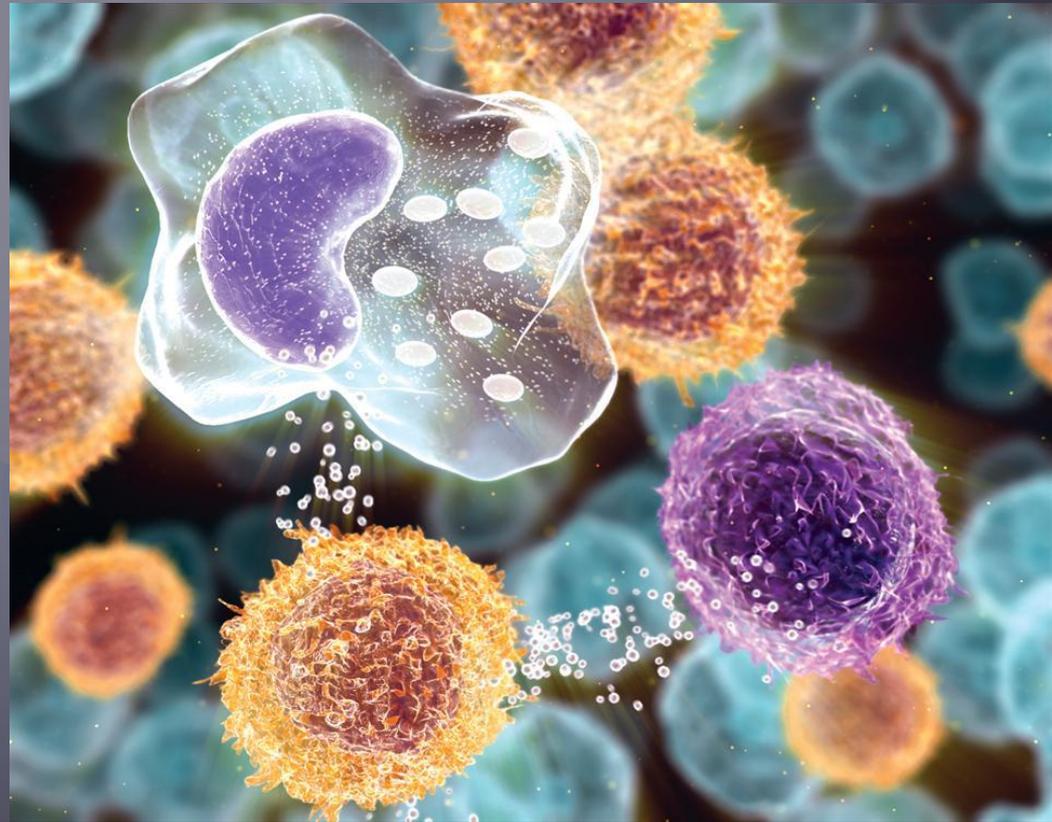


CITOCINAS/INTERLEUCINAS

Universidade Estadual Paulista
Imunologia Veterinária
Prof. Helio Montassier
Andréa Maria C. Calado



Introdução



Respostas imunes: interações entre as diferentes populações celulares.



Moléculas de sinalização: citocinas e hormônios



Receptores específicos



Transcrição gênica

Introdução

As células são estimuladas para realizar funções concretas:

- Estimular ou inibir a divisão;
- Estimular para que secretem suas próprias moléculas de sinalização;
- Induzir a apoptose.

FORMAS DE COMUNICAÇÃO DO SISTEMA IMUNE

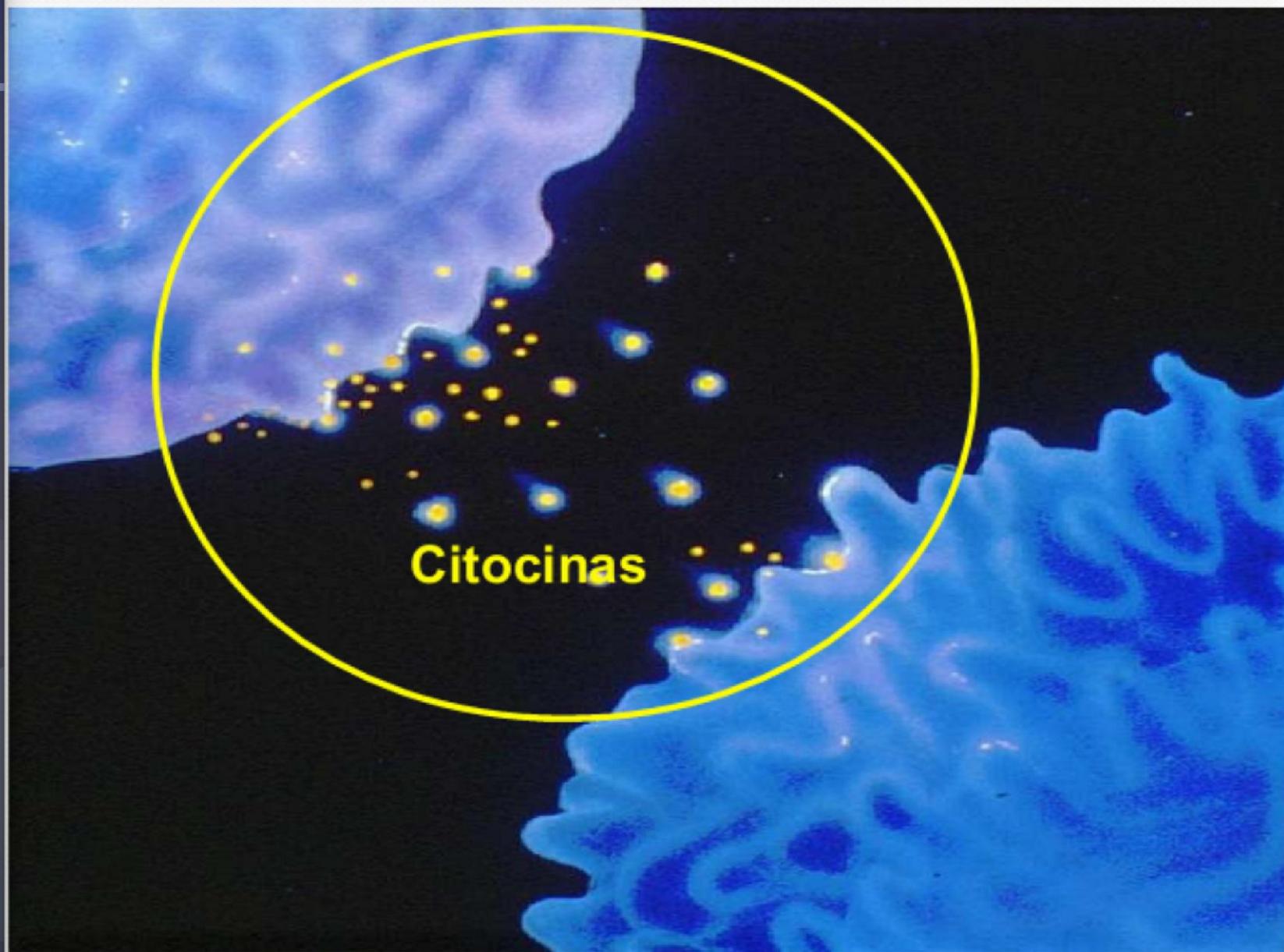


TABLE 12-1

A Comparison of Cytokines and Hormones

Property	Hormones	Cytokines
Sources	Specific endocrine glands	Many different cell types
Targets	Specific cell targets	Many different cell types
Functional redundancy	Very low	Very high
Effect	Endocrine	Autocrine Paracrine Endocrine
Function	Homeostasis	Tissue repair Resistance to infection

Conceitos

- Citocinas: são polipeptídeos produzidos em resposta a microrganismos e outros antígenos, que medeiam e regulam reações imunológicas e inflamatórias

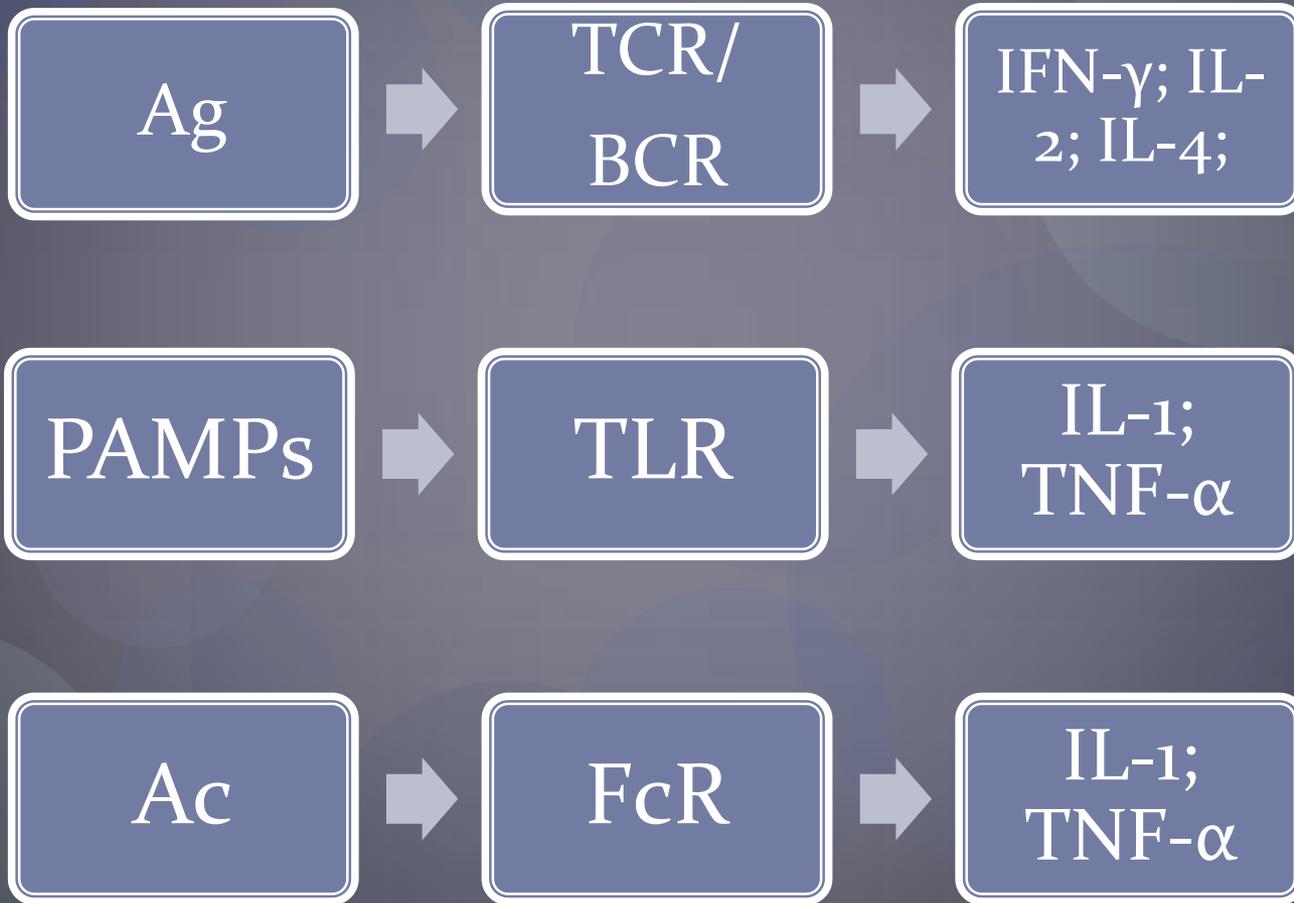
- Funções

Crescimento e diferenciação
de linfócitos

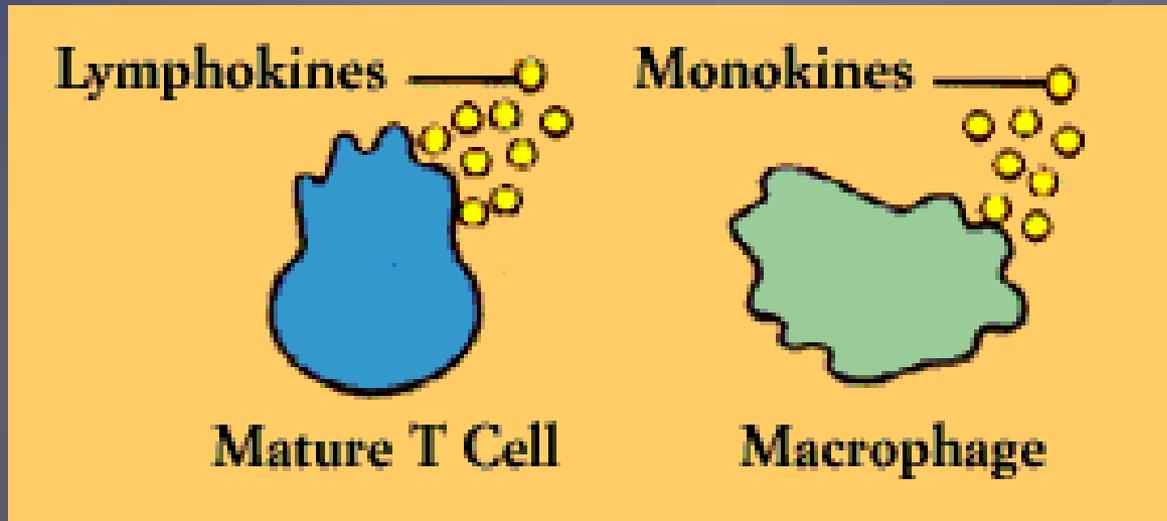
Ativação das células efetoras

Desenvolvimento de cels.
hematopoéticas

Estímulos



Nomenclatura

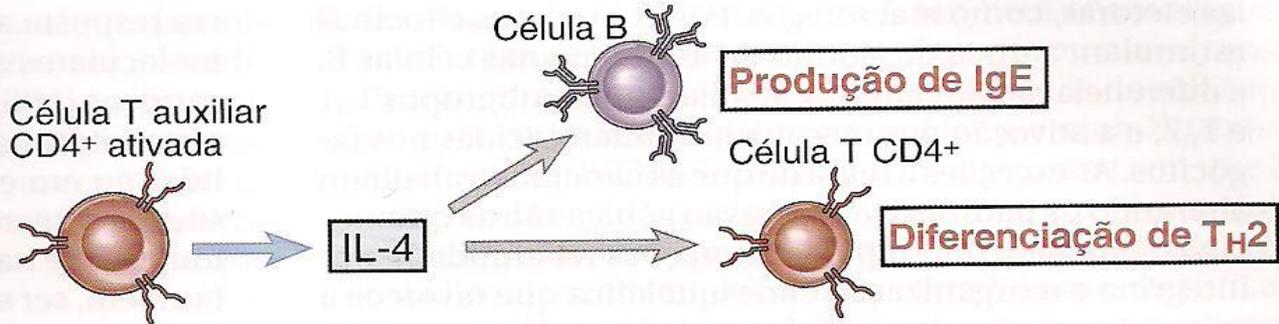


- Interleucinas: produzidas por leucócitos e que atua em outros leucócitos.
- Citocinas

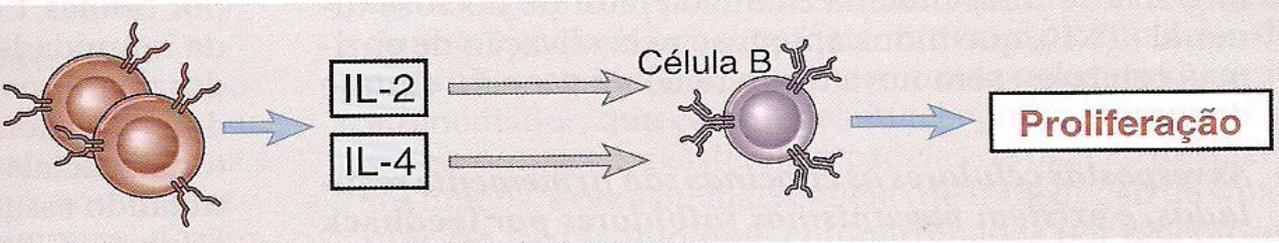
Propriedades das citocinas

- A secreção das citocinas é um evento breve e autolimitado;
- As ações das citocinas são frequentemente pleiotrópicas e redundantes;
- Podem influenciar a síntese de outras citocinas
- Agem sobre outras citocinas podendo ser: antagonistas e sinérgicas

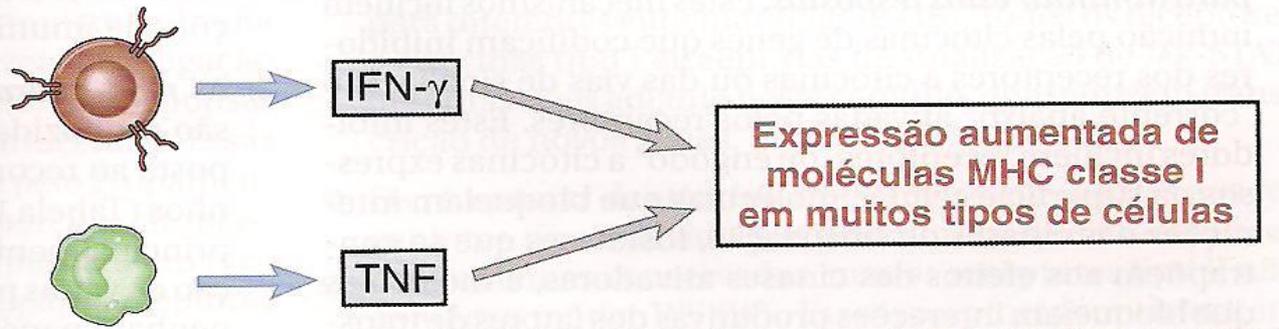
Pleiotropismo



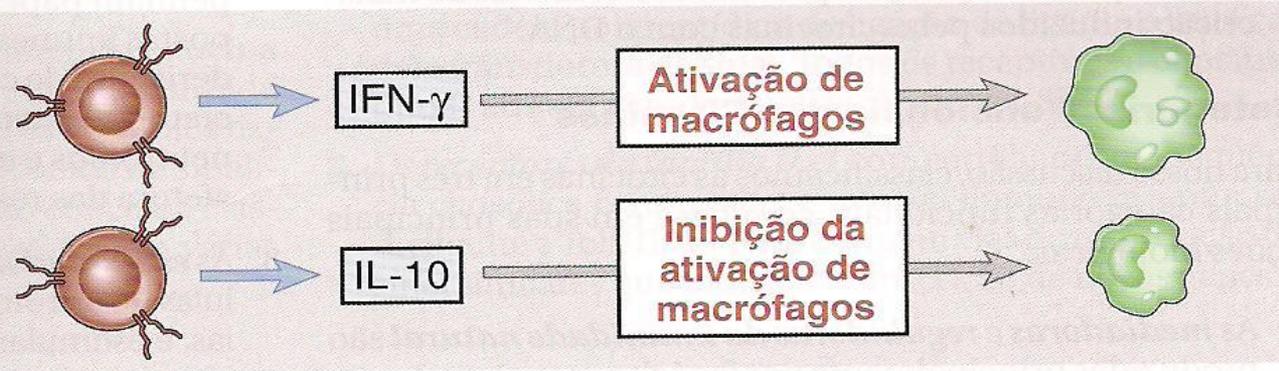
Redundância

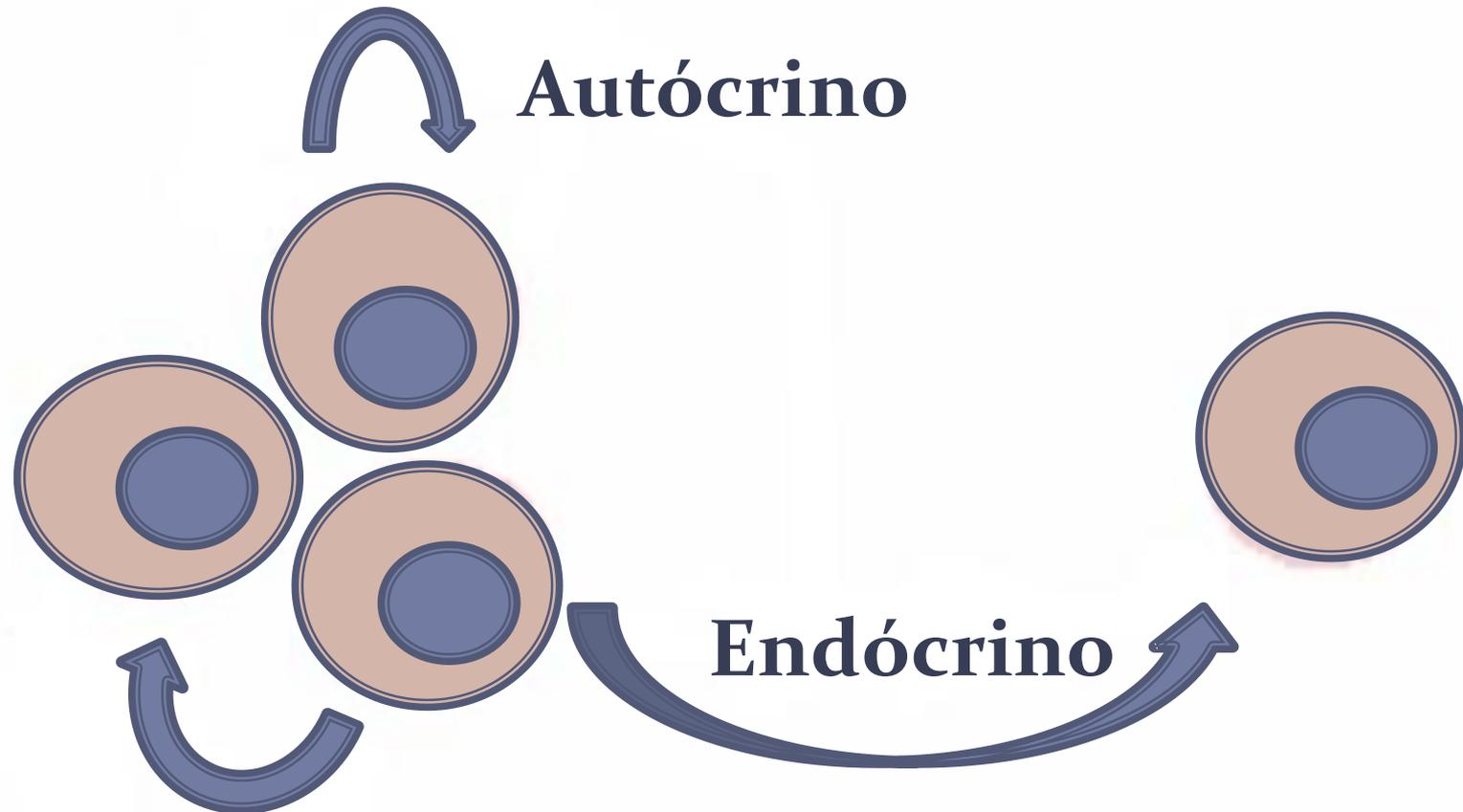


Sinergia



Antagonismo





Autócrino

Endócrino

Parácrino

Propriedades das citocinas

- Iniciam suas ações pela ligação a receptores de membrana específicos nas células-alvo;
- Sinais externos regulam a expressão de receptores de citocina e, portanto, o potencial de resposta das células às citocinas;
- As respostas celulares às citocinas são firmemente reguladas, e existem mecanismos inibidores por feedback para diminuir estas respostas.

Categorias funcionais das citocinas

Tabela 11-1 Características Comparadas das Citocinas da Imunidade Inata e da Adquirida

Características	Imunidade Inata	Imunidade Adquirida
Exemplos	IFN- α , IL-1, IL-12, (IFN- γ)*	IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ *
Principal fonte celular	Macrófagos, células NK	Linfócitos T
Principais funções fisiológicas	Mediadores da imunidade inata e da inflamação (local e sistêmica)	Imunidade adquirida; regulação do crescimento e diferenciação do linfócito; ativação das células efetoras (macrófagos, eosinófilos, mastócitos)
Estímulos	LPS (endotoxina), peptidoglicanos bacterianos, RNA viral, citocinas derivadas das células T (IFN- γ)	Antígenos protéicos
Quantidades produzidas	Poderá ser alta; detectável no soro	Geralmente baixa; comumente indetectável no soro
Efeitos locais ou sistêmicos	Ambos	Geralmente só local
Papéis na doença	Doenças sistêmicas (p. ex., choque séptico)	Lesão localizada do tecido (p.ex., inflamação granulomatosa)
Inibidores	Corticosteróides	Ciclosporina, FK-506

- Estimuladores da hematopoese

Citocinas da imunidade natural

TNF

IL-1

Quimiocinas

IL-12

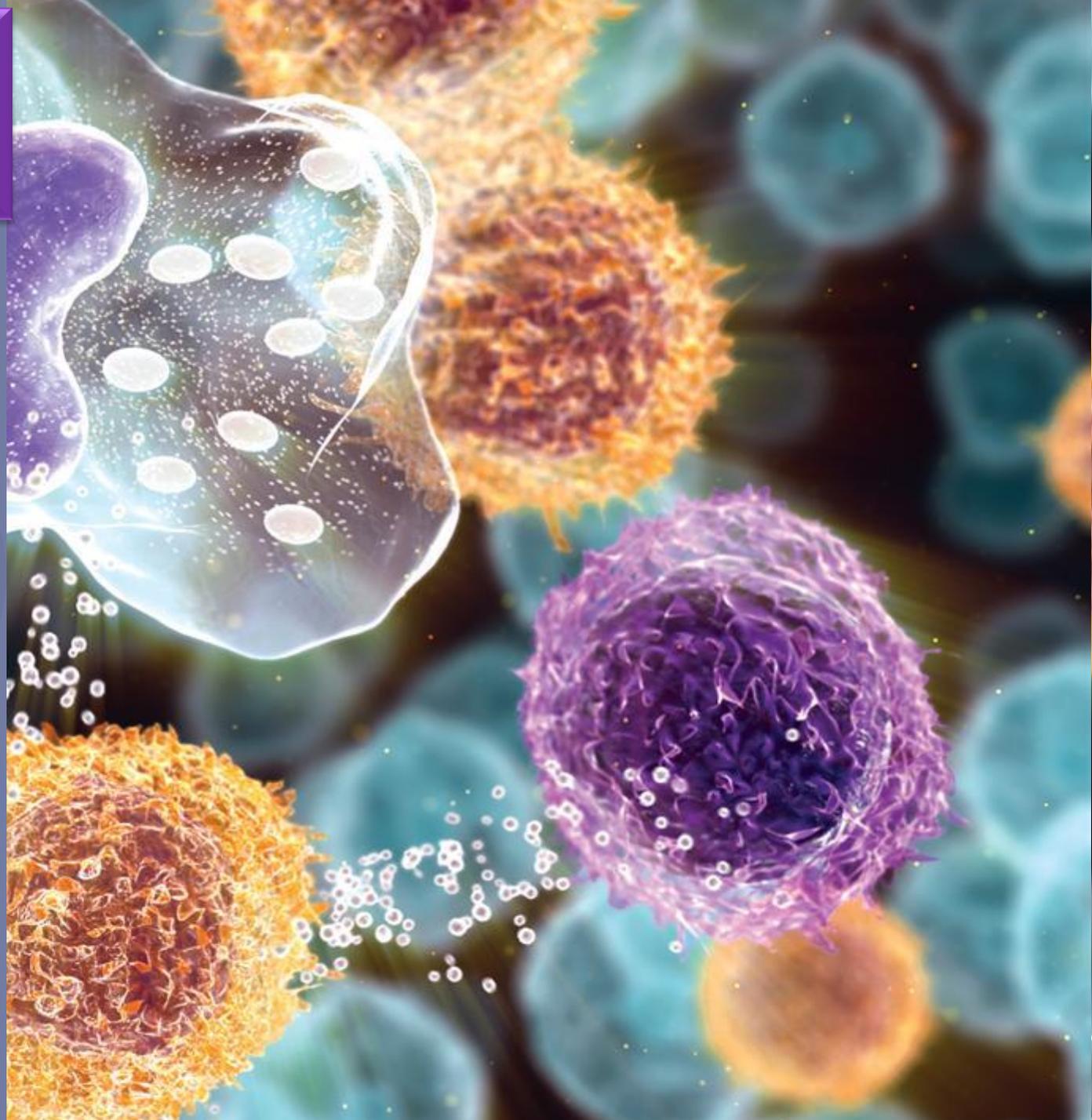
IFN tipo I

IL-10

IL-6

IL-15

IL-18



TNF- α

- É o principal mediador da resposta inflamatória aguda a bactérias gram-negativas e outros microrganismos infecciosos e é responsável por muitas das complicações sistêmicas de infecções graves.
- Fonte celular: fagócitos mononucleares ativados, linfócitos T ativado por antígenos, cels. NK e mastócitos.

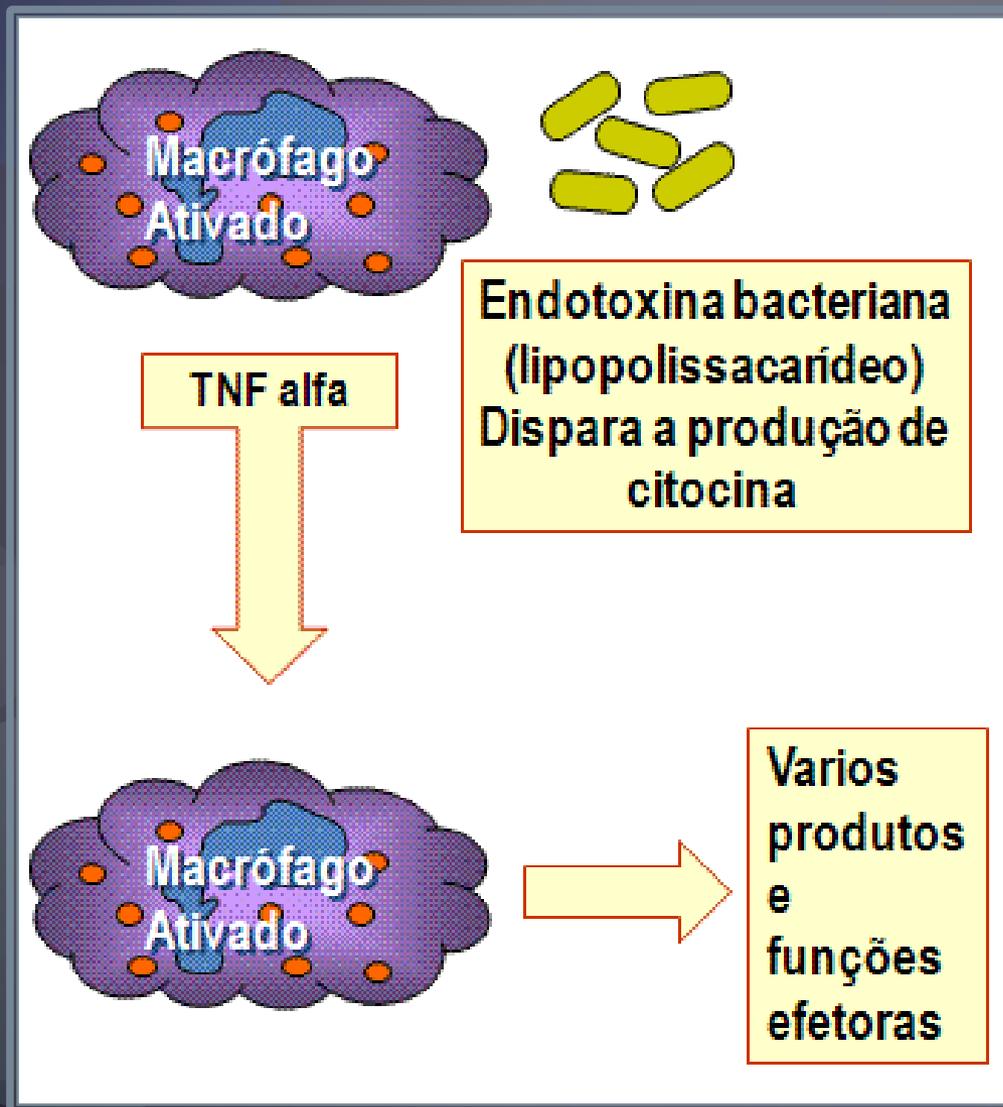
TNF- α

TABLE 12-3

The Different Forms of Interferons

Class	Interferon	Source	Function
Type I	α	Dendritic cells	Antiviral
	β	Fibroblasts	Antiviral
	δ	Trophoblast	Pregnancy signaling
	ω	Trophoblast	Pregnancy signaling
	τ	Trophoblast	Pregnancy signaling
Type II	γ	Th1 cells	Immune activation

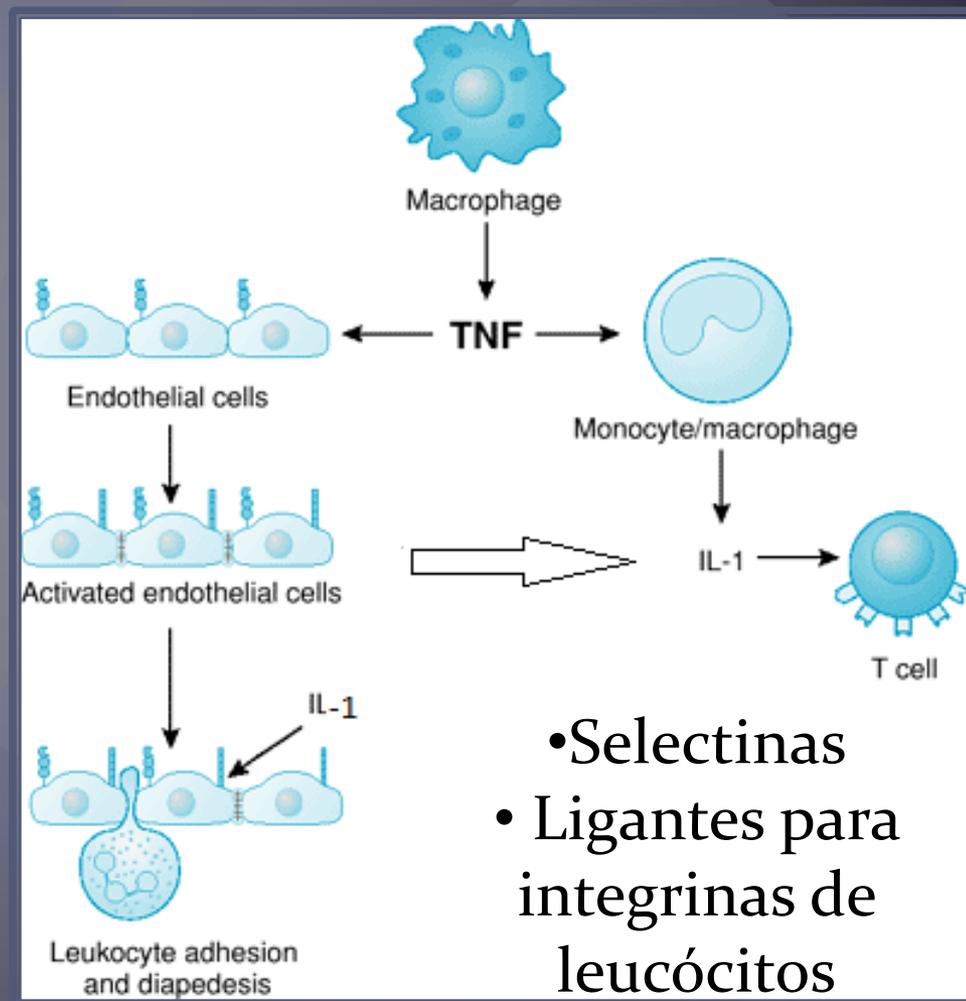
TNF- α



- COX-2
- IL-1 (sinergia)
- NOS₂
- Funções efectoras

TNF- α

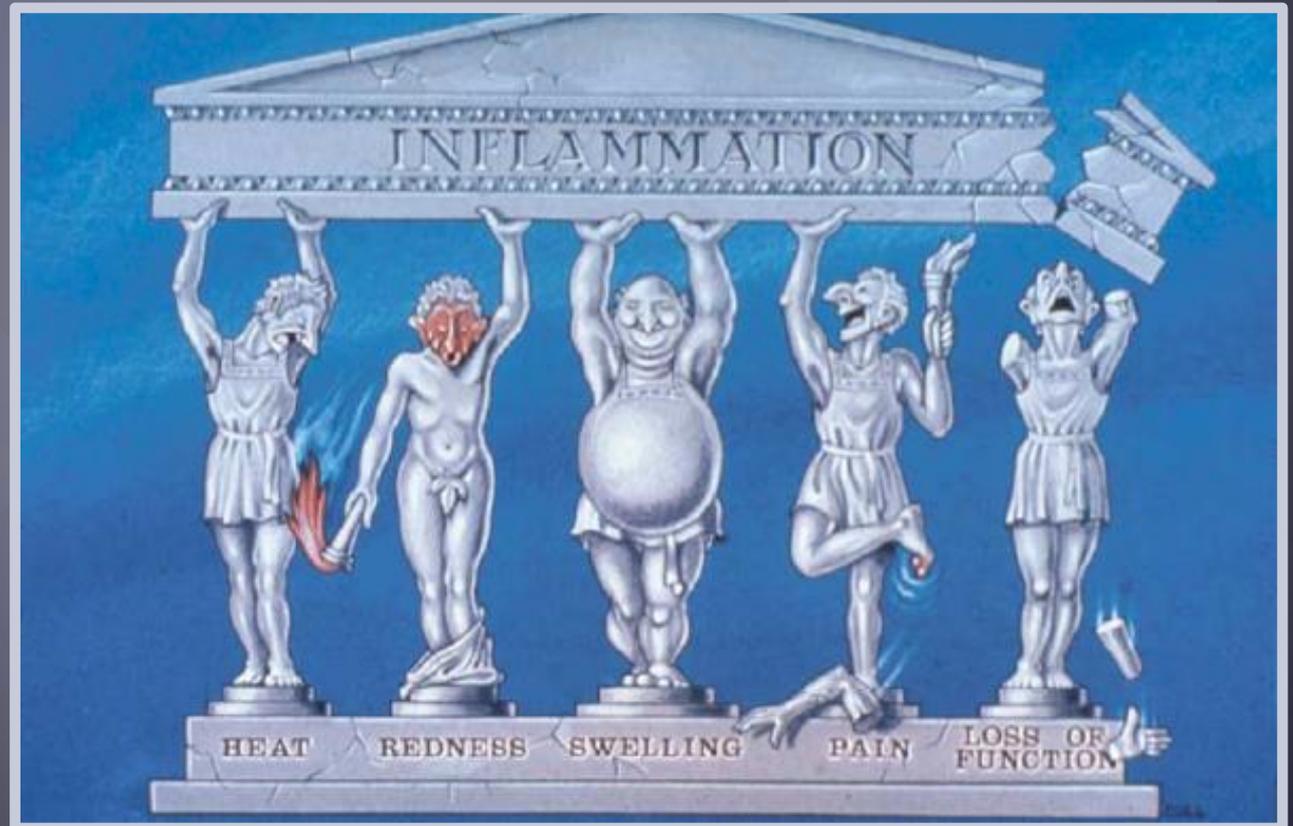
- TLR \rightarrow PAMPS (LPS)
- Estimula as atividades microbicidas dos neutrófilos e macrófagos
- Media o recrutamento de neutrófilos e monócitos para o sítio da infecção.



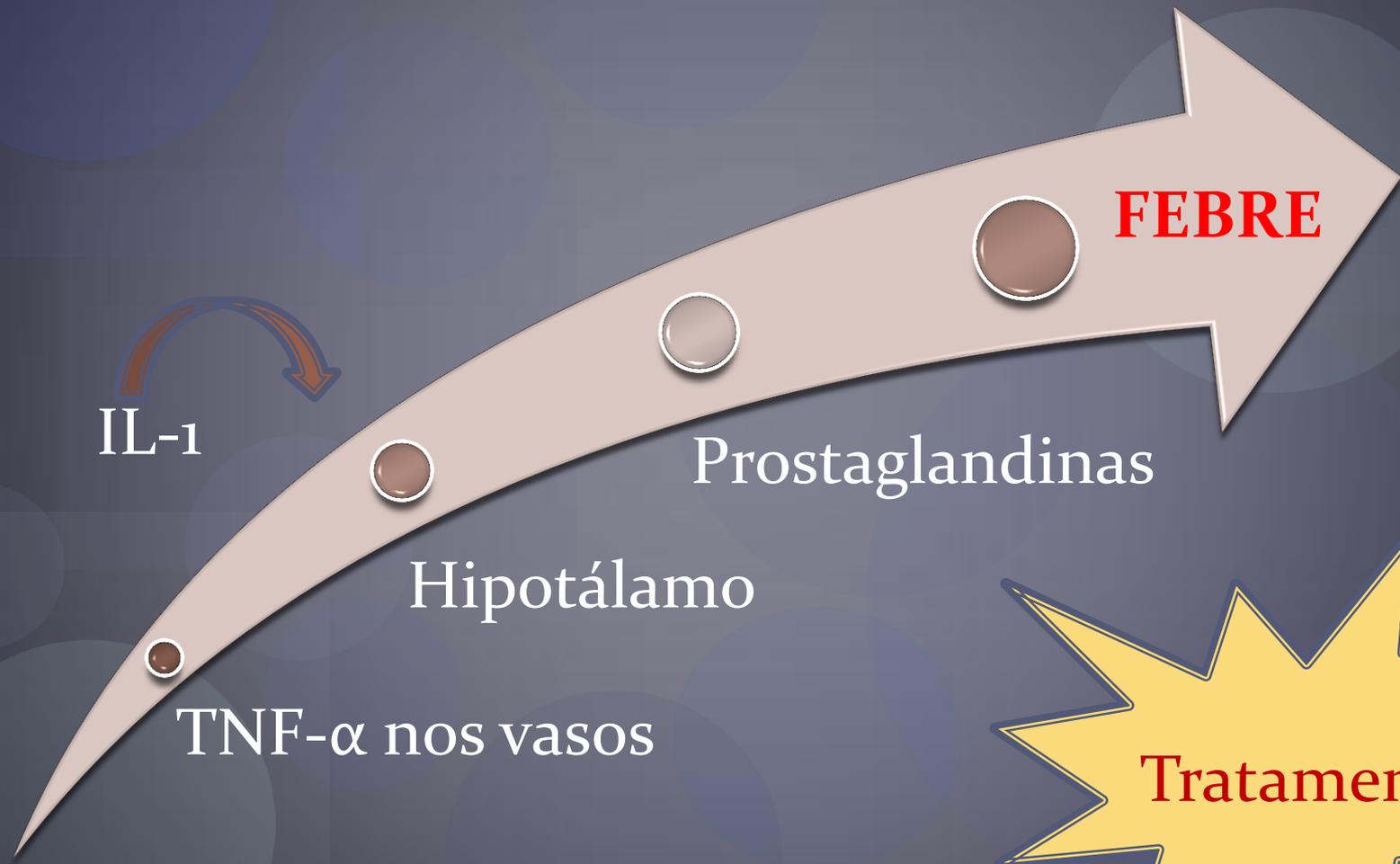
TNF- α

Aumento local da TNF- α

- Calor
- Rubor
- Edma
- Dor
- Perda da função



TNF- α



IL-1

Prostaglandinas

Hipotálamo

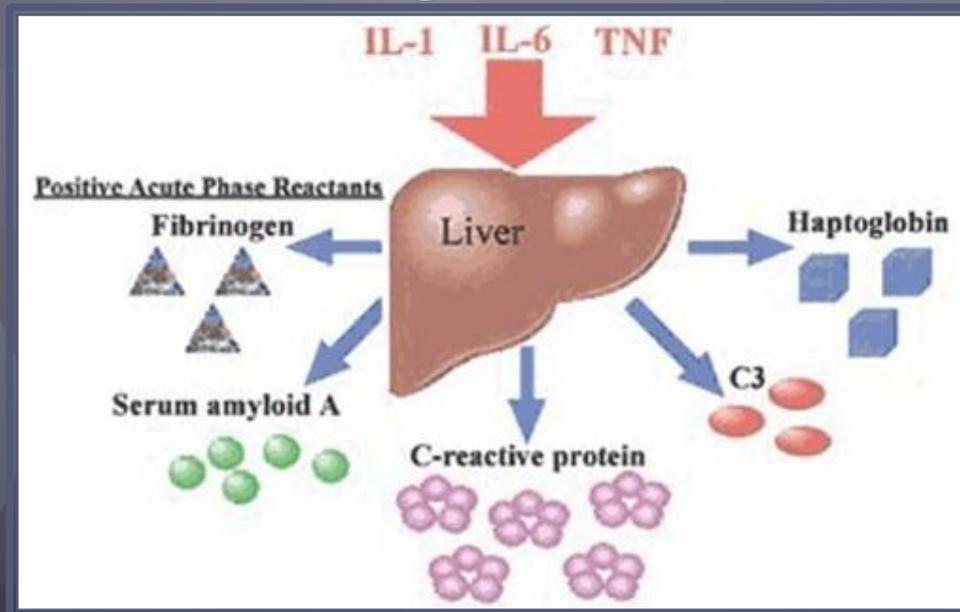
TNF- α nos vasos

FEBRE

Tratamento

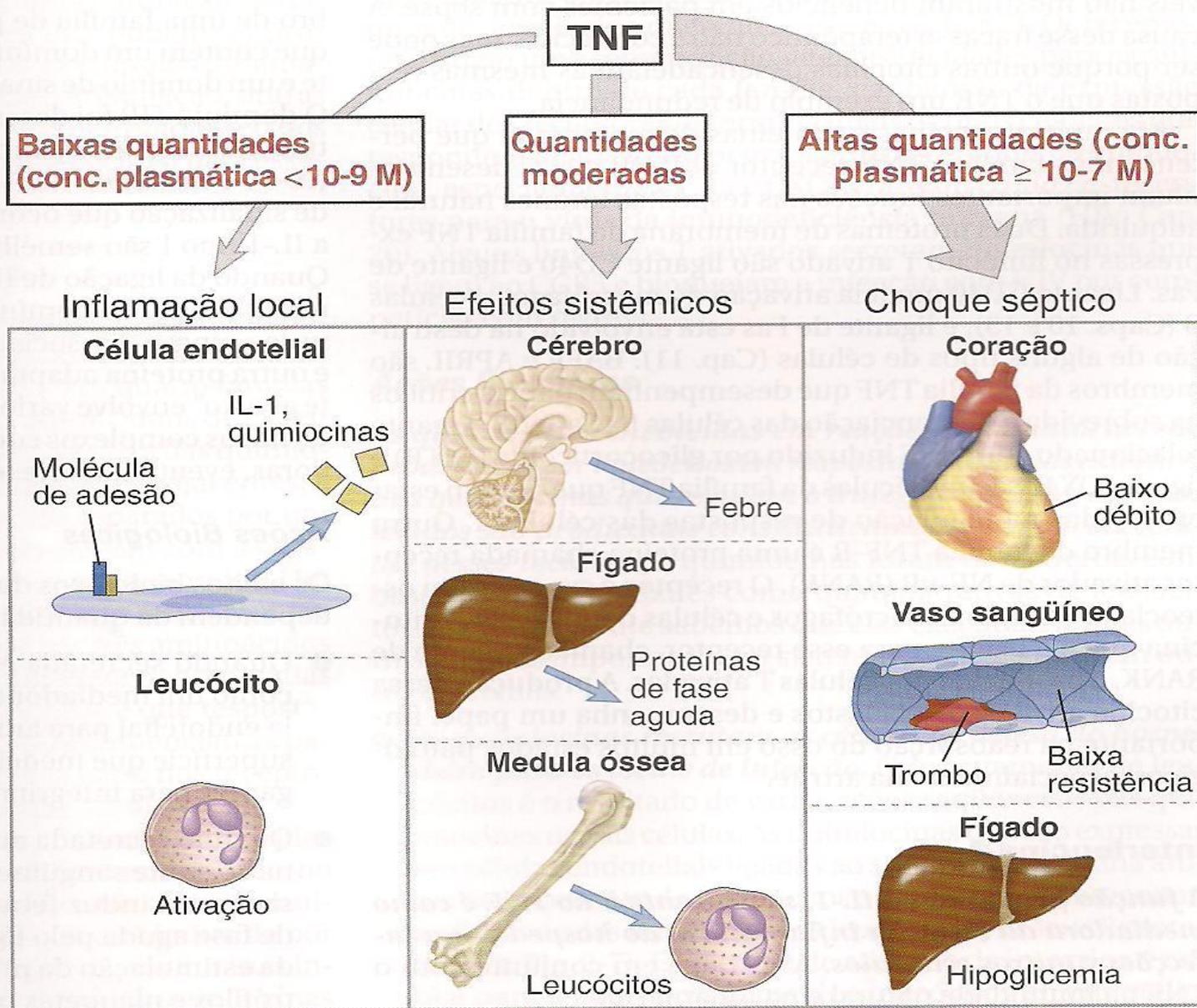
TNF- α

- Uma das citocinas responsáveis pela resposta de fase aguda ao estímulo inflamatório.
- Atua nos hepatócitos para aumentar a síntese de certas proteínas séricas, como a proteína amilóide A do soro e o fibrinogênio.

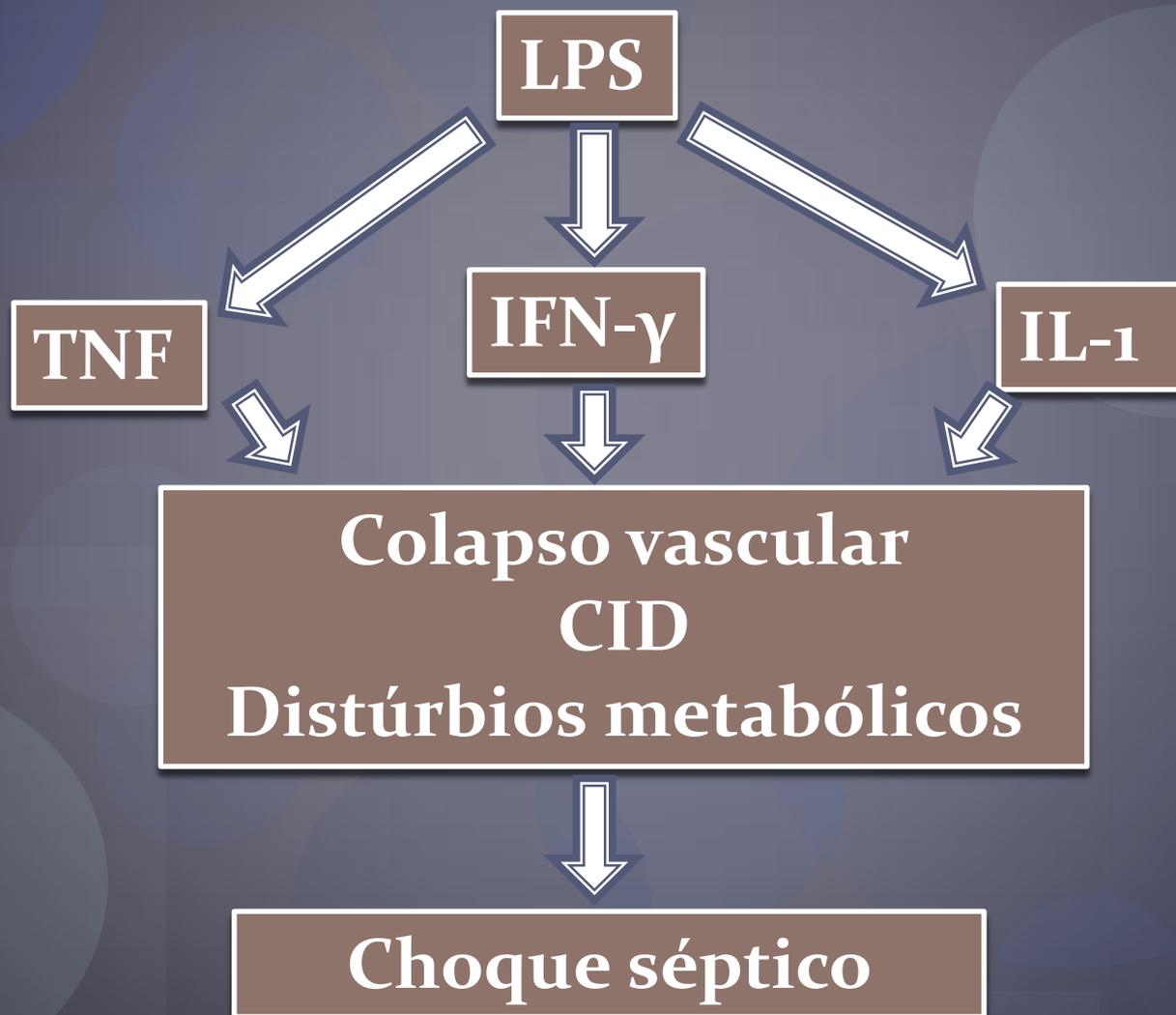


TNF- α

- Causa supressão da appetite
- Síntese reduzida da lipoproteína lipase, uma enzima necessária para liberar ácidos graxos de lipoproteínas circulantes.
- Inibição da contratilidade do miocárdio e o tônus da musculatura lisa dos vasos. [] $> 10^{-7}M$
- Causa trombose intravascular, principalmente como resultado da perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio
- hipoglicemia



TNF- α



SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS), UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

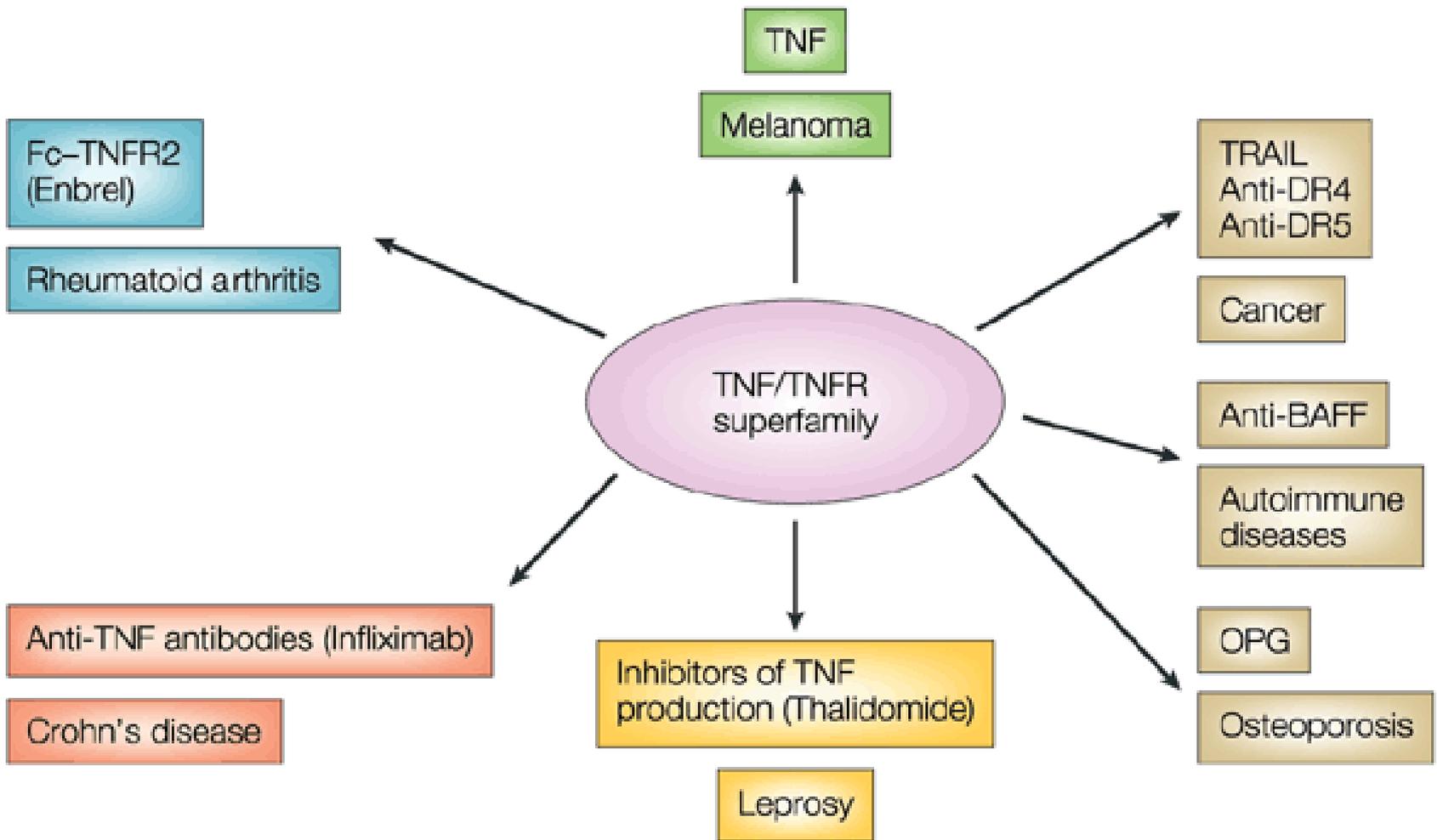
[*Systemic inflammatory response syndrome, a diagnostic challenge*]

Andressa de Fátima Kotleski Thomaz de Lima^{1,*}, Rodrigo Prevedello Franco²

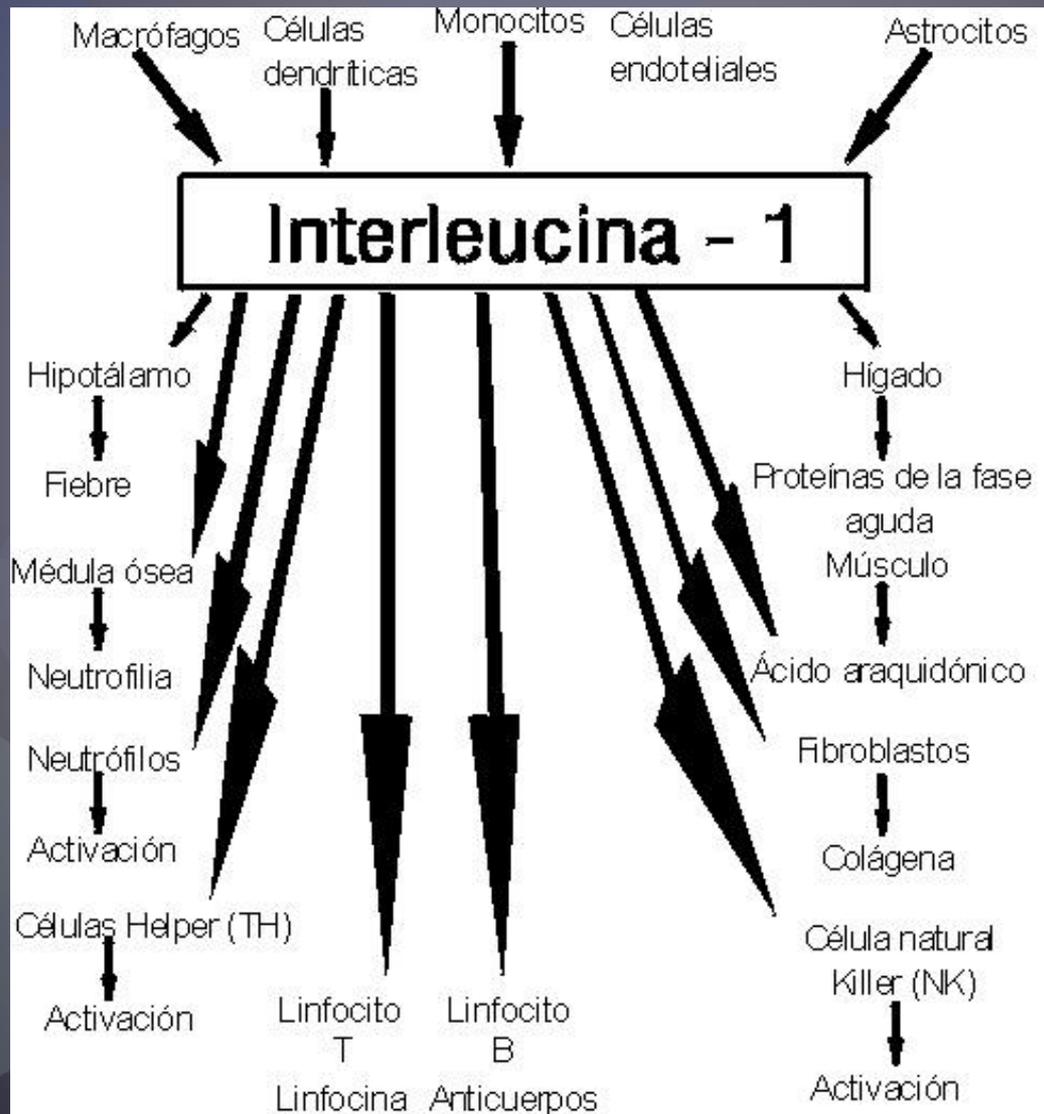
SRIS

Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de agressões clínicas graves que se manifesta por duas ou mais das seguintes condições:

- Temperatura acima de 39,7°C ou abaixo de 37,5°C;
- FC acima de 160 bpm em cães e 250 bpm em gatos;
- FR acima de 20 mpm ou PaCO₂ menos que 32 mmHg;
- Leucócitos acima 12000 cél/mm³ ou 4000 cél/mm³ ou com mais de 10% de formas jovens.

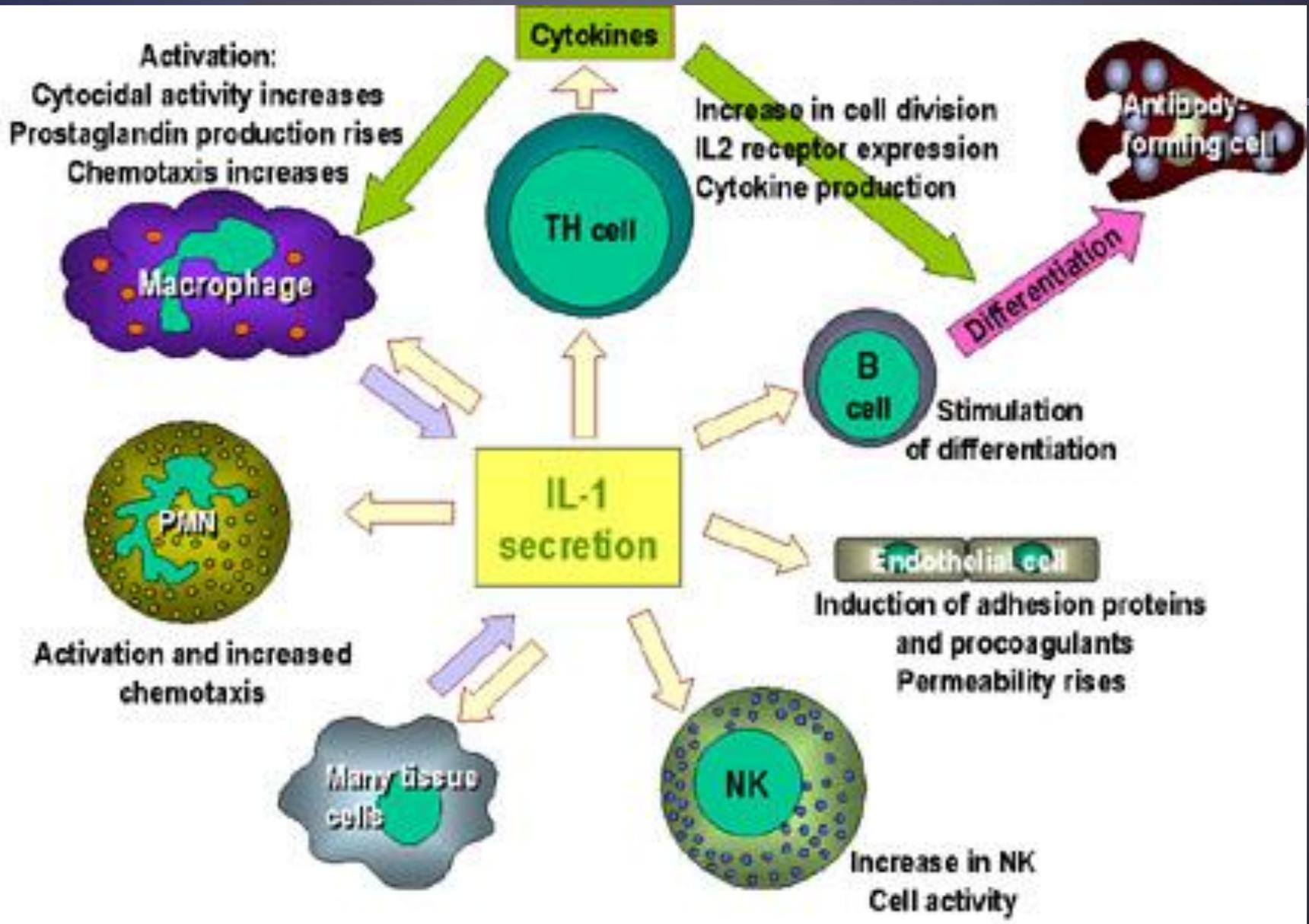


Interleucina-1 (IL-1)



Interleucina-1 (IL-1)

- Age em conjunto com a TNF na imunidade natural e na inflamação.
- Principal fonte celular: fagócitos mononucleares ativados, neutrófilos, células epiteliais e endoteliais, linfócitos.
- IL-1 α e IL-1 β
- Ações biológicas: mediador da inflamação local, induz febre, síntese de proteínas plasmáticas de fase aguda, produção de neutrófilos e plaquetas.



TNF / IL-1



Produtos bacterianos,
complexos imunes,
toxinas, injúrias
físicas, outras
citocinas

ATIVAÇÃO DE
MACRÓFAGOS
(e outras células)

TNF / IL-1

EFEITOS ENDOTELIAIS

- ↑ Adesão de leucócitos
- ↑ Síntese de PGI₂
- ↑ Atividade pró-coagulante
- ↑ IL-1, IL-8, IL-6 e PDGF
- ↓ Atividade anti-coagulante

EFEITOS FIBROBLASTOS

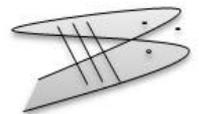
- ↑ Proliferação
- ↑ Síntese de colágeno
- ↑ Colagenase
- ↑ Protease
- ↑ Síntese de PGE

EFEITOS SISTÊMICOS

- Febre
- ↑ Sono
- ↑ proteínas de fase aguda
- ↓ Appetite
- Efeitos hemodinâmicos
- Neutrofilia

EFEITOS LEUCÓCITOS

- ↑ Secreção de citocinas (IL-1, IL-6)





Matérias

UTILIZAÇÃO DE TERAPIA NATURAL (IRAP®) NA
DOENÇA ARTICULAR DEGENERATIVA EM
EQUINOS

05/05/2011

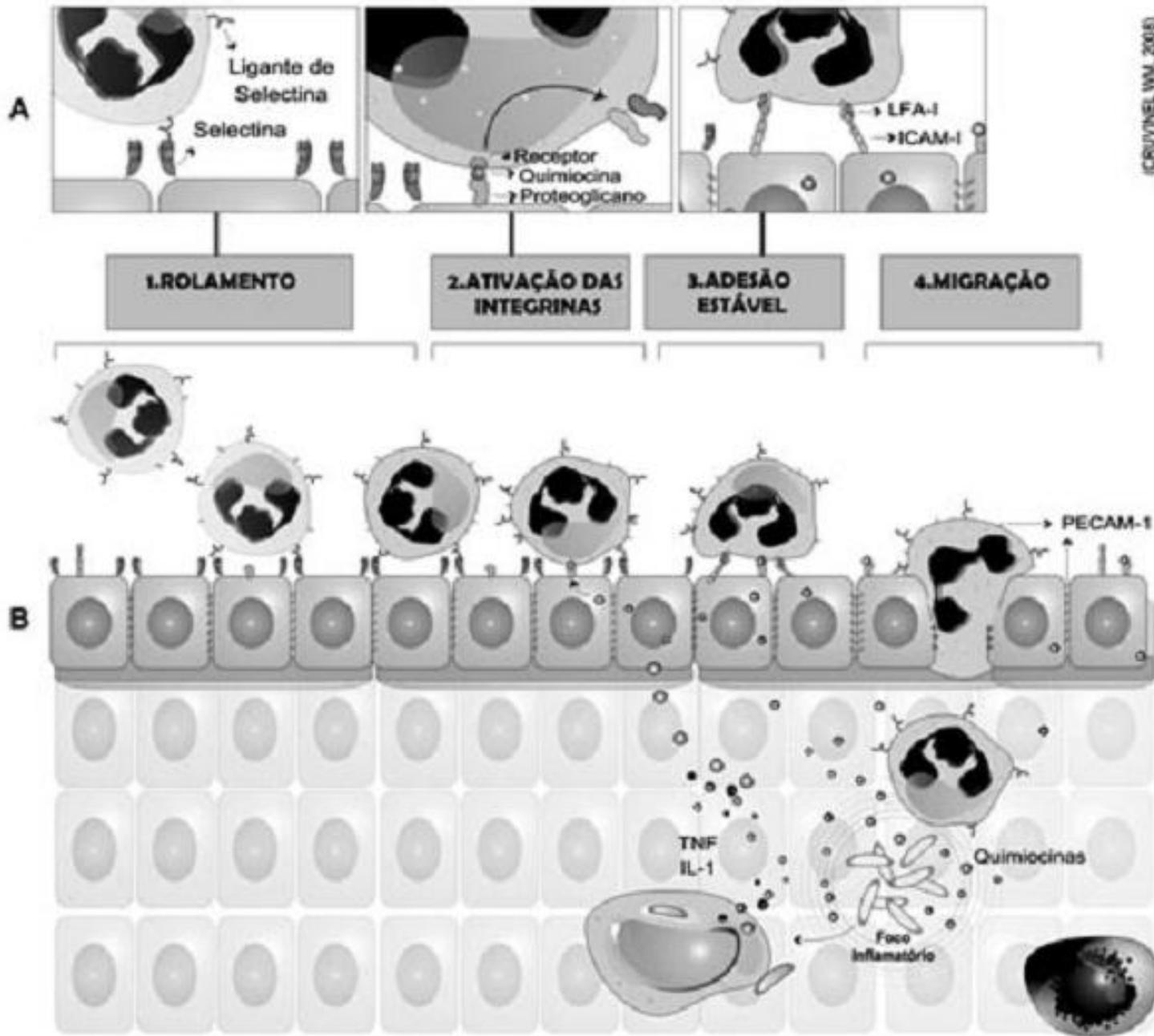
UTILIZAÇÃO DE TERAPIA NATURAL (IRAP®) NA DOENÇA
ARTICULAR DEGENERATIVA EM EQUINOS



Esferas de vidro tratada com sulfato de cromo

Quimiocinas

- Quimiocinas → citocinas quimiotáticas
- As quimiocinas recrutam as células de defesa do hospedeiro para os locais da infecção.
- Regulam o tráfego de linfócitos e outros leucócitos através dos tecidos linfóides periféricos.
- Promove angiogenese e curas de feridas.
- Estão envolvidas no desenvolvimento de diversos órgãos não linfóides.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA
FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL

**EXPRESSÃO DAS QUIMIOCINAS MIP-1 α E MCP-1 EM
RELAÇÃO À CARGA PARASITÁRIA EM CÃES COM
LEISHMANIOSE VISCERAL**

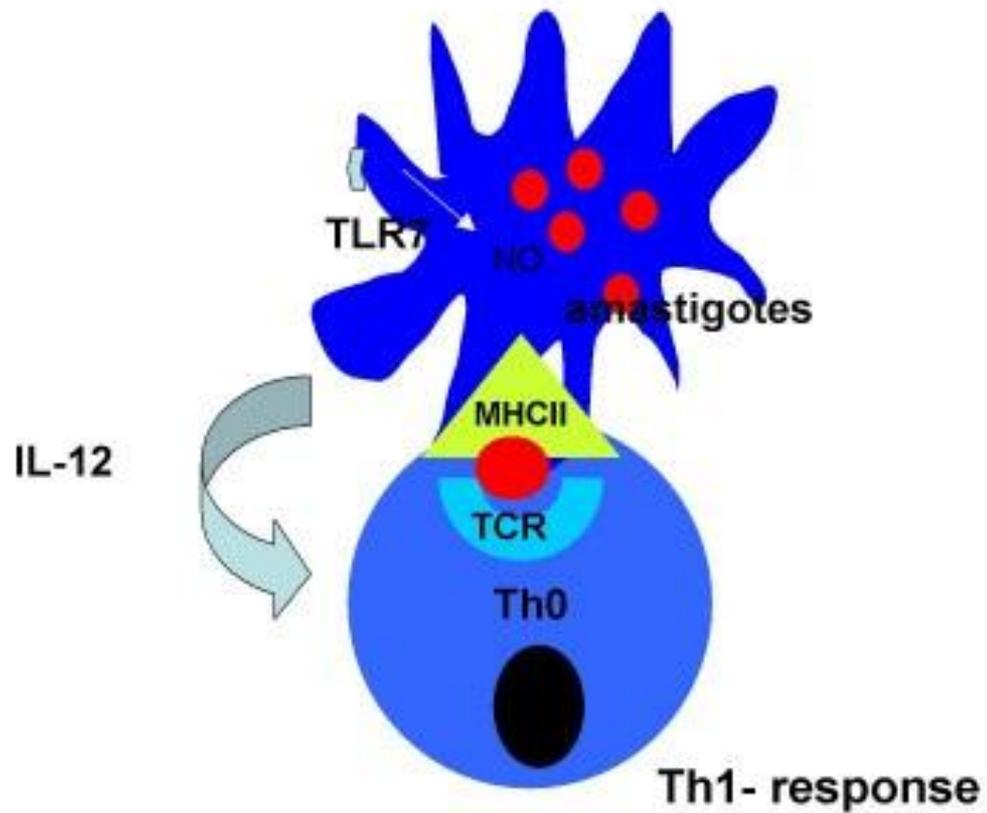
Tatiane Aranha da Penha
Médica Veterinária

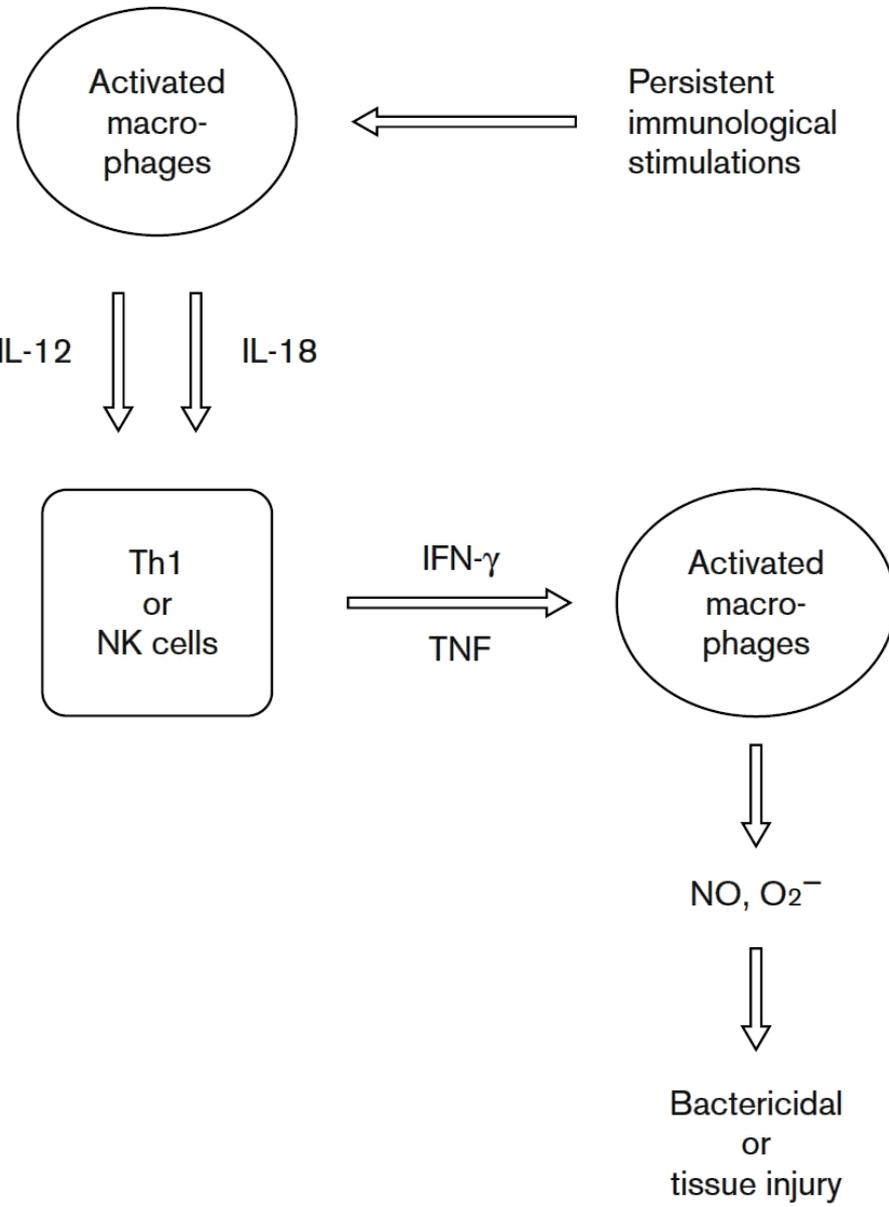
Interleucina - 12

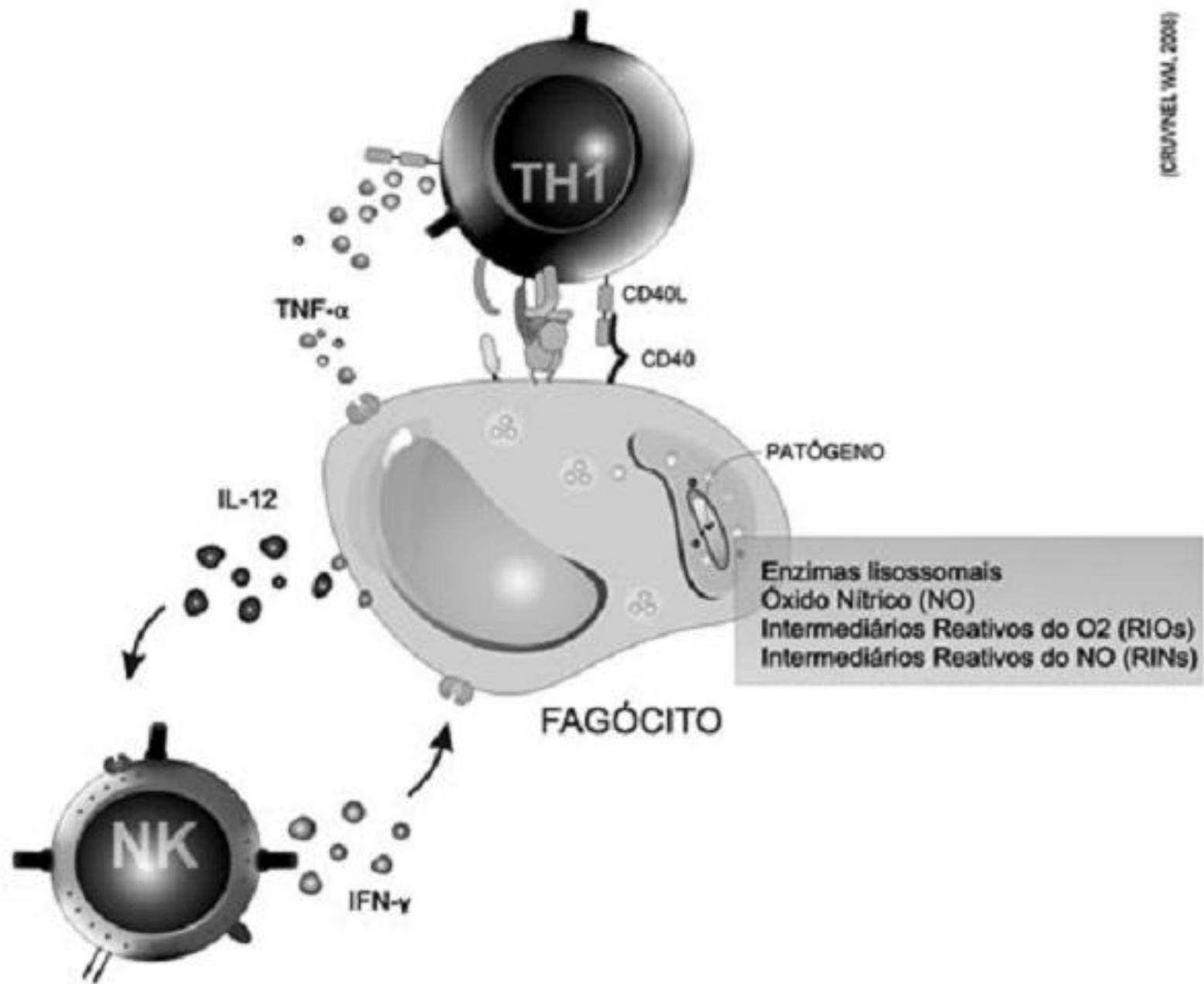
- IL-12 é o principal mediador da resposta imune natural inicial a microorganismos intracelulares e é o indutor essencial da imunidade mediada por células, a resposta imune adquirida.
- Produzida por macrófagos ativados, células dendríticas e células B;
- Estimula a produção de IFN- γ ;
- Induz a diferenciação de Th para tornar-se Th₁;
- Potencia as funções citotóxicas de LTc e NK.
- Redução da produção de IgE pela supressão da síntese de IL₄.

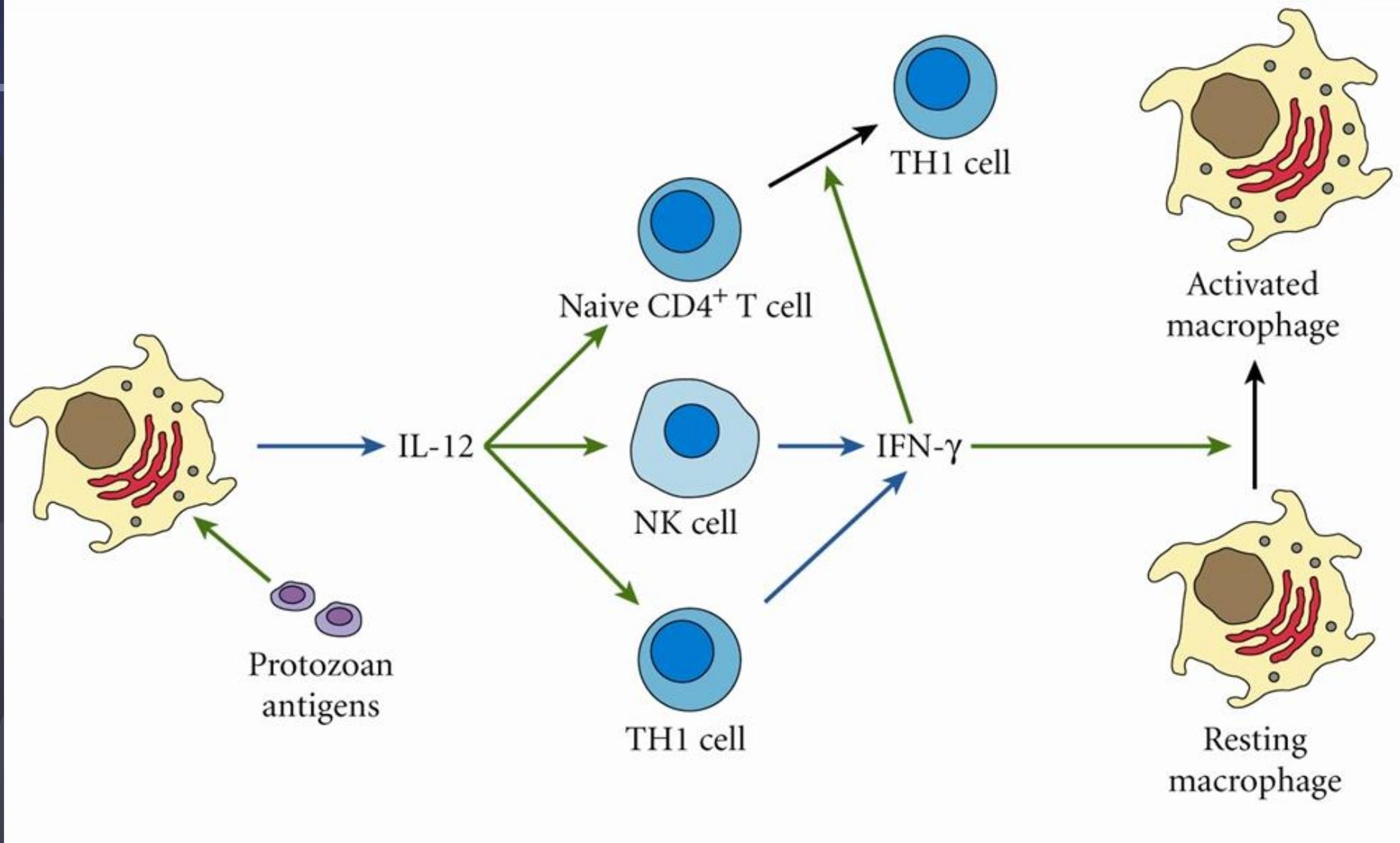
Infected Macrophage/DC

Imiquimod









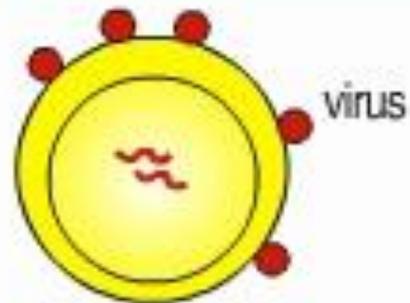
Interferon tipo I

- IFNs tipo 1 são uma grande família de citocinas estruturalmente relacionadas que medeiam a resposta imune natural e inicial a infecções virais.
- IFN- α : fagocitos mononucleares e células dendríticas.
- IFN- β : fibroblastos
- IFN tipo I inibe a replicação viral

Interferon tipo 1

- Promove sequestro de linfócitos nos linfonodos
- Uso clínico: IFN- α (hepatite viral, cânceres hematológicos)
- IFN- β (esclerose múltipla)

Virus-infected host cells

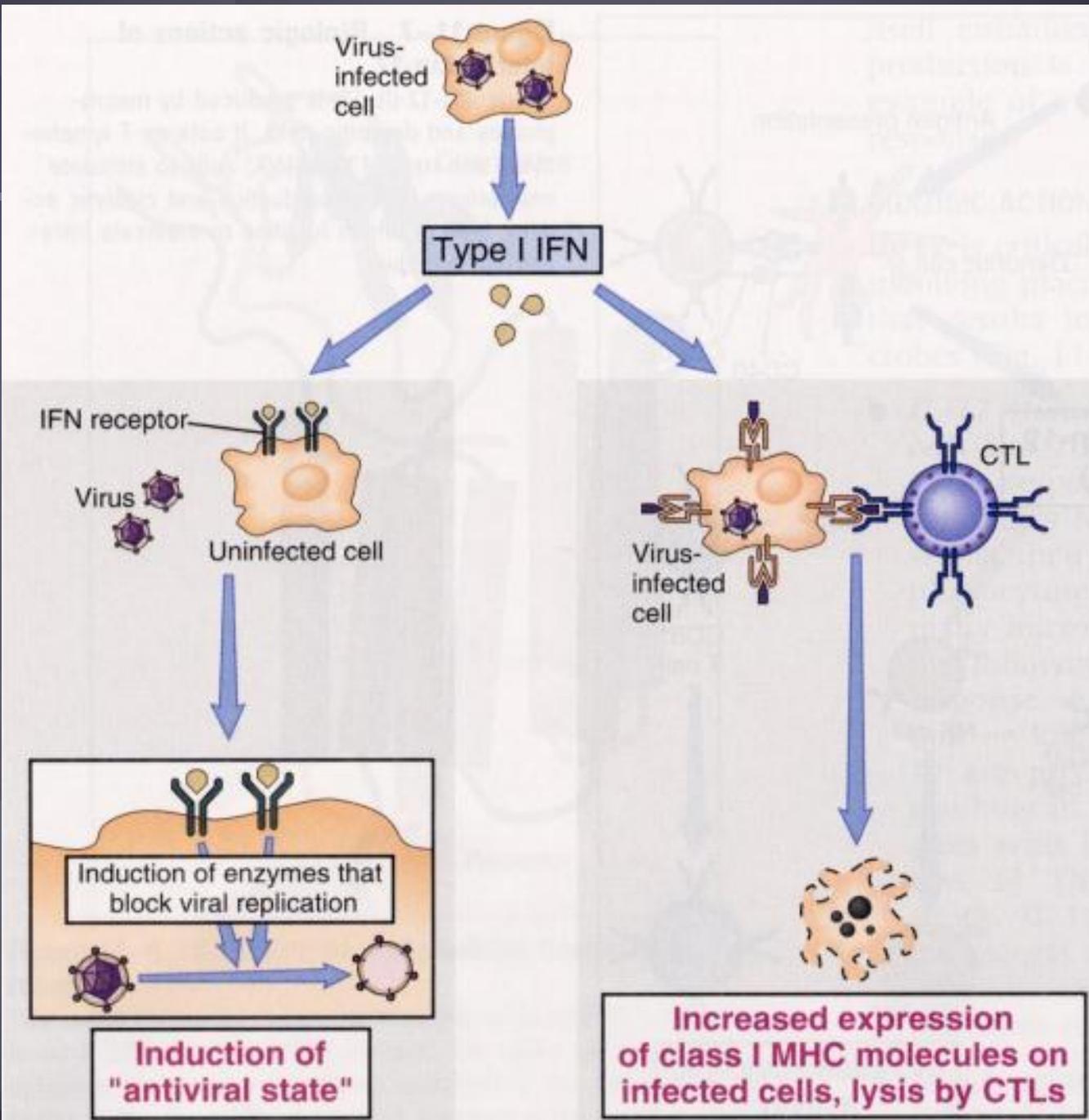


IFN- α , IFN- β

Induce resistance to viral replication
in all cells

Increase MHC class I expression and antigen
presentation in all cells

Activate NK cells to kill virus-infected cells



Virus-infected cell

Type I IFN

IFN receptor

Virus

Uninfected cell

Induction of enzymes that block viral replication

Induction of "antiviral state"

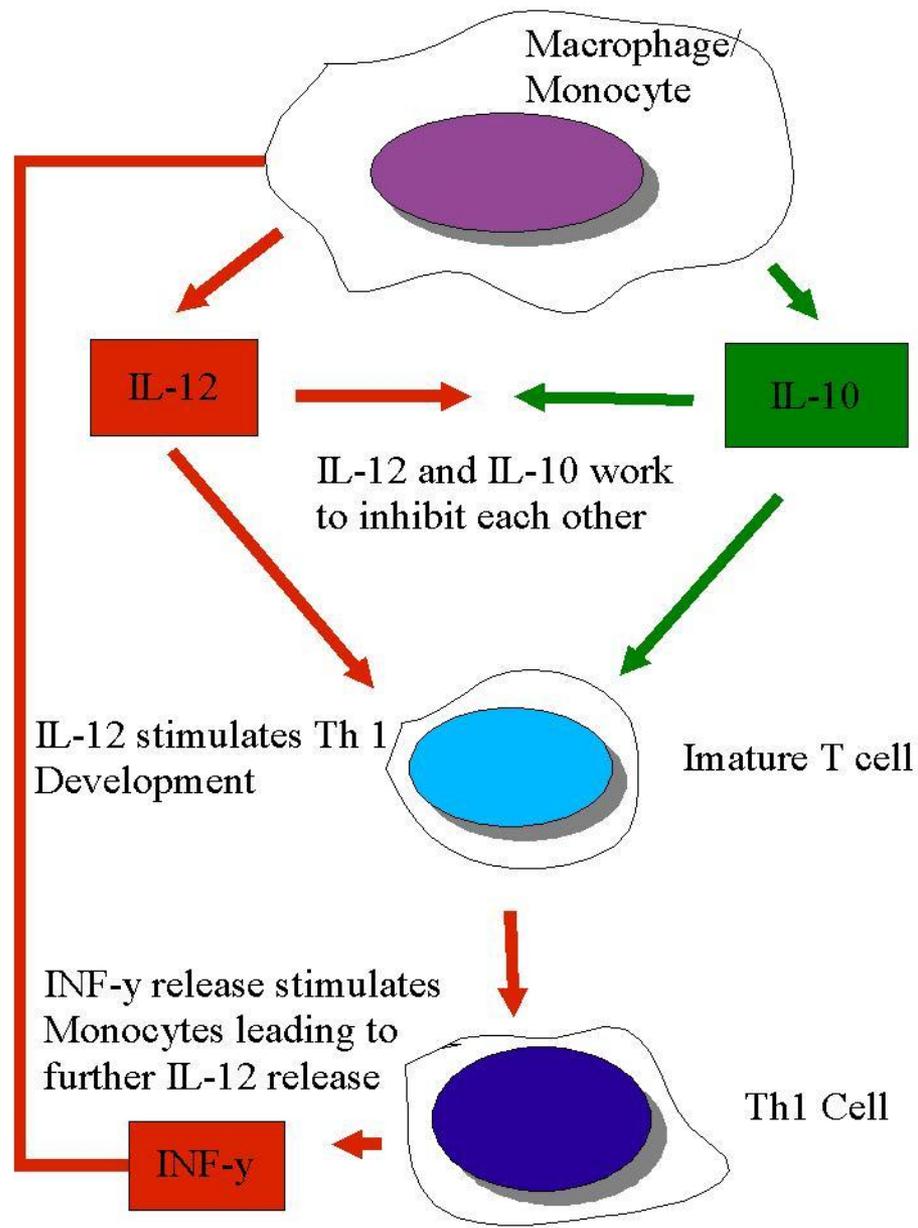
Virus-infected cell

CTL

Increased expression of class I MHC molecules on infected cells, lysis by CTLs

Interleucina – 10

- IL-10 é inibidor de macrófagos e células dendríticas ativadas e esta, portanto, envolvida no controle das reações da imunidade natural e da imunidade mediada por células
- Inibe a produção de IL-12 por macrófagos e células dendríticas ativadas
- Inibe a expressão de co-estimuladores e de moléculas do MHC Classe II.



DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 10 SISTÊMICA EM CÃES PORTADORES DE DEMODICOSE

**GUIOT, Émille Gedoz¹; ZATT, Débora²; FELIX CAMPELLO, Anelize de
Oliveira³; FELIX, Samuel Rodrigues³; NOBRE, Márcia de Oliveira⁴.**

¹ *Graduanda em Medicina Veterinária, Bolsista PIBIC-CNPq - emillegg@hotmail.com*

² *Graduanda em Medicina Veterinária - deborazatt@yahoo.com.br*

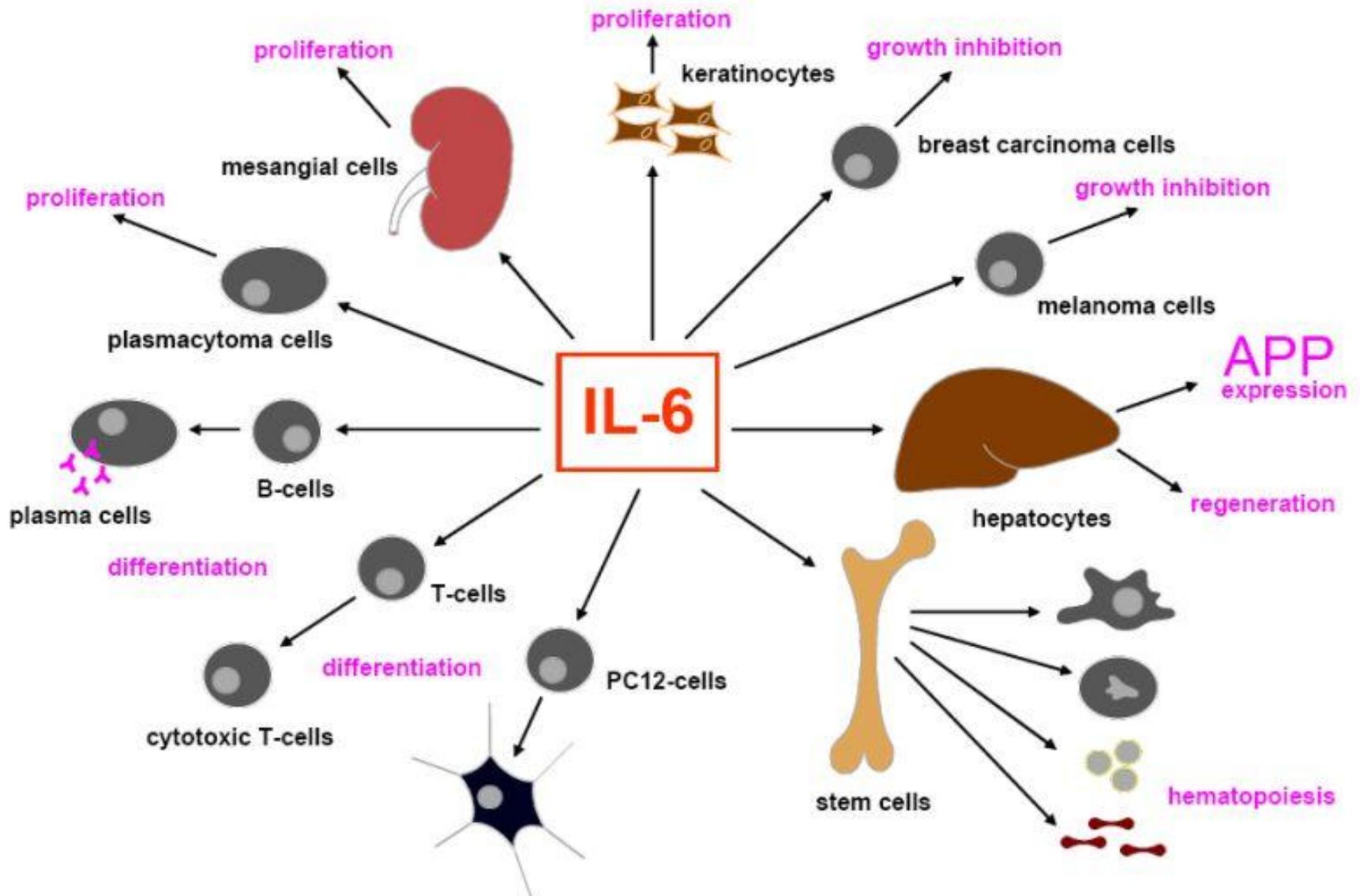
³ *Programa de Pós Graduação Veterinária - anecampello@hotmail.com; samuelrf@gmail.com*

⁴ *Doutora, Professora Adjunta DCV, Faculdade de Veterinária, UFPel - mo-nobre@uol.com.br*

IL-6

- Atua na imunidade natural e adquirida
- É sintetizada por fagócitos mononucleares , células do endotélio vascular, fibroblastos, linfócitos, queratinócitos em respostas a microorganismos e outras citocinas (IL₁ e TNF)
- Estimula a síntese de proteínas de fase aguda
- Estimula a produção de neutrófilos
- Estimula o crescimento de linfócitos B
- Inibe a geração de células t reguladoras

Biological activities of interleukin-6

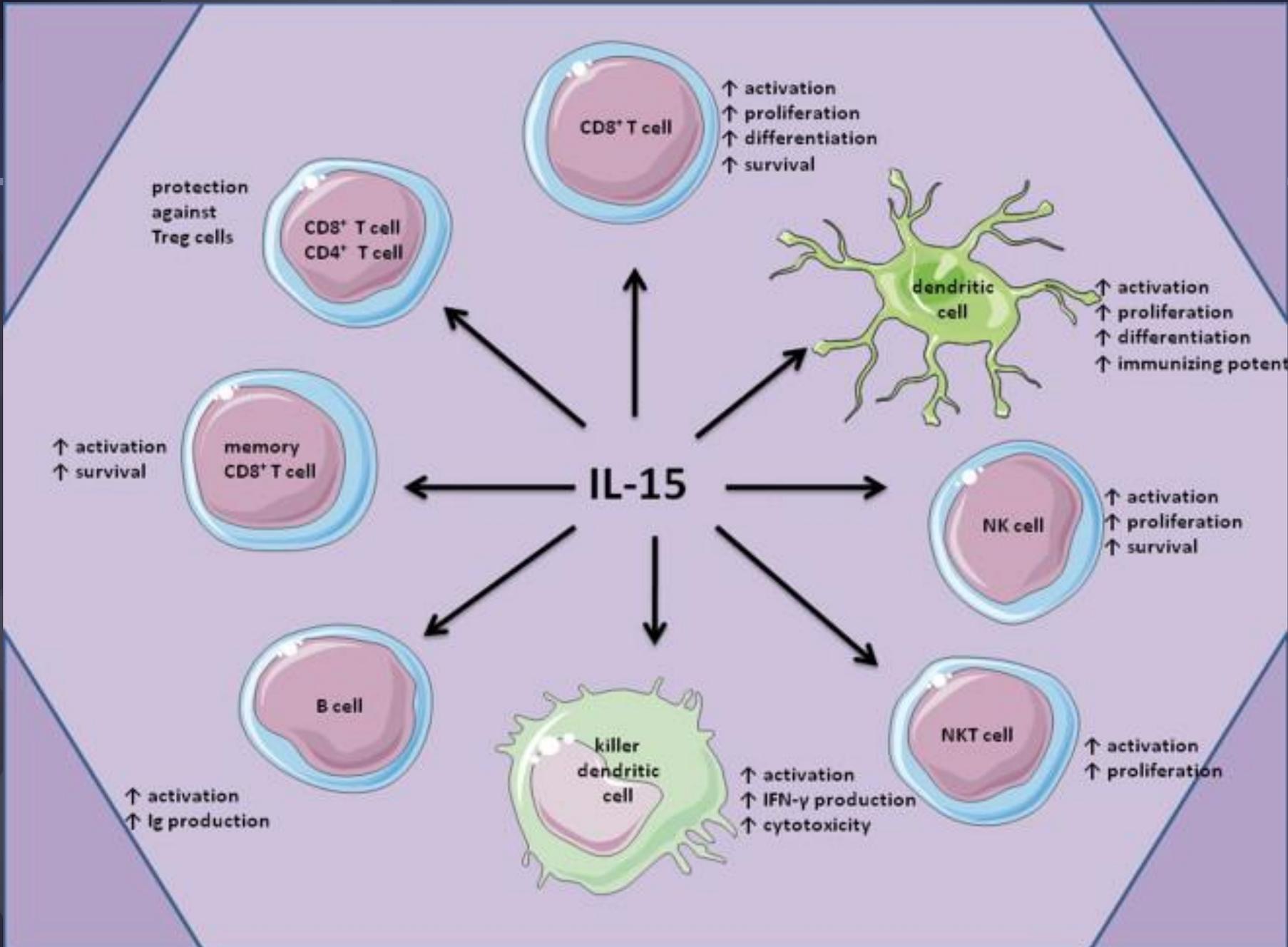


IL-6

- Promove a produção da IL-2 e IL-2R;
- Age em sinergia com a IL-4 para promover a diferenciação das células Thelper 2;
- Cofator junto com a IL-1 na síntese de IgM;
- Cofator junto com a IL-5 na síntese IgA

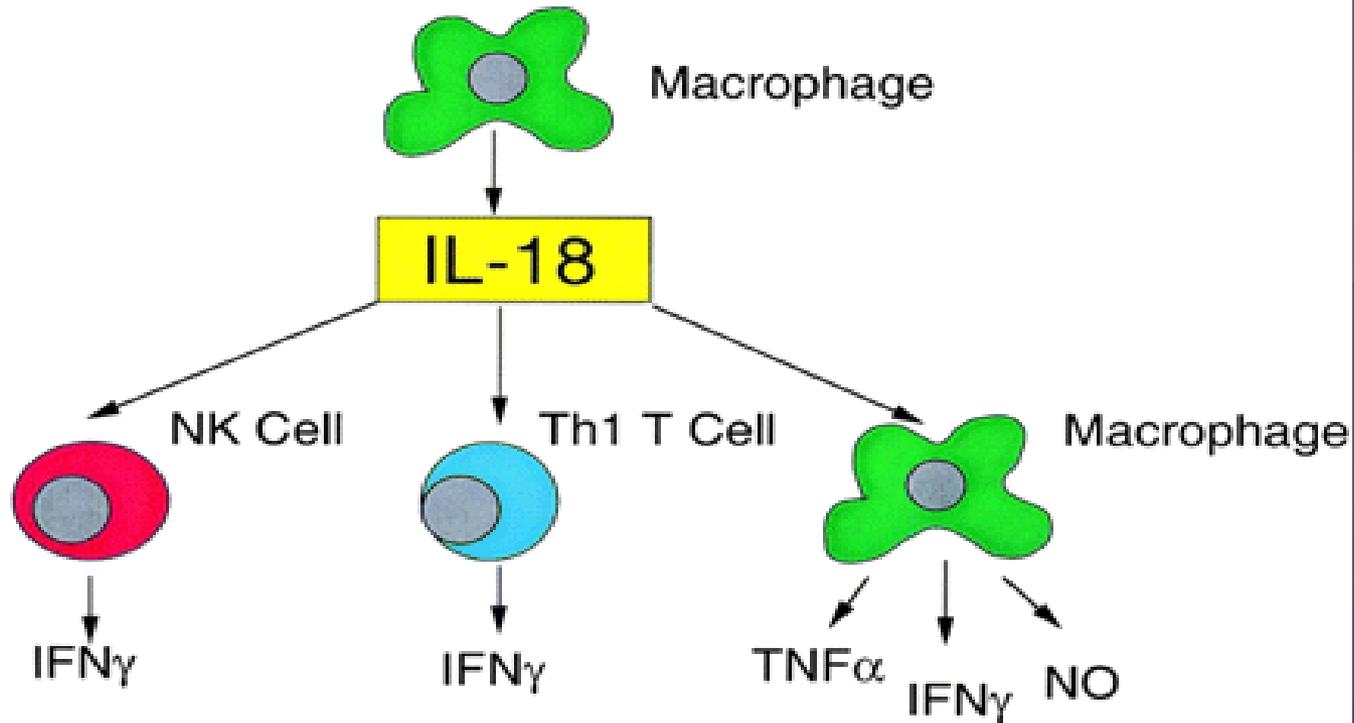
IL-15

- Atua como importante fator de crescimento e nas funções de sobrevivência das células T e células NK
- Fontes: fagócitos mononucleares e provavelmente outros tipos de células

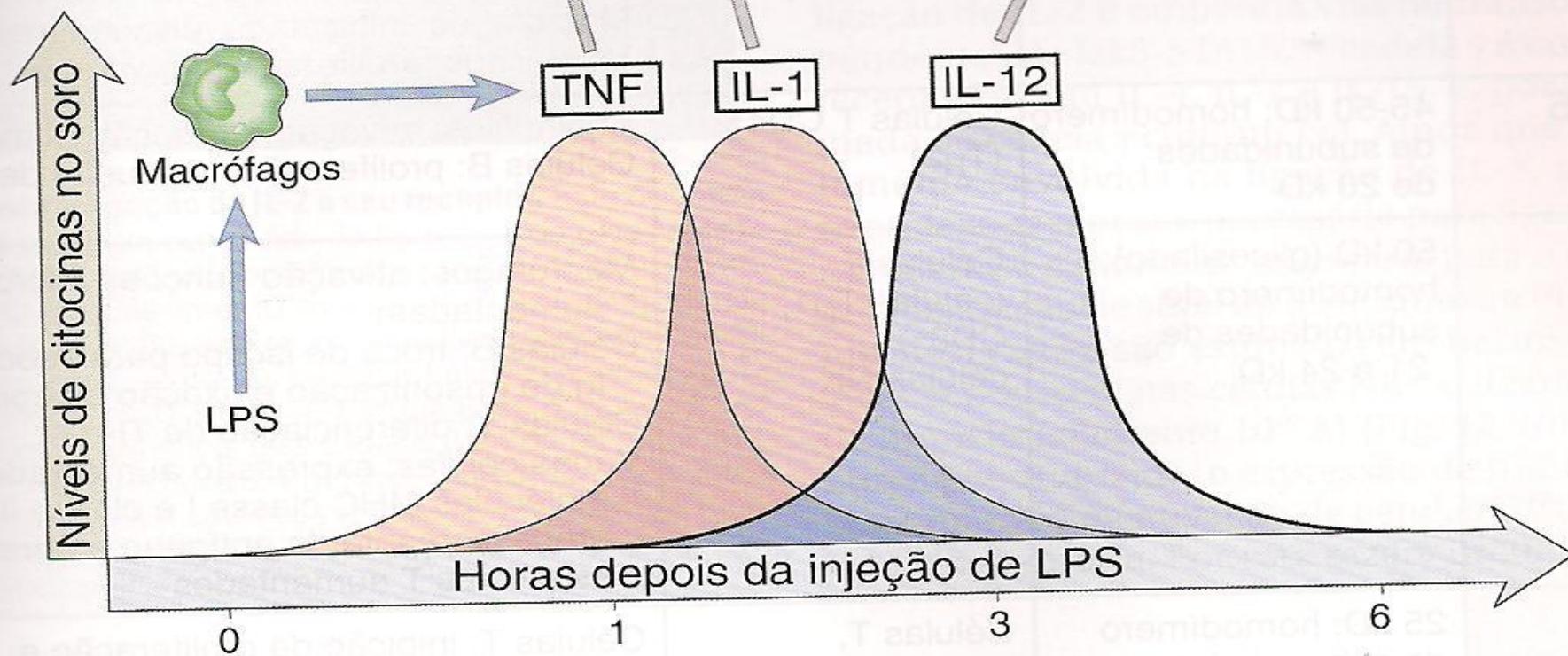
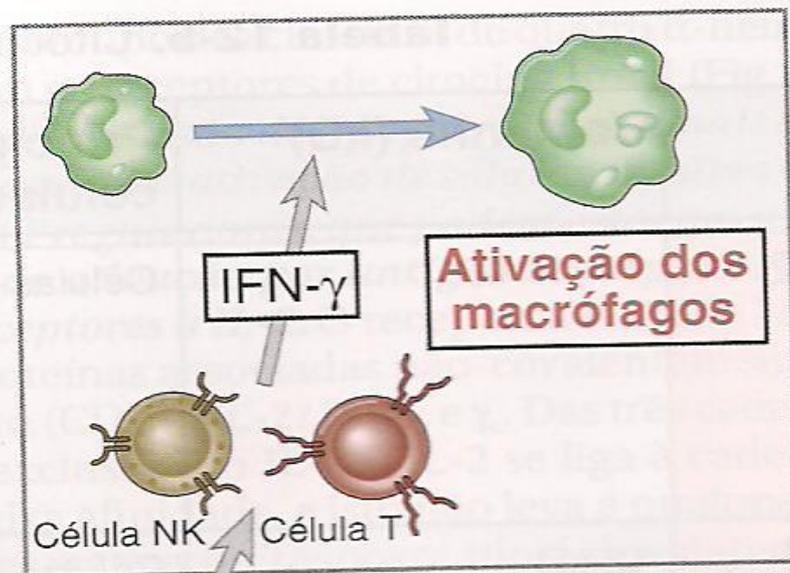
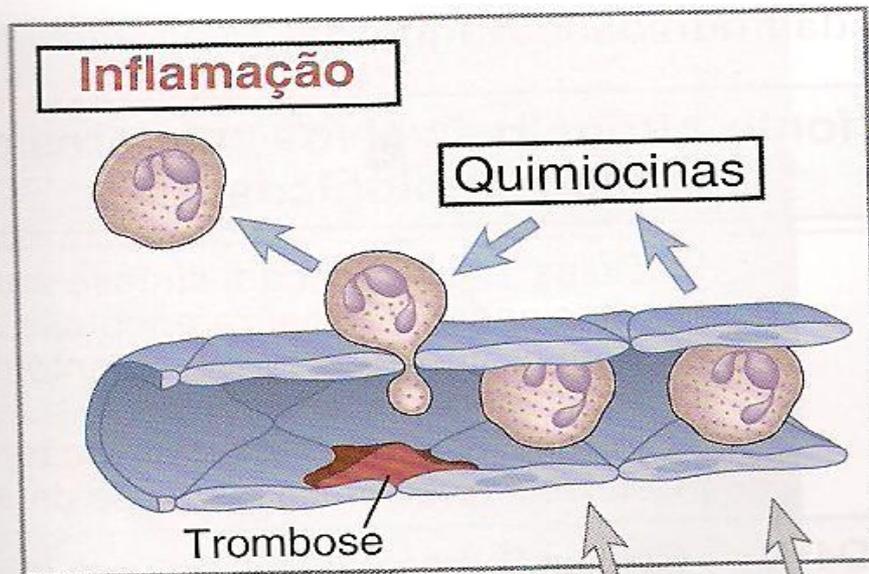


IL-18 (fator indutor de IFN- γ)

IL-18: Pleiotropic Cytokine for Protection against Intracellular parasites



Prolonged IFN γ Synthesis
Th1 Polarization
Destruction of Intracellular Parasites
Resolution of Inflammatory Response
Suppression of Th2 and Allergic Responses



Citocinas da imunidade adquirida

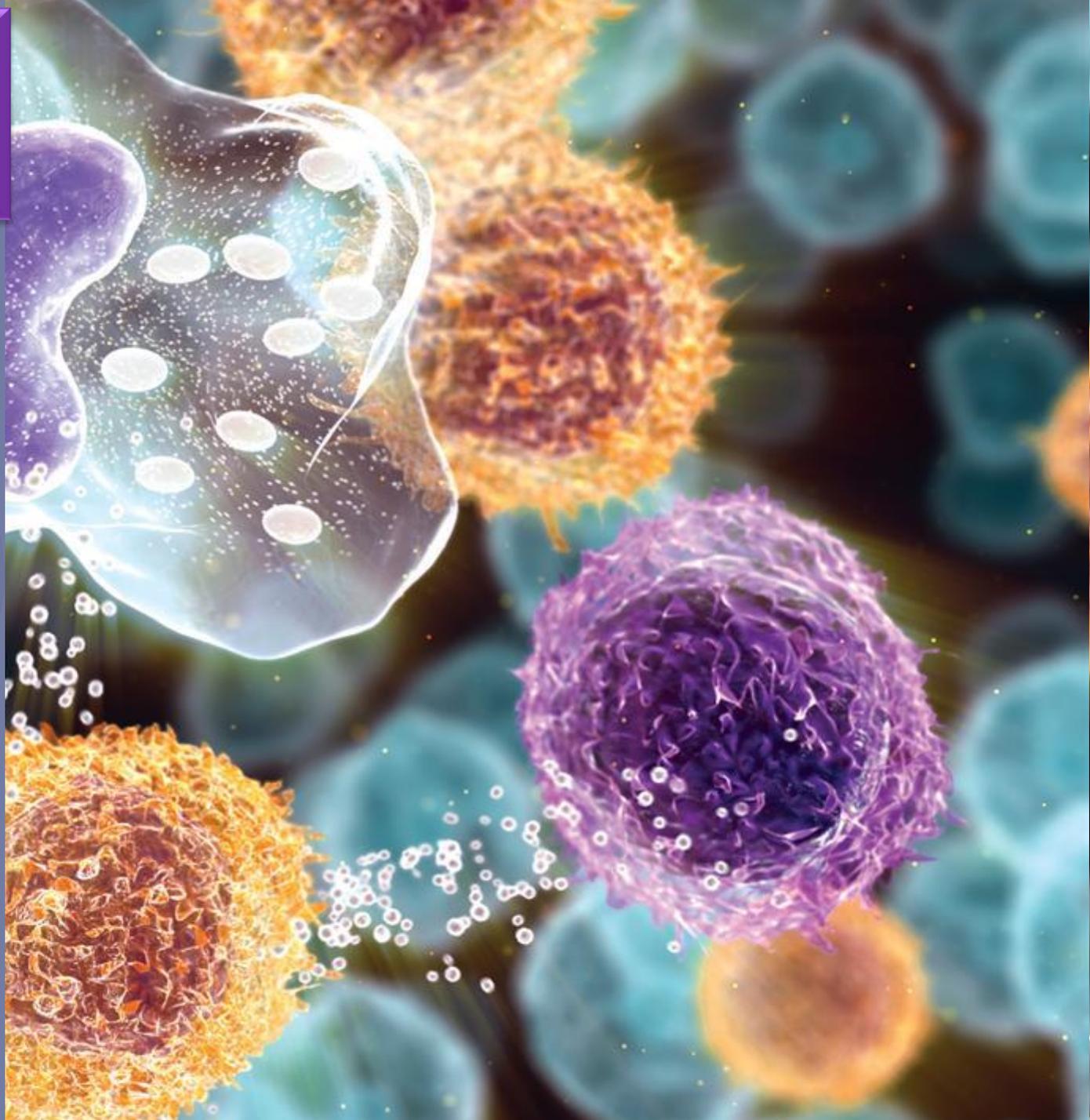
IL-2

IL-4

IL-5

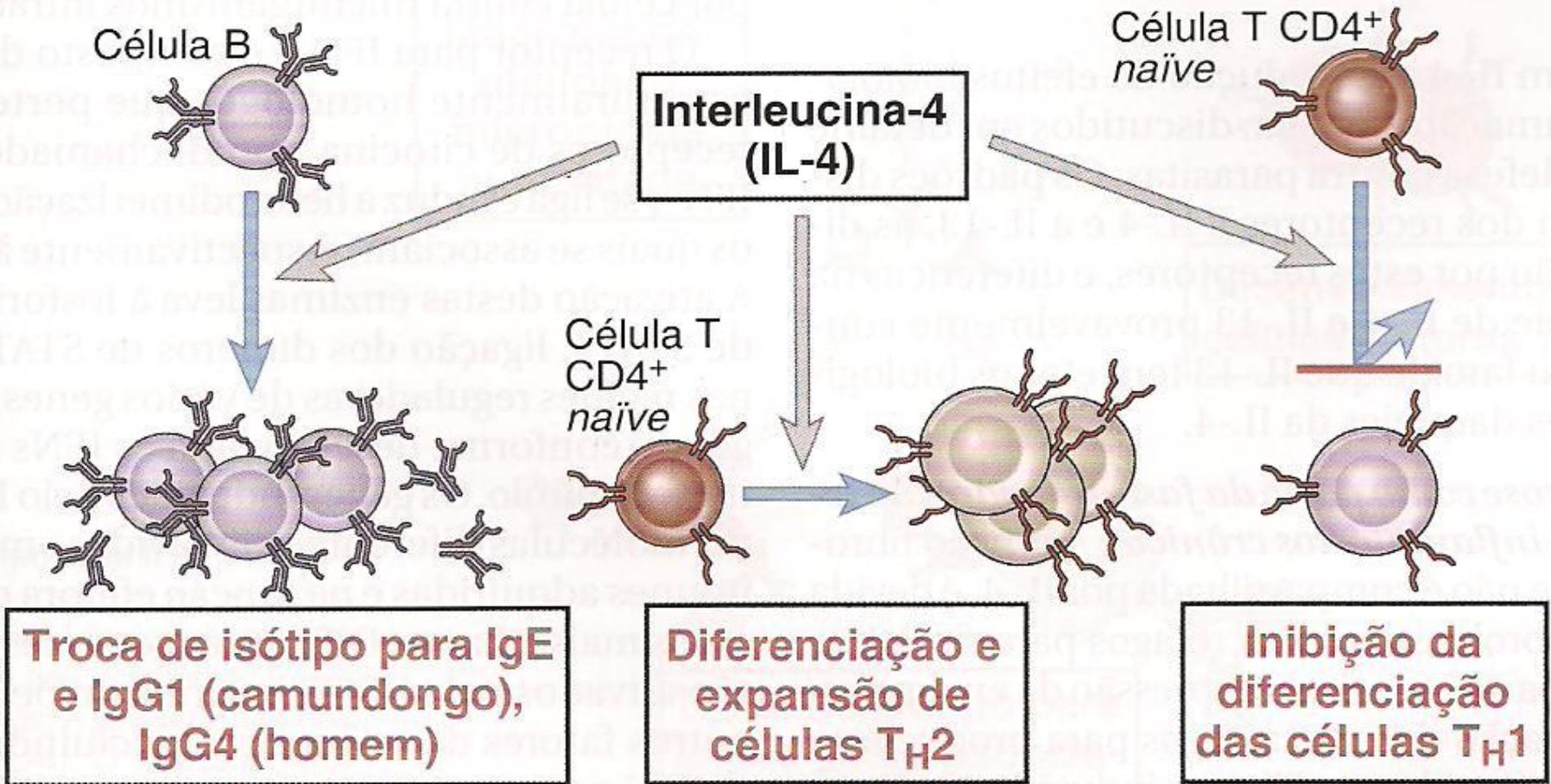
IFN- γ

TGF- β



Interleucina-4

- É a citocina de “assinatura” do subgrupo Th2
- Principal citocina que estimula a troca de classe da cadeia pesada Ig da célula B, para o isótipo IgE.
- Fontes: Th2 e mastócitos ativados
- É neutralizado pela IFN- γ



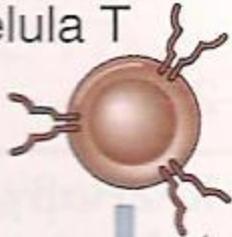
Interleucina-2

- Produzida pelos Linfócitos T helper 1
- Fator de crescimento, sobrevivência e diferenciação para os linfócitos T.
- Autócrino e parácrino
- Também age nos linfócitos T citotóxicos
- As células T reguladoras sempre expressam receptores para IL-2.
- Promovem a proliferação e diferenciação das células NK.

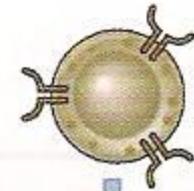
Interleucina-2

- Estas células, de modo a ser sensível a IL₂, o antígeno e IL-12 tem que ativar as células T e induzir a expressão de ambos IL₂ e o seu receptor

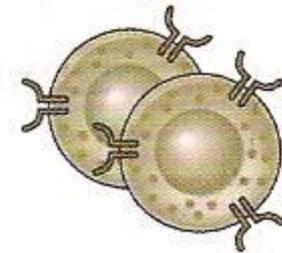
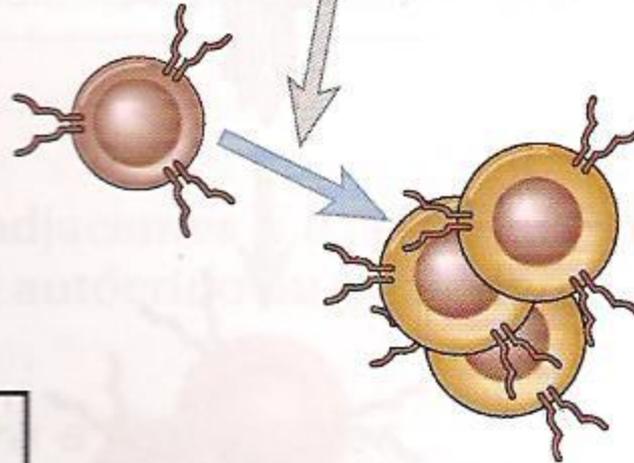
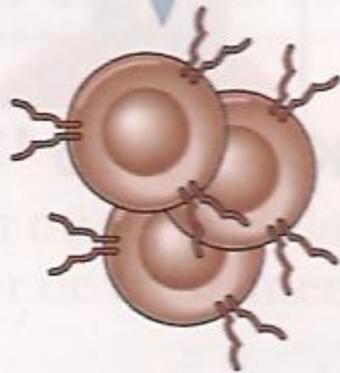
Célula T



Interleucina-2
(IL-2)



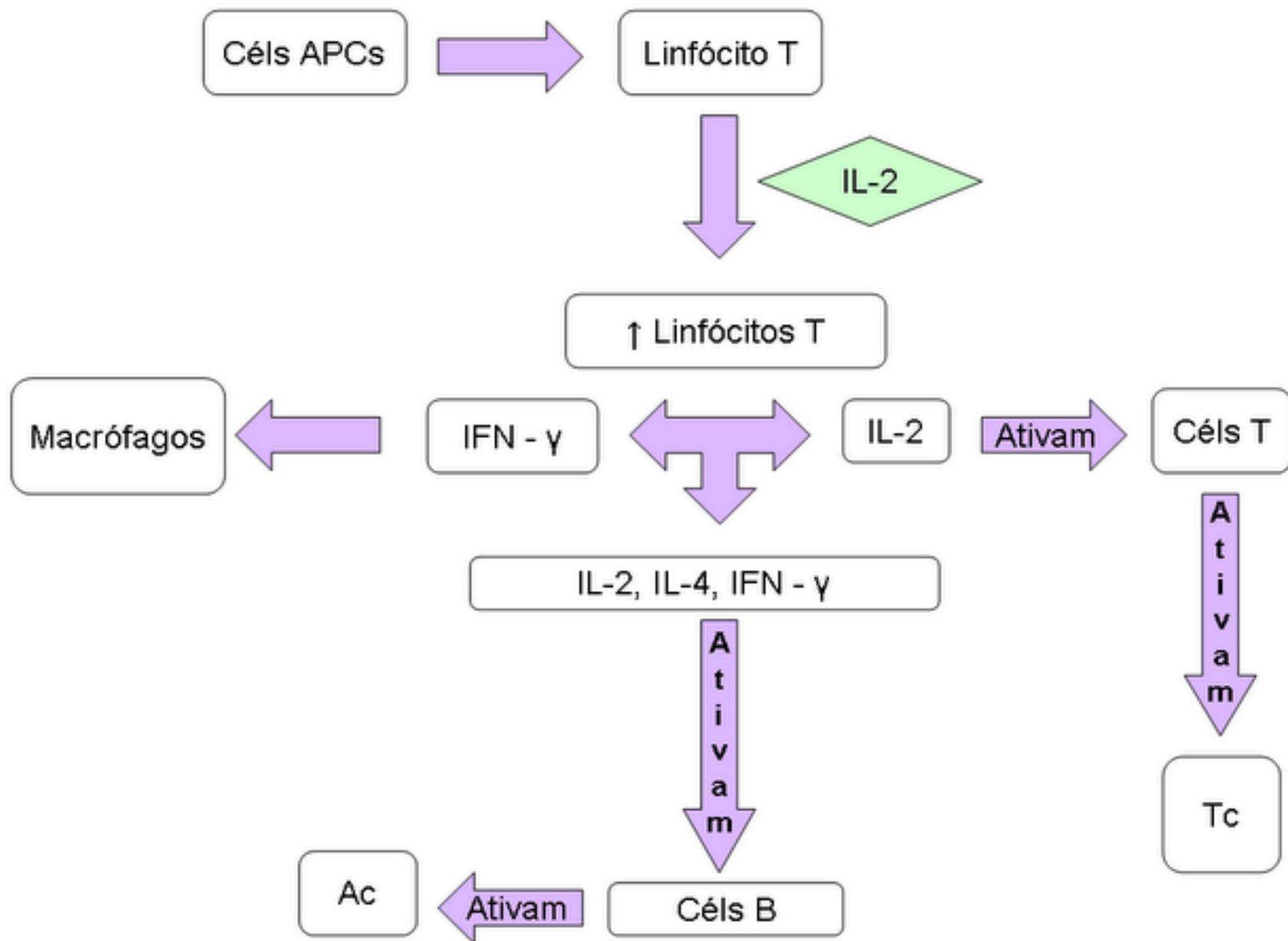
Célula
NK

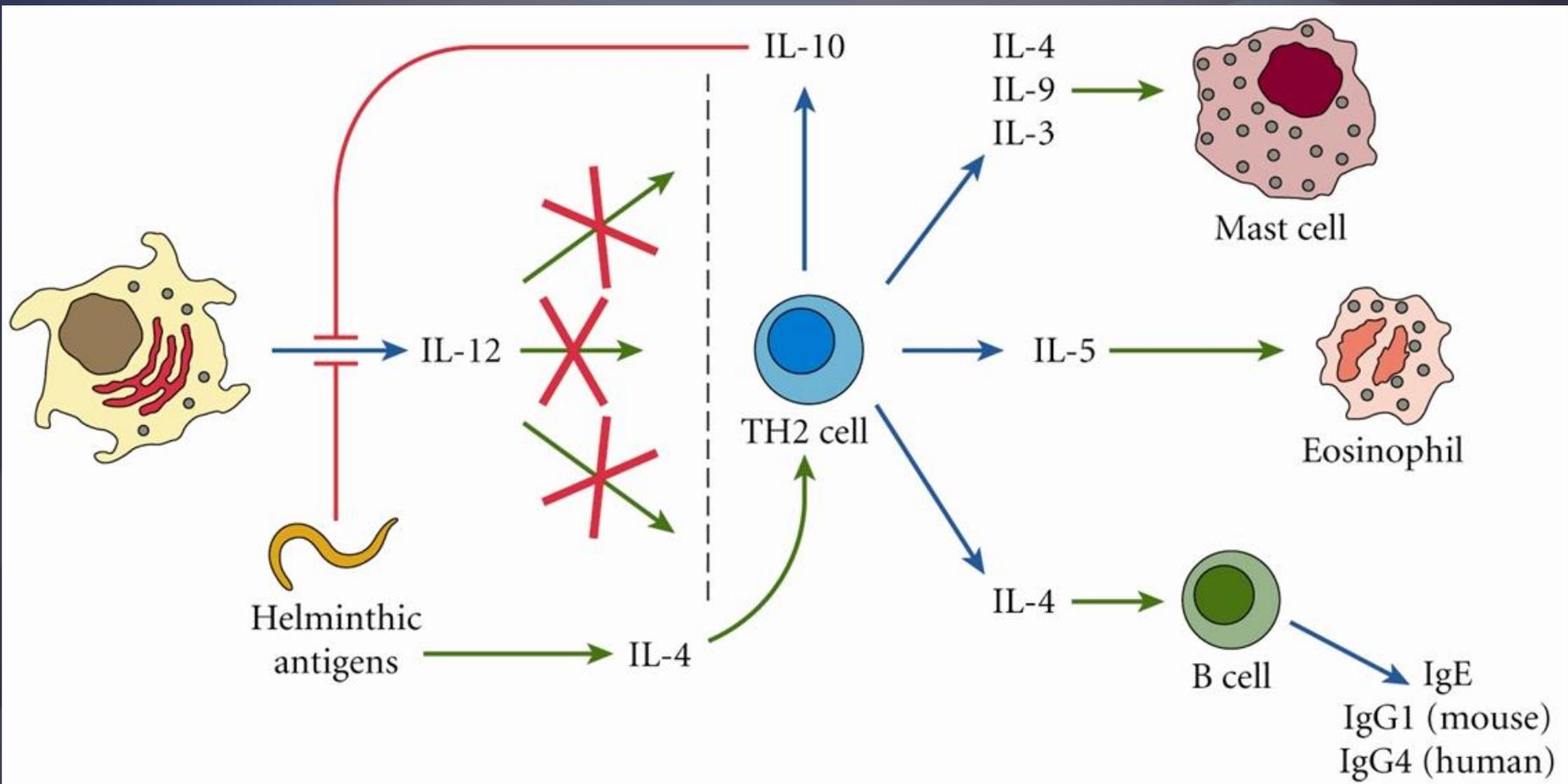


Expansão clonal
das células T,
diferenciação pa-
ra células efeto-
ras e de memória

Desenvolvimento, so-
brevida, (?) função das
células T reguladoras

Proliferação das
células NK, ativi-
dade citotóxica
aumentada





Interleucina-5

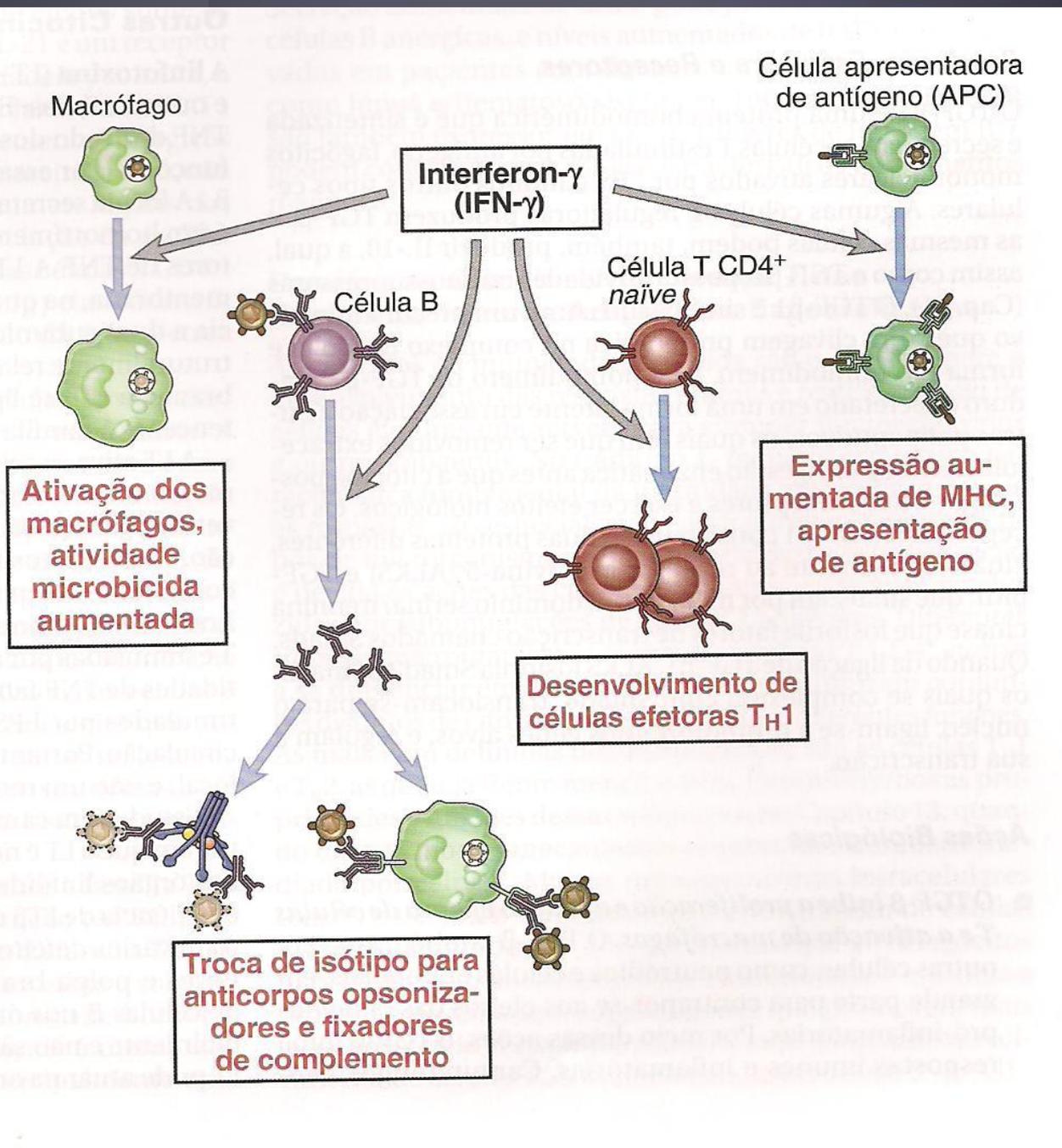
- Ativador de eosinófilos e serve como ligação entre a ativação das células T e a inflamação eosinofílica
- Fontes: Th2 e mastócitos ativados.
- Eosinófilos → helmintos
- Os eosinófilos expressam receptores Fc específicos para IgA e IgG
- Estimula a proliferação de células B e a produção de Ac IgA.

Interleucina-13

- é secretada pelos linfócitos Th₂, TCD8⁺ e NK
- Promove fibrose como parte da fase de reparação tecidual dos estados inflamatórios crônicos;
- Estimula a produção de muco pelas células epiteliais pulmonares;
- Induz a troca de classe da IgE nas células B;
- Efeitos pró-inflamatórios.

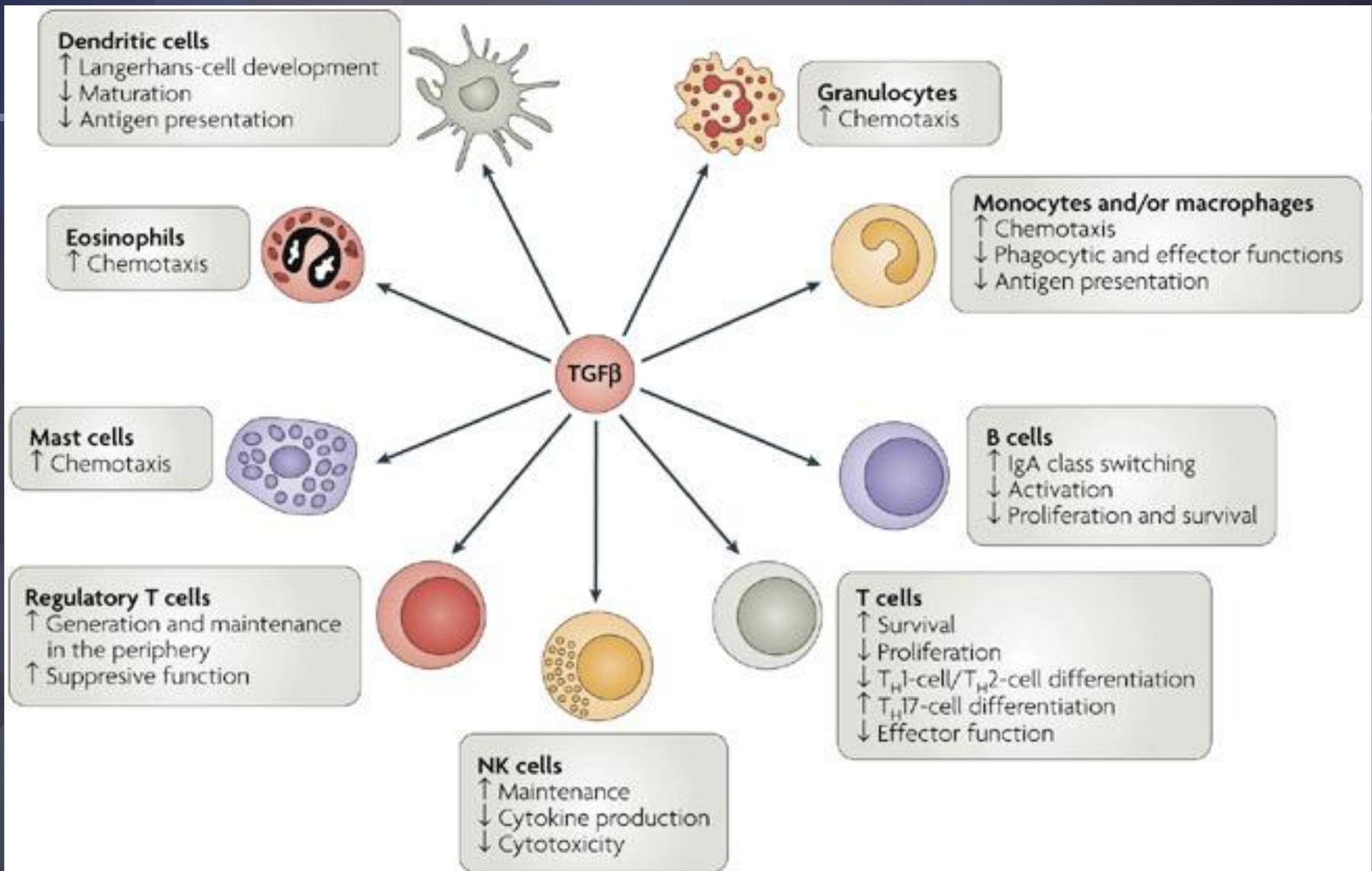
Interferon- γ

- É a principal citocina ativadora de macrófagos e exerce funções críticas na imunidade natural e na imunidade adquirida mediada por células contra microrganismos intracelulares.
- Fontes: células NK, Th₁, TCD8+
- Atuas nas células B e T, células NK e macrófagos;
- Inibe a produção de IL-4 pelas células Th₂



Fator de Crescimento Transformador- β

- TGF- β : inibir a proliferação e a ativação de linfócitos e outros leucócitos;
- Efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios;
- Fontes: Células T ativadas por Ag, fagócitos mononucleares ativados por LPS e muitos outros tipos celulares.
- Regula a reparação tecidual depois que as reações imunológicas ou inflamatórias locais regridem (síntese de colágeno e angiogênese)



Citocinas que estimulam a hematopoese

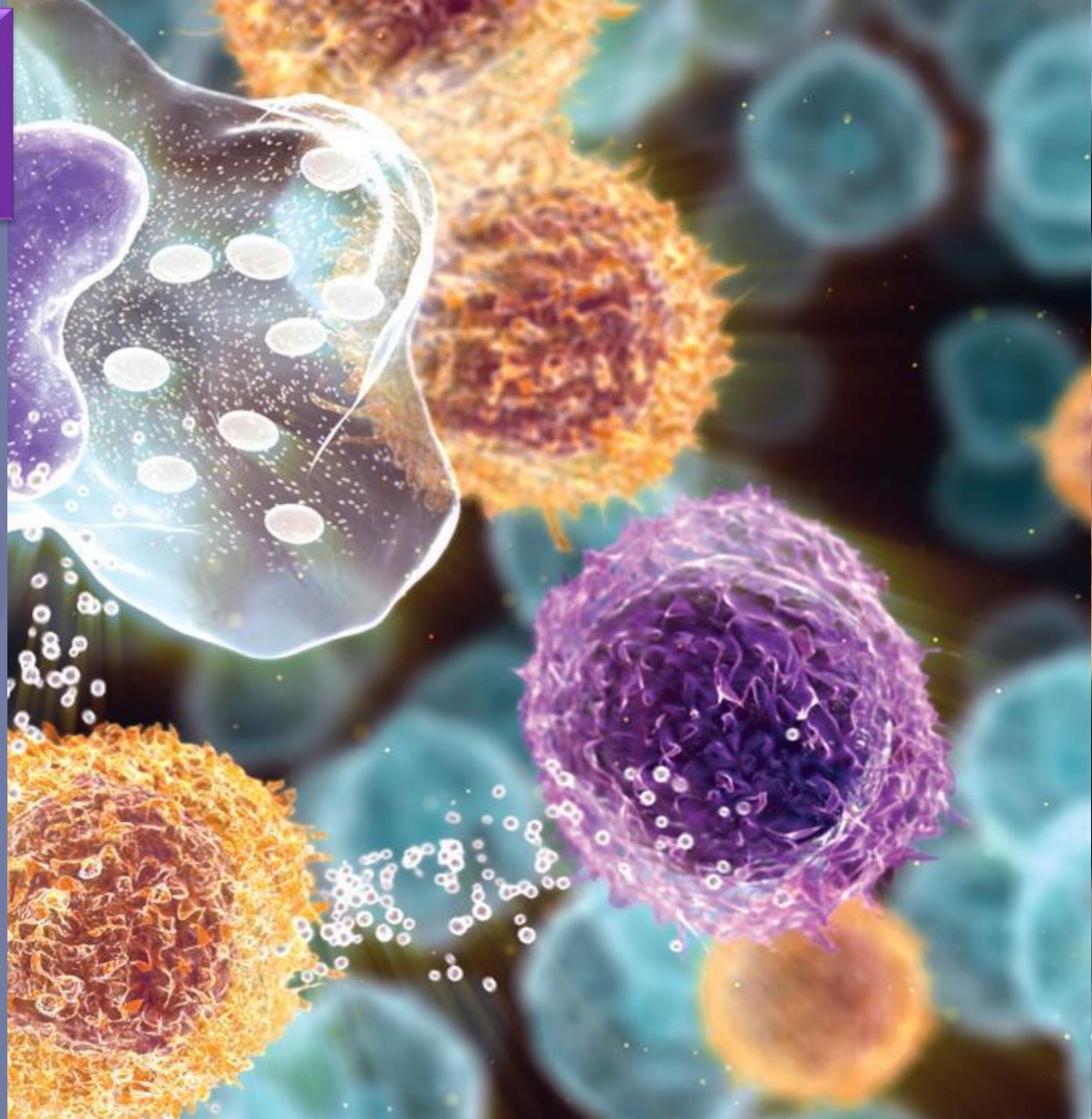
Fator de célula-tronco

IL-7

IL-3

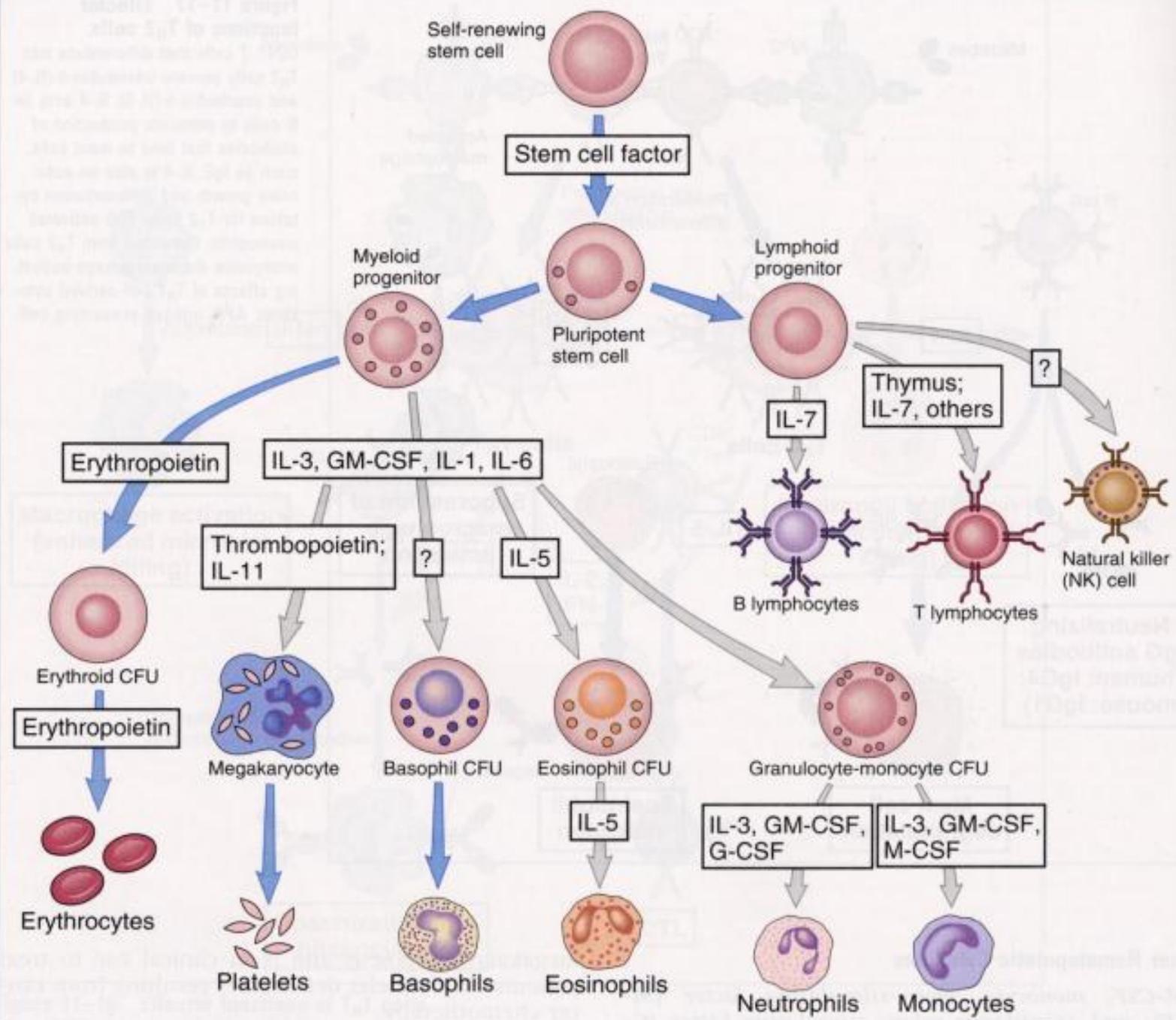
GM-CSF

Epo



Fator de Célula-tronco (Ligante de c-Kit)

- Age em Células-tronco imatura;
- Fonte: células do estroma da MO;
- Necessário para tornar as células-tronco da MO respondedora as outras CSFs;
- Manutenção da viabilidade e da capacidade proliferativa da células T imaturas no timo e de mastócitos nos tecidos mucosos.



Interleucina-7

- Fontes: células do estroma;
- Estimula a sobrevivência e a expansão de precursores imaturos comprometidos com as linhagens de linfócito T e B;
- Essencial para sobrevivência de células T maduras naives, e células de memória.

Interleucina-3

- Multi-CSF
- É produto das células TCD4 que atua nos progenitores imaturos da medula e promove a expansão de células que se diferenciam em todos os tipos celulares hematopoéticos maduros conhecidos

GM-CSF, M-CSF e G-CSF

- Fontes: células T ativadas, macrófagos, células endoteliais e células do estroma da MO.
- Atuam nos progenitores da MO para aumentar a produção de leucócitos inflamatórios
- O GM-CSF promove maturação de células da MO em células dendríticas e monócitos;
- G-CSF é gerado em locais de infecção e atua mobilizando neutrófilos da MO para repor aqueles consumidos nas reações inflamatórias

Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos

Granulocyte colony-stimulating factor use in neutropenias in dogs and cats

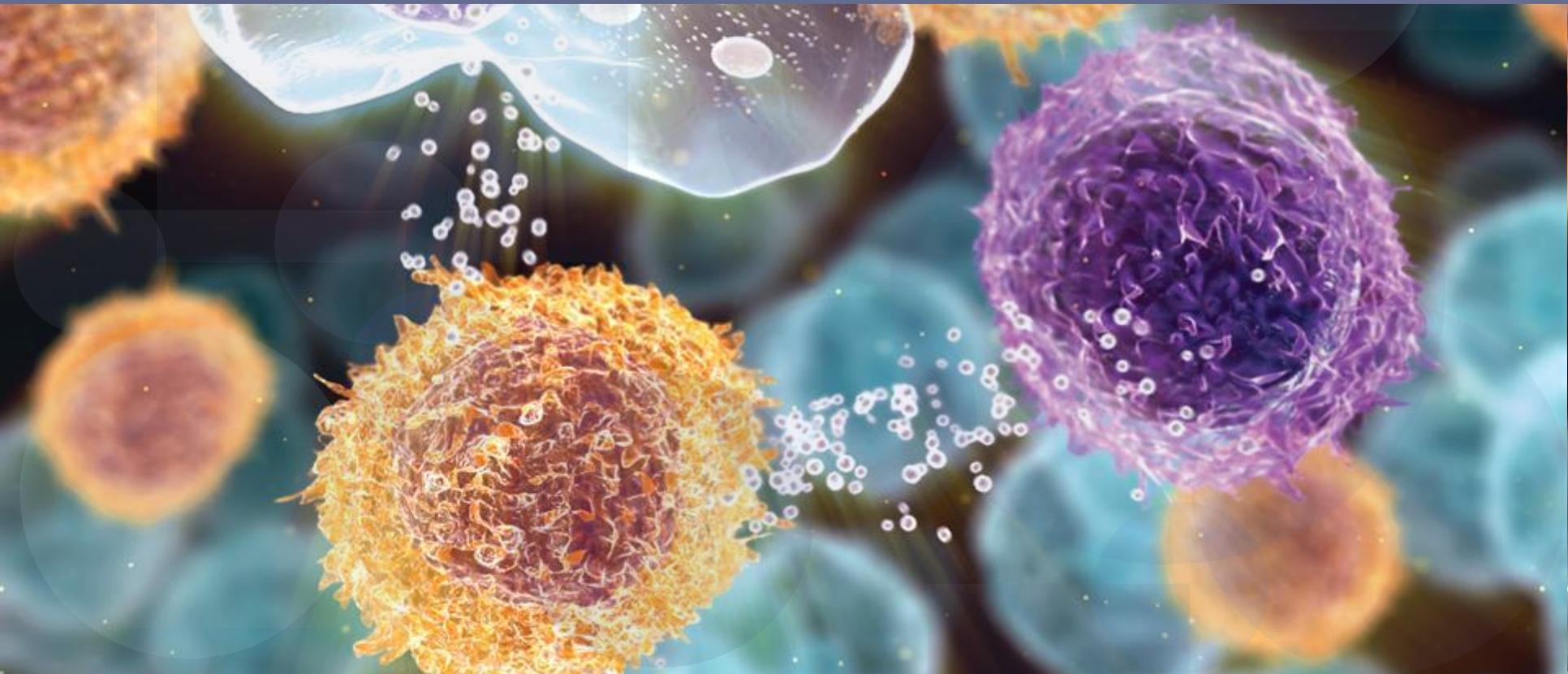
Cynthia de Assumpção Lucidi^I Regina Kiomi Takahira^{II}

Eritropoetina

- Promover a produção de eritrócitos a partir de células progenitoras eritróides já comprometidas.
- Está envolvida em respostas angiogênicas na cura de feridas
- Parece contribuir para a angiogênese patológica na retina e em tumores

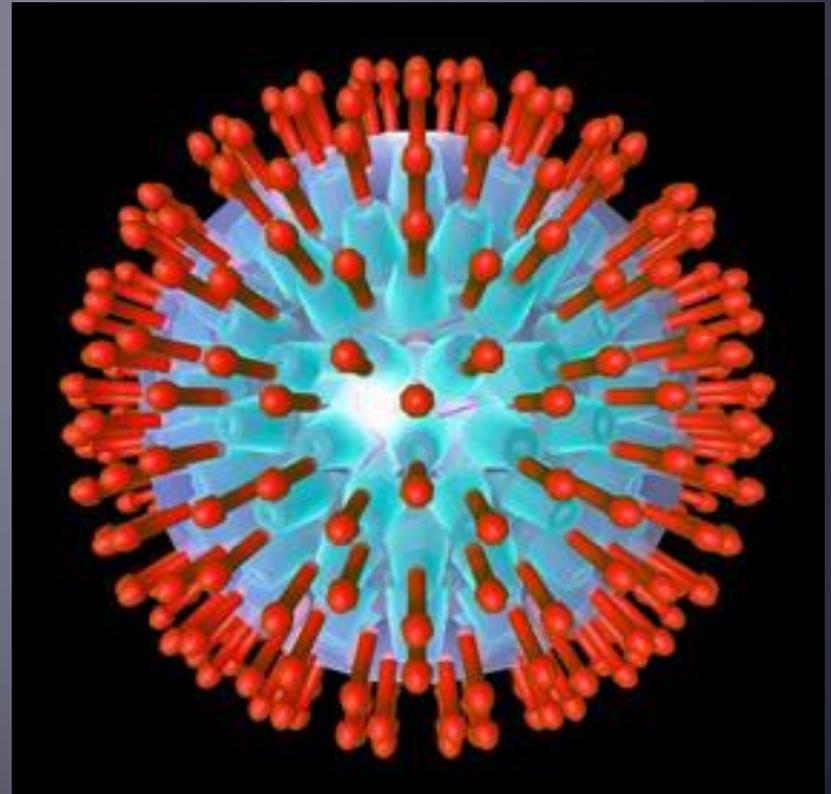
CITOCINAS VIRAIS

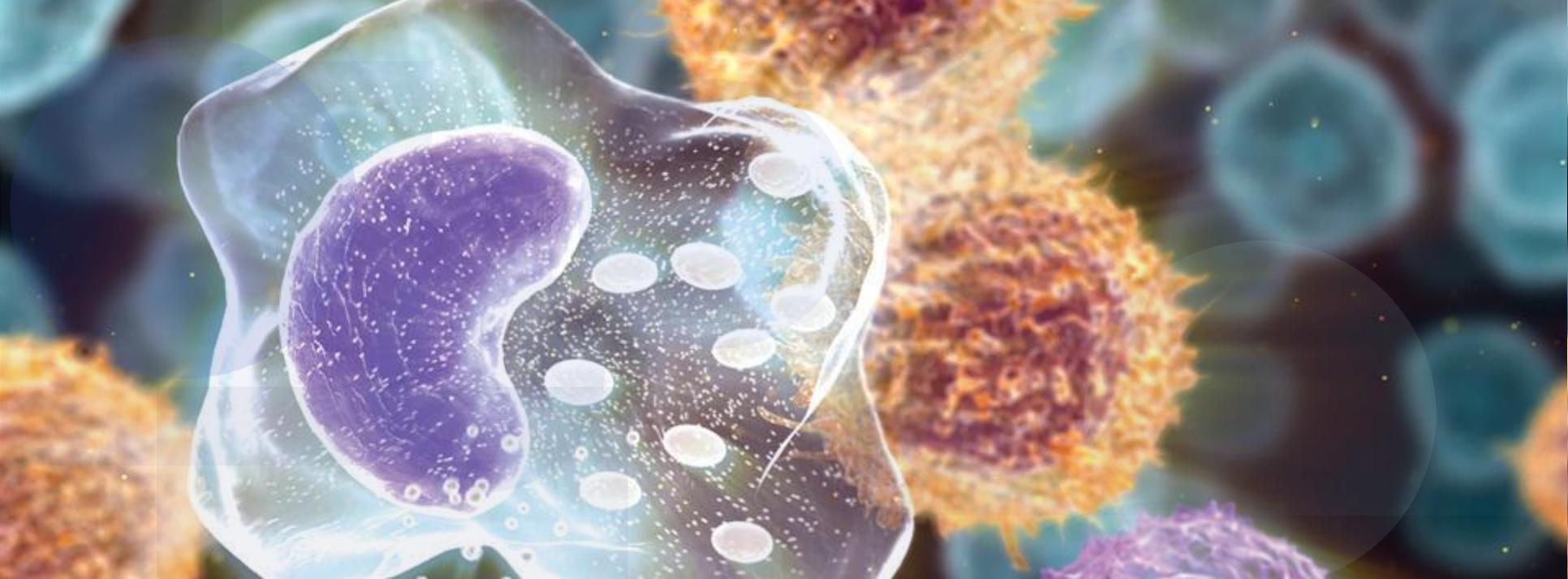
Virocinas



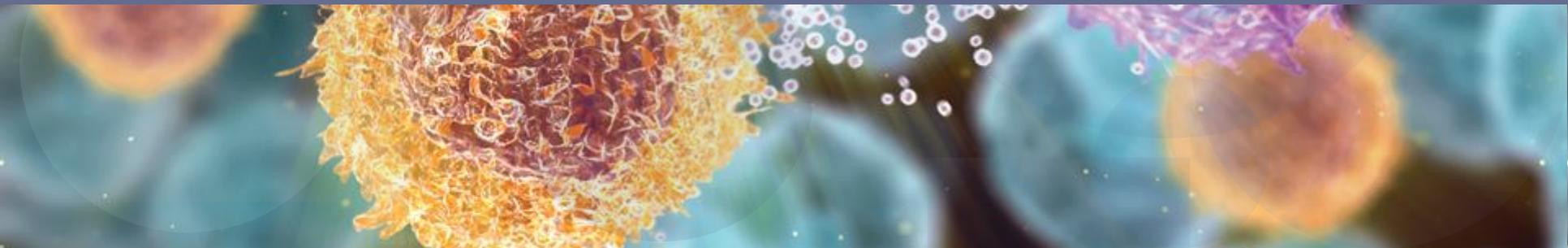
Citocinas virais

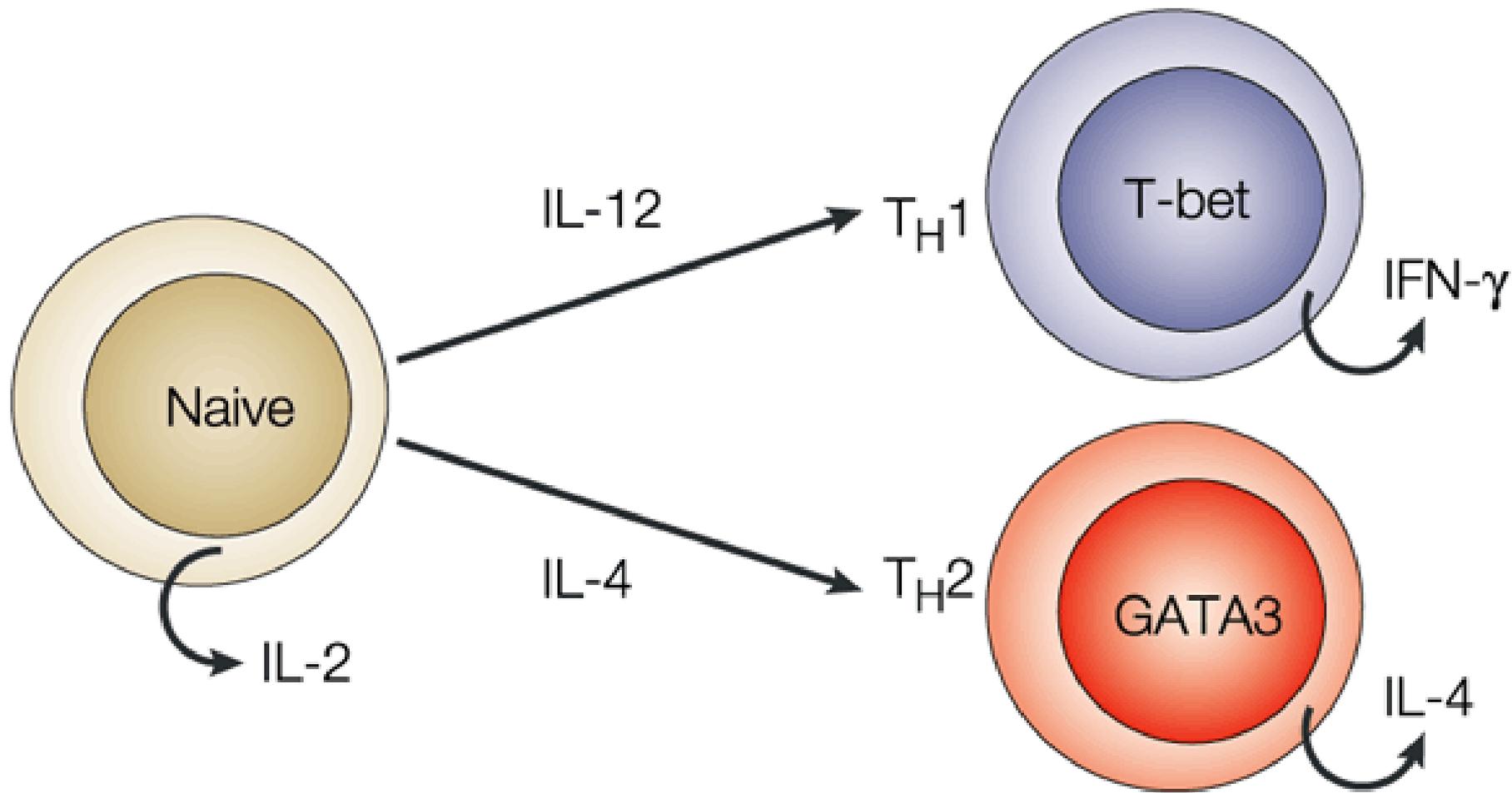
- Herpes vírus humano
- vIL-10

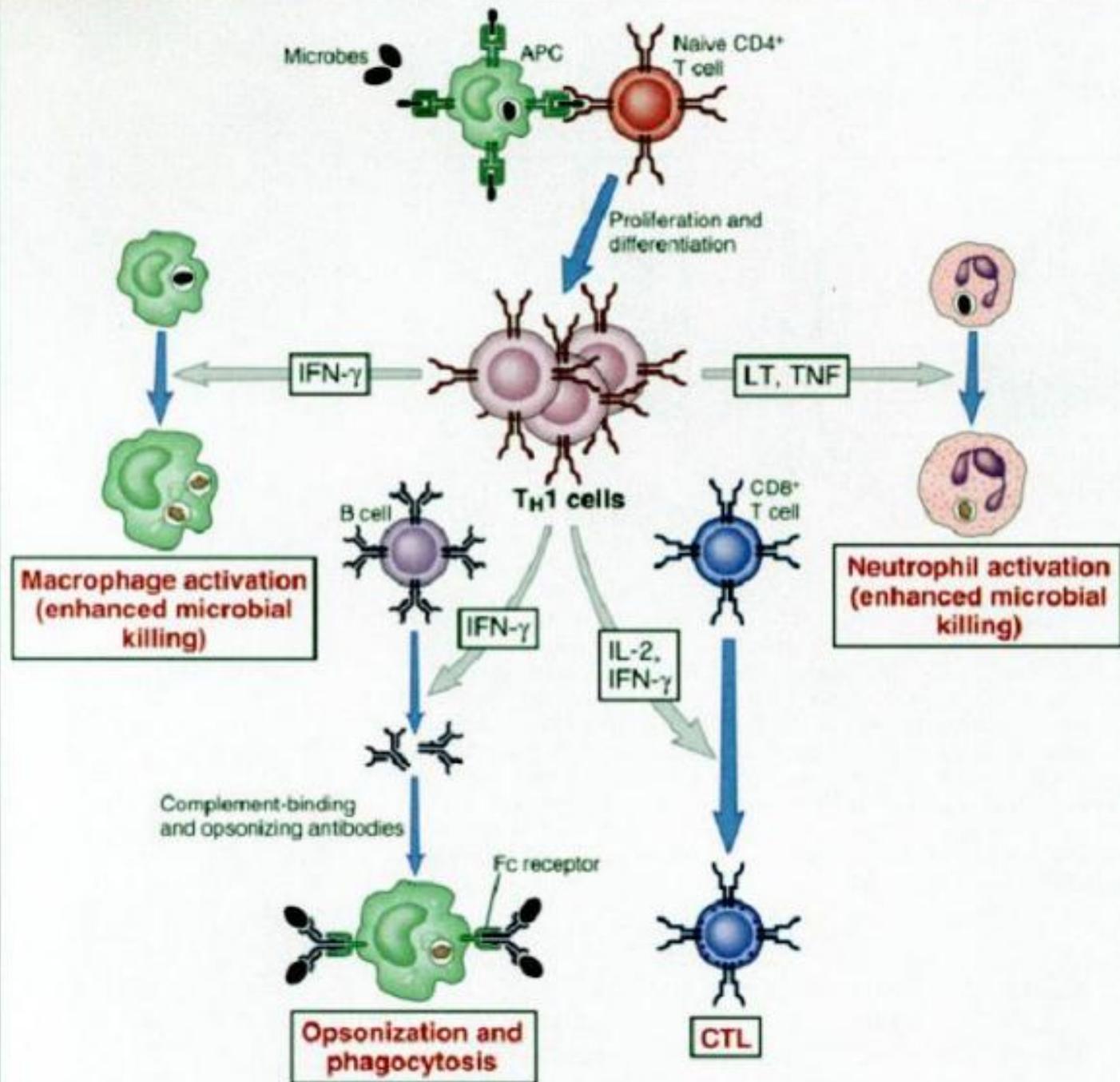


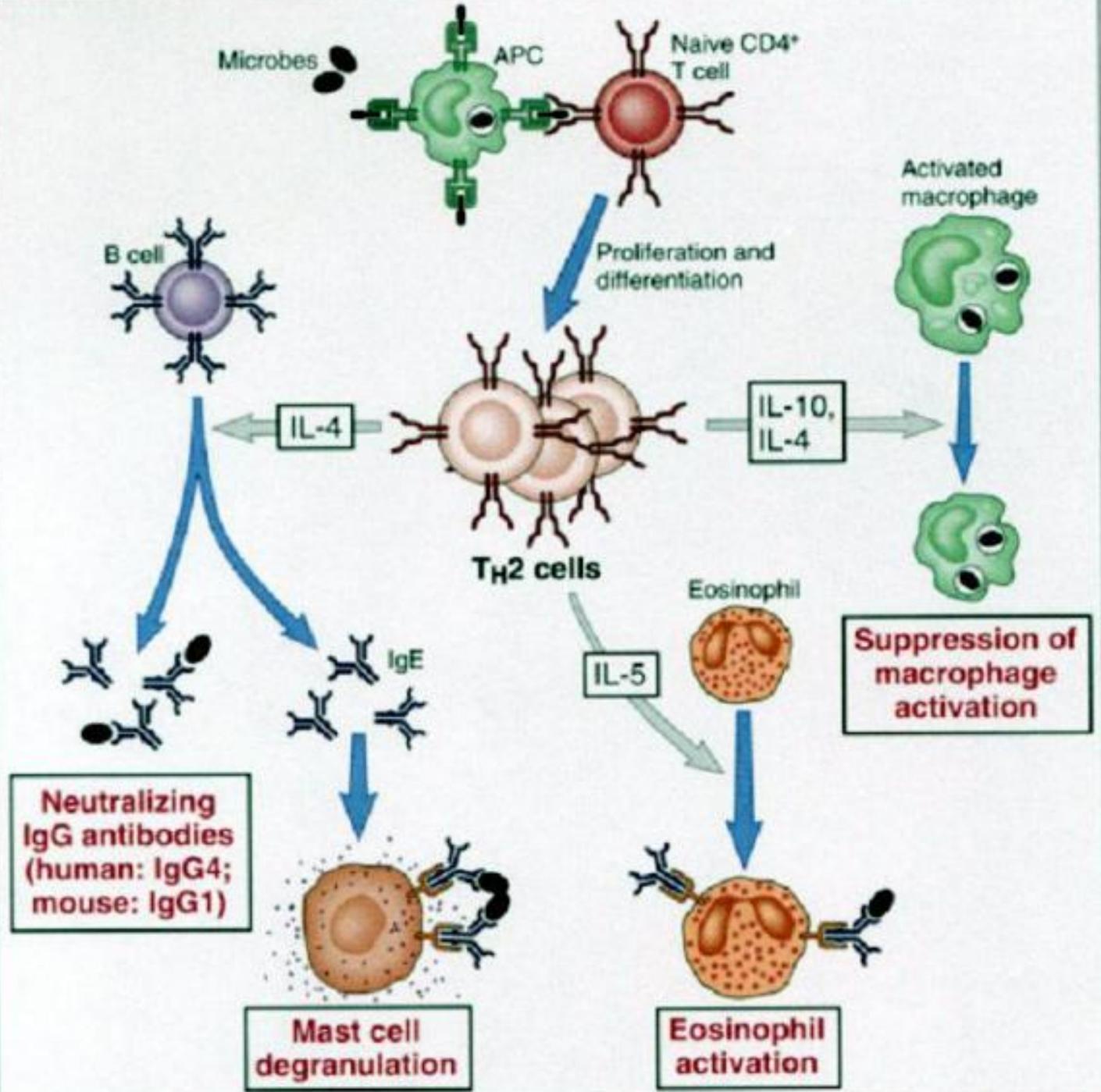


RESUMO

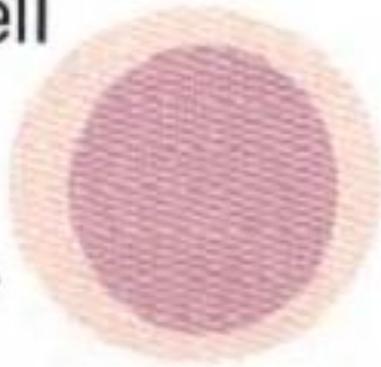








Th1 cell



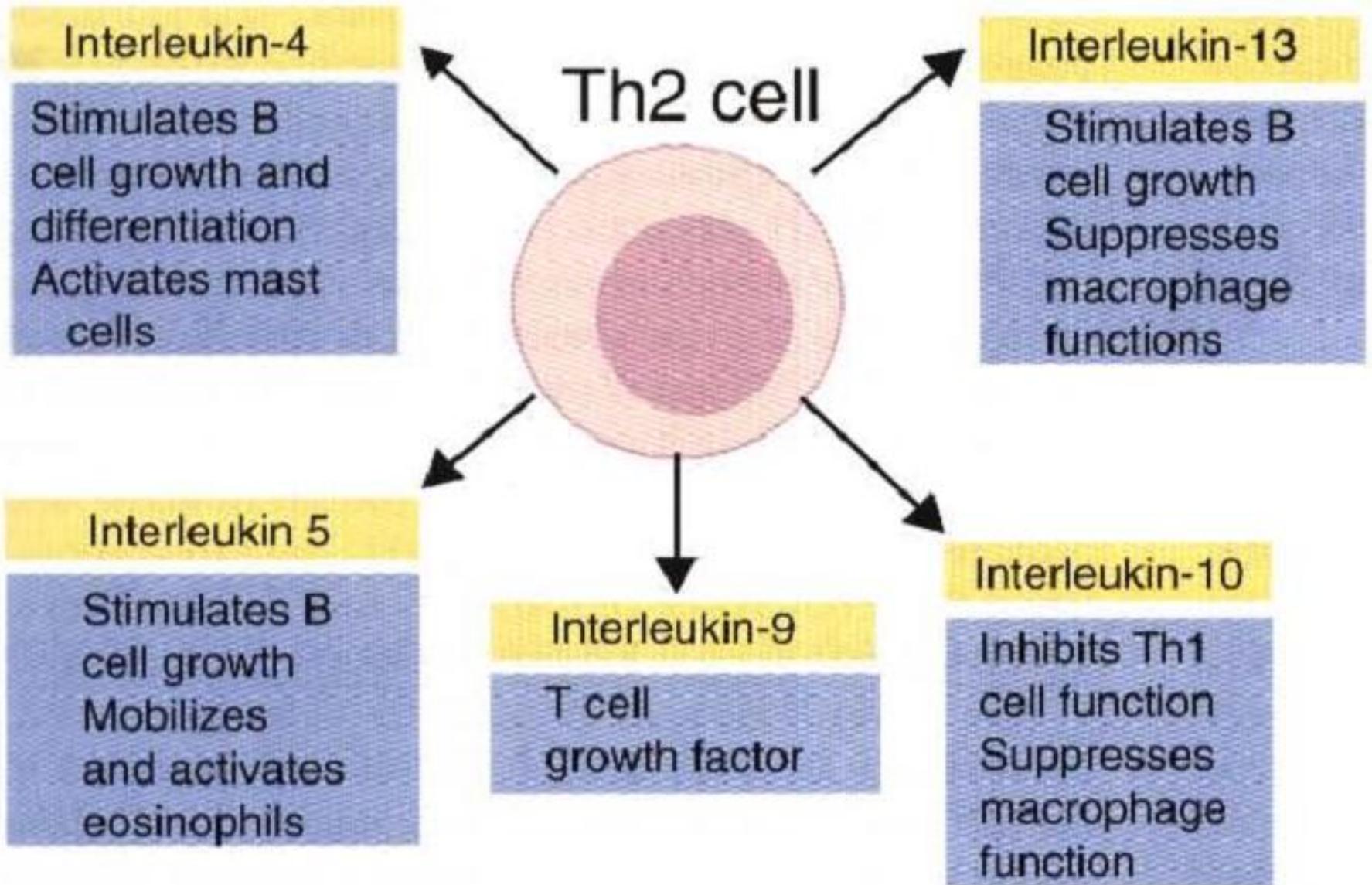
Interleukin-2

Activates T cells,
B cells, NK cells
and macrophages

Interferon- γ

Inhibits Th2 cells
Stimulates Th1 cells
Activates NK cells
Activates macrophages

Figure 12-4. The major cytokines secreted by Th1 cells and their principal functions.



CELLULAR IMMUNE RESPONSE
Activation phase

DON'T WORRY, THE
CYTOKINES WILL
COME TO YOUR RESCUE!



finckle '03