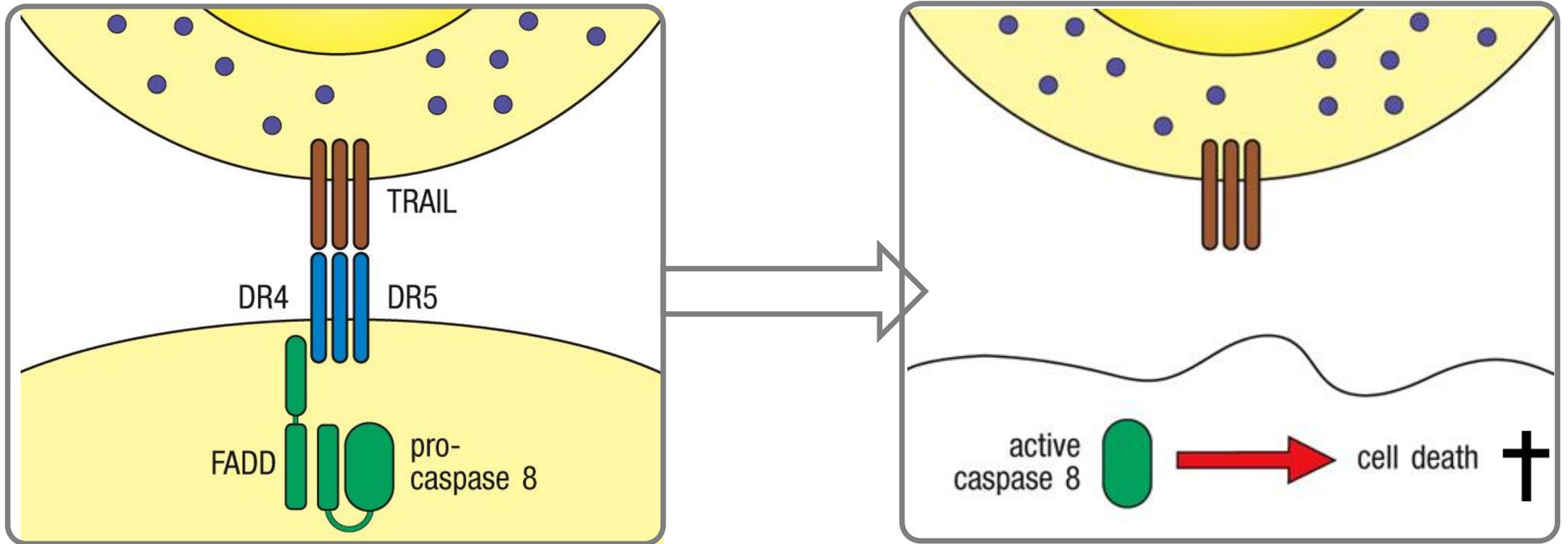


Quando as células do hospedeiro são infectadas por vírus ou transformadas, perdem a expressão de moléculas MHC I, e, portanto, deixam de expressar os **ligandos inibidores**.

Nestas circunstâncias as células NK matam essas células alvo.

AL – activating ligand
AR – activating receptor
tIL – transformed inhibiting ligand
IR – inhibiting receptor

As células NK matam células infectadas por vírus por apoptose

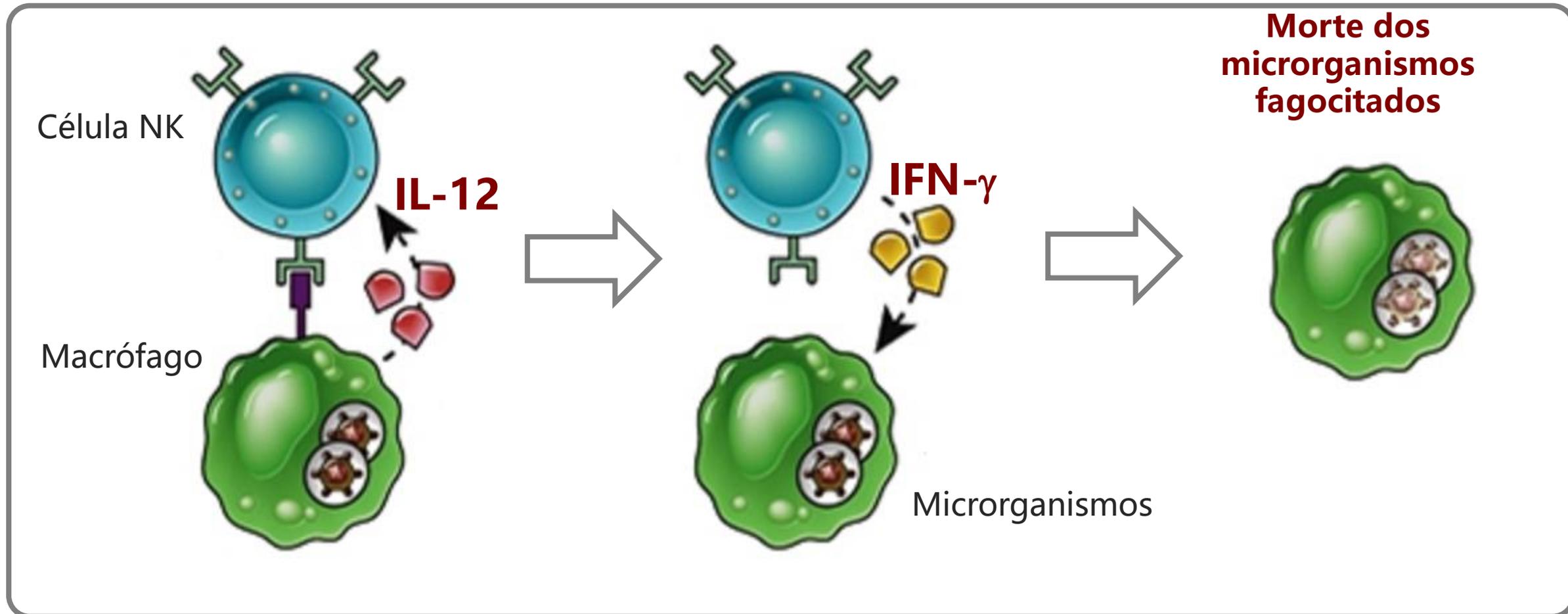


As células NK matam as células alvo expressando na sua membrana a proteína **TRAIL**.

Esta proteína liga-se e activa as proteínas **DR4**, **DR5** da membrana das células alvo as quais activam a **caspase 8** que induz a apoptose.

Funções das células NK

As células NK são activadas por **interferões** e por citocinas libertadas pelos macrófagos (ex: **IL-12**) e, por sua vez, produzem **IFN γ** que activa os macrófagos.



Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) pelas células NK

