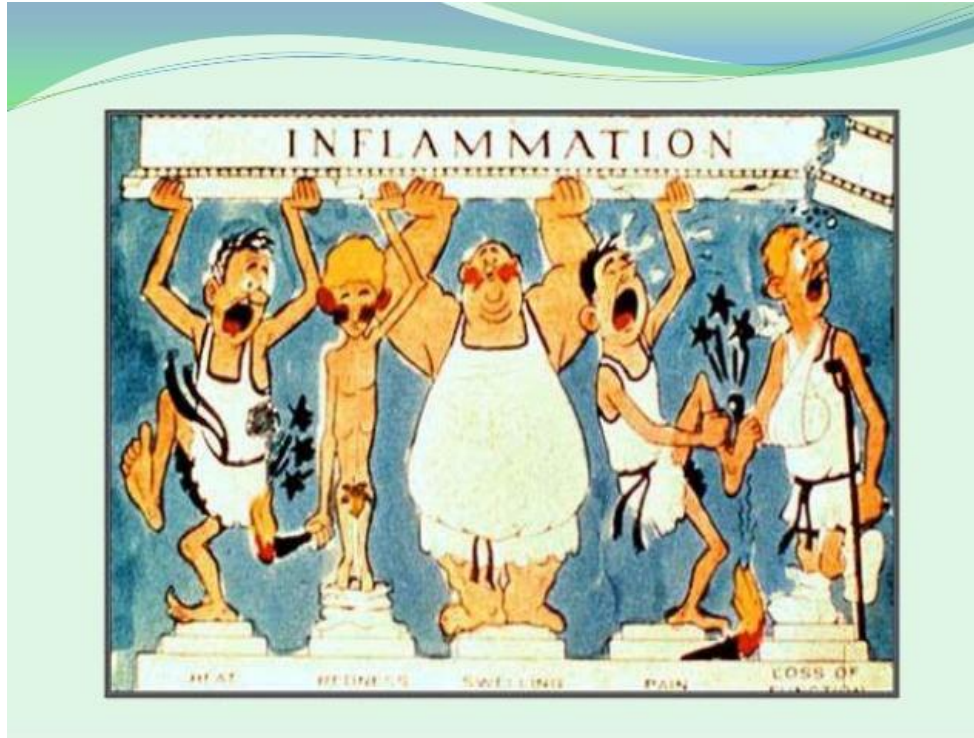


Inflamação e Migração Celular

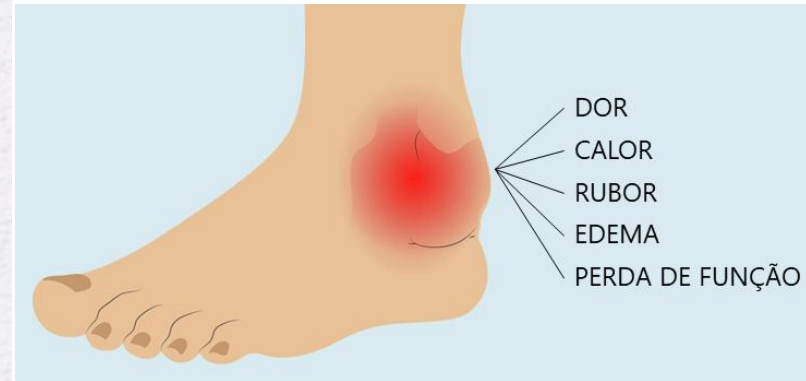


Laboratório de Imunologia de Doenças Infecciosas
Departamento de Imunologia
ICB – USP

INFLAMAÇÃO

Inflamação ou flogose: Do latim inflamare e do grego phlogos = “pegar fogo”

- Reação dos tecidos a um agente agressor caracterizada morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício
- Um dos componentes mais importantes da resposta imune => defesa contra agressões x lesão/danos ao organismo



SINAIS CARDINAIS

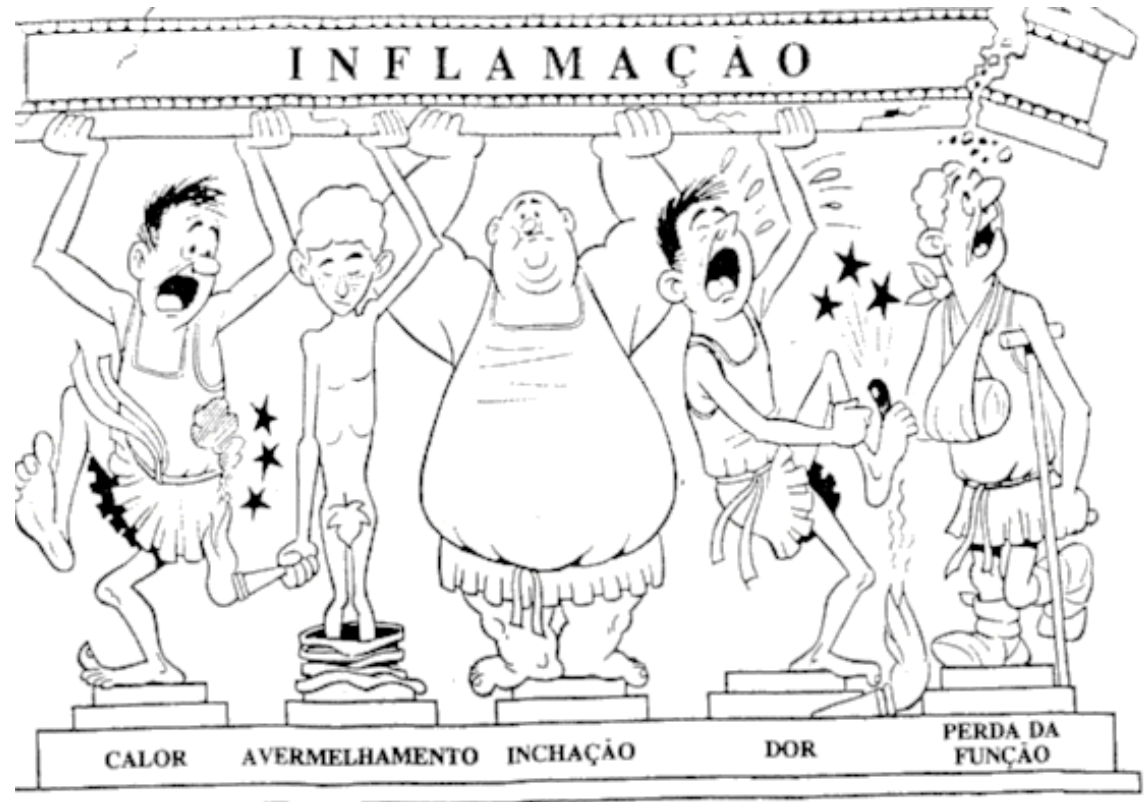




Inflammatio



Atear fogo



50 a.C (Roma antiga) – primeira descrição dos componentes da inflamação por Aulus Cornelius Celsus: rubor, calor, tumor e dor.

Sec. XIX – o patologista alemão Rudolf Virchow acrescentou a “perda funcional” à lista dos componentes

Desenvolvimento

Doenças autoimunes
& degenerativas

Inflamação

Doenças
Inflamatórias
crônicas

Reparo

Proteção anti-infecciosa



Sequência de eventos na inflamação

Dano tecidual → ativação vascular → migração células → ativação das células → reparo

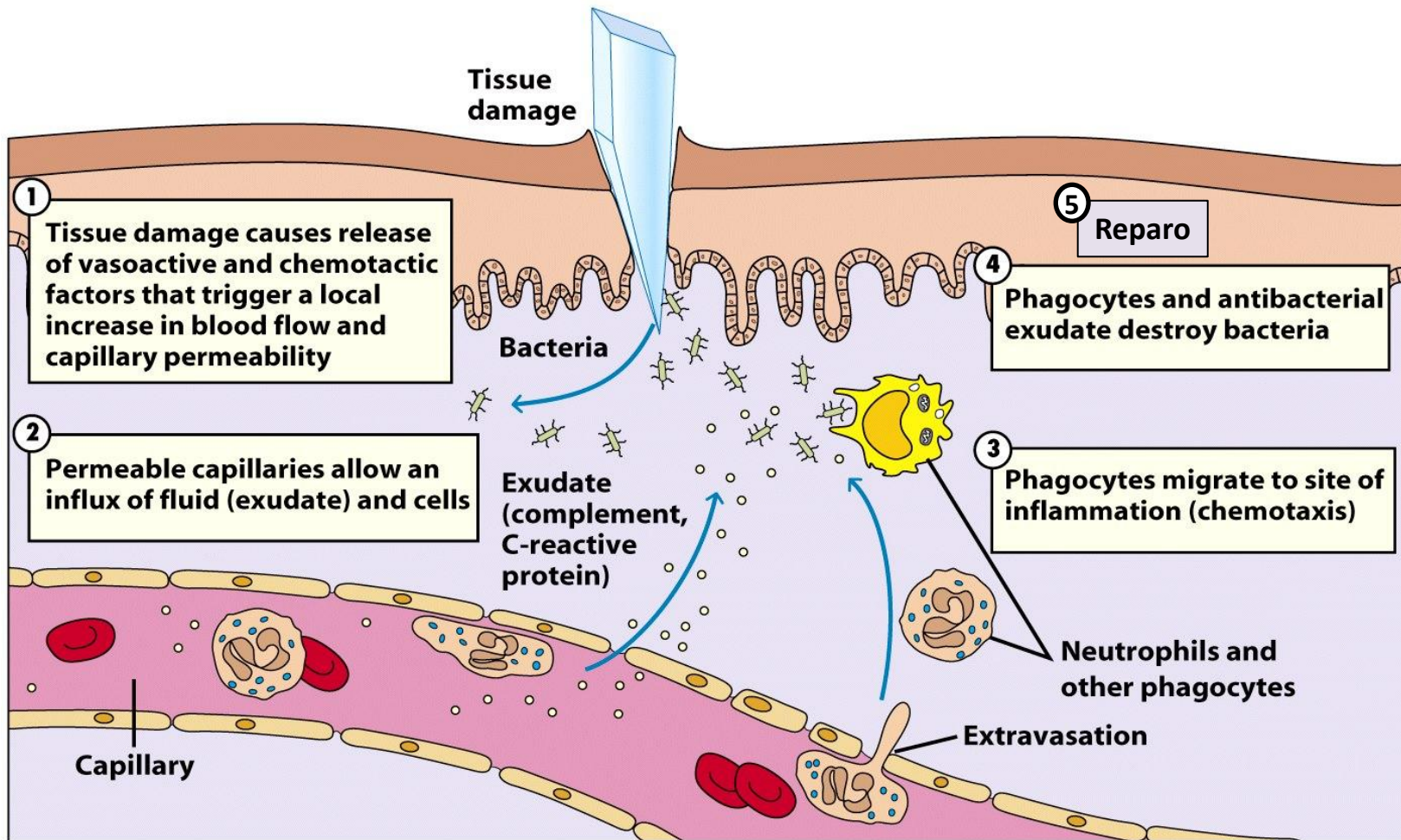
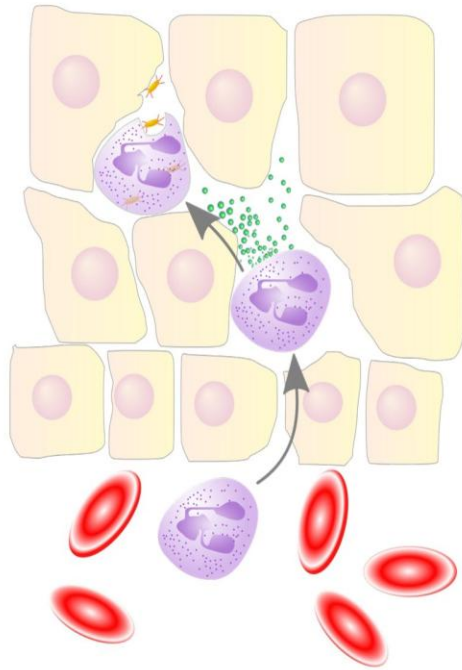


Figure 3-5
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



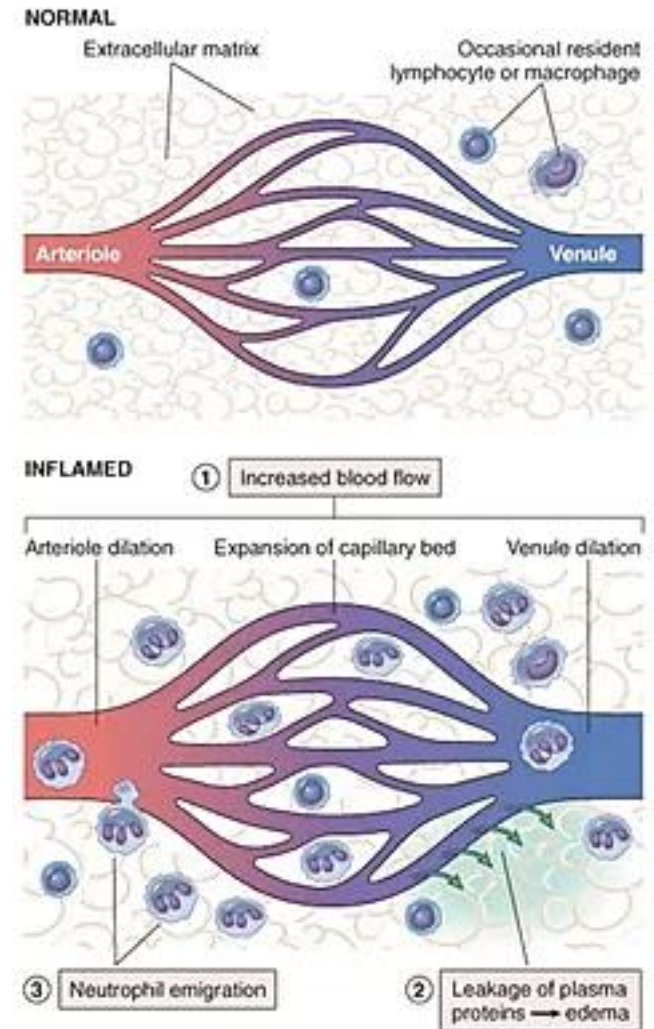
Inflamação Aguda Características

- ✓ Início rápido – de segundos a alguns minutos
- ✓ Duração curta – de minutos a alguns dias
- ✓ Presença de exsudação de plasma (edema)
- ✓ Recrutamento de neutrófilos e monócitos (ao final)

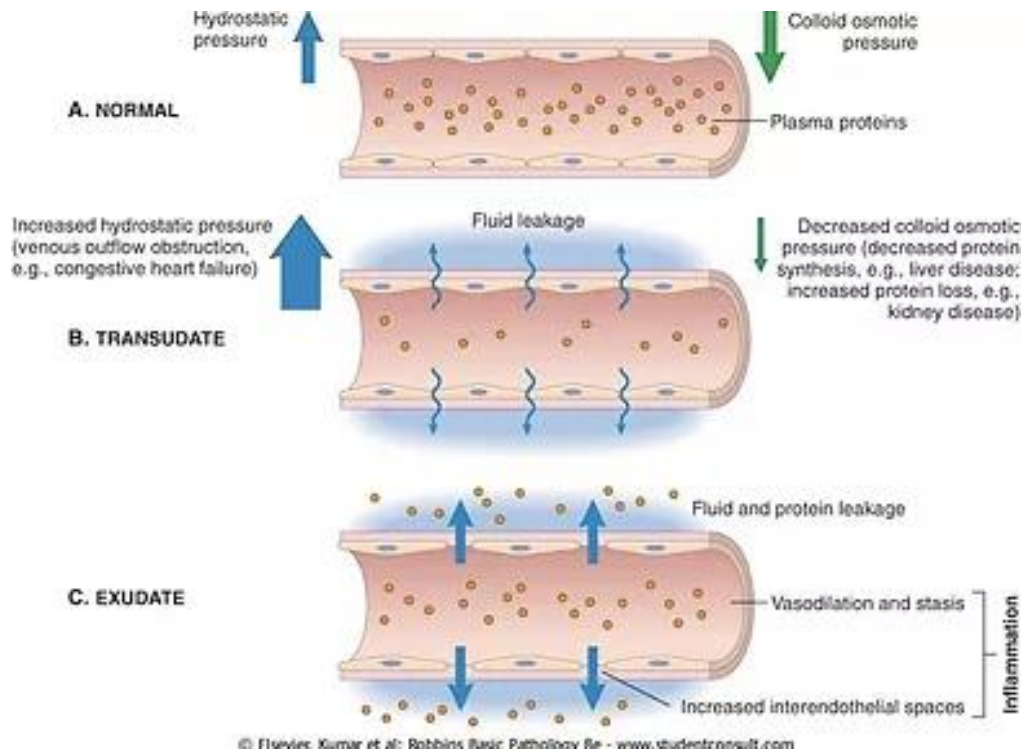
Inflamação Aguda

Alterações vasculares precoces:

- Modificação no calibre dos vasos e no fluxo sanguíneo
- Aumento da permeabilidade vascular
- Exsudação de plasma e de células para o meio extravascular (tecidos).



Formação do edema na inflamação aguda



- O edema é a presença de líquido de exsudação dos vasos no tecido.
- A exsudação ocorre pelo aumento da permeabilidade vascular permitindo o extravazamento de plasma.

Resposta inflamatória aguda local

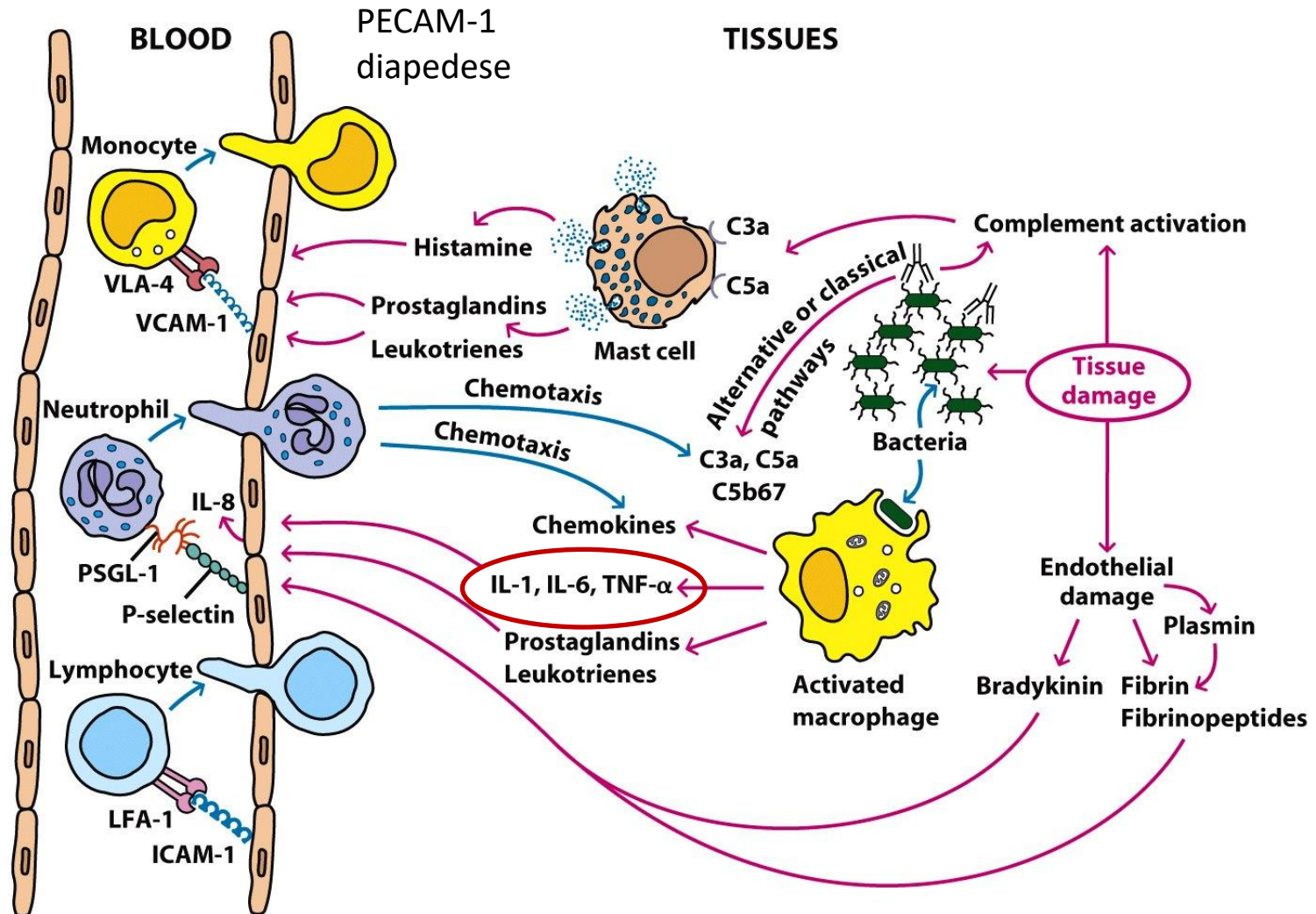


Figure 13-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Principais citocinas inflamatórias – fase aguda

Padrões de expressão de receptores de quimiocinas em leucócitos humanos

Regulação diferencial das atividades dos leucócitos

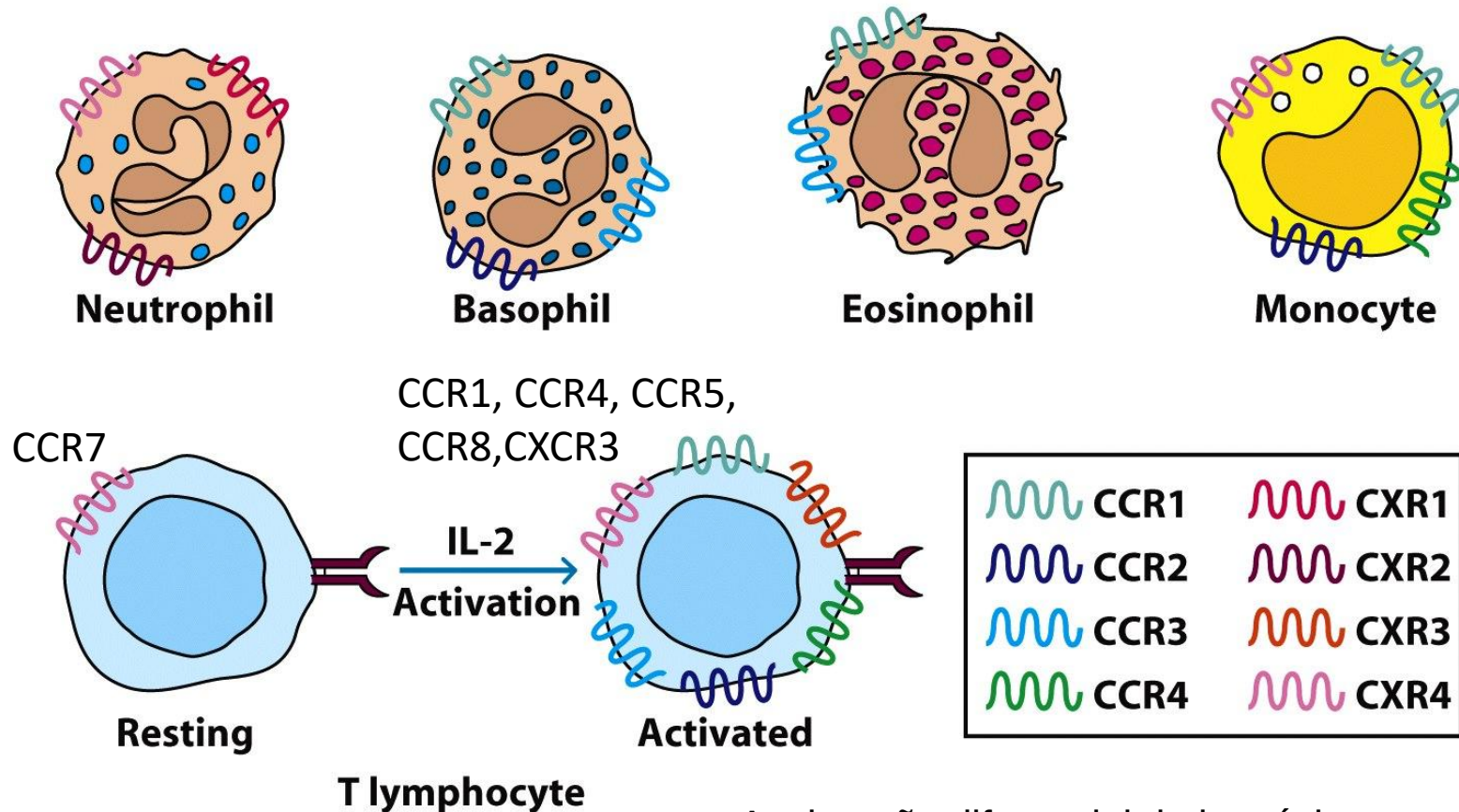
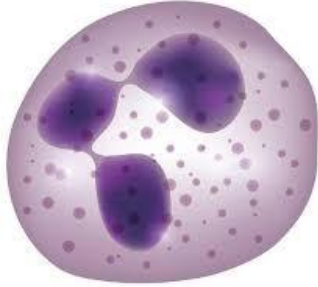


Figure 13-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

A migração diferencial de leucócitos para os sítios inflamados depende da expressão de receptores de quimiocinas e de integrinas.

Neutrófilos



- São os leucócitos mais numerosos no sangue
- Entram em apoptose em 24-48 horas
- Liberam mediadores importantes: radicais livres de O^2 (ROS), espécies reativas de Nitrôgeno (ácido hipocloroso, peróxido de H)
- Dão início ao processo de fagocitose de bactérias e outros agentes
- Liberam MIP-1 α e MIP-1 β (quimiocinas que atraem macrófagos) que chegam 5-6 h após o início da resposta inflamatória.

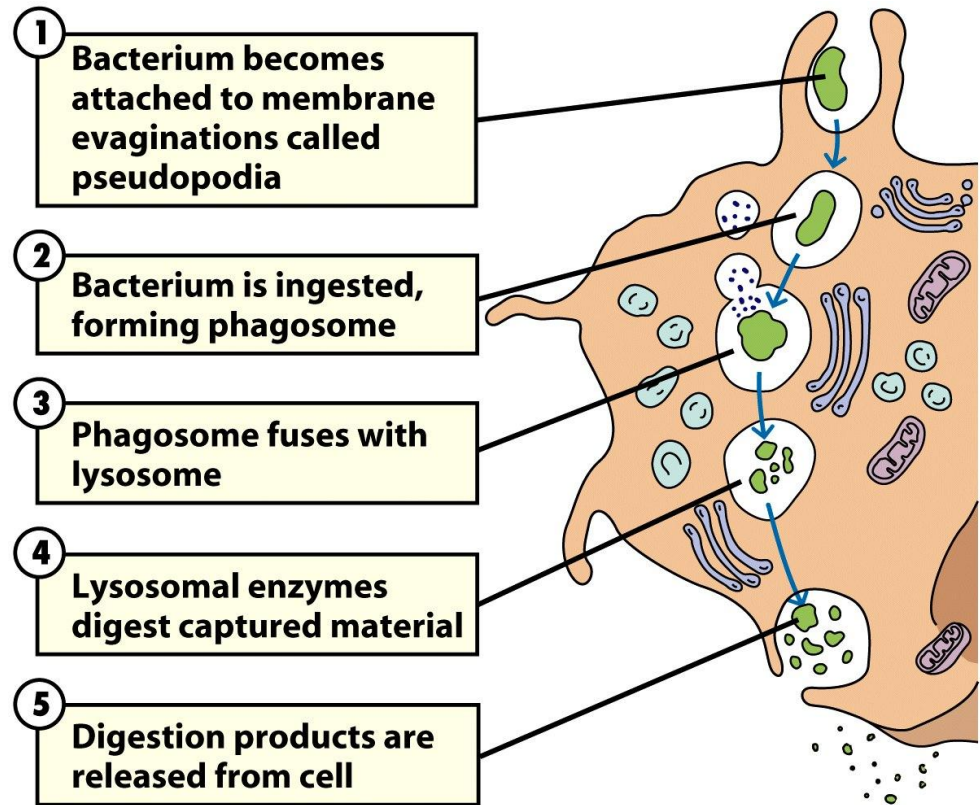
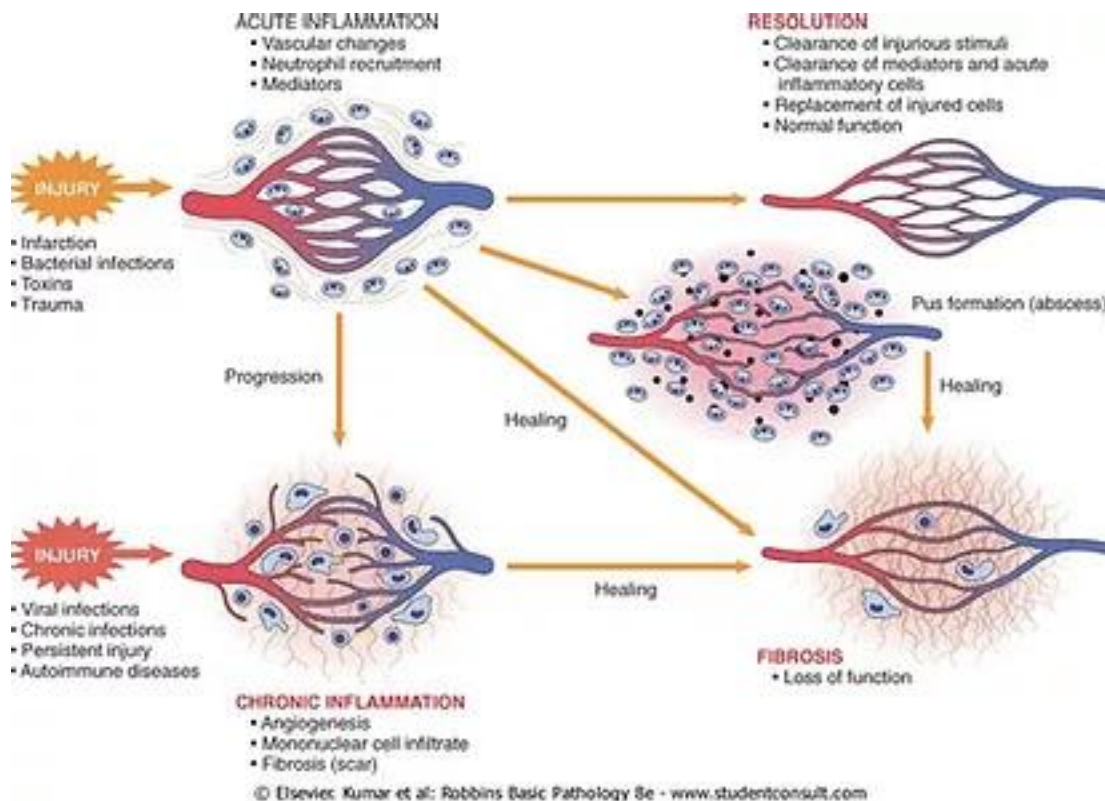


Figure 3-6b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

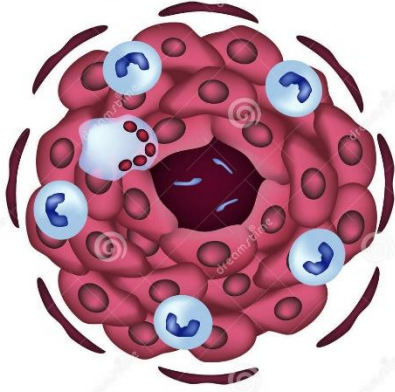
Possíveis desfechos após uma inflamação aguda



✓ O evento inflamatório primário se inicia com uma injuria que pode ser infecciosa ou não

✓ A inflamação aguda pode :

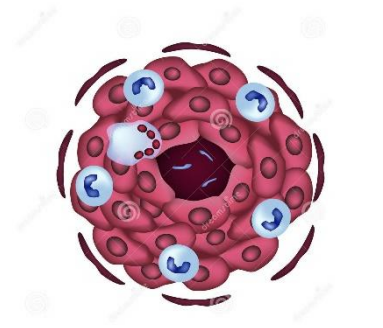
- 1) se resolver sem maiores danos;
- 2) se tornar um abscesso e curar por cicatrização;
- 3) cicatrizar com o surgimento de fibrose;
- 4) progredir para uma inflamação crônica que eventualmente também cicatriza com fibrose;



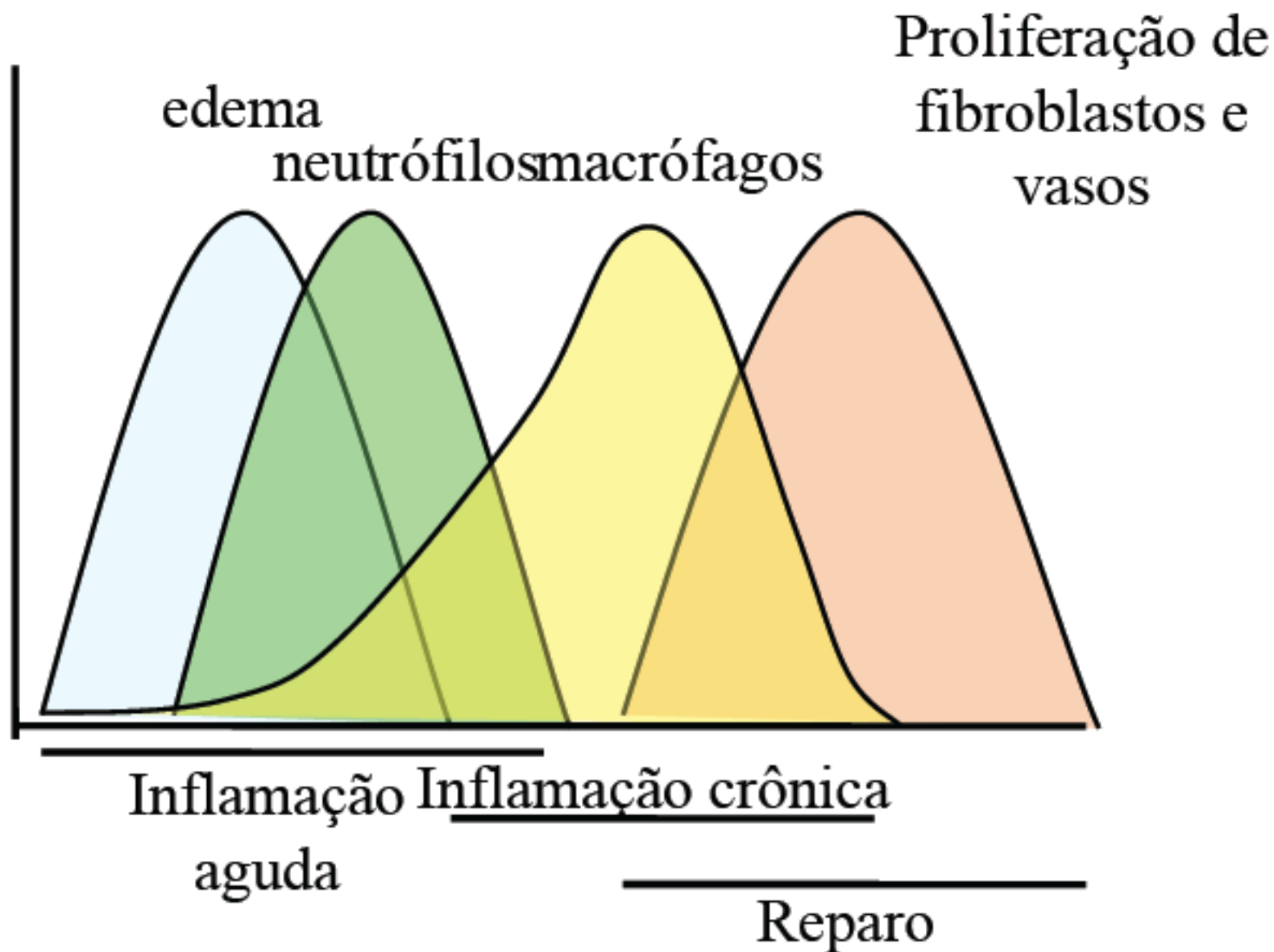
Inflamação Crônica

- ✓ Ocorre após inflamação aguda
- ✓ Resposta a lesões teciduais prolongadas
- ✓ Tipo de vasculatura HEV (*high endothelial venule*)
expressando várias mucinas (GlyCAM-1, MadCAM-1, CD34) e
moléculas de adesão e quimiocinas distintas daquelas
expressas durante a inflamação aguda
- ✓ Recrutamento e ativação de monócitos e linfócitos
- ✓ Angiogênese e fibrose

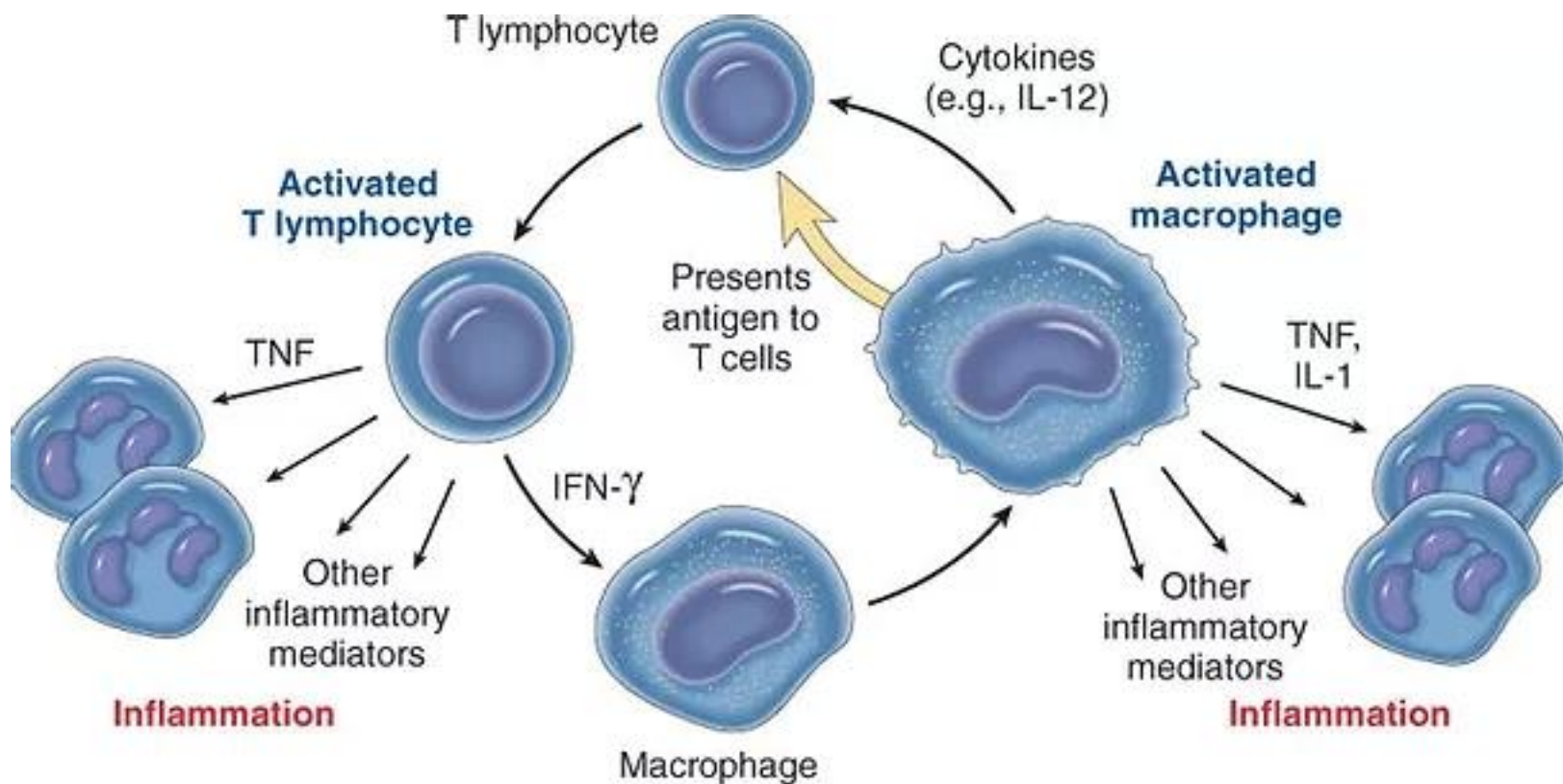
Características da inflamação crônica



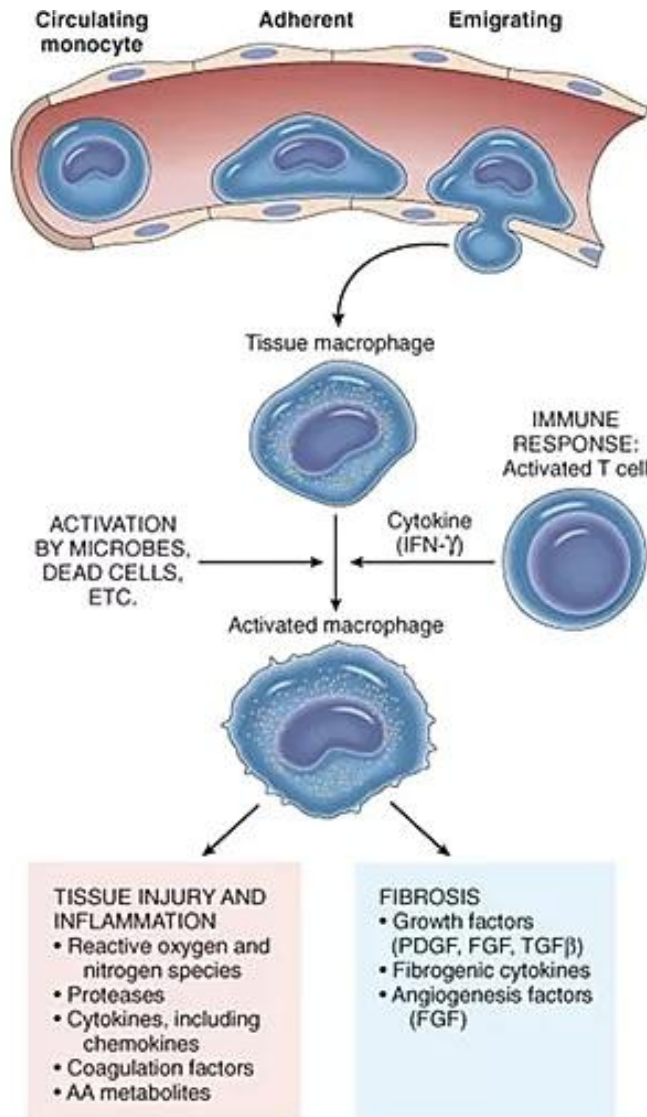
- ✓ A inflamação crônica ocorre em infecções persistentes, exposição prolongada a antígenos, doenças autoimunes.
- ✓ Infiltrado celular composto por macrófagos, linfócitos e plasmócitos.
- ✓ Destruição celular pelas células inflamatórias (radicais livres, NO, proteases).
- ✓ Tentativa repetida de reparo pela formação de tecido conjuntivo (depósito de colágeno e angiogênese).
- Formação de granulomas.



Linfócitos e monócitos são recrutados na inflamação crônica



O duplo papel dos macrófagos na inflamação crônica



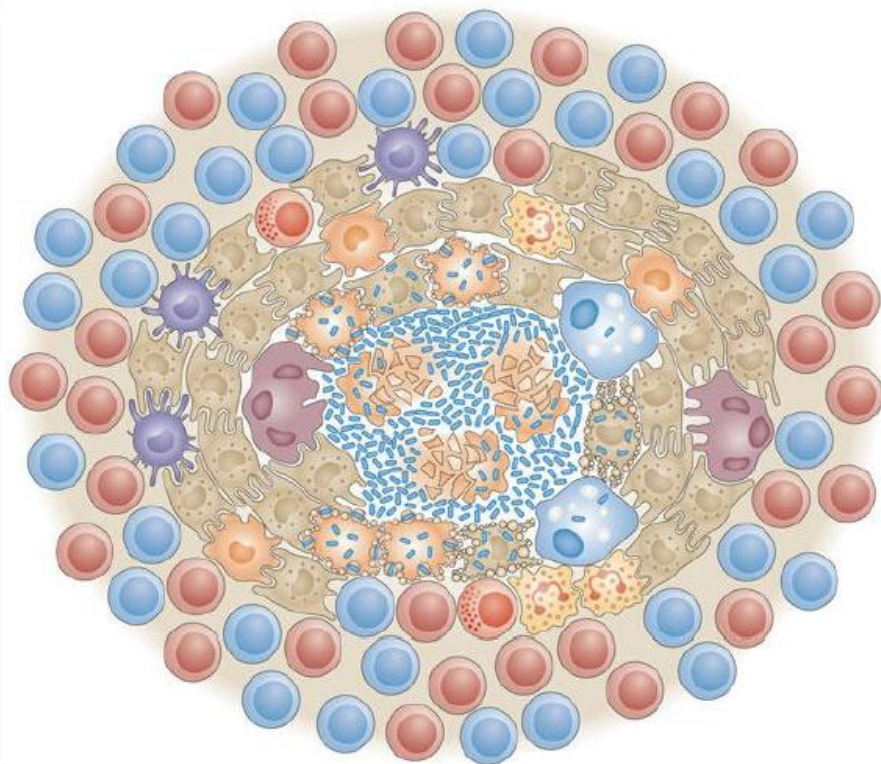
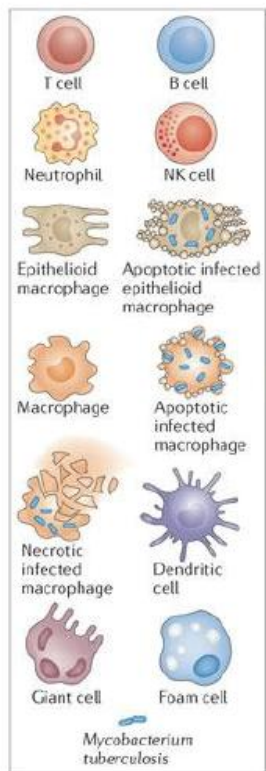
Elsevier, Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.co

Macrófagos podem ser ativados por linfócitos Th1 através do IFN- γ

Produzem lesão tecidual pela produção de citocinas inflamatórias, radicais do O₂, fatores de coagulação, proteases

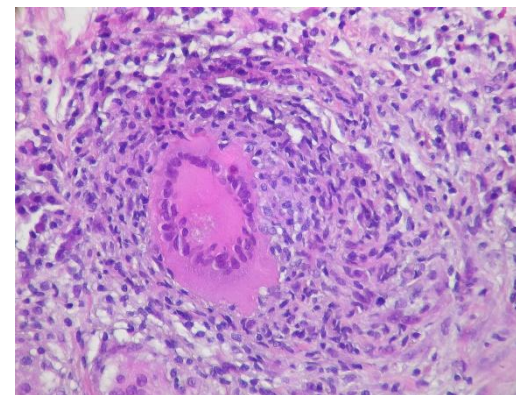
São importantes na cicatrização pela produção de citocinas fibrogênicas e anti-inflamatórias (TGF- β) e fatores de angiogênese

Granuloma

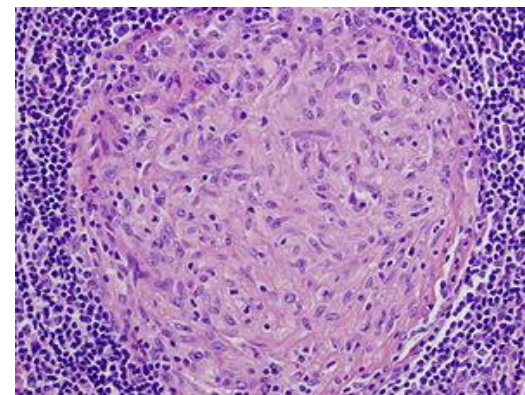


Nature Reviews | Immunology

Agregação de macrófagos ativados (células epitelioides)
Células gigantes (com até 20 núcleos)
Células circundadas por leucócitos mononucleares
Deposição de fibroblastos e tecido conjuntivo.



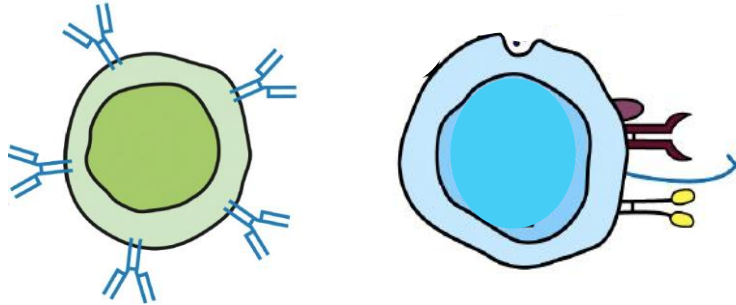
Granuloma pulmonar
(infecção *M. tuberculosis*)



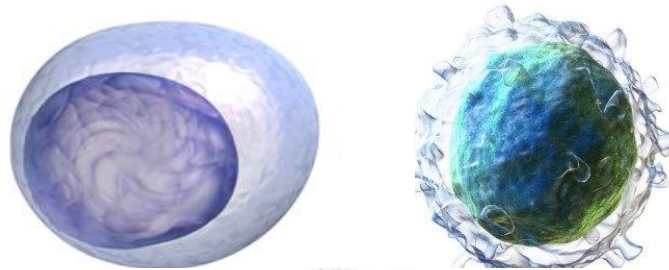
Granuloma pulmonar
(infecção *M. avium*)

Propriedades do Sistema Imune

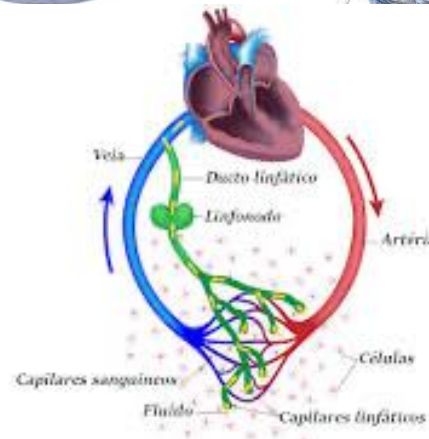
1- Diversidade



2- Ativação

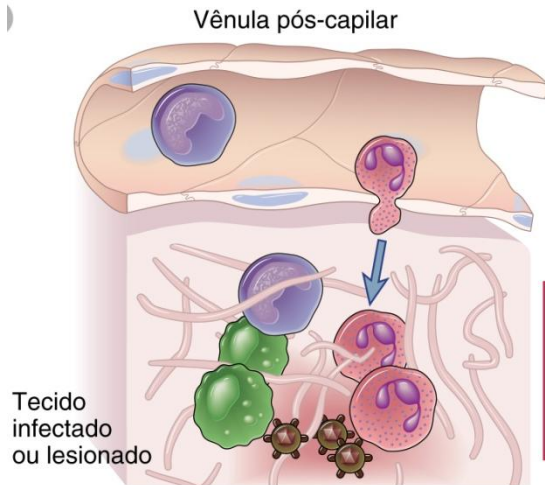


3- Mobilidade

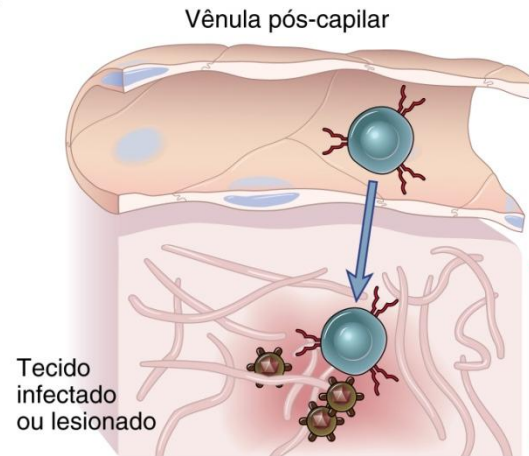


Migração ou Recrutamento

Movimento de saída do leucócito do sangue para os tecidos. Parte do processo de inflamação. Participação de moléculas de adesão e quimiocinas.



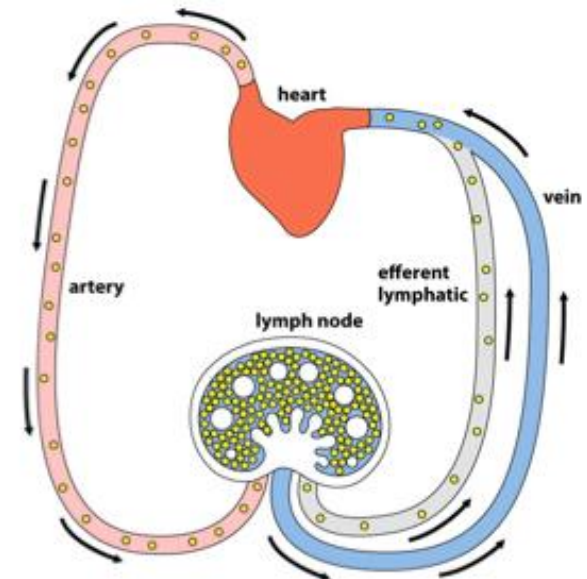
Neutrófilos
e monócitos migram
para os locais
de infecção e lesão
tecidual: inflamação



Células T efectoras e de
memória migram para
os locais de infecção e
lesão tecidual: imunidade
mediada por célula

Recirculação

Movimento dos leucócitos para os órgãos linfoides secundários (**permanência nestes órgãos por tempo variado**) e retorno ao sangue.



Migração ou Recrutamento

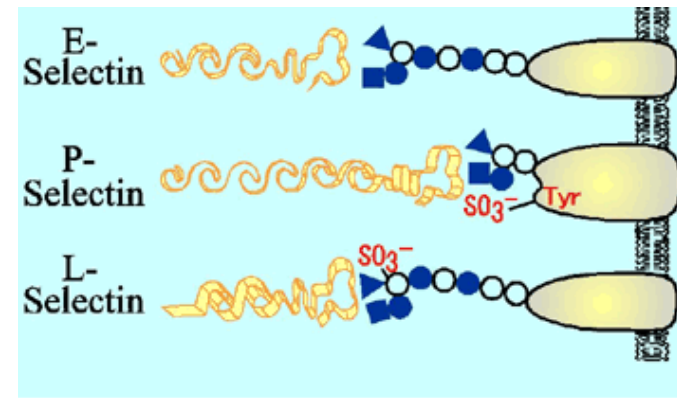
Moléculas de adesão nos leucócitos e células endoteliais envolvidas no processo de migração:

Selectinas e Ligantes de Selectinas

Moléculas de adesão que se ligam à glicoproteínas e medeiam o passo inicial de adesão dos leucócitos nas células endoteliais que recobrem as vênulas pós-capilares.

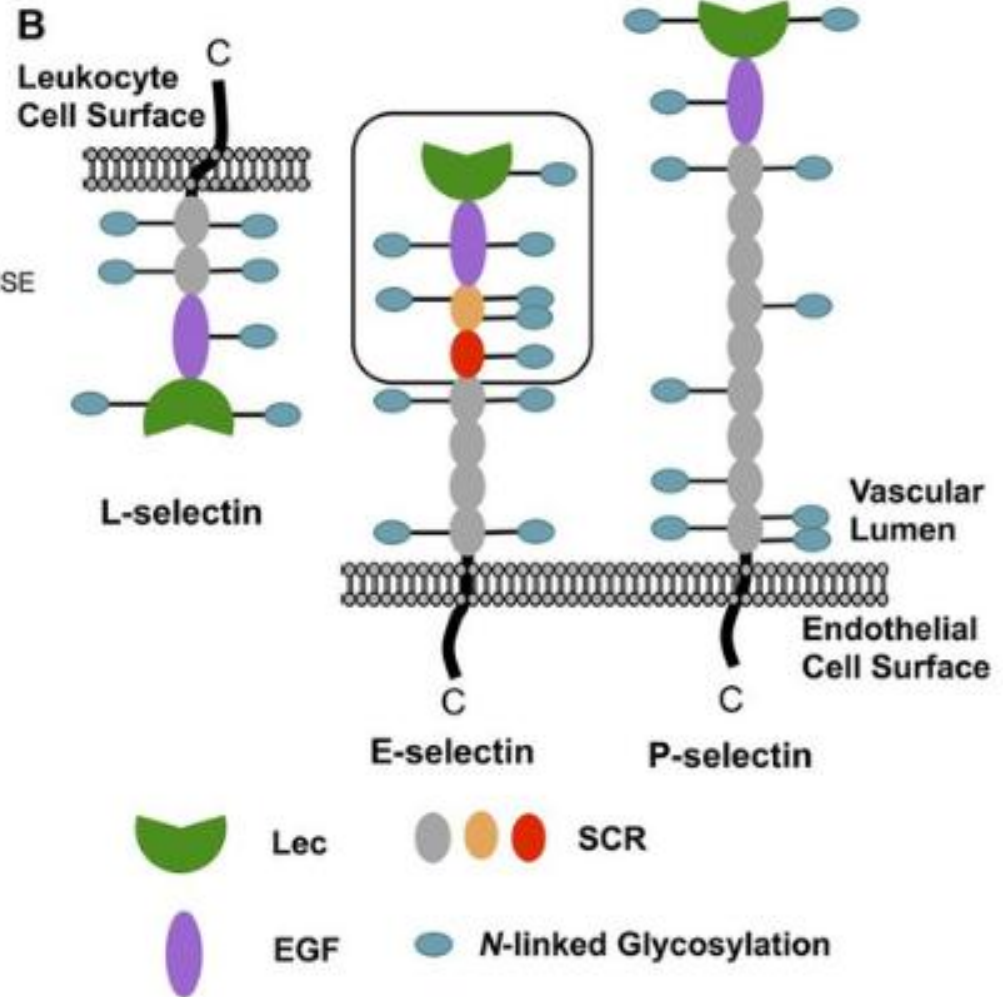
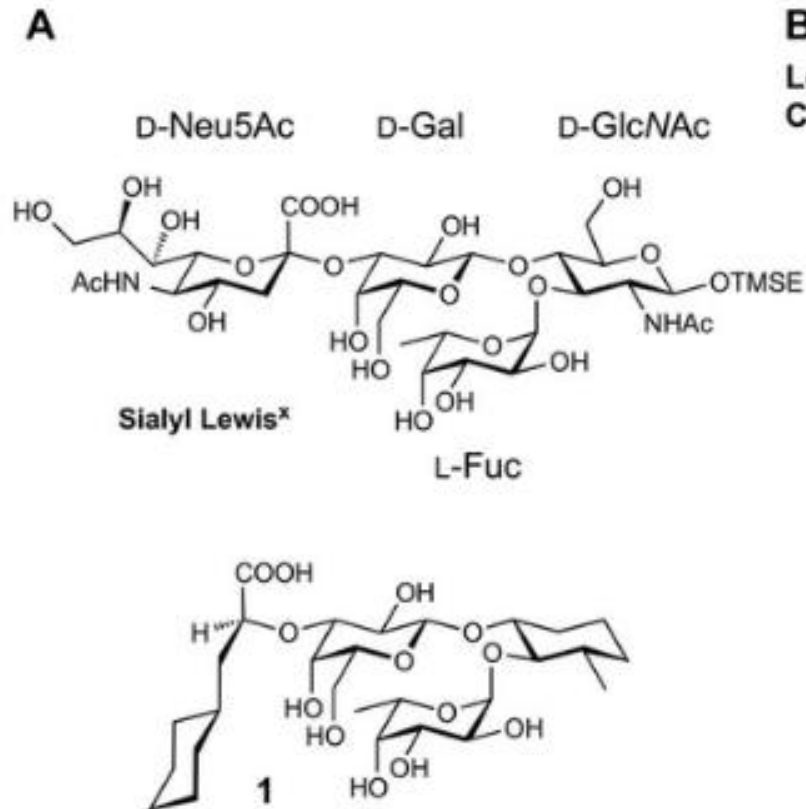
Adesão de baixa afinidade.

A expressão na superfície das células das selectinas e seus ligantes são controladas por citocinas.



Family	Molecule	Distribution	Ligand (molecule; cell type)
Selectin	P-selectin (CD62P)	Endothelium activated by histamine or thrombin	Sialyl Lewis X on PSGL-1 and other glycoproteins; neutrophils, monocytes, T cells (effector, memory)
	E-selectin (CD62E)	Endothelium activated by cytokines (TNF, IL-1)	Sialyl Lewis X (e.g., CLA-1) on glycoproteins; neutrophils, monocytes, T cells (effector, memory)
	L-selectin (CD62L)	Neutrophils, monocytes, T cells (naive and central memory), B cells (naive)	Sialyl Lewis X/PNAd on GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, others; endothelium (HEV)

Selectinas e Ligantes de Selectinas



Moléculas de adesão nos leucócitos e células endoteliais envolvidas no processo de migração:

Integrinas e Ligantes de Integrinas

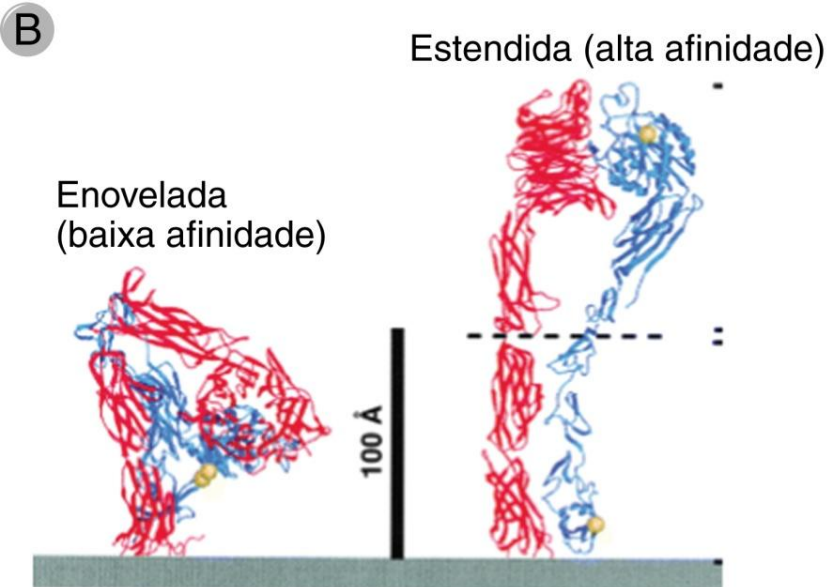
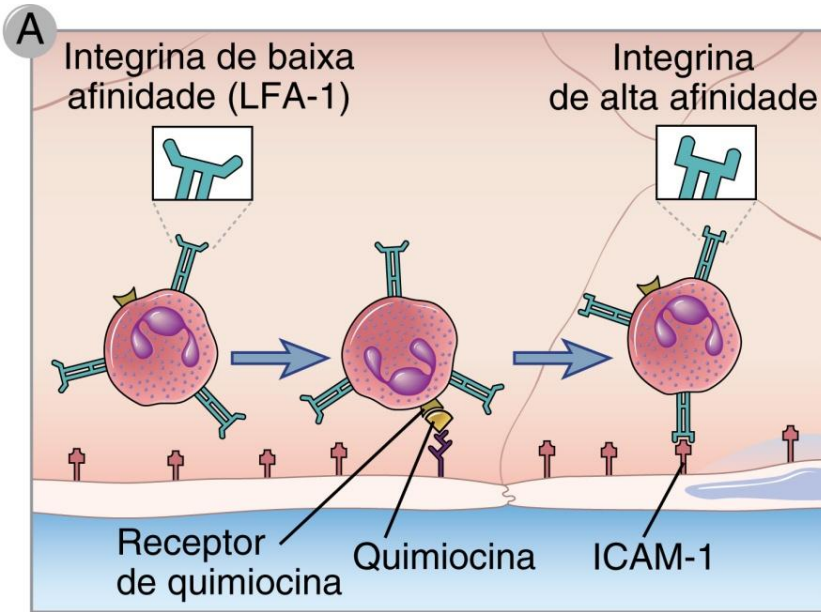
Proteínas transmembranas que se ligam à ligantes específicos em outras células ou matriz extracelular.

Promove a adesão de células a outras células ou à matriz extracelular.

Habilidade de responder a sinais intracelulares com aumento rápido em suas afinidades por seus ligantes.

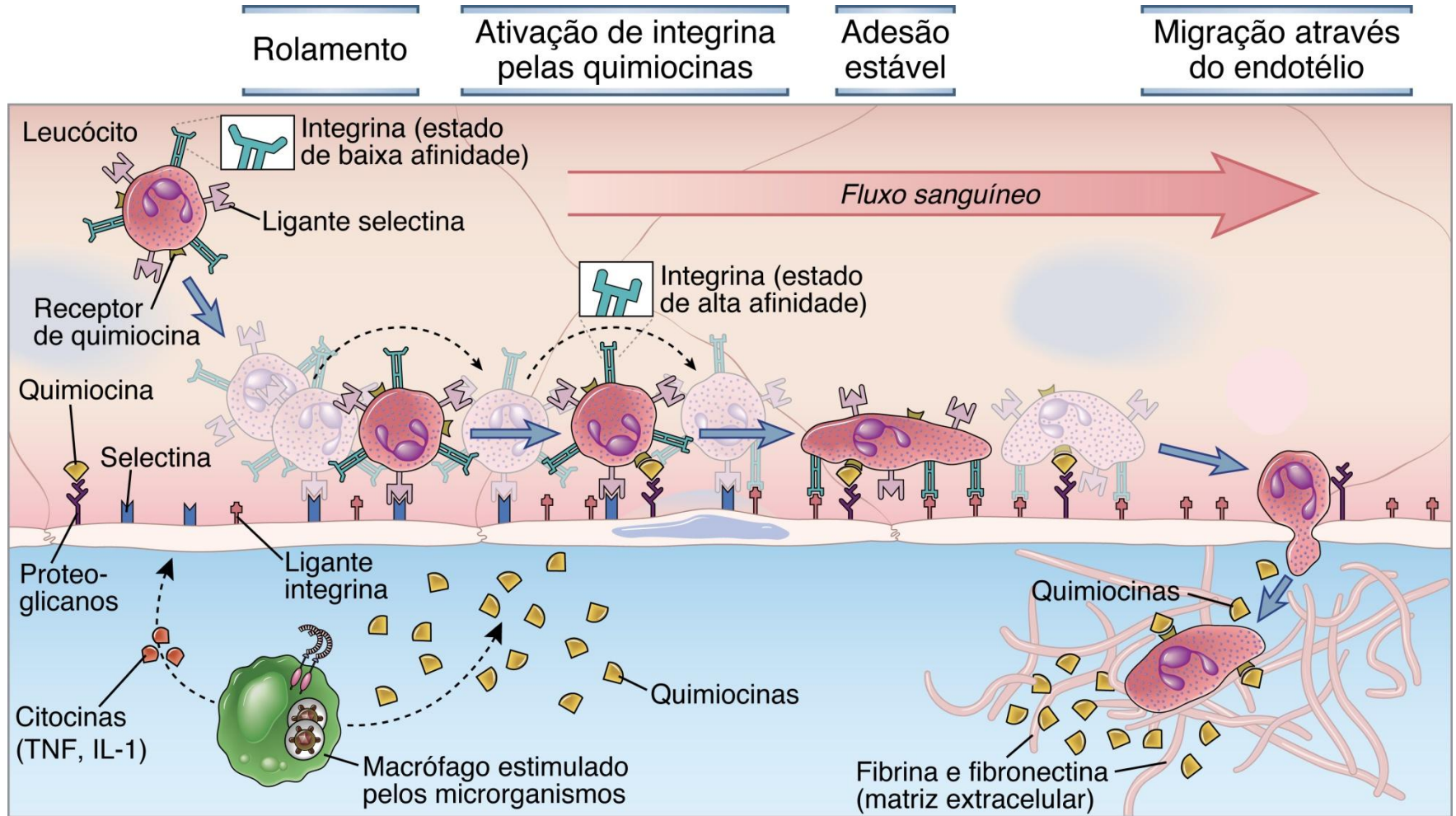
Family	Molecule	Distribution	Ligand (molecule; cell type)
Integrin	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrophils, monocytes, T cells (naive, effector, memory), B cells (naive)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	Mac-1 (CD11bCD18)	Neutrophils, monocytes, dendritic cells	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monocytes, T cells (naive, effector, memory)	VCAM-1 (CD106); endothelium (upregulated when cytokine activated)
	$\alpha_4\beta_7$ (CD49dCD29)	Monocytes, T cells (gut homing, naive, effector, memory), B cells (gut homing)	VCAM-1 (CD106), MadCAM-1; endothelium in gut and gut-associated lymphoid tissues

Aumento de afinidade pelo ligante das Integrinas



As integrinas nos leucócitos sanguíneos normalmente encontram-se em um estado de baixa afinidade. Quando o leucócito se aproxima das células endoteliais, as quimiocinas produzidas na superfície endotelial podem se ligar aos receptores de quimiocinas no leucócito. A sinalização do receptor de quimiocina resulta no aumento de sua afinidade pelos ligantes nas células endoteliais.

Interações leucócito-endotélio e recrutamento de leucócitos para os tecidos



Filme – Rolamento de Linfócitos na parede de um vaso
Tempo real.

<https://www.youtube.com/watch?v=LB9FYAo7SJU>

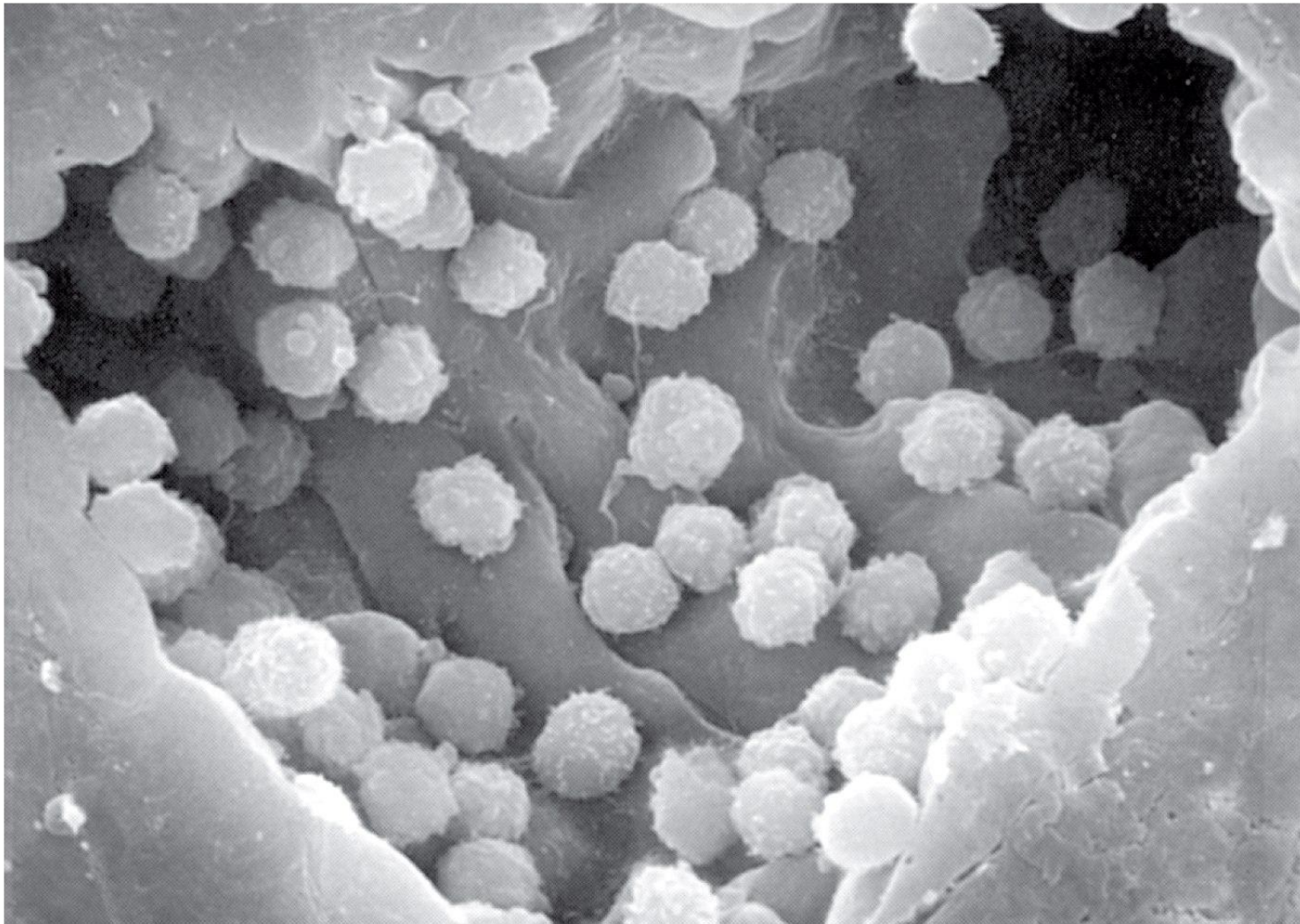


Figure 13-7b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

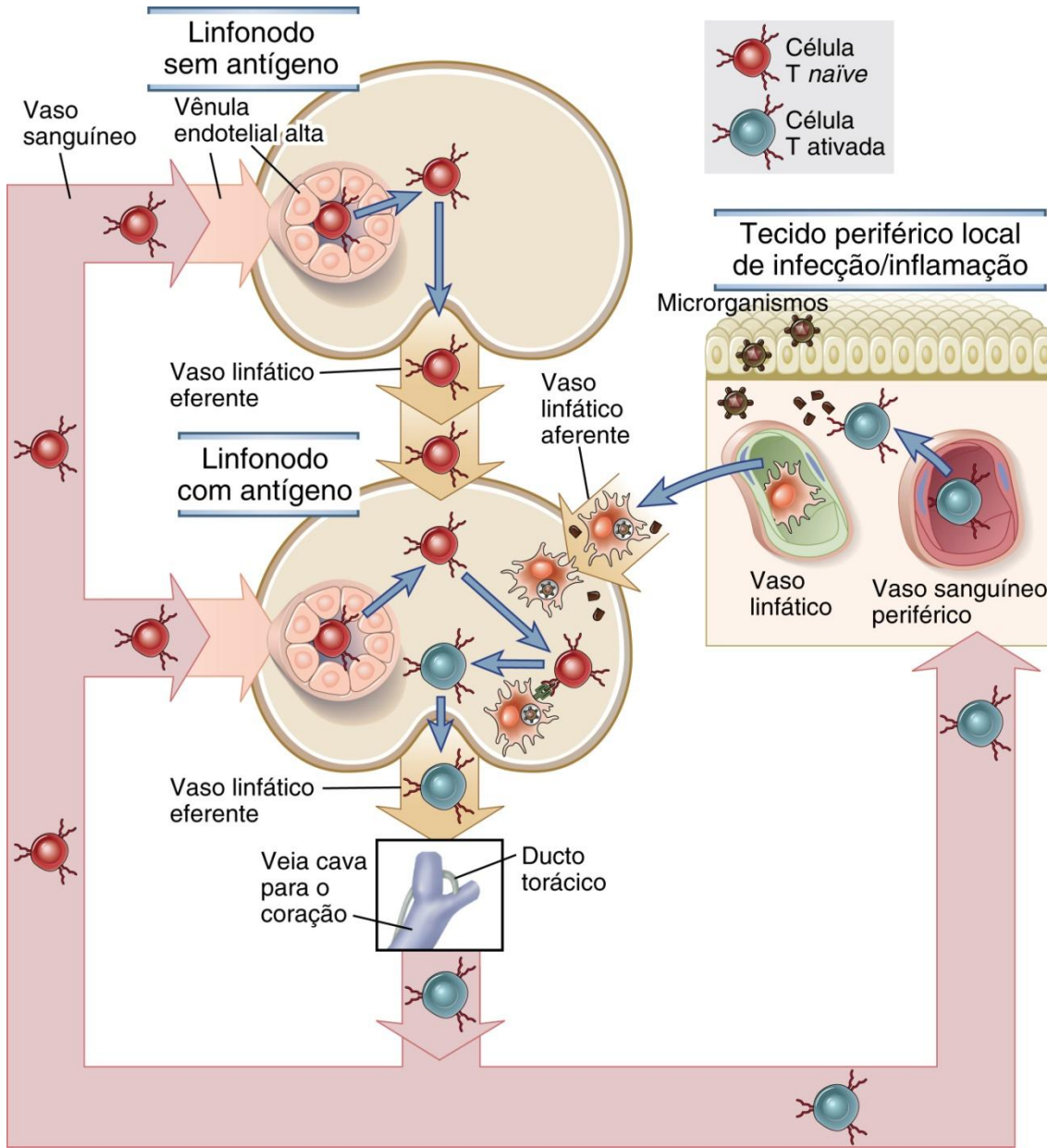
Leucócitos em migração através da parede do endotélio



Figure 13-7c
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Micrografia mostrando leucócitos aderidos à parede do endotélio

Migração e recirculação de linfócitos T



-Células T *naïve* (virgens) preferencialmente deixam o sangue e entram nos linfonodos através da **vênula endotelial alta**.

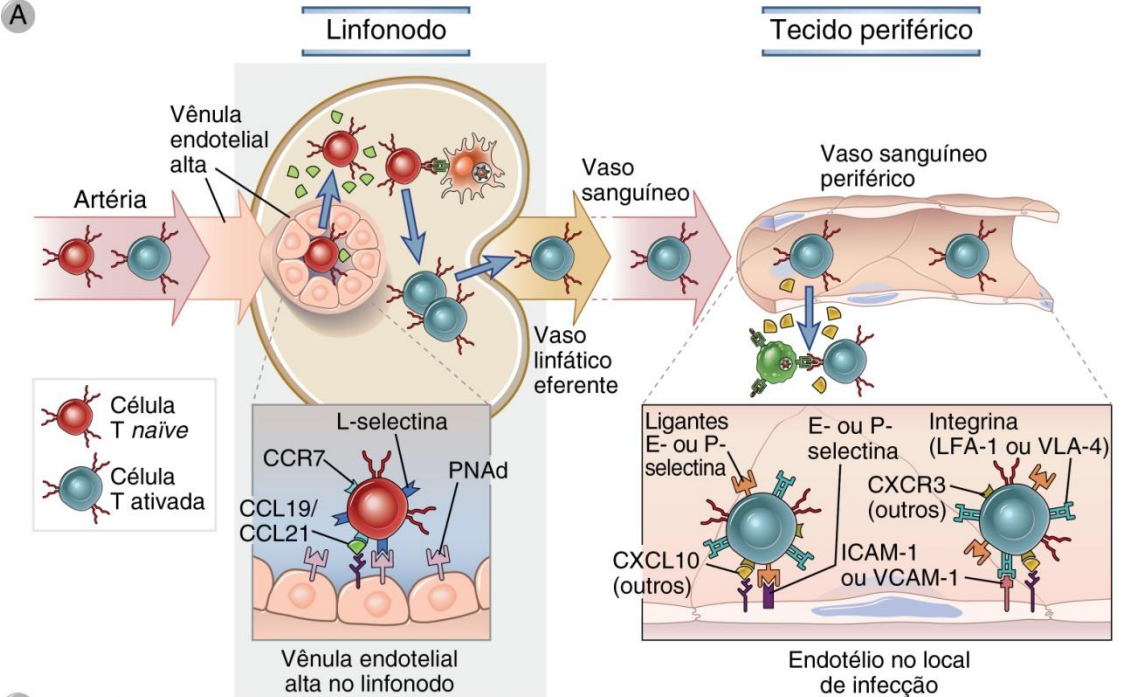
-**Células dendríticas** com antígeno entram nos linfonodos através dos vasos linfáticos.

-Células T que reconhecerem o antígeno se tornam ativadas e retornam para a circulação através dos linfáticos eferentes e ducto torácico, que termina na veia cava superior, posteriormente no coração e, finalmente, na circulação arterial.

-Células T efetoras e de memória preferencialmente deixam o sangue e entram nos tecidos periféricos nas **vênulas pós-capilares** dos locais com inflamação.

Moléculas envolvidas na migração de linfócitos T naíve e efetores.

Linfócitos T naíve chegam aos linfonodos como resultado da ligação da L-selectina nas adressinas dos linfonodos periféricos (PNAd) das **vênulas endoteliais altas**, que estão presentes somente nos órgãos linfoides secundários, e como resultado da ligação das quimiocinas (CCL19 e CCL21) dispostas na superfície da **vênula endotelial alta**. **Linfócitos T ativados** (células efetoras) chegam aos locais de infecção nos tecidos periféricos, e esta migração é mediada por E-selectina e P-selectina, integrinas e quimiocinas que são produzidas nos locais de infecção.

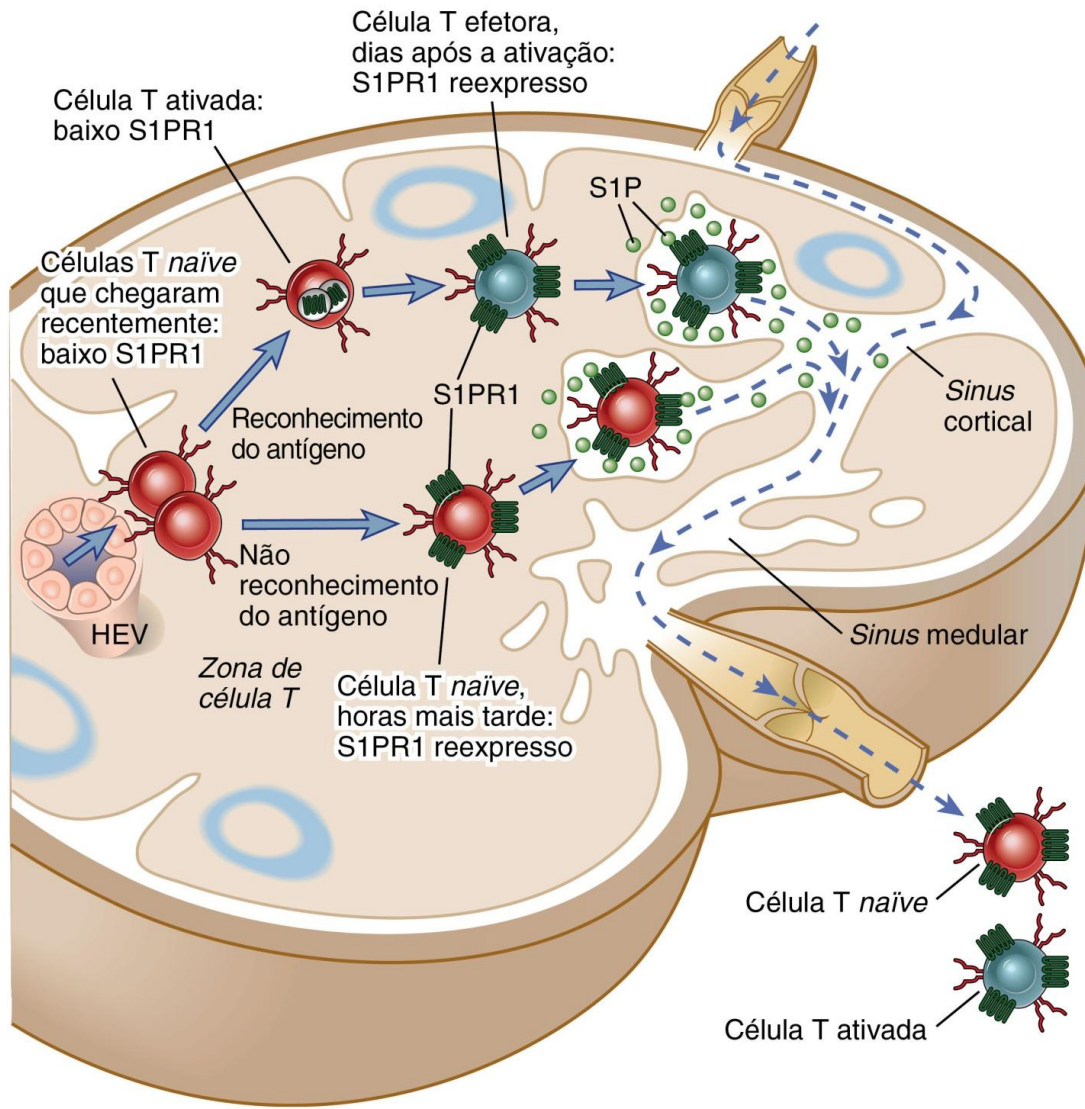


B

Receptor de adesão da célula T	Ligante na célula endotelial	Função do receptor: par ligante
Células T naíve		
 L-selectina	 PNAd	Fraca adesão inicial das células T naíve às vênulas endoteliais altas nos linfonodos
 CCR7	 CCL19 ou CCL21	Ativação de integrinas e quimiocinas
 LFA-1 (β_2 integrina)	 ICAM-1	Parada estável na vênula endotelial alta nos linfonodos
Células T ativadas (efetoras e de memória)		
 Ligantes E- e P-selectina	 E- e P-selectina	Fraca adesão inicial das células T efetoras e de memória ao endotélio ativado por citocinas em locais periféricos de infecção
 CXCR3	 CXCL10 (outros)	Ativação de integrinas e quimiocinas
 CCR5	 CCL4 (outros)	Ativação de integrinas e quimiocinas
 LFA-1 (β_2 integrina) ou VLA-4 (β_1 integrina)	 ICAM-1 ou VCAM-1	Parada estável no endotélio ativado por citocina em locais periféricos de infecção

Saída das Células T dos Linfonodos

A saída das células T naíve dos linfonodos é dependente de um lipídio quimioatraente denominado **esfingosina 1-fosfato (S1P)**, que se liga a um receptor de sinalização nas células T chamado de **receptor 1 da esfingosina 1-fosfato (S1PR1)**.



Célula T ativada (que reconhece o antígeno) permanece **mais tempo** no linfonodo, o que permite a **expansão clonal** e diferenciação em células T efetoras.

As **células T naíve** que chegaram aos linfonodos, mas falharam em reconhecer o antígeno e não estão ativadas, retornarão à circulação **mais rapidamente** (aumentar a chance de reconhecer o antígeno em outro local).

Antigen-specific T cells are detained transiently in the lymph node where they become activated

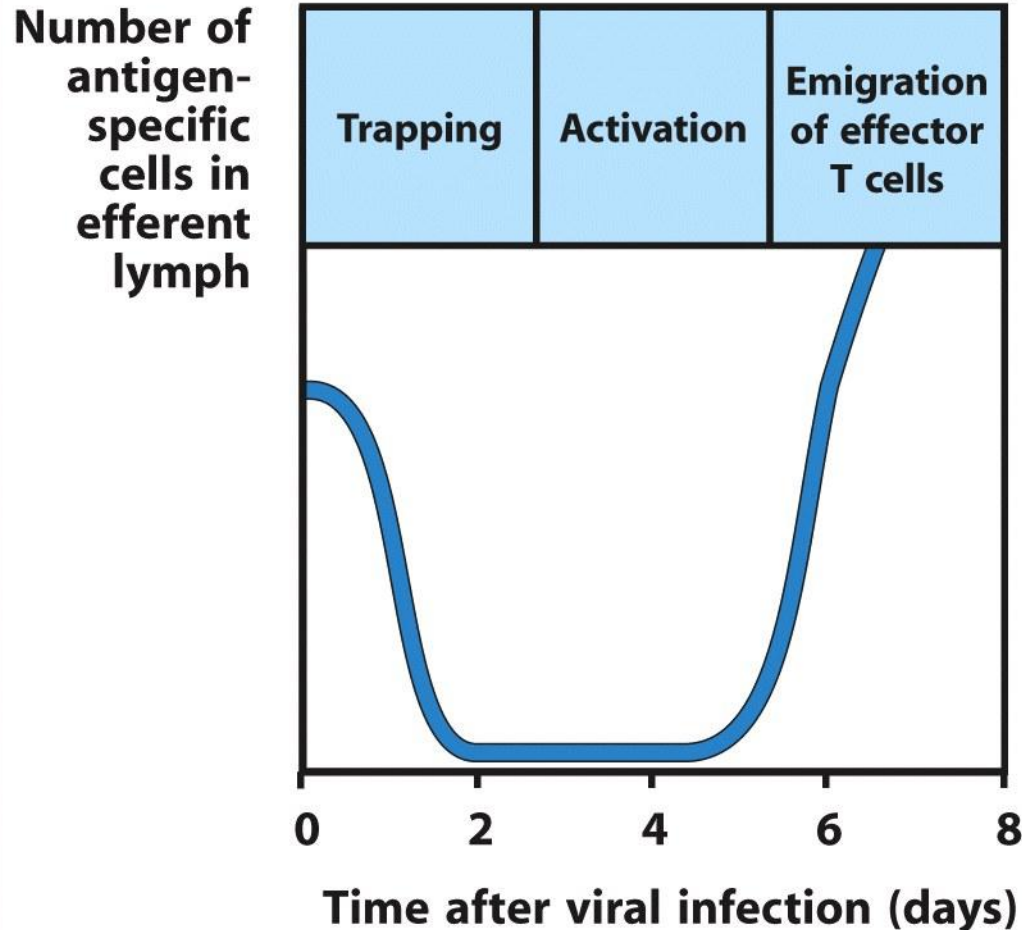
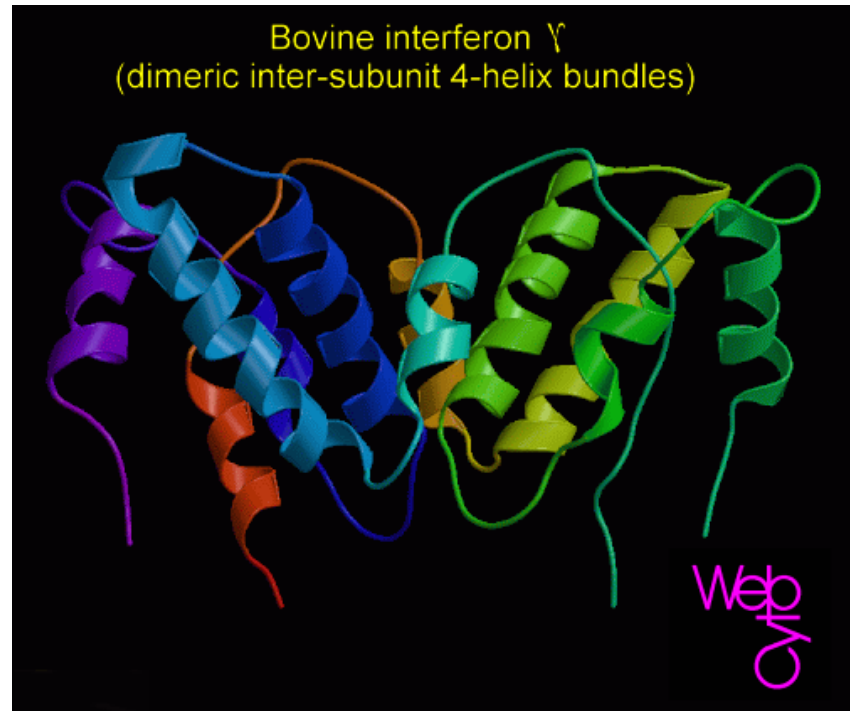


Figure 9.3 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

As citocinas, seus receptores e funções



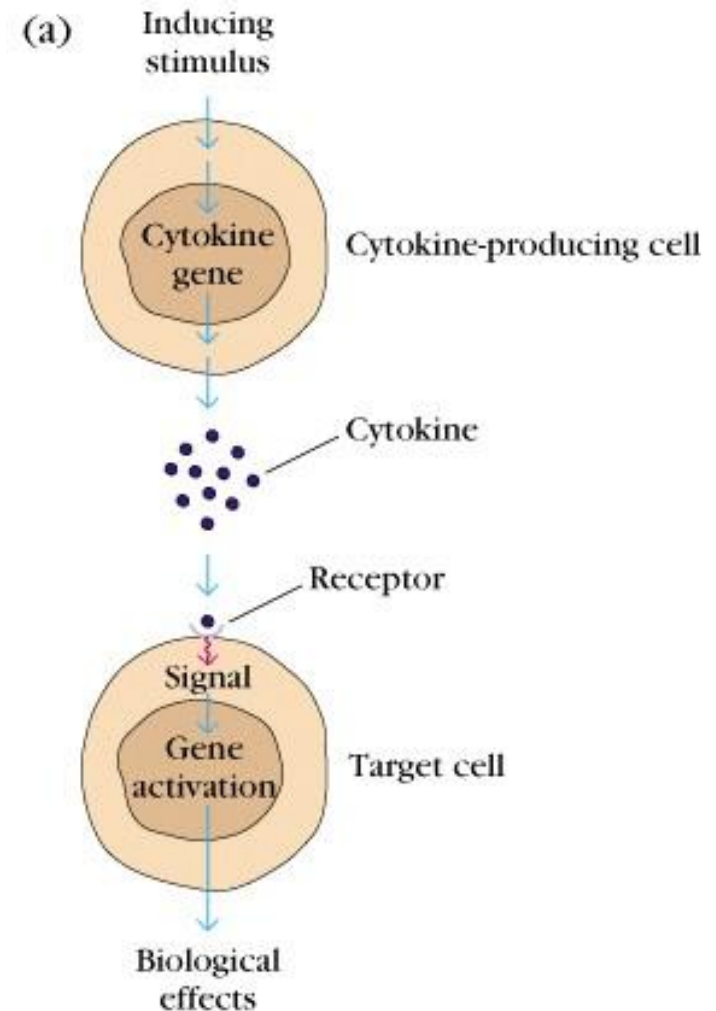
Laboratório de Imunologia de Doenças Infecciosas
Departamento de Imunologia
ICB – USP

Conteúdo da aula

- Conceito – O que são citocinas?
- Propriedades gerais das citocinas
- Famílias de receptores de citocinas
- Categorias funcionais
 - Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata
 - Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Adquirida
 - Estimuladoras da Hematopoese

O que são Citocinas?

Pequenas proteínas (cerca de 25 kDa) sintetizadas por diferentes tipos de células, geralmente em resposta a um estímulo ativador, que atuam via **receptores específicos** e afetam o **comportamento** de outras células mediando as reações inflamatórias e imunológicas. São os principais mediadores da **comunicação** entre as células do sistema imunológico.



Citocinas

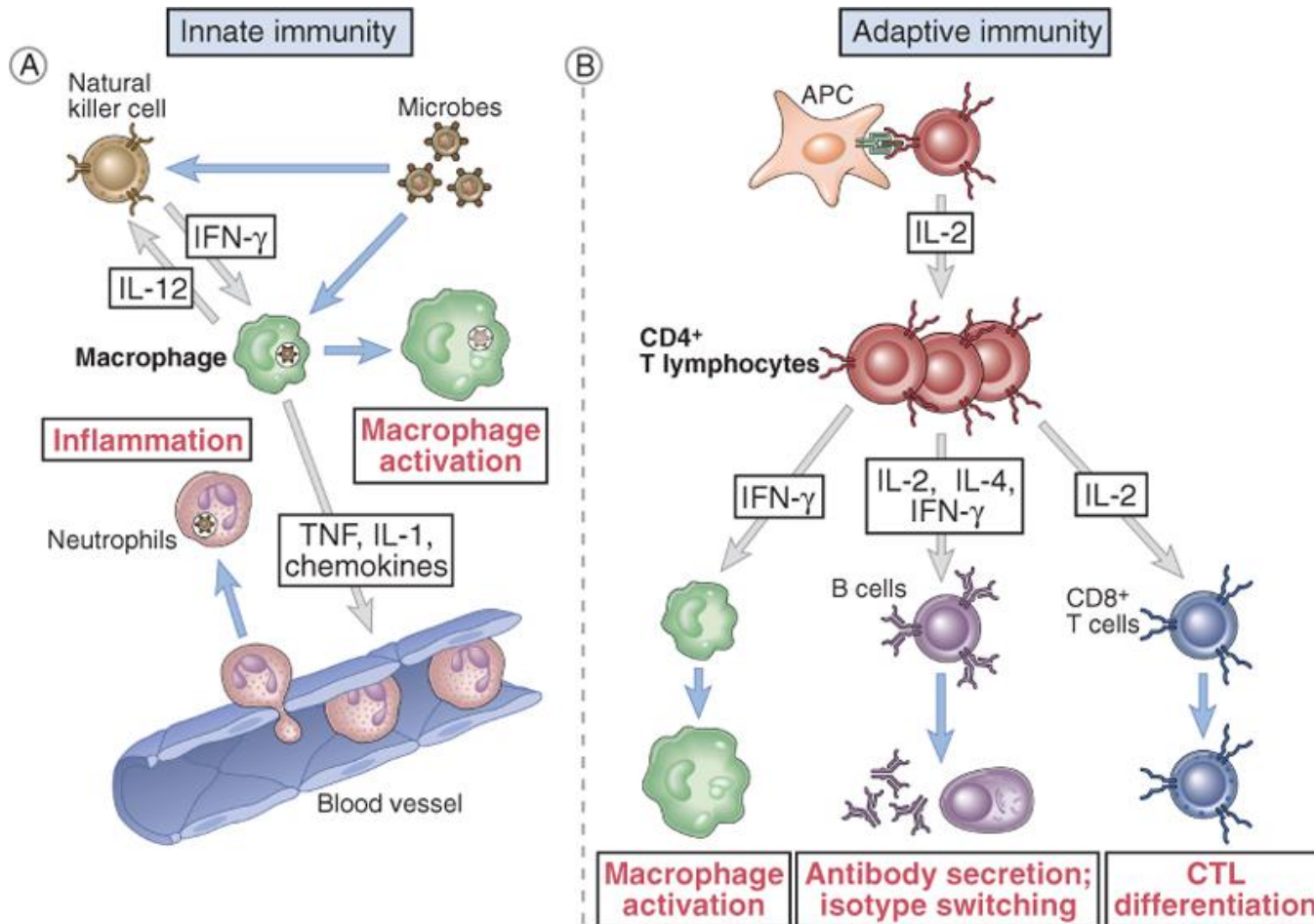
Secretadas por células da imunidade inata e adquirida.

Denominação inicial:

- Monocinas – secretadas por **monócitos e macrófagos**;
- Linfocinas – secretadas por **linfócitos**, especialmente o LT helper;
- Interleucinas – secretadas por **leucócitos** e com ação em outros leucócitos, abreviadas como IL + um número (ex: IL-1,2,4, etc)

→ Atualmente **citocinas** – termo mais abrangente

Citocinas



Propriedades das Citocinas

1. A secreção de citocinas é um **evento breve e autolimitado**

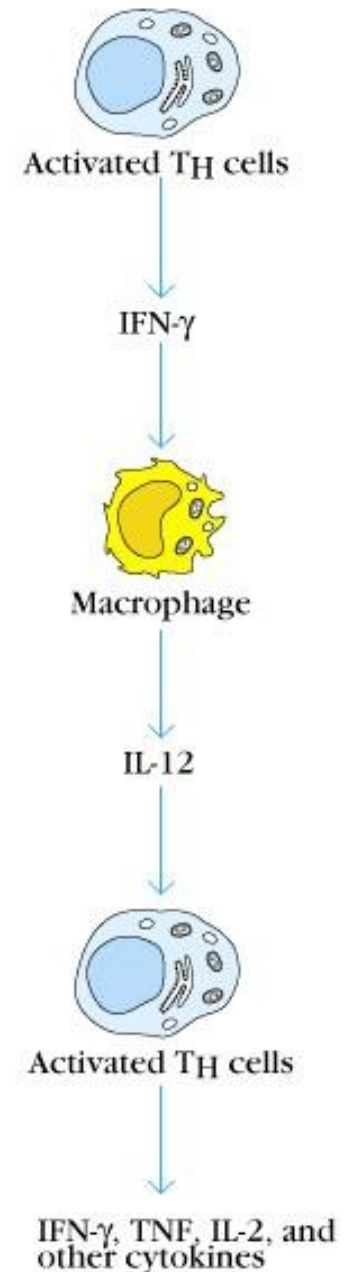
as citocinas geralmente não são armazenadas como moléculas pré-formadas (síntese requer ativação celular e transcrição de genes) e os RNAm induzidos são **instáveis**, sendo que a síntese de citocinas é **transitória**. Uma vez sintetizadas são **rapidamente secretadas**.

2. As citocinas influenciam a síntese de outras citocinas

cascata de ativação/indução uma segunda ou terceira citocina pode mediar os efeitos biológicos da primeira

(b)

CASCADE INDUCTION



Propriedades das Citocinas

2. As citocinas podem apresentar ações:
 - **pleiotrópicas** - habilidade de uma mesma citocina agir em diversos tipos celulares com efeitos biológicos diferentes;
 - **redundantes** - duas ou mais citocinas medeiam funções similares;
 - **sinérgicas** – efeito combinado de duas ou mais citocinas é maior que os efeitos aditivos das citocinas individualmente;
 - **antagônicas** – uma citocina inibe ou anula os efeitos de outra citocina.

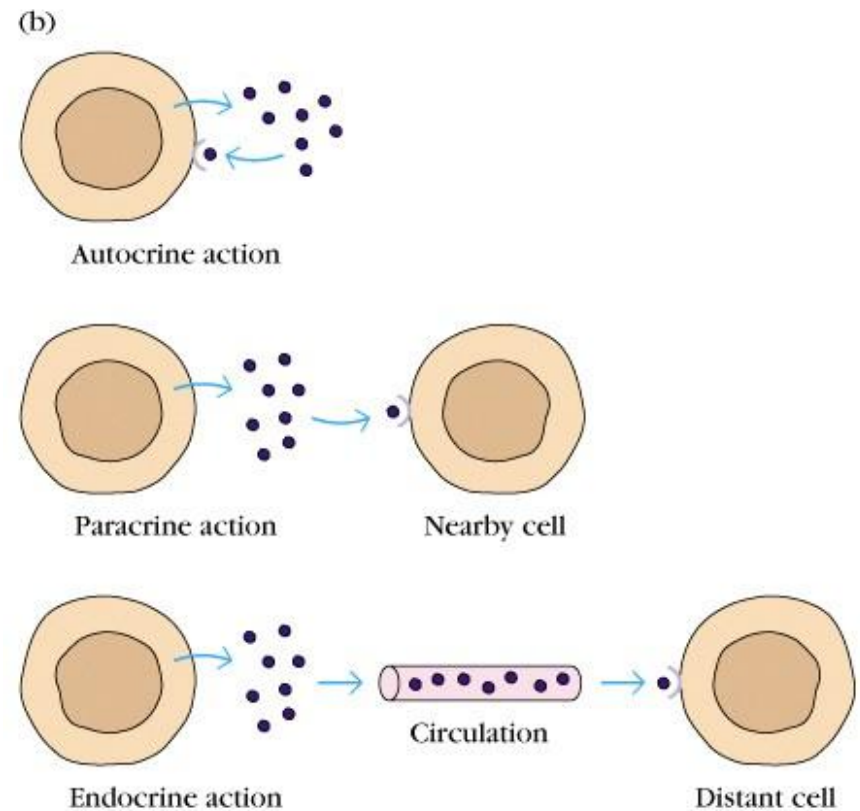
Propriedades das Citocinas

4. Ações das citocinas podem ser locais ou sistêmicas:

→ a citocina se liga a receptores na mesma célula que a produziu - ação **autócrina**

→ a citocina se liga a receptores de células-alvo próximas à célula secretora – ação **parácrina**

→ a citocina se liga a células-alvo em partes distantes do corpo – ação **endócrina** (depende da habilidade de entrar na circulação e de sua meia-vida no sangue)



Propriedades das Citocinas

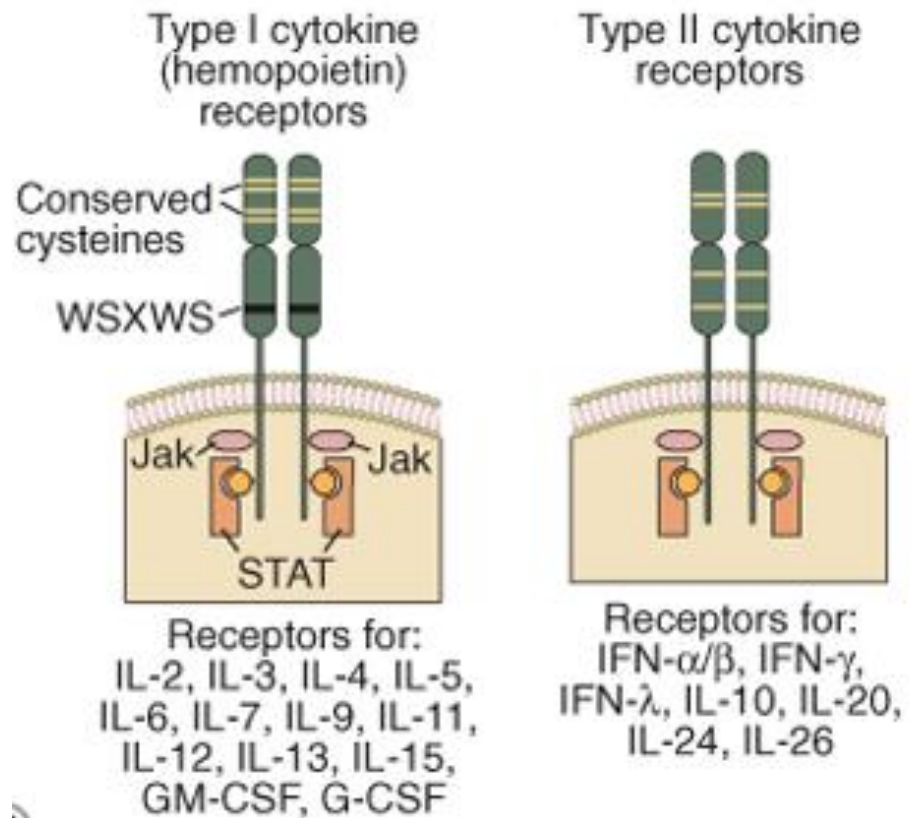
5. As citocinas se ligam a **receptores de membrana específicos** nas células-alvo:
 - ligação de **alta afinidade**,
 - **pequenas qtes** de uma citocina induzem efeitos biológicos significativos
6. **Sinais externos** regulam a expressão de receptores de citocinas:
 - estimulação de linfócitos T e B por antígenos aumenta expressão de receptores de citocinas
 - permite manutenção da **especificidade** das respostas imunes
7. As respostas celulares induzidas pelas citocinas envolvem alterações na **expressão gênica**:
 - levam a **novas funções** e proliferação da célula-alvo:
8. As respostas celulares às citocinas são reguladas e existem mecanismos de **feedback negativo** (redução dessas respostas):
 - citocinas induzem genes que codificam **inibidores** dos receptores ou das vias de sinalização ativadas por esses receptores.

Receptores de Citocinas

- Família de receptores de citocinas de classe I
(Família de receptores de hematopoietina);
- Família de receptores de citocinas de classe II
(Família de receptores de interferon);
- Família de receptores de TNF;
- Família de receptores da superfamília de Imunoglobulina
(Família de receptores de IL-1);
- Família de receptores de quimiocinas
(Família de receptores transmembrana de sete α -hélices).

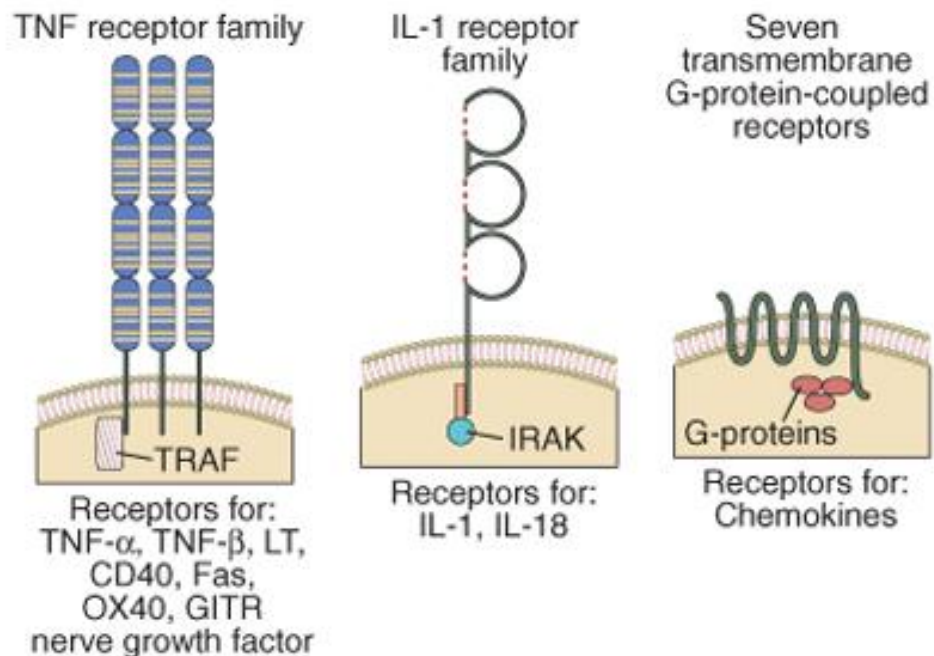
Receptores de Citocinas

- Família de receptores de citocinas de classe I (Família de receptores de hematopoietina)
 - possuem o motivo triptofano-serina-X-triptofano-serina (WSXWS) e utiliza as vias de sinalização JAK-STAT.
- Família de receptores de citocinas de classe II (Família de receptores de interferon)
 - não possuem o motivo WSXWS, mas utilizam as vias de sinalização JAK-STAT.



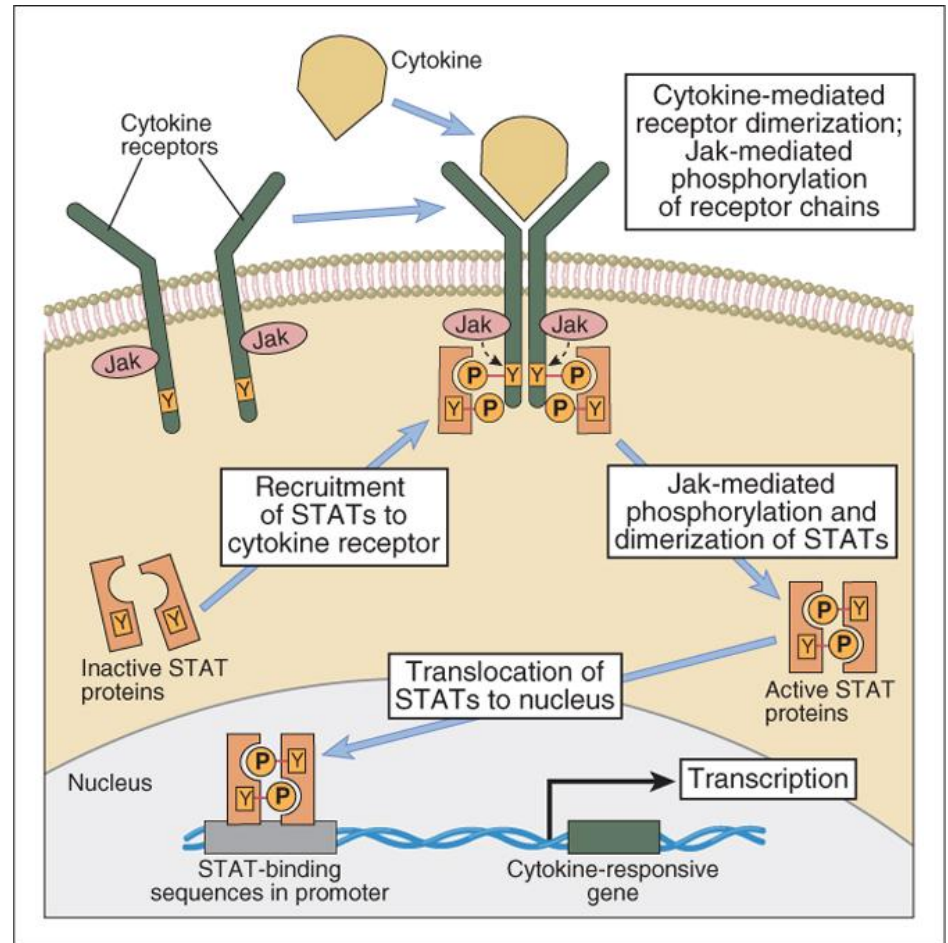
Receptores de Citocinas

- Família de receptores de TNF:
 - domínios ricos em cisteína e sinalização via molécula TRAF.
- Família de receptores da superfamília de Imunoglobulina (Família de receptores de IL-1)
 - possuem o domínio TIR (Toll/IL-1), sinalização via MyD88/IRAK
- Família de receptores de quimiocinas (Família de receptores transmembrana de sete α -hélices):
 - acoplados à proteína G



Receptores de Citocinas

- Receptores de citocina do tipo I e tipo II sinalizam via JAK/STATs
- Janus-cinases (JAKs) e transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs)
- São conhecidas 4 JAKs e 7 STATs



Categorias Funcionais das Citocinas

- Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata
- Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Adquirida
- Estimuladoras da Hematopoese

Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

- **Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)**
 - Interleucina-1 (IL-1)
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - Interleucina-12 (IL-12)
 - Interferons (IFN- α and IFN- β)
 - Interleucina-10 (IL-10)

Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

Origem do nome - substância presente no soro que causava a necrose tumoral

- Mediador mais importante da inflamação aguda em resposta a microorganismos infecciosos, especialmente bactérias Gram-negativas;
- Pode levar a complicações sistêmicas como resultado de infecções graves;
- Produzido principalmente por macrófagos ativados (em pequenas quantidades por células T ativadas, células NK, DCs e mastócitos)

Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

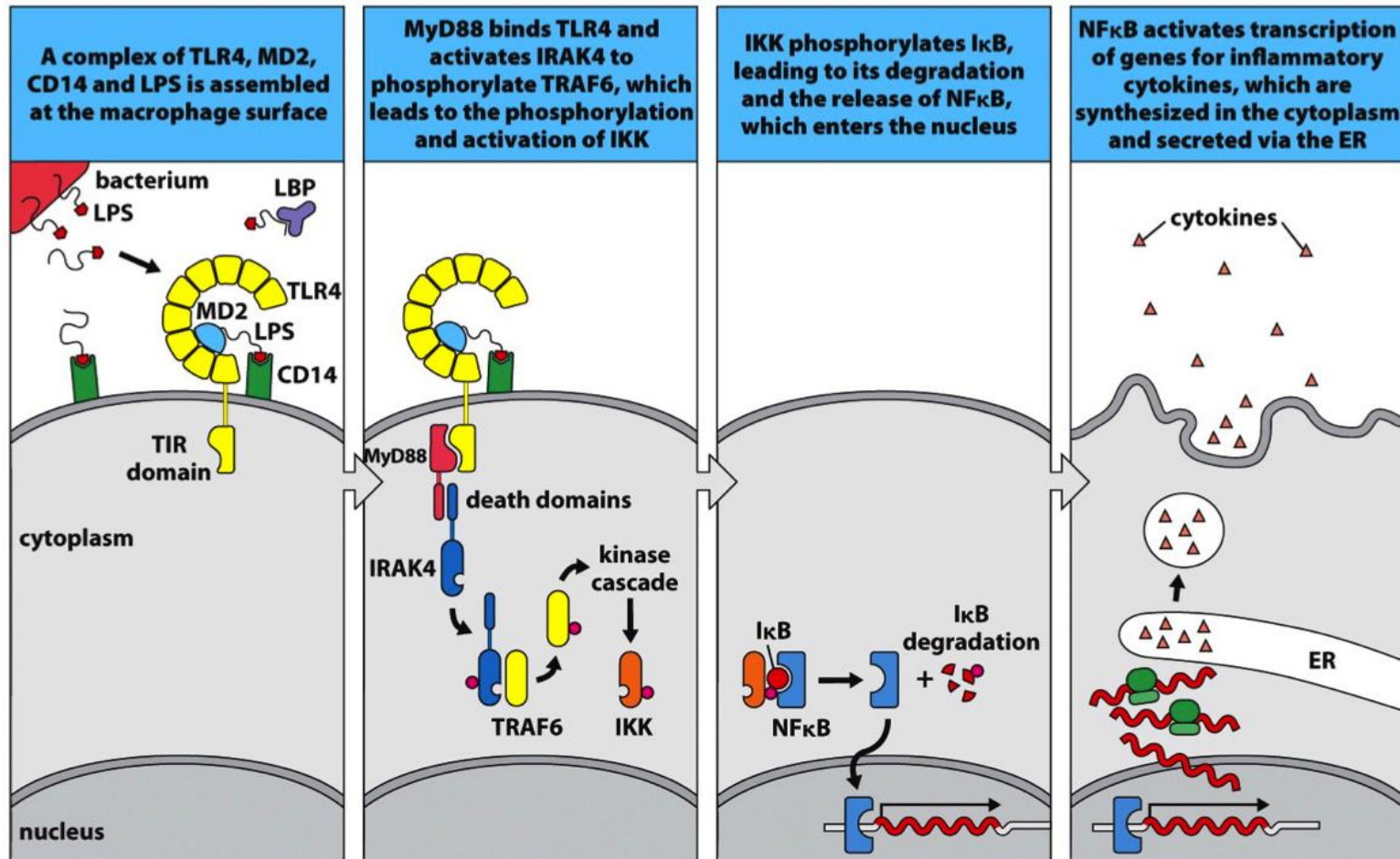
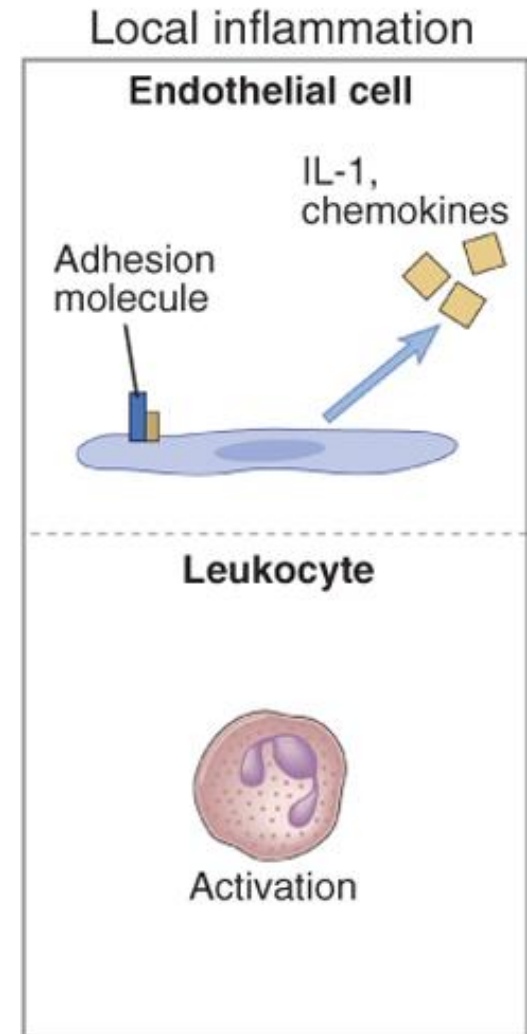


Figure 2.24 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Ações Biológicas do TNF- α

Em baixas concentrações:

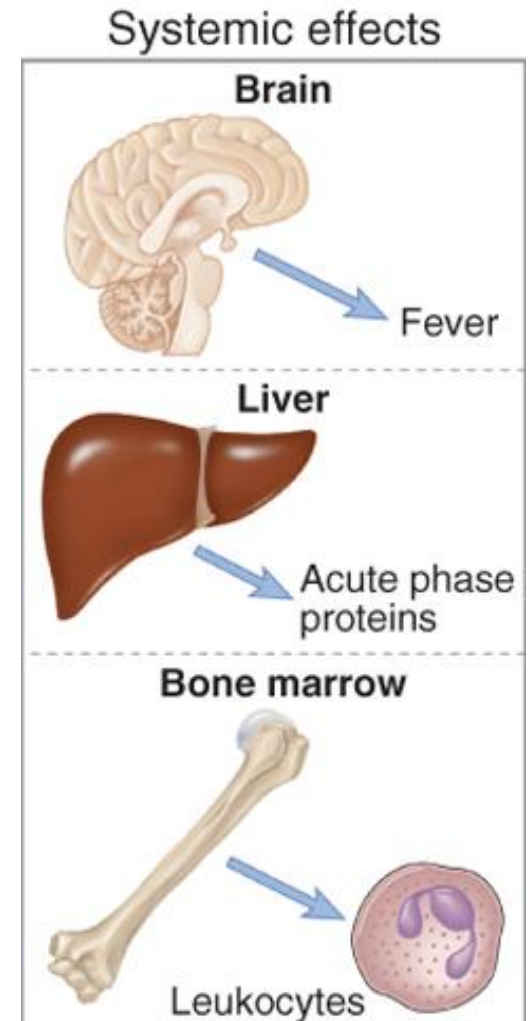
- Recrutar neutrófilos e monócitos para o sítio de infecção e ativar essas células a erradicar microorganismos
 - TNF aumenta expressão de selectinas e ligantes de integrinas nas células endoteliais;
 - Estimula células endoteliais e macrófagos a secretarem quimiocinas;
 - Estimula secreção de IL-1 pelos fagócitos (sinergia).



Ações Biológicas do TNF- α

Em concentrações moderadas:

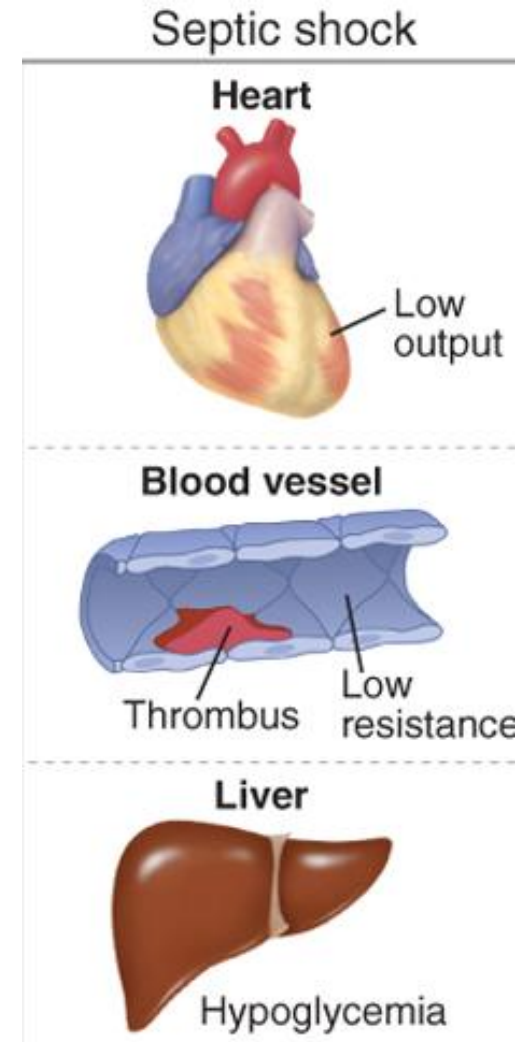
- Atua no hipotálamo, juntamente com IL-1, para produzir febre (pirógeno endógeno):
 - síntese aumentada de prostaglandinas por células estimuladas por citocina
- Promove a produção de proteínas de fase aguda no fígado (amilóide A e fibrinogênio) – resposta de fase aguda ao estímulo inflamatório:
 - combinação de proteínas plasmáticas sintetizadas por hepatócitos em resposta a TNF- α , IL-1 e IL-6.
- Leucocitose:
 - atua na medula óssea aumento a quantidade de leucócitos circulantes



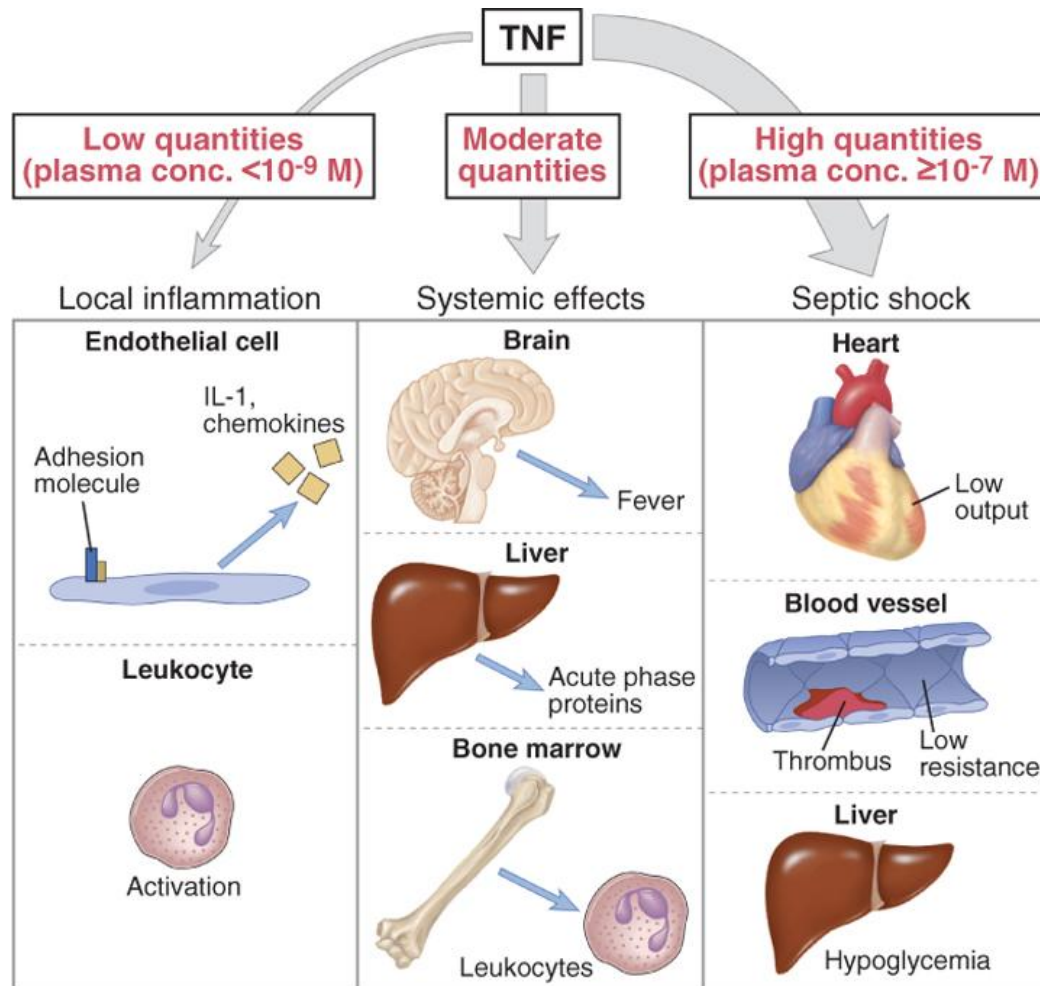
Ações Biológicas do TNF- α

Em altas concentrações:

- Perda de células musculares e adiposas (caquexia)
 - resulta da supressão do apetite e síntese reduzida de lipoproteína lipase (libera ácidos graxos para tecidos)
- Queda da pressão sanguínea
 - inibe a contratibilidade do miocárdio e o tônus da musculatura lisa dos vasos
- Trombose intravascular
 - perda das propriedades anticoagulantes normais do endotélio (origem do nome – trombose dos vasos sanguíneos tumorais)
- Queda da concentração de glicose sanguínea para níveis incompatíveis com a vida
 - superutilização de glicose pelo músculo e falha do fígado em repor a glicose



Ações Biológicas do TNF- α



Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
 - **Interleucina-1 (IL-1)**
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - Interleucina-12 (IL-12)
 - Interferons (IFN- α and IFN- β)
 - Interleucina-10 (IL-10)

Interleucina-1 (IL-1) e suas Ações Biológicas

- Efeitos biológicos semelhantes aos do TNF- α :
 - baixa concentração $\rightarrow$ aumenta expressão de moléculas de adesão
 - maiores quantidades $\rightarrow$ febre, produção de proteínas plasmáticas da fase aguda e leucocitose
- Ambas citocinas e seus receptores são estruturalmente diferentes , mas ativam os mesmos fatores de transcrição;
- Produzida principalmente por macrófagos ativados, mas, ao contrário do TNF- α , é produzida também por neutrófilos, células epiteliais e células endoteliais;
- Mesmo em altas concentrações não causa as alterações fisiopatológicas do choque séptico.

Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
 - Interleucina-1 (IL-1)
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - Interleucina-12 (IL-12)
 - Interferons (IFN- α and IFN- β)
 - Interleucina-10 (IL-10)

Quimiocinas

- Origem do nome - citocina quimiotática;
- Recruta leucócitos para locais de inflamação e linfócitos para os tecidos e órgãos linfóides secundários (ausência de inflamação);
- Produzidas por macrófagos, eosinófilos, células endoteliais, células epiteliais e fibroblastos;
- Classificadas de acordo com o número e localização dos resíduos de cisteína N-terminais:
 - Subgrupo CC – cisteínas contínuas;
 - Subgrupo CXC – cisteínas intercaladas por outro aa;
 - Subgrupo C – uma única cisteína;
 - Subgrupo CX3C – duas cisteínas separadas por 3 aa.
- Quimiocinas inflamatórias – induzidas na inflamação;
- Quimiocinas guardiãs – constitutivamente expressas em tecidos e órgãos linfóides – tráfego fisiológico de linfócitos;
- Receptores de quimiocinas – 7 domínios transmembrana α -hélices e acoplados a proteína G.

Quimiocinas e o extravasamento de leucócitos para sítios de inflamação

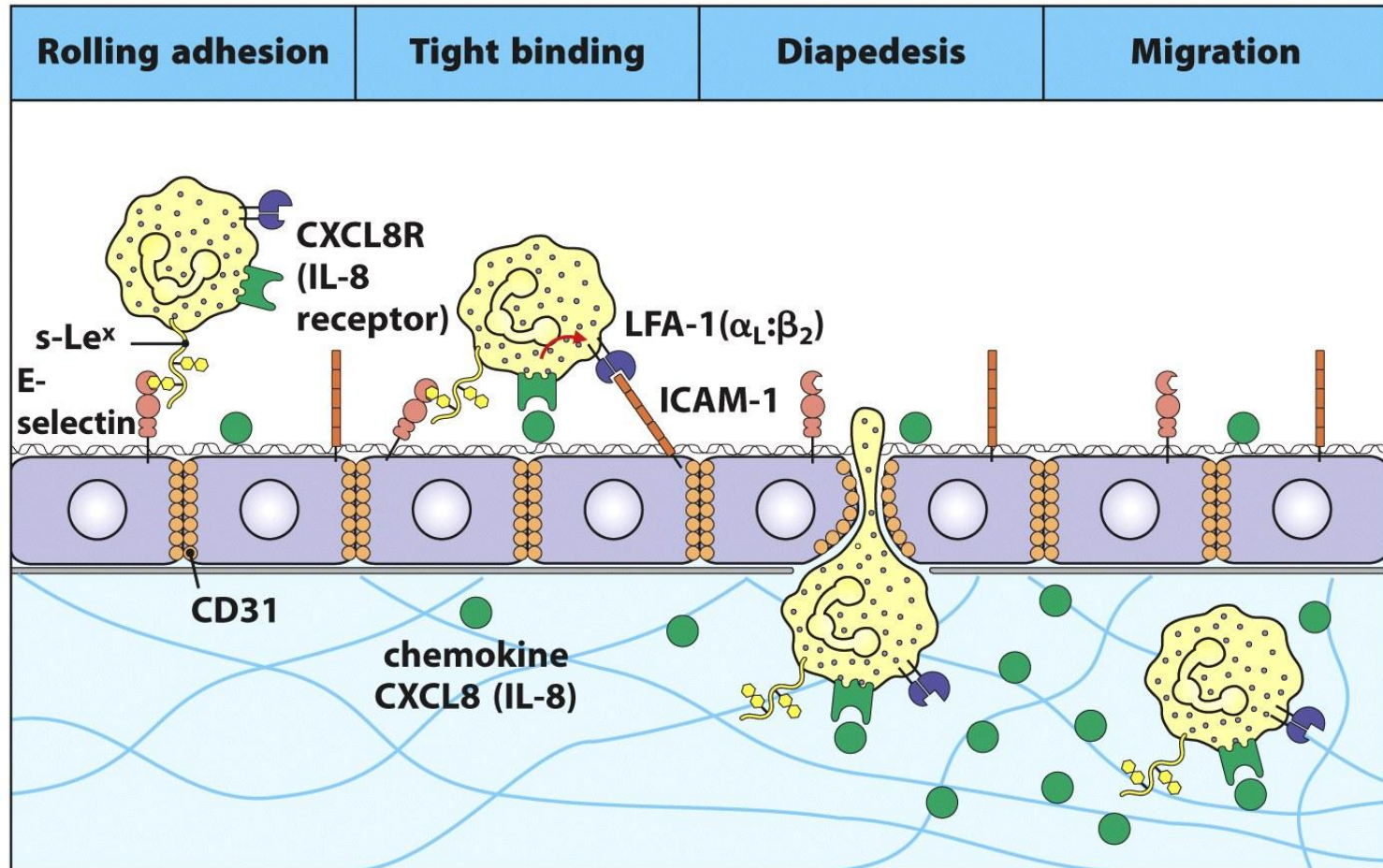


Figure 3.25 part 2 of 3 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

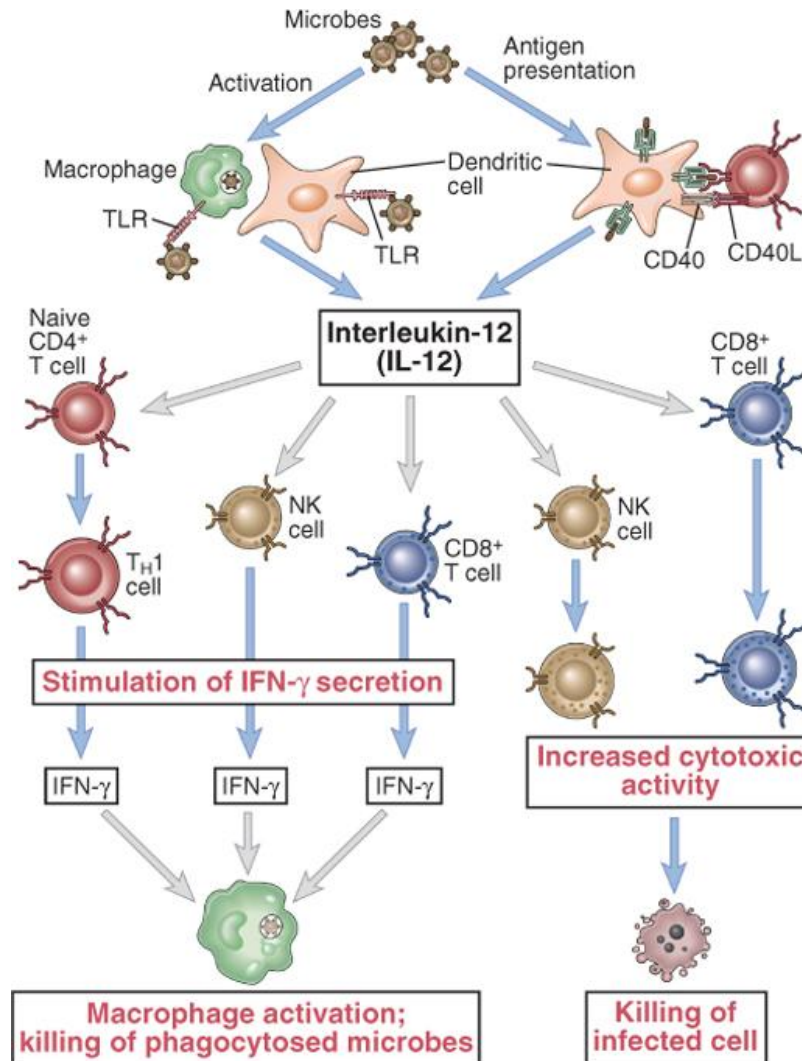
Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
 - Interleucina-1 (IL-1)
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - **Interleucina-12 (IL-12)**
 - Interferons (IFN- α and IFN- β)
 - Interleucina-10 (IL-10)

Interleucina-12 (IL-12)

- Importante na erradicação de microorganismos intracelulares;
- Produzida por macrófagos ativados e células dendríticas;
- Induz a diferenciação de Th0 para Th1;
- Estimula a produção de IFN- γ por células Th1, NK e TCD8⁺;
- Aumenta a função citotóxica de células NK e TCD8⁺;

Interleucina-12 (IL-12)



Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

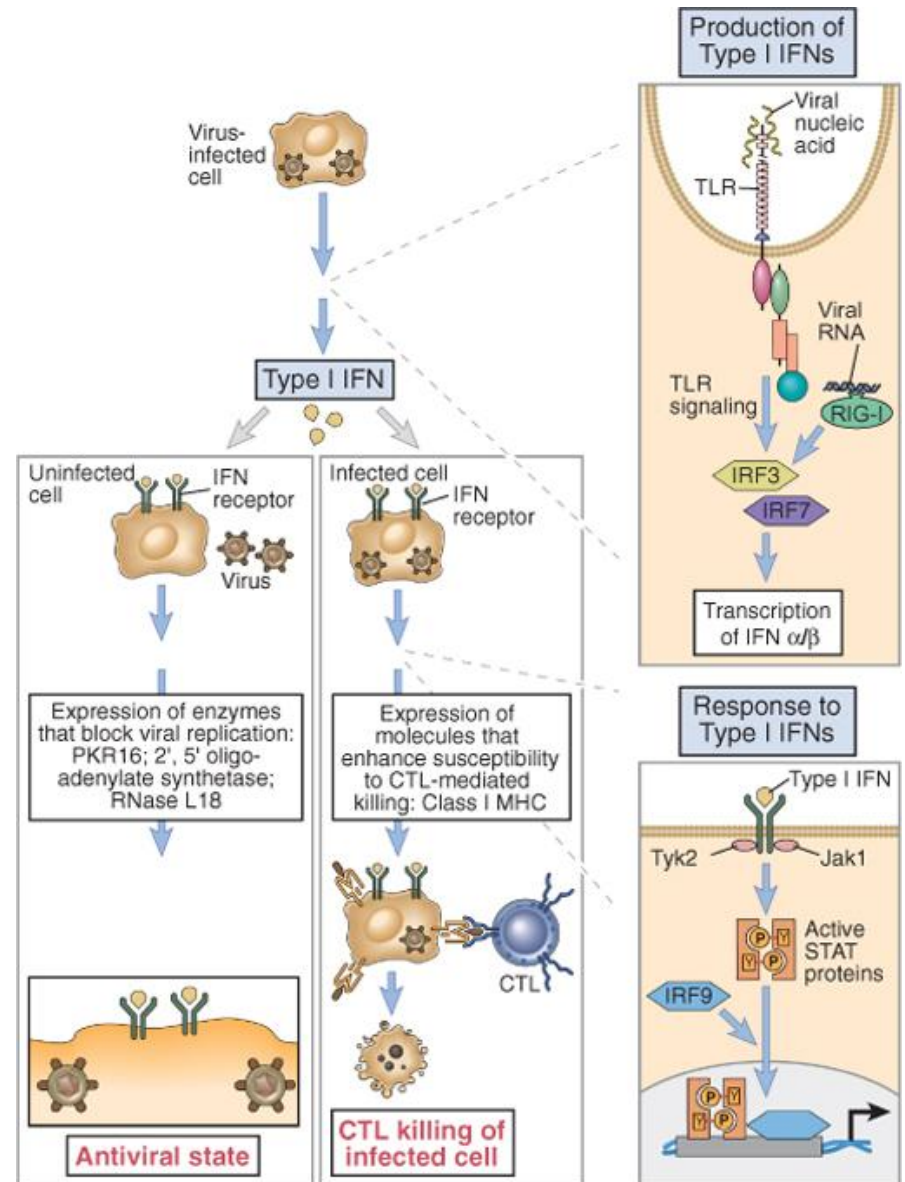
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
 - Interleucina-1 (IL-1)
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - Interleucina-12 (IL-12)
 - **Interferons (IFN- α and IFN- β)**
 - Interleucina-10 (IL-10)

Interferons Tipo I (IFN- α e β)

- Termo interferon deriva da capacidade destas citocinas de interferir na infecção viral;
- IFNs do tipo 1 – incluem IFN- α (13 subtipos diferentes), IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ e IFN- ω ;
- IFN- α – macrófagos e células dendríticas;
- IFN- β – produzida por muitas células, incluindo fibroblastos;
- Descobertos inicialmente com um papel apenas na infecção viral, mas hoje sabemos que estão envolvidos também nas infecções bacterianas e de protozoários;
- Estímulos mais potentes são os ácidos nucléicos virais:
 - Ativam receptores intracelulares – sinalização – ativação de IRF (família reguladora de interferon)

Interferons Tipo I (IFN- α e β)

- IFNs inibem a replicação viral;
- Aumentam a expressão de MHC classe I;
- Aumentam atividade citotóxica das células TCD8+ e NK.



Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata

- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)
 - Interleucina-1 (IL-1)
- Quimiocinas (Citocinas quimiotáticas)
 - Interleucina-12 (IL-12)
 - Interferons (IFN- α and IFN- β)
 - **Interleucina-10 (IL-10)**

Interleucina-10 (IL-10)

- Produzida por macrófagos ativados, linfócitos T ativados e linfócitos T reguladores;
- É uma citocina **reguladora**:
 - inibidora das respostas imunes;
 - favorece o retorno do sistema ao seu estado de repouso.
- Inibe a produção de IL-12 por macrófagos e células dendríticas;
- Inibe a expressão de MHC classe II e de moléculas co-estimuladoras em macrófagos e células dendríticas.

Categorias Funcionais das Citocinas

- Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata
- **Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Adquirida**
- Estimuladoras da Hematopoese

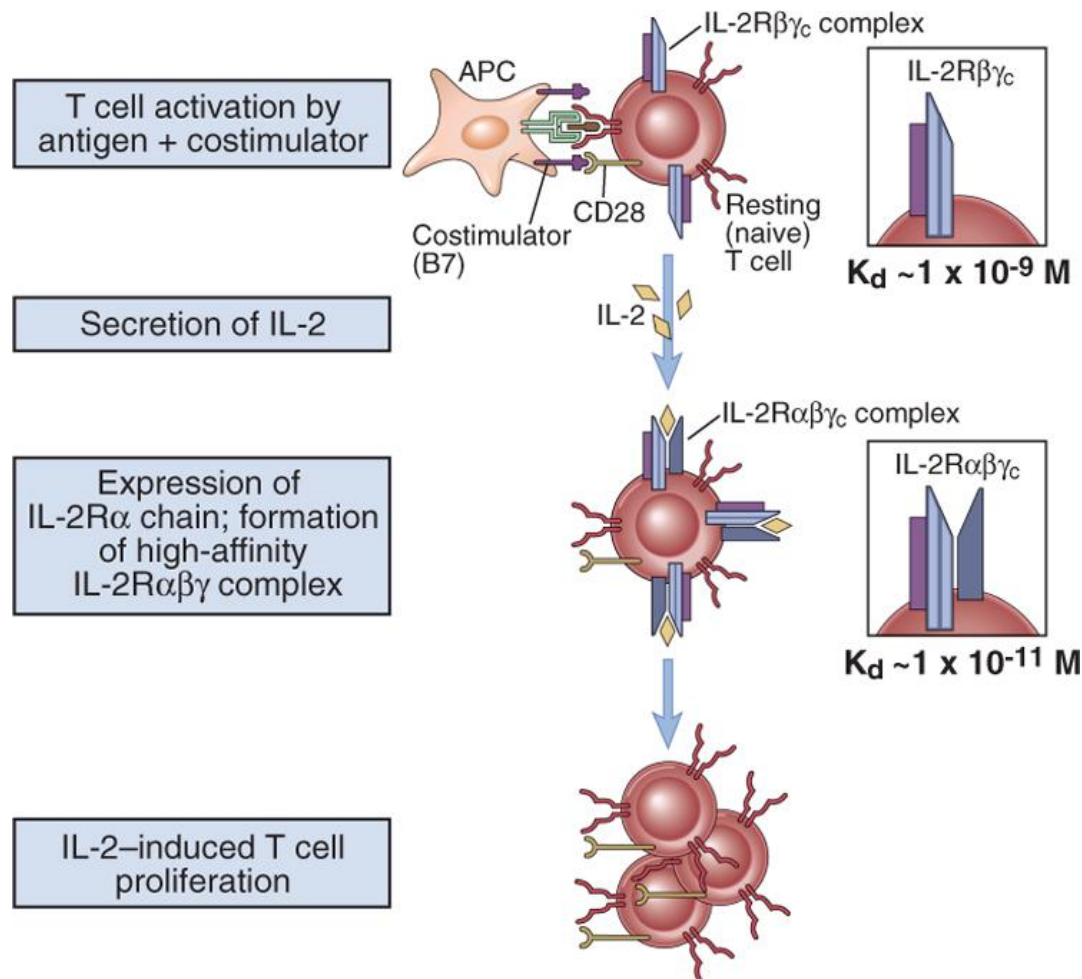
Mediadores e Reguladores da Imunidade Adquirida

- **Interleucina-2 (IL-2)**
 - Interleucina-4 (IL-4)
 - Interleucina-5 (IL-5)
 - Interferon-gama (IFN- γ)
- Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)

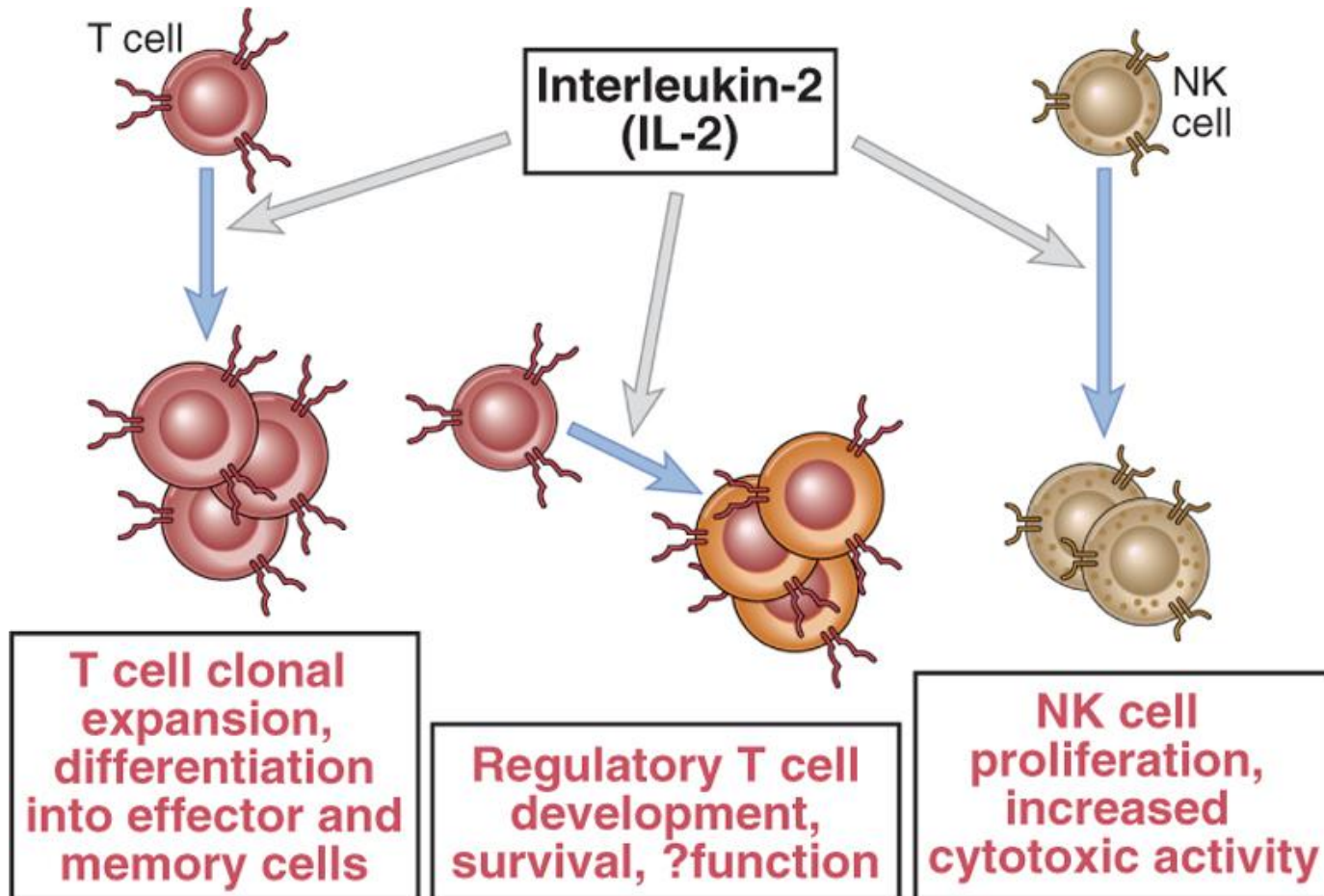
Interleucina-2 (IL-2)

- Produzida por TCD4⁺;
- Principal fator de crescimento para células T;
- Produzida após a ativação da célula pelo complexo MHC-peptídeo e moléculas co-estimuladoras;
- Estimula a sobrevivência, proliferação e diferenciação de células T ativadas;
- Promove a proliferação e diferenciação de células NK;
- É necessária para a sobrevivência e função das células T reguladoras.

Regulação da expressão do receptor da IL-2



Ações Biológicas da IL-2



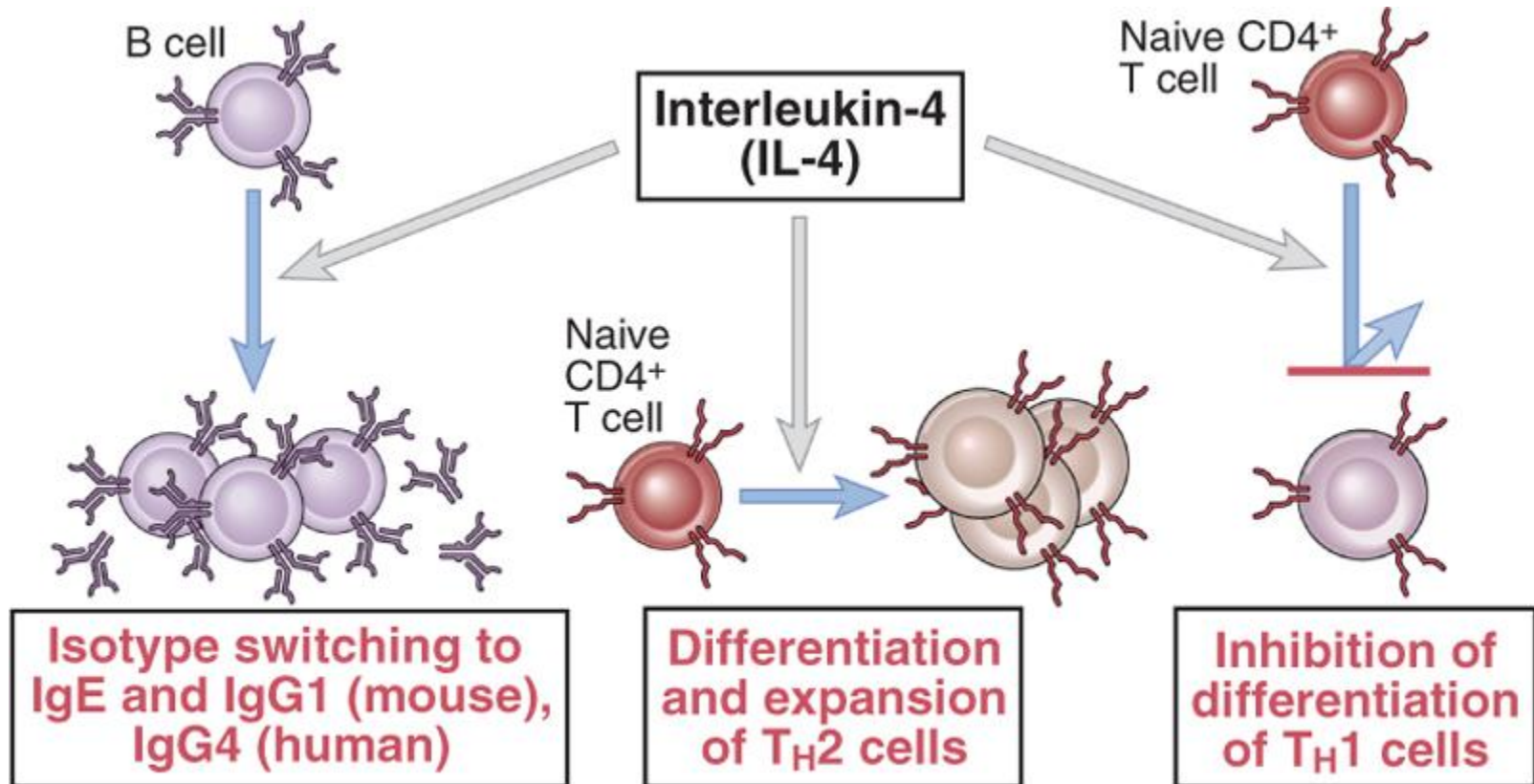
Mediadores e Reguladores da Imunidade Adquirida

- Interleucina-2 (IL-2)
- **Interleucina-4 (IL-4)**
- Interleucina-5 (IL-5)
- Interferon-gama (IFN- γ)
- Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)

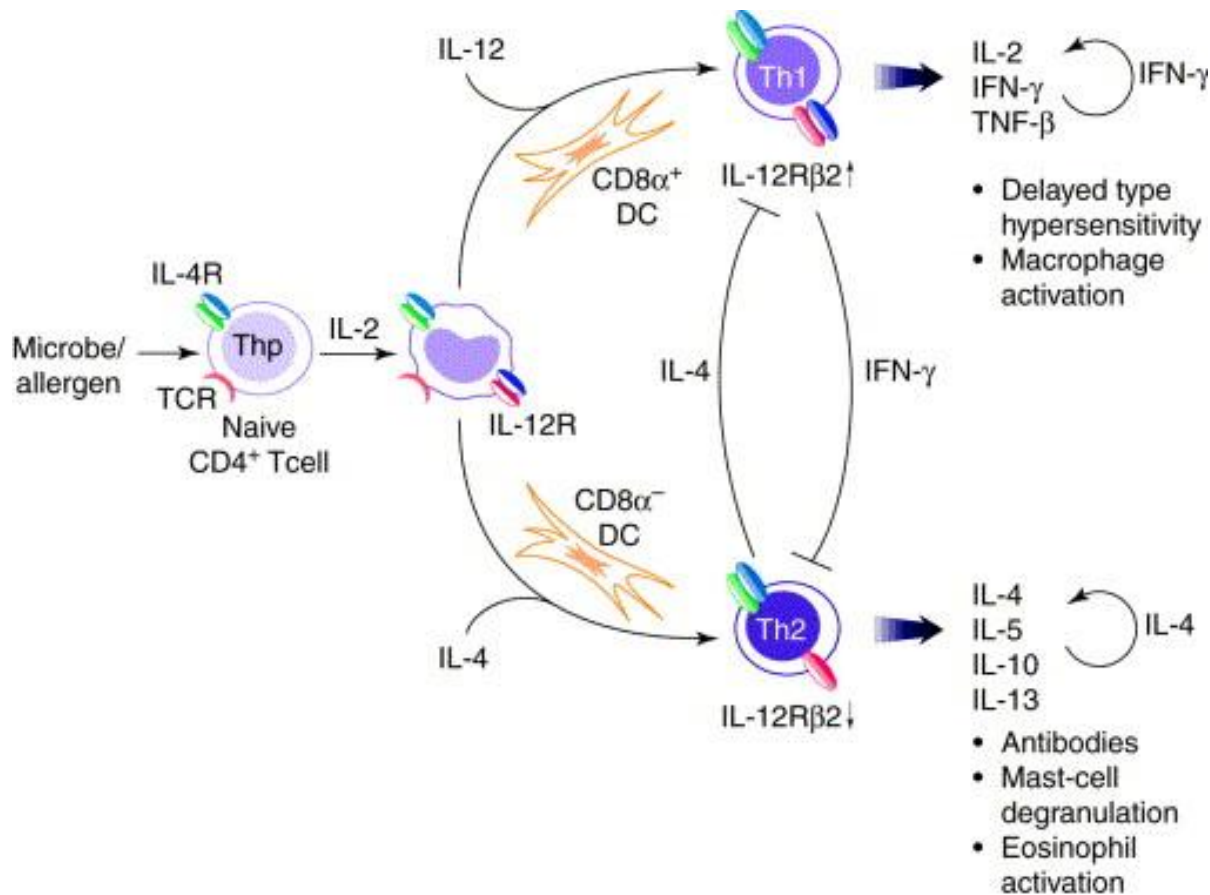
Interleucina-4 (IL-4)

- Produzida por células Th2 (citocina de “assinatura” do subgrupo Th2) e por mastócitos ativados;
- Estimula a diferenciação de Th0 para Th2;
- Promove a proliferação das células Th2;
- Em linfócitos B, estimula a troca de isotipo para IgE.

Ações Biológicas da IL-4



Células **Th1** e **Th2** produzem diferentes citocinas, controlam diferentes populações efetoras e são mutuamente exclusivas



Mediadores e Reguladores da Imunidade Adquirida

- Interleucina-2 (IL-2)
- Interleucina-4 (IL-4)
- **Interleucina-5 (IL-5)**
- Interferon-gama (IFN- γ)
- Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)

Interleucina-5 (IL-5)

- Produzido por células Th2;
- Promove o crescimento e a diferenciação de eosinófilos;
- Ativa eosinófilos maduros;
- IL-4 e IL-5 podem trabalhar juntos na resposta imune contra helmintos.

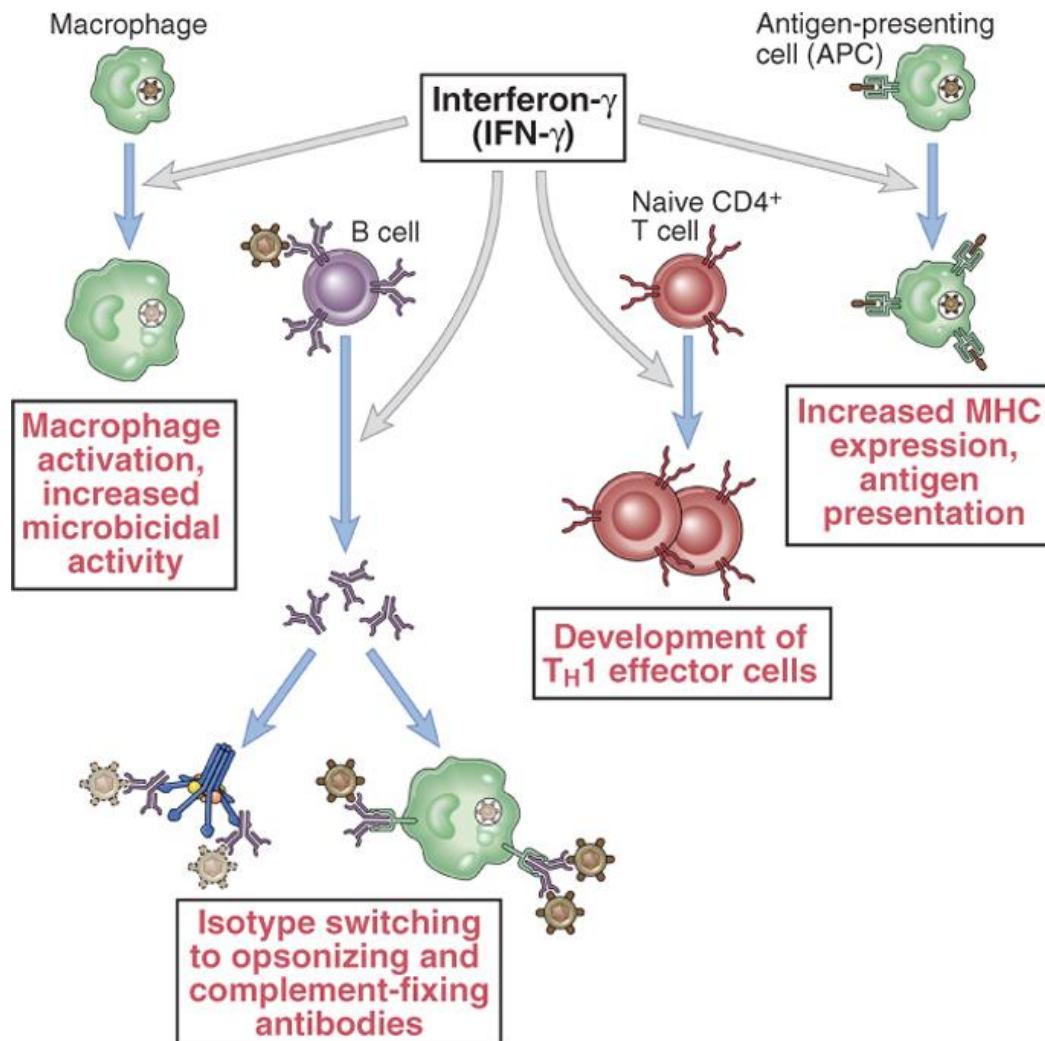
Mediadores e Reguladores da Imunidade Adquirida

- Interleucina-2 (IL-2)
- Interleucina-4 (IL-4)
- Interleucina-5 (IL-5)
- **Interferon-gama (IFN- γ)**
- Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)

Interferon-gama (IFN- γ)

- Produzido por células T (Th1 e TCD8+) e NK;
citocina “assinatura” do subgrupo Th1
- Exerce funções críticas tanto na imunidade inata quanto adquirida;
- Principal citocina ativadora de macrófagos na destruição de microrganismos intracelulares;
- Auxilia na diferenciação de Th0 para Th1
- Age nas células B promovendo troca de certas subclasses de IgG
- Estimula expressão de moléculas do MHC e co-estimuladoras em APCs.

Ações Biológicas do IFN- γ



Mediadores e Reguladores da Imunidade Adquirida

- Interleucina-2 (IL-2)
- Interleucina-4 (IL-4)
- Interleucina-5 (IL-5)
- Interleucina-13 (IL-13)
- Interferon-gama (IFN- γ)
- **Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)**

Fator de Crescimento Transformador (TGF- β)

- Inibe a proliferação e função efetora de células T e a ativação de macrófagos;
- Estimula a produção de IgA;
- Regula a diferenciação de subtipos de linfócitos (Th1);
- Regula o reparo tecidual reduzindo as reações inflamatórias.

Categorias Funcionais das Citocinas

- Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Inata
- Mediadoras e Reguladoras da Imunidade Adquirida
- Estimuladoras da Hematopoese

Estimuladoras da Hematopoiese

- IL-3
 - produzida por células T CD4+
 - atua na diferenciação de todas as células hematopoéticas.
- IL-7
 - produzida por células do estroma da medula óssea
 - atua na expansão de células precursoras de linfócitos T e B.
- Ligante de c-kit
 - produzida por células do estroma da medula óssea
 - age nas células-tronco tornando-as responsivas a outras citocinas.

Estimuladoras da Hematopoiese

Fatores produzidos por células T ativadas, células endoteliais e células do estroma da medula óssea

- Fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF):
 - promove o crescimento e diferenciação de progenitores da medula óssea em células dendríticas e macrófagos;
- Fator estimulador de colônias de monócitos (M-CSF):
 - está envolvido no desenvolvimento e função de monócitos e macrófagos;
- Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF):
 - gerado em locais de infecção
 - estimula a produção de leucócitos polimorfonucleares (PMN) da medula óssea.

Estimuladoras da Hematopoiese

