

estresse e dano celular geral. O inflamassoma ativa caspases, permitindo o processamento e secreção de citocinas pró-inflamatórias. As proteínas citosólicas RIG-I e MDA-5 detectam a infecção viral por perceber a presença de RNAs virais, levando à indução de interferons antivirais tipo I. As vias de sinalização ativadas por esses sensores primários dos patógenos induzem uma variedade de genes, incluindo os genes para citocinas, quimiocinas e moléculas coestimuladoras, que possuem papéis essenciais na defesa imediata e no direcionamento do curso da resposta imune adaptativa mais tardia na infecção.

Respostas inatas induzidas para infecção

Nesta parte do capítulo, serão vistas as respostas de macrófagos e células dendríticas ao estímulo via receptores sensíveis ao patógeno como os TLRs, e as consequências para a resposta imune inata. Um resultado imediato e importante de tal estímulo é a produção e secreção de citocinas e quimiocinas por macrófagos e células dendríticas que auxiliam a induzir e manter a inflamação. As quimiocinas constituem uma grande família de proteínas quimioatraentes com papel central na migração de leucócitos, e as quimiocinas secretadas pelos macrófagos ativados atraem neutrófilos e outras células do sistema imune para o local da infecção. Moléculas de adesão em leucócitos e células endoteliais dos vasos sanguíneos possuem papel igualmente importante na movimentação celular para fora do sangue e para o tecido infectado. Serão considerados brevemente os diferentes tipos de moléculas de adesão envolvidos. Então, será considerado de maneira mais detalhada como as quimiocinas e citocinas derivadas de macrófagos promovem a destruição contínua dos micróbios infectantes. Isso é alcançado pela indução de outra fase da resposta imune inata, a resposta de fase aguda, na qual o fígado produz proteínas que atuam como moléculas opsonizantes, auxiliando no aumento das ações do complemento. Serão vistos, ainda, o mecanismo de ação dos IFNs antivirais e uma classe de células linfoides conhecidas como células NK, que são ativadas pelo IFN para contribuir com a defesa imune inata contra vírus e outros patógenos intracelulares. Também serão considerados os linfócitos semelhantes ao inato (ILNs, do inglês *innate-like lymphocytes*), os quais contribuem para a resposta rápida à infecção por agir precocemente, mas utilizam um grupo limitado de segmentos gênicos receptores de antígeno (ver Seção 1.12) para produzir imunoglobulinas e receptores de célula T (TCRs, do inglês *T-cell receptors*) de diversidade limitada.

A resposta imune induzida pode obter sucesso na eliminação da infecção ou irá contê-la enquanto uma resposta adaptativa se desenvolve. Se a infecção não for eliminada, a resposta adaptativa aproveitará muitos dos mesmos mecanismos efetores utilizados pelo sistema imune inato, como a fagocitose mediada pelo complemento, porém irá mirá-los com muito mais precisão. As células T antígeno-específicas ativam as propriedades microbicidas e secretoras de citocinas dos macrófagos, enquanto os anticorpos ativam o complemento, atuam como opsoninas diretas para fagócitos e estimulam células NK a matar células infectadas. Portanto, os mecanismos efetores aqui descritos servem como manual para o foco na imunidade adaptativa no restante do livro.

3.13 Macrófagos e células dendríticas ativados pelos patógenos secretam uma variedade de citocinas que possuem diversos efeitos locais e distantes

Citocinas (ver Apêndice III) são pequenas proteínas (cerca de 25 kDa) que são liberadas por diversas células no organismo, geralmente em resposta a um estímulo ativador, e que induzem respostas por ligação a receptores específicos. Elas podem atuar de forma **autócrina**, afetando o comportamento da célula que libera a citocina, de forma **parácrina**, afetando o comportamento de células adjacentes, e algu-

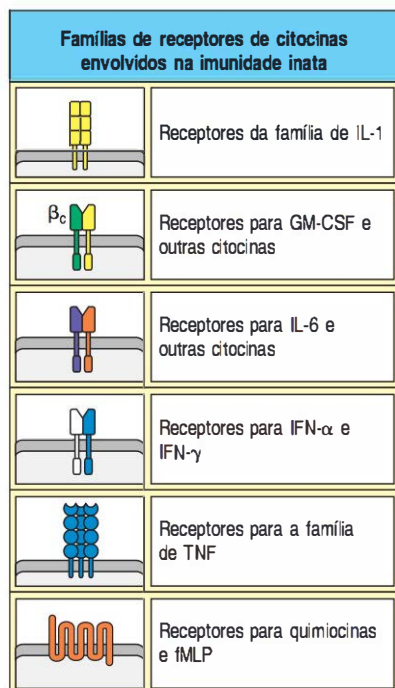


Figura 3.20 Receptores de citocinas importantes na imunidade inata. Membros da família do receptor de interleucina (IL)-1 possuem regiões extracelulares compostas por domínios semelhantes a imunoglobulinas, e sinalizam como dímeros por meio de domínios TIR em suas caudas citoplasmáticas. A superfamília do receptor de hematopoietina é subdividida em várias famílias com base na sequência de proteína e na estrutura da subunidade, e nem todas as famílias são mostradas aqui. Nos receptores de fator estimulante de colônias granulocíticas e macrófágicas (GM-CSF) e IL-6, uma cadeia define a especificidade do ligante do receptor (p. ex., cadeia β comum, β_c , no receptor de GM-CSF), enquanto a outra confere a função de sinalização intracelular. Esses receptores sinalizam por meio da via JAK-STAT (descrita na Seção 7.20). Receptores para interferon (IFN) e citocinas semelhantes ao IFN também são receptores heterodiméricos que sinalizam por meio da via JAK-STAT, mas não possuem uma cadeia comum. Os membros da família de fator de necrose tumoral (TNF) agem como trímeros e são geralmente associados a membranas celulares, embora alguns possam ser secretados. A ligação do ligante induz a trimerização dos receptores de TNF, os quais contêm domínios de morte em suas caudas citoplasmáticas e sinalizam via adaptadores contendo domínios de morte, como TRADD e FADD.

mas citocinas são estáveis o suficiente para atuar de forma **endócrina**, afetando o comportamento de células distantes, embora isso dependa de sua habilidade de entrar na circulação e de sua meia-vida no sangue. A ativação de receptores sensíveis ao patógeno – expressos por macrófagos e células dendríticas – induz a produção de citocinas específicas que ativam o braço celular do sistema imune inato.

Ao menos duas amplas classes de células dendríticas são reconhecidas, como visto previamente neste capítulo: as células dendríticas convencionais (cDCs), as quais parecem participar de maneira mais direta na apresentação de antígeno e na ativação de células T virgens, e as células dendríticas plasmocitoides (pDCs). As pDCs constituem uma linhagem celular distinta que produz grandes quantidades de IFN, sobretudo em resposta a infecções virais, porém, podem não ser tão importantes para a ativação de células T virgens. As células dendríticas imaturas nos tecidos são fagocíticas, mas podem ser distinguidas dos macrófagos pela sua expressão de moléculas de superfície diferentes.

As citocinas secretadas por células dendríticas e macrófagos em resposta à ativação dos receptores de reconhecimento do padrão incluem um grupo de proteínas estruturalmente diversificado que inclui IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α e a quimiocina CXCL8 (antigamente conhecida como IL-8). O nome **interleucina (IL)** seguido de um número (p. ex., IL-1 ou IL-2) foi criado como tentativa de desenvolver uma nomenclatura padronizada para moléculas secretadas pelos, e ativadas nos, leucócitos. Contudo, isso tornou-se confuso quando um número crescente de citocinas com origens, estruturas e efeitos diversos foi descoberto, e, embora a designação IL continue sendo utilizada, espera-se que uma nomenclatura com base na estrutura da citocina seja desenvolvida. As citocinas estão listadas em ordem alfabética, junto com seus receptores, no Apêndice III.

As citocinas podem ser agrupadas pela estrutura em diferentes famílias, e seus receptores podem, da mesma forma, ser agrupados (Fig. 3.20). Aqui, o enfoque será dado à família de IL-1, as hematopoietinas, na família de TNF e nos IFNs tipo I, pois elas incluem as citocinas ativas na imunidade inata. A família de IL-1 contém 11 membros, notadamente IL-1 α , IL-1 β e IL-18. A maioria dos membros dessa família é produzida como pró-proteínas inativas que são clivadas (removendo um peptídeo aminoterminal) para produzir as citocinas maduras. IL-1 β e IL-18, que são produzidas pelos macrófagos em resposta à sinalização do TLR, são clivadas pela caspase 1 (um componente do inflamassoma; ver Fig. 3.16). Os receptores da família de IL-1 contêm domínios TIR em suas caudas citoplasmáticas e sinalizam pela via NF κ B descrita anteriormente para TLRs (ver Fig. 3.13).

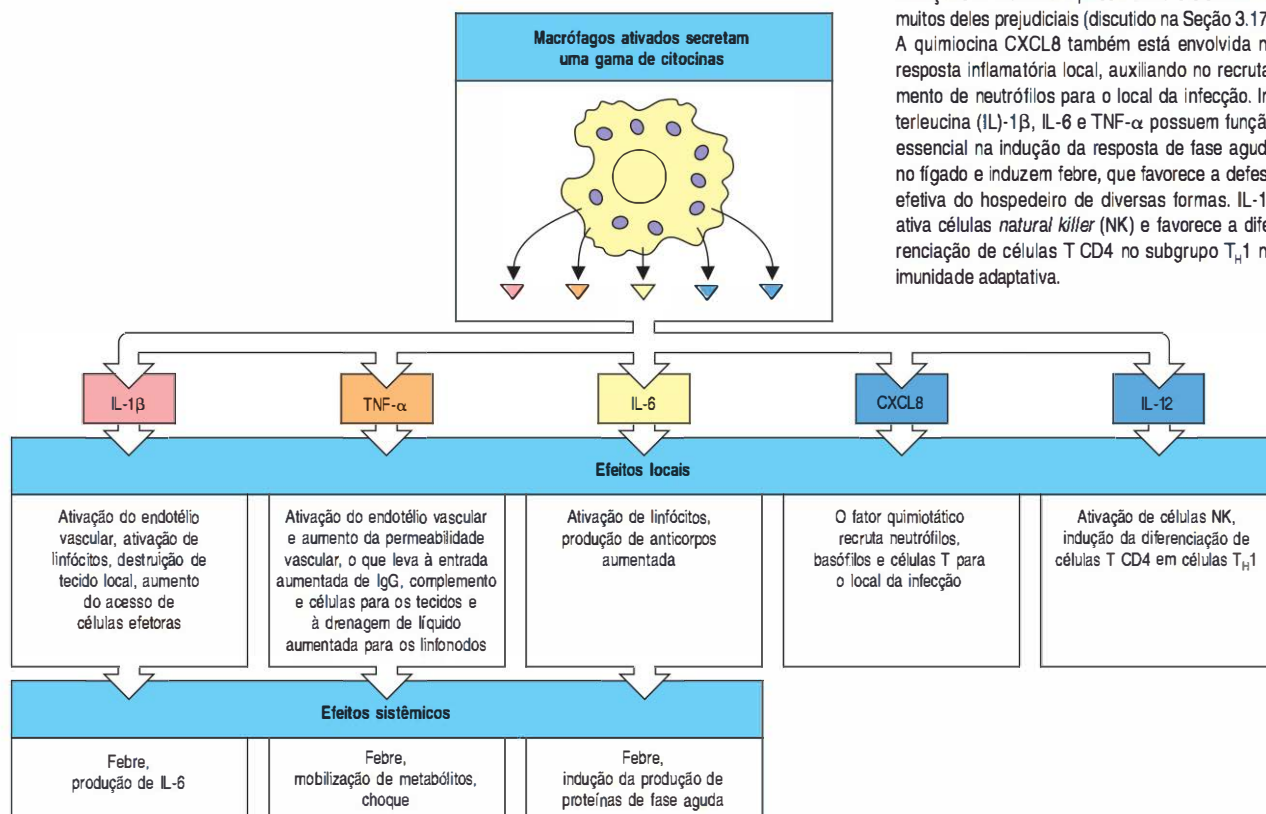
A ampla **superfamília da hematopoietina** inclui fatores de crescimento e diferenciação, não relacionados ao sistema imune, como a eritropoietina (que estimula o desenvolvimento das hemácias) e o hormônio do crescimento, bem como as citocinas com funções nas imunidades inata e adaptativa. IL-6 é um membro dessa superfamília, como também é a citocina GM-CSF, que estimula a produção de novos monócitos e granulócitos na medula óssea. As citocinas da família da hematopoietina atuam por meio de receptores diméricos que se enquadram em diversas subfamílias estruturais caracterizadas por similaridades funcionais e ligação genética. As outras citocinas da família da hematopoietina e seus receptores serão discutidos adiante, em relação à sua produção por células T e seus efeitos na resposta imune adaptativa. Os **receptores de IFN** compreendem uma pequena família de receptores heterodiméricos que reconhecem IFNs tipo I, bem como outras citocinas, como IL-4, que são produzidas pelas células T. Os receptores de hematopoietina e IFN sinalizam por meio da via de JAK-STAT (descrita na Fig. 7.29) e ativam diferentes combinações de STATs com diferentes efeitos.

A **família de TNF**, na qual o TNF- α é o protótipo, contém mais de 17 citocinas com importantes funções nas imunidades inata e adaptativa. Ao contrário da maioria das outras citocinas imunologicamente importantes, muitos membros da família de TNF são proteínas transmembrana, o que dá a elas propriedades

distintas e limita o alcance de suas ações, embora algumas possam ser liberadas da membrana em algumas circunstâncias. Elas são geralmente encontradas como homotrímeros de uma subunidade ligada à membrana, embora ocorram alguns heterotrímeros entre diferentes subunidades. O TNF- α (chamado muitas vezes apenas de TNF) é expresso inicialmente como uma citocina trimérica ligada à membrana, mas pode ser liberada a partir da membrana. Os efeitos do TNF- α são mediados por dois **receptores de TNF**. O receptor TNF I (TNFR-I) é expresso em uma ampla variedade de células, incluindo células endoteliais e macrófagos, enquanto TNFR-II é expresso amplamente nos linfócitos. As vias de sinalização estimuladas por membros imunologicamente importantes da família de TNF estão descritas no Capítulo 7.

Em geral, as relações estruturais, funcionais e genéticas entre as citocinas e seus receptores sugerem que eles possam ter se diversificado em paralelo durante a evolução de funções efetoras cada vez mais especializadas. Esses efeitos funcionais específicos dependem de eventos da sinalização intracelular que são engatilhados pelas citocinas ligadas a seus receptores específicos. Todas as citocinas produzidas pelos macrófagos nas respostas imunes inatas possuem efeitos locais e sistêmicos importantes que contribuem para as imunidades inata e adaptativa, e estes estão resumidos na Figura 3.21. O reconhecimento de diferentes classes de patógenos por fagócitos e células dendríticas pode envolver a sinalização por diferentes receptores, como os vários TLRs, e pode resultar em alguma variação nas citocinas expressas por macrófagos e células dendríticas estimulados. Essa é uma maneira pela qual as respostas imunes apropriadas podem ser seletivamente ativadas, já que as citocinas liberadas comandam a próxima fase da defesa do hospedeiro.

Figura 3.21 Citocinas e quimiocinas importantes secretadas por células dendríticas e macrófagos em resposta a produtos bacterianos incluem IL-1 β , IL-6, CXCL8, IL-12 e TNF- α . O fator de necrose tumoral (TNF)- α é um indutor de resposta inflamatória local que auxilia a conter infecções. Ele também possui efeitos sistêmicos, muitos deles prejudiciais (discutido na Seção 3.17). A quimiocina CXCL8 também está envolvida na resposta inflamatória local, auxiliando no recrutamento de neutrófilos para o local da infecção. Interleucina (IL)-1 β , IL-6 e TNF- α possuem função essencial na indução da resposta de fase aguda no fígado e induzem febre, que favorece a defesa efetiva do hospedeiro de diversas formas. IL-12 ativa células *natural killer* (NK) e favorece a diferenciação de células T CD4 no subgrupo T_H1 na imunidade adaptativa.



3.14 As quimiocinas liberadas por macrófagos e células dendríticas recrutam células efetoras para os locais de infecção

Filme 3.5



Entre as citocinas liberadas pelos tecidos na fase mais precoce da infecção estão membros de uma família de citocinas quimioatraentes conhecidas como quimiocinas. Essas pequenas proteínas induzem **quimiotaxia** direcionada a células responsivas próximas, resultando no movimento celular em direção à fonte de quimiocina. Devido às quimiocinas terem sido primeiramente detectadas em ensaios funcionais, elas receberam inicialmente uma variedade de nomes, os quais estão listados junto com sua nomenclatura padronizada no Apêndice IV. Todas as quimiocinas estão relacionadas na sequência de aminoácidos, e seus receptores são receptores acoplados à proteína G (ver Seção 3.2). A via de sinalização estimulada pelas quimiocinas causa mudanças na adesão celular e mudanças no citoesqueleto celular que leva à migração direcionada. As quimiocinas podem ser produzidas e liberadas por diversos tipos celulares, não apenas os do sistema imune. No sistema imune, elas funcionam principalmente como quimioatraentes para leucócitos, recrutando monócitos, neutrófilos e outras células efetoras da imunidade inata do sangue para o local da infecção. Elas ainda guiam os linfócitos na imunidade adaptativa, como mostrado nos Capítulos 9 a 11. Algumas quimiocinas também funcionam no desenvolvimento e na migração de linfócitos e na angiogênese (crescimento de novos vasos sanguíneos). Existem mais de 50 quimiocinas conhecidas, e essa multiplicidade surpreendente pode refletir sua importância na entrega de células em suas localizações corretas, o que parece ser sua principal função no caso dos linfócitos. Algumas das quimiocinas que são produzidas por ou que afetam células imunes inatas estão listadas na Figura 3.22, juntamente com suas propriedades.

Figura 3.22 Propriedades de quimiocinas selecionadas. As quimiocinas classificam-se basicamente em dois grupos relacionados, porém, distintos: as quimiocinas CC, que possuem dois resíduos de cisteína próximos à porção aminoterminal, e as quimiocinas CXC, nas quais os resíduos de cisteína equivalentes são separados por um único aminoácido. Em humanos, os genes para quimiocinas CC são codificados, em sua maioria, em uma região do cromossomo 4. Genes para quimiocinas CXC são localizados principalmente em um grupamento no cromossomo 17. Os dois grupos de quimiocinas atuam em diferentes grupos de receptores, e todos são receptores acoplados à proteína G. As quimiocinas CC ligam-se a receptores designados como CCR1-9. As quimiocinas CXC ligam-se a receptores designados como CXCR1-6. Diferentes receptores são expressos em diferentes tipos celulares, e, assim, uma quimiocina em particular pode ser utilizada para atrair um dado tipo celular. Em geral, as quimiocinas CXC com motivo tripeptídico Glu-Leu-Arg promovem, imediatamente antes da primeira cisteína, a migração dos neutrófilos. CXCL8 é um exemplo desse tipo. A maioria das outras quimiocinas CXC, incluindo as que interagem com receptores CXCR3, 4 e 5, não possuem esse motivo. A fractalina é incomum em diversos aspectos: possui três resíduos de aminoácidos entre duas cisteínas, e existe em duas formas, uma amarrada à membrana de células endoteliais e epiteliais que a expressam, onde serve como proteína de adesão, e uma forma solúvel liberada pela superfície celular, a qual atua como quimioatraente para uma ampla variedade de tipos celulares. Uma lista mais abrangente de quimiocinas e seus receptores é apresentada no Apêndice IV.

Classe	Quimiocina	Produzida por	Receptores	Células atraídas	Principais efeitos
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monócitos Macrófagos Fibroblastos Células epiteliais Células endoteliais	CXCR1 CXCR2	Neutrófilos Células T virgens	Mobiliza, ativa e degranula os neutrófilos Angiogênese
	CXCL7 (PBP, β -TG, NAP-2)	Plaquetas	CXCR2	Neutrófilos	Ativa neutrófilos Reabsorção de coágulos Angiogênese
	CXCL1 (GRO α) CXCL2 (GRO β) CXCL3 (GRO γ)	Monócitos Fibroblastos Endotélio	CXCR2	Neutrófilos Células T virgens Fibroblastos	Ativa neutrófilos Fibroplasia Angiogênese
CC	CCL3 (MIP-1 α)	Monócitos Células T Mastócitos Fibroblastos	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Basófilos Células dendríticas	Compete com HIV-1 Defesa antiviral Promove imunidade de T _H 1
	CCL4 (MIP-1 β)	Monócitos Macrófagos Neutrófilos Endotélio	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Células dendríticas	Compete com o HIV-1
	CCL2 (MCP-1)	Monócitos Macrófagos Fibroblastos Queratinócitos	CCR2B	Monócitos Células T e NK Basófilos Células dendríticas	Ativa macrófagos Liberação de histamina pelos basófilos Promove a imunidade de T _H 2
	CCL5 (RANTES)	Células T Endotélio Plaquetas	CCR1, 3, 5	Monócitos Células T e NK Basófilos Eosinófilos Células dendríticas	Degranula basófilos Ativa células T Inflamação crônica
CXXXC (CX ₃ C)	CX3CL1 (Fractalkine)	Monócitos Endotélio Células da microglia	CX ₃ CR1	Monócitos Células T	Adesão leucócito-endotélio Inflamação no cérebro

As quimiocinas enquadram-se principalmente em dois grupos relacionados, mas distintos. As **quimiocinas CC** possuem dois resíduos de cisteína adjacentes próximos à porção aminoterminal, enquanto nas **quimiocinas CXC**, os dois resíduos de cisteína correspondentes estão separados por um único aminoácido. As quimiocinas CC promovem a migração de monócitos, linfócitos e outros tipos celulares. Um exemplo relevante para a imunidade inata é **CCL2**, a qual atrai monócitos, induzindo sua migração da corrente sanguínea para tornar-se macrófagos teciduais. Em contrapartida, a migração de neutrófilos é promovida por quimiocinas CXC. **CXCL8** induz os neutrófilos a deixarem o sangue e migrarem para os tecidos adjacentes. CXCL8 e CCL2 possuem, assim, funções similares, porém, complementares na resposta imune inata, atraindo neutrófilos e monócitos, respectivamente.

O papel das quimiocinas no recrutamento celular é duplo. Primeiramente, elas atuam nos leucócitos à medida que rolam ao longo das células endoteliais nos locais de inflamação, convertendo esse rolamento em ligação estável pelo engatilhamento de uma mudança de conformação nas moléculas de adesão conhecidas como integrinas leucocíticas, o que permite que elas se liguem fortemente a seus ligantes nas células endoteliais. Isso permite, por sua vez, que o leucócito cruze a parede dos vasos sanguíneos pela compressão entre as células endoteliais, como será visto na Seção 3.16, na qual será descrito o processo de extravasamento. Em segundo lugar, a quimiocina direciona a migração dos leucócitos ao longo de um gradiente de moléculas de quimiocinas ligadas à matriz extracelular e às superfícies das células endoteliais. Esse gradiente aumenta em concentração em direção ao local da infecção.

As quimiocinas são produzidas por uma ampla variedade de tipos celulares em resposta a produtos bacterianos, vírus e agentes que causam dano físico, como sílica, alum ou cristais de urato (estes ocorrem na gota). Fragmentos do complemento, como C3a e C5a, e peptídeos bacterianos fMLP também atuam como quimioatratantes para os neutrófilos. Dessa forma, a infecção ou o dano físico aos tecidos induzem a produção de gradientes de quimiocinas que podem direcionar fagócitos para os locais nos quais eles são necessários. Os neutrófilos são as primeiras células a chegarem ao local da infecção em grande número, com posterior recrutamento de monócitos e células dendríticas imaturas. O fragmento do complemento C5a e as quimiocinas CXCL8 e CCL2 ativam suas respectivas células-alvo, assim, não são apenas neutrófilos e monócitos que são trazidos para potenciais locais de infecção, mas, no processo, eles são armados para lidar com patógenos que encontram no local. Em particular, os neutrófilos expostos a C5a ou CXCL8 são ativados para produzir a explosão respiratória que gera radicais de oxigênio e óxido nítrico, e para liberar seus conteúdos granulares antimicrobianos armazenados (ver Seção 3.2).

As quimiocinas não atuam sozinhas no recrutamento celular. Elas necessitam da ação de mediadores vasoativos, que aproximam os leucócitos da parede do vaso sanguíneo (ver Seção 3.3), e citocinas, como TNF- α , para induzir as moléculas de adesão necessárias nas células endoteliais. As quimiocinas serão retomadas adiante em outros capítulos, quando serão discutidas no contexto da resposta imune adaptativa. Agora, o enfoque será dado às moléculas que permitem a aderência dos leucócitos no endotélio, e, então, será descrito, passo a passo, o processo de extravasamento pelo qual monócitos e neutrófilos entram nos locais infectados.

3.15 As moléculas de adesão celular controlam as interações entre os leucócitos e as células endoteliais durante uma resposta inflamatória

O recrutamento de fagócitos ativados para os locais de infecção é uma das funções mais importantes da imunidade inata. O recrutamento ocorre como parte da resposta inflamatória e é mediado por moléculas de adesão celular que são induzidas na superfície das células endoteliais dos vasos sanguíneos locais.

Assim como acontece com os componentes do complemento, uma barreira significativa para entender as funções das moléculas de adesão celular é sua nomenclatura. A maioria das moléculas de adesão, sobretudo as moléculas dos leucócitos,



Filme 3.6

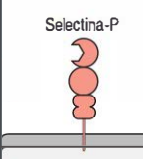
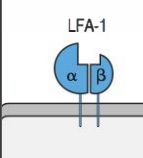
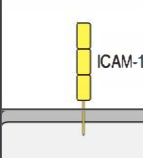


Filme 3.7

as quais são relativamente fáceis de analisar funcionalmente, foram originalmente nomeadas com base nos efeitos dos anticorpos monoclonais específicos direcionados contra elas. Seus nomes, então, não possuem nenhuma relação com sua classe estrutural. Por exemplo, os **antígenos funcionais de leucócito** LFA-1, LFA-2 e LFA-3 são, na verdade, membros de duas famílias de proteínas diferentes. Na Figura 3.23, as moléculas de adesão relevantes para a imunidade inata estão agrupadas de acordo com sua estrutura molecular, que é mostrada de forma esquemática, junto com seus diferentes nomes, locais de expressão e ligantes. Três famílias estruturais de moléculas de adesão são importantes para o recrutamento de leucócitos. As **selectinas** são glicoproteínas de membrana com domínio distal semelhante à lectina que liga grupos de carboidratos específicos. Membros dessa família são induzidos no endotélio ativado e iniciam interações endotélio-leucócito pela ligação aos ligantes oligossacarídicos fucosilados nos leucócitos de passagem (ver Fig. 3.23).

O próximo passo no recrutamento de leucócitos depende de adesões mais apertadas, o que ocorre devido à ligação das **moléculas de adesão intercelular (ICAMs, do inglês *intercellular adhesion molecules*)** no endotélio para proteínas heterodiméricas da família das **integrinas** nos leucócitos. As ICAMs são proteínas de membrana de passagem única que pertencem à grande superfamília das **proteínas semelhantes a imunoglobulinas**, que contêm domínios de proteínas similares aos das imunoglobulinas. As regiões extracelulares das ICAMs são compostas por diversos domínios semelhantes a imunoglobulinas. Uma molécula de integrina é composta por duas cadeias de proteínas transmembrana, α e β , das quais existem numerosos tipos diferentes. Subgrupos de integrinas possuem uma cadeia β comum associada a diferentes cadeias α . As integrinas de leucócitos importantes para o extravasamento são **LFA-1** ($\alpha_L\beta_2$, conhecida ainda como **CD11a:CD18**) e **CR3** ($\alpha_M\beta_2$, receptor do complemento tipo 3, conhecido também como **CD11b:CD18** ou **Mac-1**; na Seção 2.13, CR3 está descrito como receptor para iC3b, mas este é apenas um dos ligantes para CR3).

Figura 3.23 Moléculas de adesão envolvidas nas interações dos leucócitos. Várias famílias estruturais de moléculas de adesão atuam na migração leucocitária, no seu alojamento e nas interações célula-célula: as selectinas, as integrinas e as proteínas da superfamília de imunoglobulinas. A figura mostra representações esquemáticas de um exemplo de cada família, uma lista de outros membros da família que participam das interações leucocitárias, sua distribuição celular e seus parceiros (ligantes) nas ações de adesão. Os membros das famílias aqui apresentados se limitam aos que participam na inflamação e em outros mecanismos imunes inatos. As mesmas moléculas e outras participam na imunidade adaptativa, e serão consideradas nos Capítulos 9 e 11. A nomenclatura das diferentes moléculas dessas famílias é confusa porque frequentemente reflete a forma como elas foram primeiramente identificadas, em vez de refletir suas características estruturais. Nomes alternativos para cada uma dessas moléculas de adesão estão entre parênteses. A sialil-Lewis^x sulfatada, a qual é reconhecida pelas selectinas-E e P, é um oligossacarídeo presente nas glicoproteínas de superfície celular de linfócitos circulantes. ELAM, molécula de adesão leucocitária ao endotélio; ICAM, molécula de adesão intercelular; LFA, antígeno funcional de leucócito; NK, *natural killer*; PSGL-1, ligante-1 da glicoproteína selectina-P; VCAM, molécula de adesão vascular; VLA, antígeno de ativação muito tardia.

		Nome	Distribuição tecidual	Ligante
Selectinas		Selectina-P (PADGEM, CD62P)	Endotélio ativado e plaquetas	PSGL-1, sialil-Lewis ^x
		Selectina-E (ELAM-1, CD62E)	Endotélio ativado	Sialil-Lewis ^x
Integrinas		$\alpha_L\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monócitos, células T, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células NK	ICAMs
		$\alpha_M\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrófilos, monócitos, macrófagos, células NK	ICAM-1, iC3b, fibrinogênio
		$\alpha_X\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, células NK	iC3b
		$\alpha_5\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monócitos, macrófagos	Fibronectina
Superfamília de imunoglobulinas		ICAM-1 (CD54)	Endotélio ativado, leucócitos ativados	LFA-1, Mac1
		ICAM-2 (CD102)	Endotélio em repouso, células dendríticas	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Endotélio ativado	VLA-4
		PECAM (CD31)	Leucócitos ativados, junções endoteliais célula-célula	CD31

LFA-1 e CR3 ligam-se à ICAM-1 e à ICAM-2 (Fig. 3.24). Mesmo na ausência de infecção, monócitos circulantes estão continuamente saindo do sangue e entrando nos tecidos, onde se tornam macrófagos residentes. Para navegar fora dos vasos sanguíneos, eles devem se aderir à ICAM-2, que é expressa em baixa concentração pelo endotélio inativado.

A forte adesão entre os leucócitos e as células endoteliais é promovida pela indução de ICAM-1 no endotélio inflamado junto com uma mudança conformacional em LFA-1 e CR3 que ocorre no leucócito. As integrinas podem trocar de um estado “ativo”, no qual se ligam fortemente a seus ligantes, para um estado “inativo”, no qual a ligação é facilmente quebrada. Isso permite que as células formem e quebrem adesões mediadas por integrina em resposta a sinais recebidos pela célula por meio da própria integrina ou por outros receptores. No estado ativado, uma molécula de integrina é ligada via proteína intracelular talina para o citoesqueleto actina. No caso de leucócitos migratórios, as quimiocinas ligadas a seus receptores no leucócito geram sinais intracelulares que causam a ligação da talina às caudas citoplasmáticas das cadeias β de LFA-1 e CD3, forçando as regiões extracelulares da integrina a assumir conformação de ligação ativa. A importância da função da integrina do leucócito no recrutamento da célula inflamatória está ilustrada pelas **deficiências de adesão de leucócito**, que podem ser causadas por defeitos nas próprias integrinas ou nas proteínas necessárias para a modulação da adesão. Pessoas com essas doenças sofrem de infecções bacterianas recorrentes e cicatrização de feridas prejudicada.

A ativação endotelial é direcionada pelas citocinas produzidas por macrófagos, sobretudo TNF- α , que induz uma rápida externalização de grânulos denominados **corpos de Weibel-Palade** nas células endoteliais. Esses grânulos contêm **selectinas-P** pré-formadas, as quais aparecem nas superfícies das células endoteliais locais poucos minutos após os macrófagos terem respondido à presença de micróbios pela produção de TNF- α . Pouco após a selectina-P chegar à superfície celular, o mRNA que codifica **selectinas-E** é sintetizado, e dentro de 2 horas as células endoteliais estão expressando, principalmente, selectinas-E. Selectina-P e selectina-E, interagem com sialil-Lewis^x sulfatado que está presente na superfície dos neutrófilos.

As integrinas são, ainda, marcadores de superfícies celulares convenientes para a distinção de diferentes tipos celulares. Células dendríticas, macrófagos e monócitos expressam diferentes cadeias α de integrinas e, assim, exibem integrinas β_2 distintas em suas superfícies. A integrina de leucócito predominante nas cDCs é a $\alpha_x\beta_2$, também conhecida como **CD11c:CD18** ou receptor do complemento 4 (CR4) (ver Fig. 3.23). Essa integrina é um receptor para o produto de clivagem de C3, iC3b, fibrinogênio e ICAM-1. Ao contrário das cDCs, monócitos e macrófagos expressam baixas concentrações de CD11c e expressam predominantemente a integrina $\alpha_M\beta_2$ (CR3). As pDCs expressam baixos níveis de CD11c e foram identificadas por marcadores específicos, como o antígeno sanguíneo de células dendríticas 2 (BDCA-2 [do inglês *blood dendritic cell antigen 2*], uma lectina tipo C) nos humanos ou a lectina H semelhante à imunoglobulina ligadora de ácido siálico (Siglec-H) em camundongos, e ambos podem apresentar função no reconhecimento de patógenos. Elas ainda expressam moléculas do MHC de classe II.

As moléculas de adesão celular possuem diversos papéis no organismo além dos papéis no sistema imune, direcionando muito aspectos do desenvolvimento tecidual e de órgãos. Aqui serão consideradas apenas as funções que participam do recrutamento de células inflamatórias em horas a dias após o estabelecimento de uma infecção.

3.16 Os neutrófilos compõem a primeira onda de células que cruza a parede dos vasos sanguíneos para entrar no tecido inflamado

As mudanças físicas que acompanham o início da resposta inflamatória foram descritas na Seção 3.3. Aqui serão descritos os passos pelos quais as células efetoras são recrutadas para o tecido infectado. Sob condições normais, os leucócitos viajam no centro dos pequenos vasos sanguíneos, onde o fluxo sanguíneo é mais rápido.

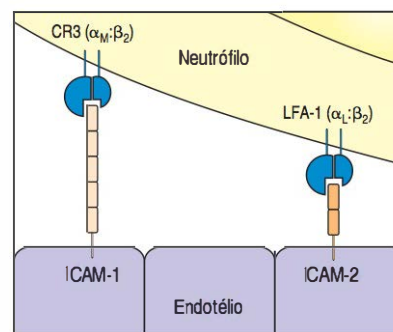


Figura 3.24 A adesão dos fagócitos ao endotélio vascular é mediada pelas integrinas. O endotélio vascular, quando ativado por mediadores inflamatórios, expressa duas moléculas de adesão: ICAM-1 e ICAM-2. Elas são ligantes para as integrinas expressas pelos fagócitos – $\alpha_M\beta_2$ (também conhecido como CR3, Mac-1 ou CD11b:CD18) e $\alpha_L\beta_2$ (também conhecido como LFA-1 ou CD11a:CD18).

Dentro dos locais de infecção, os vasos são dilatados e o fluxo sanguíneo está mais lento, permitindo que os leucócitos interajam em grande quantidade com o endotélio vascular. Durante uma resposta inflamatória, a indução de moléculas de adesão nas células endoteliais dos vasos sanguíneos dentro do tecido infectado, bem como as mudanças induzidas nas moléculas de adesão expressas nos leucócitos, recrutam grande quantidade de leucócitos circulantes, inicialmente neutrófilos e mais tarde monócitos, para o local da infecção. A migração de leucócitos para fora dos vasos sanguíneos, processo conhecido como extravasamento, ocorre em quatro passos. Esse processo será descrito em relação a monócitos e neutrófilos (Fig. 3.25).

Filme 3.8



O primeiro passo envolve selectinas. A selectina-P aparece na célula endotelial dentro de poucos minutos de exposição a leucotrieno B₄, C5a ou histamina, a qual é liberada dos mastócitos em resposta a C5a. O aparecimento de selectina-P pode ainda ser induzido pela exposição do endotélio a TNF- α ou LPS, e ambos possuem efeito adicional de induzir a síntese de uma segunda selectina, selectina-E, a qual aparece na superfície da célula endotelial poucas horas mais tarde. Essas selectinas reconhecem a porção sialil-Lewis^x sulfatada de certas glicoproteínas de leucócitos que são expostas nas pontas das microvilosidades dos leucócitos. A interação de selectina-P e selectina-E com essas glicoproteínas permite a aderência reversível de monócitos e neutrófilos às paredes dos vasos, assim, os leucócitos circulantes podem ser vistos “rolando” no endotélio que foi tratado com citocinas inflamatórias (ver Fig. 3.25, figura superior). Essa interação adesiva permite interações mais fortes do próximo passo na migração de leucócitos.

O segundo passo depende de interações entre as integrinas leucocíticas LFA-1 e CR3 com as moléculas de adesão no endotélio, como ICAM-1 (que pode ser induzida nas células endoteliais pelo TNF- α) e ICAM-2 (ver Fig. 3.25, figura inferior). LFA-1 e CR3 normalmente ligam seus ligantes fracamente, mas CXCL8 e outras quimiocinas ligadas a proteoglicanos na superfície das células endoteliais se ligam a receptores de quimiocinas específicos no leucócito e sinalizam a célula para desencadear mudança conformacional em LFA-1 e CR3 nos leucócitos rolantes, o que aumenta as propriedades adesivas do leucócito, como discutido na Seção 3.15. A célula anexa-se firmemente ao endotélio e seu deslocamento é impedido.

No terceiro passo, o leucócito extravasa ou cruza a parede endotelial. Esse passo também envolve LFA-1 e CR3, bem como uma interação adesiva adicional envolvendo uma molécula relacionada à imunoglobulina chamada **PECAM** ou **CD31**, a qual é expressa nos leucócitos e nas junções intercelulares das células endoteliais. Essas interações permitem que o fagócito se esprema entre as células endoteliais. Ele então penetra na membrana basal com o auxílio de enzimas que desmembram as proteínas de matriz extracelular na membrana basal. O movimento através da membrana basal é conhecido como **diapedese** e permite que o fagócito penetre nos tecidos subendoteliais.

Filme 3.9



O quarto e último passo no extravasamento é a migração dos leucócitos pelos tecidos sob a influência de quimiocinas. Quimiocinas como CXCL8 e CCL2 (ver Seção 3.14) são produzidas no local da infecção e se ligam a proteoglicanos na matriz extracelular e nas superfícies da célula endotelial. Dessa forma, um gradiente de concentração associado à matriz da quimiocina é formado ao longo de uma superfície sólida na qual o leucócito pode migrar para o foco da infecção (ver Fig. 3.25). CXCL8 é liberada pelos macrófagos que primeiramente encontram os patógenos. Ela recruta neutrófilos, que entram nos tecidos infectados em grandes quantidades na fase precoce da resposta induzida. Seu influxo geralmente atinge o pico dentro das primeiras 6 horas de uma resposta inflamatória, enquanto os monócitos podem ser recrutados mais tarde, por meio da ativação de CCL2. Uma vez no tecido inflamado, os neutrófilos são capazes de eliminar muitos patógenos por fagocitose. Em uma resposta imune inata, os neutrófilos utilizam seus receptores do complemento e os receptores de reconhecimento do padrão diretos, discutidos anteriormente neste capítulo (ver Seção 3.2), para reconhecer e fagocitar patógenos ou componentes patogênicos diretamente ou após a opsonização com o complemento (ver Seção 2.13).

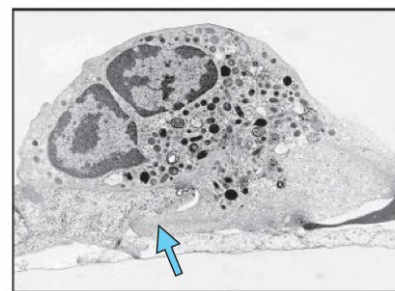
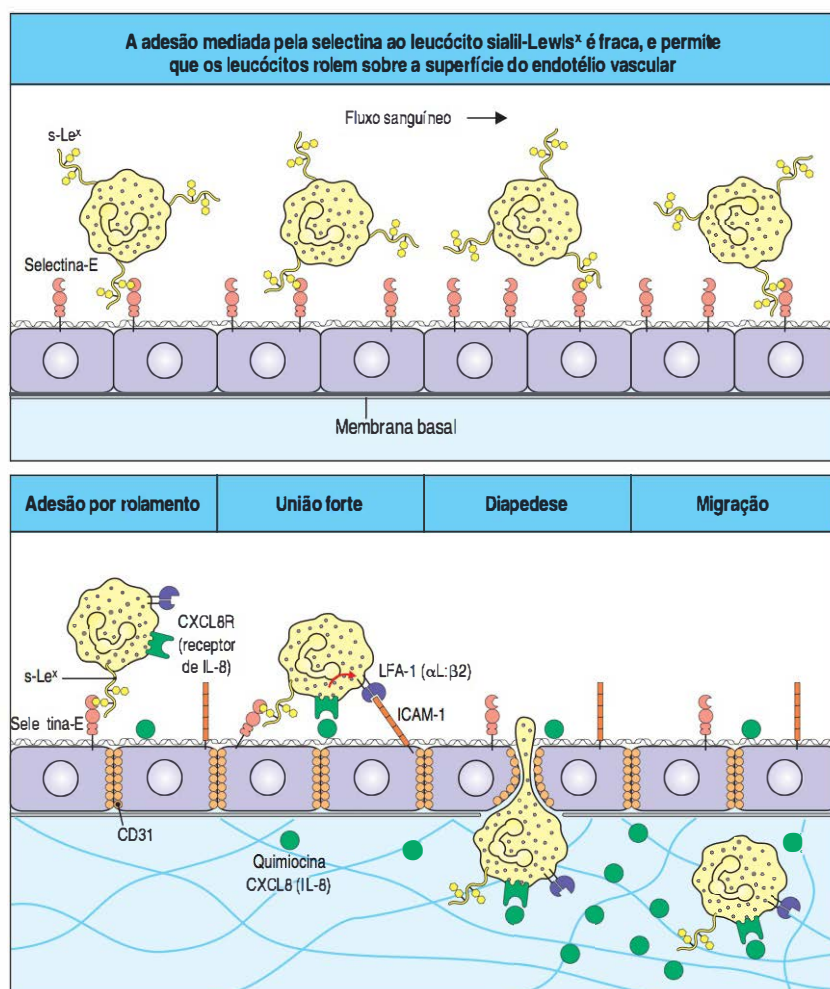


Figura 3.25 Os neutrófilos deixam o sangue e migram para os locais de infecção por um processo de várias etapas mediado por interações adesivas reguladas por citocinas e quimiocinas derivadas de macrófagos. A primeira etapa (figura superior) envolve a união reversível dos leucócitos ao endotélio vascular por intermédio de ações entre selectinas induzidas no endotélio e seus ligantes carboidratos nos leucócitos, aqui ilustrados pela selectina-E e seu ligante, a porção sialil-Lewis^x (s-Le^x). Essa ligação não consegue ancorar as células contra a força do fluxo sanguíneo, e, em vez disso, as células rolam ao longo do endotélio, fazendo e desfazendo contatos continuamente. Entretanto, a ligação permite interações mais fortes, as quais somente resultam quando há a ligação de uma quimiocina como a CXCL8 ao seu receptor específico no neutrófilo, disparando a ativação das integrinas antígeno funcional de leucócito (LFA)-1 e CR3 (Mac-1) (não mostrado). Citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , são também necessárias para induzir a expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e ICAM-2, os ligantes dessas integrinas, ou o endotélio vascular. A ligação ajustada entre o ICAM-1 e a integrina mantém o rolamento e permite que o neutrófilo se mantenha comprimido entre as células do endotélio, formando a parede nos vasos sanguíneos (i.e., extravasamento). As integrinas leucocitárias LFA-1 e CR3 são necessárias ao extravasamento e à migração em direção a substâncias quimioatraentes. A adesão entre moléculas de CD31, expressas tanto no leucócito como na junção das células endoteliais, também parece contribuir para o extravasamento. O neutrófilo também precisa atravessar a membrana basal; ele penetra com o auxílio de enzimas metaloproteinases de matriz expressa na superfície celular. Finalmente, o neutrófilo migra de acordo com gradiente de concentração de quimiocina (aqui ilustrada como CXCL8) secretada pelas células no local da infecção. A microfotografia eletrônica mostra um neutrófilo extravasando entre células endoteliais. A seta azul indica o pseudópodo do neutrófilo que está inserindo entre as células endoteliais. IL, leucócito. (Fotografia [x 5.500] cortesia de I. Bird e J. Spragg.)

Além disso, como será visto no Capítulo 10, os neutrófilos atuam como efetores fagocíticos na imunidade adaptativa humoral, capturando micróbios revestidos por anticorpo por meio de receptores específicos.

A importância dos neutrófilos na defesa imune é ilustrada por doenças ou tratamentos médicos que reduzem, de maneira significativa, o número de neutrófilos. Diz-se que tais pacientes tem **neutropenia** e eles são altamente suscetíveis a infecções mortais com ampla variedade de patógenos e organismos comensais. Restaurar os níveis de neutrófilos em tais pacientes por transfusão de frações sanguíneas ricas em neutrófilos ou estimular sua produção com fatores de crescimento específicos corrige amplamente esta suscetibilidade.

3.17 TNF- α é uma citocina importante que desencadeia a contenção local da infecção, porém, induz choque quando liberada sistematicamente

O TNF- α que atua nas células endoteliais estimula a expressão de moléculas de adesão que auxiliam no extravasamento de células como monócitos e neutrófilos. Outra ação importante de TNF- α é estimular células endoteliais a expressarem proteínas que desencadeiam a coagulação sanguínea nos pequenos vasos locais, ocluindo-os e cortando o fluxo sanguíneo. Isso pode ser importante na prevenção da entrada de patógenos na corrente sanguínea e no espalhamento, pelo sangue, para os órgãos em todo o organismo. Em vez disso, o líquido que vazou para o tecido nas fases mais precoces de uma infecção carrega o patógeno, geralmente anexado nas células den-

dríticas, para os linfonodos regionais pela linfa, onde uma resposta imune adaptativa pode ser iniciada. A importância do TNF- α na contenção da infecção local é ilustrada em experimentos nos quais coelhos foram infectados localmente com uma bactéria. Normalmente, a infecção seria contida no local da inoculação; se, contudo, uma injeção de anticorpo anti-TNF- α fosse também dada para bloquear a ação de TNF- α , a infecção se espalharia via sangue para outros órgãos.

Depois que a infecção se espalha para a corrente sanguínea, contudo, os mesmos mecanismos pelos quais TNF- α contém efetivamente uma infecção local se tornam catastróficos (Fig. 3.26). Embora produzido como uma citocina associada à membrana, o TNF- α pode ser clivado por uma protease específica denominada TACE (enzima de conversão de TNF- α [do inglês *TNF- α -converting enzyme*], anteriormente

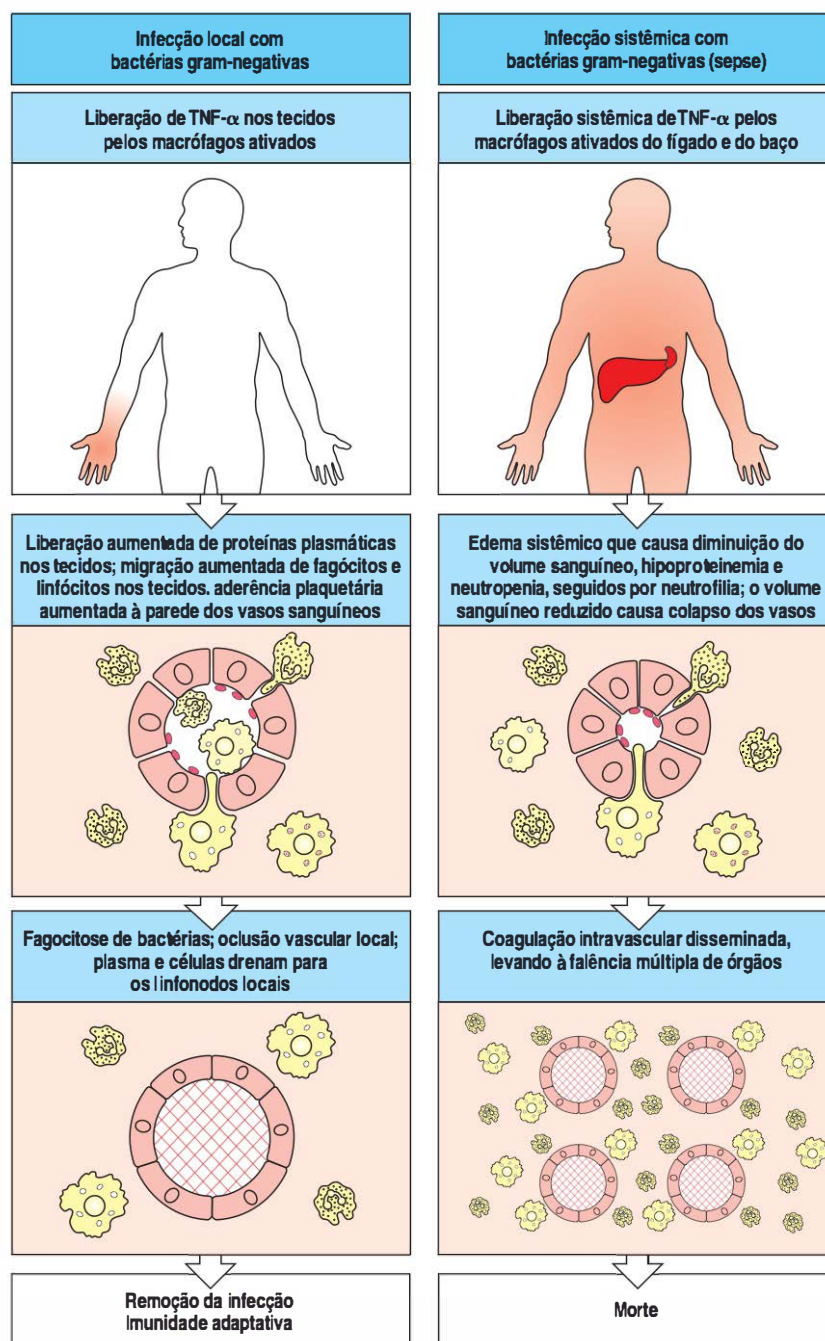


Figura 3.26 A liberação de TNF- α pelos macrófagos induz efeitos locais protetores, mas o TNF- α pode ter efeitos prejudiciais quando liberado sistemicamente. As figuras à esquerda mostram as causas e as consequências da liberação local de TNF- α , e as figuras à direita mostram as causas e as consequências da liberação sistêmica. Em ambos os casos, o TNF- α atua nos vasos sanguíneos, sobretudo nas vênulas, aumentando o fluxo de sangue, a permeabilidade a líquidos, proteínas e células e a adesividade endotelial de leucócitos e plaquetas (figuras centrais). A liberação local permite, assim, um influxo de líquidos, proteínas e células ao tecido infectado, onde participam na defesa do hospedeiro. Mais tarde, os pequenos vasos fecham-se (figura inferior, à esquerda), prevenindo a disseminação da infecção para o sangue, e o líquido acumulado e as células drenam para os linfonodos regionais, onde inicia a resposta imune adaptativa. Se existir uma infecção sistêmica, ou seps, com bactérias que induzem a produção de TNF- α , o TNF- α é liberado na circulação sanguínea pelos macrófagos no fígado e no baço e atua de maneira semelhante em todos os vasos sanguíneos pequenos (figura inferior, à direita). O resultado é o choque, a coagulação intravascular disseminada com depleção dos fatores de coagulação e consequente hemorragia, falência múltipla de órgãos e, muitas vezes, morte.

te denominada ADAM17) e liberado da membrana como uma citocina solúvel. A presença de infecção na corrente sanguínea, ou **sepse**, é acompanhada pela liberação massiva de TNF- α dos macrófagos no fígado, no baço e em outros locais de todo o organismo. A liberação sistêmica de TNF- α na corrente sanguínea causa vasodilatação, que leva à perda da pressão sanguínea e ao aumento da permeabilidade vascular, ocasionando perda de volume plasmático, por fim, choque, conhecido, nesse caso, como **choque séptico**, pois a causa subjacente é uma infecção bacteriana. A liberação de TNF- α no choque séptico desencadeia ainda a coagulação sanguínea nos pequenos vasos do organismo, evento denominado **coagulação intravascular disseminada**, a qual leva ao consumo massivo de proteínas de coagulação e, assim, o sangue do paciente não pode coagular de maneira apropriada. A coagulação intravascular disseminada frequentemente leva à falha de órgãos vitais, como rins, fígado, coração e pulmões, que são rapidamente comprometidos pela falha da perfusão sanguínea normal; como consequência, o choque séptico possui uma taxa de mortalidade muito alta.

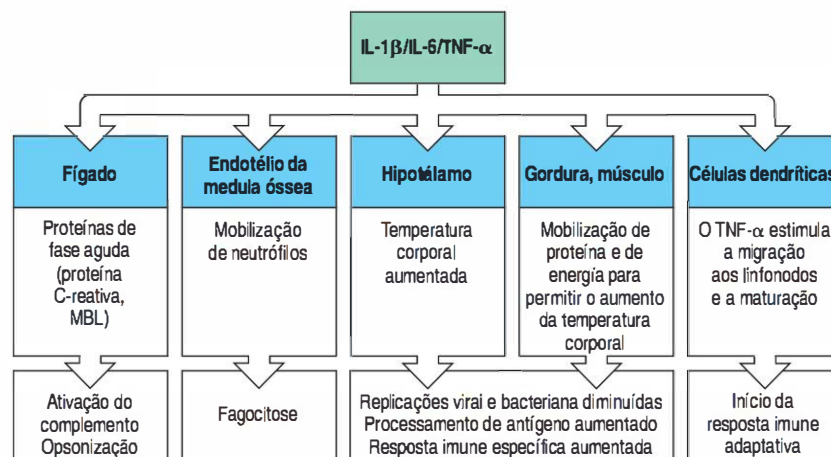
Camundongos com defeitos ou ausência de receptores de TNF- α são resistentes ao choque séptico, porém, também são incapazes de controlar a infecção local. Camundongos nos quais a TACE foi seletivamente inativada nas células mieloides também são resistentes ao choque séptico, confirmando que a liberação de TNF- α solúvel na circulação depende da TACE e é o principal fator responsável pelo choque séptico. O bloqueio da ação de TNF- α , com anticorpos específicos ou com proteínas solúveis que simulam o receptor, é um tratamento bem-sucedido para diversas desordens inflamatórias, incluindo artrite reumatoide. Contudo, descobriu-se que esses tratamentos reativam a tuberculose em alguns pacientes aparentemente saudáveis com evidência de infecção prévia (como demonstrado pelo teste cutâneo), o que é uma demonstração direta da importância do TNF- α na manutenção da infecção local e na verificação.

3.18 As citocinas liberadas por macrófagos e células dendríticas ativam a resposta de fase aguda

Assim como seus efeitos locais importantes, as citocinas produzidas pelos macrófagos possuem efeitos de longo alcance que contribuem para a defesa do hospedeiro. Um desses efeitos é a elevação da temperatura corporal, causada principalmente por TNF- α , IL-1 β e IL-6. Essas citocinas são denominadas **pirógenos endógenos** pois causam febre e derivam de uma fonte endógena em vez de derivarem de componentes bacterianos como o LPS, o qual também induz febre e é um **pirógeno exógeno**. Os pirógenos endógenos causam febre por meio da indução da síntese de prostaglandina E2 pela enzima ciclo-oxigenase-2, cuja expressão é induzida por essas citocinas. A prostaglandina E2 atua, então, no hipotálamo, resultando em aumento da produção de calor pela gordura marrom e aumento da vasoconstrição, reduzindo a perda de excesso de calor pela pele. Os pirógenos exógenos são capazes de induzir febre pela indução da produção de pirógenos endógenos e pela indução direta de ciclo-oxigenase-2 como consequência da sinalização por TLR-4, levando à produção de prostaglandina E2. A febre é geralmente benéfica para a defesa do hospedeiro. A maioria dos patógenos cresce melhor em baixas temperaturas, enquanto as respostas imunes adaptativas são mais intensas em temperaturas elevadas. As células hospedeiras são ainda protegidas de efeitos deletérios de TNF- α em temperaturas elevadas.

Os efeitos de TNF- α , IL-1 β e IL-6 estão resumidos na Figura 3.27. Um dos efeitos mais importantes é o início da resposta conhecida como **resposta de fase aguda** (Fig. 3.28). As citocinas atuam nos hepatócitos do fígado, os quais respondem trocando o perfil de proteínas que eles sintetizam e secretam no sangue. Na resposta de fase aguda, os níveis sanguíneos de algumas proteínas diminuem, enquanto os níveis de outras aumentam consideravelmente. As proteínas induzidas por TNF- α , IL-1 β e IL-6 são denominadas **proteínas de fase aguda**. Muitas delas são particularmente interessantes, pois imitam a ação de anticorpos, mas, ao contrário dos anticorpos, elas possuem ampla especificidade para padrões moleculares associados ao patógeno e dependem apenas da presença de citocinas para sua produção.

Figura 3.27 As citocinas fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β e IL-6 têm amplo espectro de atividades biológicas que auxiliam a coordenar as respostas do organismo contra a infecção. IL-1 β , IL-6 e TNF- α ativam os hepatócitos para sintetizar as proteínas de fase aguda, e o endotélio da medula óssea, para liberar neutrófilos. As proteínas de fase aguda atuam como opsoninas, ao passo que a eliminação de patógenos opsonizados é aumentada pelo recrutamento reforçado dos neutrófilos da medula óssea. IL-1 β , IL-6 e TNF- α também são pirógenos endógenos, e elevam a temperatura corporal; acredita-se que isso ajude a eliminar as infecções. Um importante efeito dessas citocinas é sua ação sobre o hipotálamo, alterando a regulação da temperatura corporal, e sobre as células musculares e adiposas, alterando a mobilização de energia para aumentar a temperatura corporal. Em temperaturas elevadas, as replicações bacteriana e viral são menos eficientes, e a resposta imune adaptativa atua de maneira mais eficiente. MBL, lectina ligadora de manose.

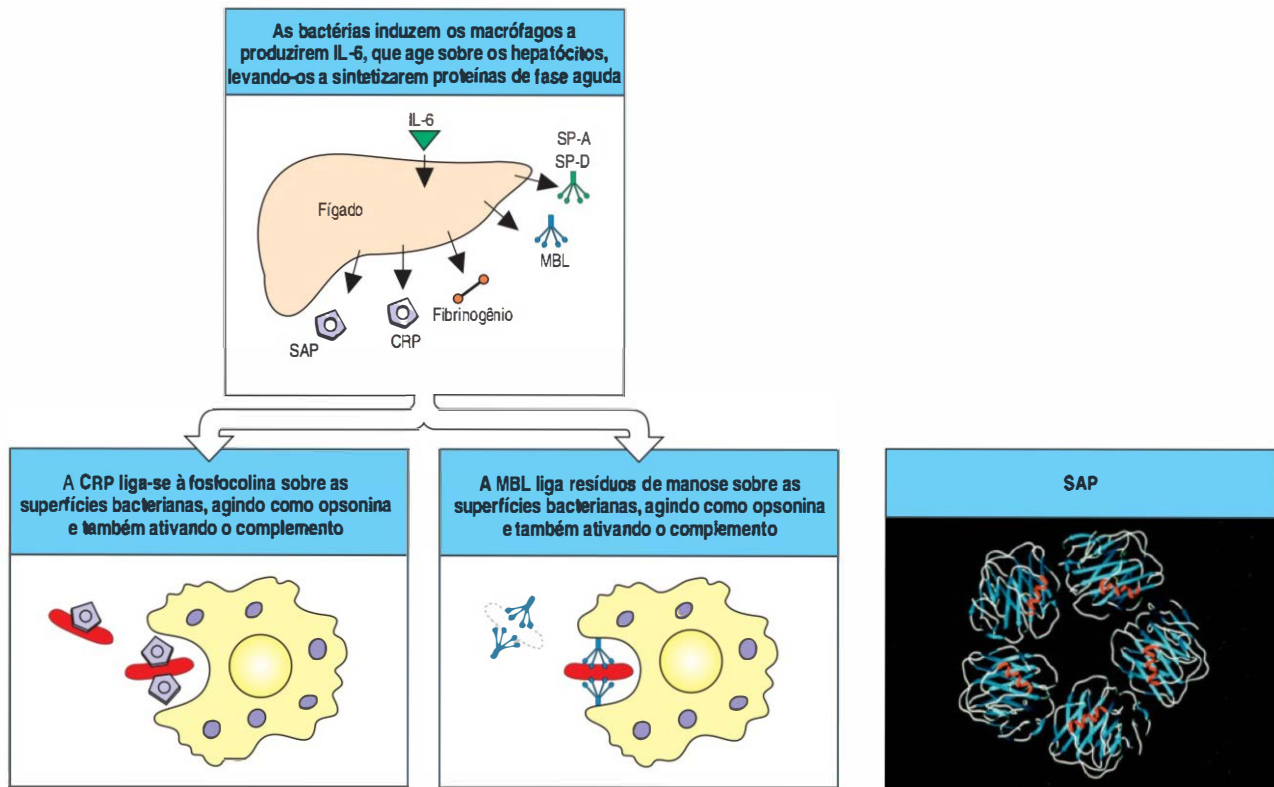


Uma proteína de fase aguda, a **proteína C-reativa**, é um membro da família de proteínas **pentraxinas**, assim denominadas pois são formadas por cinco subunidades idênticas. A proteína C-reativa é outro exemplo de uma molécula de reconhecimento de patógeno multidentada, e liga-se à porção fosfocolina dos LPSs da parede celular de certas bactérias e fungos. A fosfocolina também é encontrada nas membranas celulares fosfolipídicas dos mamíferos, mas não pode ser ligada pela proteína C-reativa. Quando a proteína C-reativa se liga a uma bactéria, ela não é apenas capaz de opsonizá-la, mas pode ainda ativar a cascata do complemento pela ligação a C1q, o primeiro componente da via clássica da ativação do complemento, como visto na Seção 2.7. A interação com C1q envolve partes de C1q semelhantes ao colágeno em vez de cabeças globulares que fazem contato com as superfícies patogênicas, mas a mesma cascata de reações é inicializada.

A segunda proteína de fase aguda de interesse é a lectina ligadora de manose (MBL), a qual já foi introduzida como molécula ligadora de patógeno (ver Fig. 2.17) e como desencadeador para a cascata do complemento (ver Seção 2.6). A MBL apresenta-se em baixos níveis no sangue de indivíduos saudáveis, porém, é produzida em quantidades aumentadas durante a resposta de fase aguda. Por meio do reconhecimento de resíduos de manose nas superfícies microbianas, ela pode agir como opsonina, que é reconhecida pelos monócitos, os quais não expressam o receptor de manose de macrófagos. Duas outras proteínas com propriedades de opsonização que também são produzidas em quantidades aumentadas durante a resposta de fase aguda são as proteínas surfactantes SP-A e SP-D. Ambas são produzidas pelo fígado e por uma variedade de epitélios. Elas são encontradas, por exemplo, junto com os macrófagos no líquido alveolar do pulmão, onde são secretadas por pneumócitos, e são importantes na promoção de fagocitose de patógenos respiratórios oportunistas, como *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conhecido como *P. carinii*), uma das principais causas de pneumonia em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids, do inglês *acquired immune deficiency syndrome*).

Dessa forma, dentro de um ou dois dias, a resposta de fase aguda fornece diversas proteínas ao hospedeiro com as propriedades funcionais de anticorpos, mas capazes de se ligar a uma ampla variedade de patógenos. Contudo, ao contrário dos anticorpos, que serão descritos nos Capítulos 4 e 10, as proteínas de fase aguda não possuem diversidade estrutural e são produzidas em resposta a qualquer estímulo que desencadeia a liberação de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Assim, ao contrário dos anticorpos, sua síntese não é especificamente induzida e direcionada.

Um efeito final distante das citocinas produzidas pelos macrófagos é induzir a **leucocitose**, um aumento na quantidade de neutrófilos circulantes. Os neutrófilos vêm de duas fontes: da medula óssea, a partir da qual leucócitos maduros são liberados em números aumentados, e de locais nos vasos sanguíneos, onde eles estão anexados livremente às células endoteliais. Assim, os efeitos dessas citocinas contribuem para o controle da infecção enquanto a resposta imune adaptativa está sendo de-



envolvida. Como mostrado na Figura 3.27, o $\text{TNF-}\alpha$ possui, ainda, função no estímulo da migração de células dendríticas a partir de seus locais nos tecidos periféricos para o linfonodo e na sua maturação em células apresentadoras de antígeno não fagocíticas, mas altamente coestimuladoras.

3.19 Os IFNs induzidos por infecção viral fazem diversas contribuições para a defesa do hospedeiro

A infecção viral induz a produção de IFNs, os quais eram originalmente denominados assim devido à sua habilidade de interferir na replicação viral em cultura de células de tecidos não infectados previamente. Acredita-se que eles possuam papel similar *in vivo*, bloqueando a propagação de vírus para células não infectadas. Existem duas classes de IFNs antivirais, ou tipo I. O IFN- α , o qual é uma família de diversas proteínas intimamente relacionadas, e o IFN- β , produto de um único gene. Os IFNs tipo I são sintetizados por diversos tipos celulares após a infecção por diversos vírus.

Quase todos os tipos de células podem produzir IFN- α e IFN- β , porém, algumas células parecem ser especializadas nisso. Na Seção 3.1, foi apresentada a célula dendrítica plasmocitoide (pDC). Denominadas também como **células produtoras de interferon (IPCs, do inglês *interferon-producing cells*)** ou **células produtoras de interferon naturais**, as pDCs humanas foram inicialmente reconhecidas como células sanguíneas periféricas raras que se acumulam nos tecidos linfoides periféricos durante uma infecção viral e produzem IFNs tipo I (IFN- α e IFN- β) em abundância – até 1.000 vezes mais que outros tipos celulares. As pDCs expressam CXCR3, um receptor para as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, que são produzidas pelas células T. Isso significa que as pDCs podem migrar do sangue para os linfonodos, nos quais existe uma resposta inflamatória em andamento a um patógeno. Sua produção abundante de IFN tipo I talvez não seja devida à maior capacidade para produção como tal, mas sim ao reconhecimento viral duplo eficiente pelos TLRs para a produção de interferon (ver Seção 3.7). Os IFNs tipo I são induzidos, ainda,

Figura 3.28 A resposta de fase aguda produz moléculas que se ligam a patógenos, mas não a células do hospedeiro. As proteínas de fase aguda são produzidas pelas células hepáticas em resposta às citocinas liberadas pelos macrófagos na presença de bactérias. Esses compostos incluem a proteína amiloide sérica (SAP) (em camundongos, mas não em humanos), a proteína C-reativa (CRP), o fibrinogênio e a lectina ligadora de manose (MBL). A SAP e a CRP são homólogas quanto à estrutura; ambas são pentraxinas, formando discos de cinco membros, como mostrado para a SAP (figura à direita). A CRP liga-se à fosfocolina em certas superfícies bacterianas e fúngicas, embora não a reconheça na forma em que é encontrada nas membranas das células do hospedeiro. Ela pode agir como opsonina, além de ativar a via clássica do complemento, ligando-se a C1q para aumentar a opsonização. A MBL é um membro da família das colectinas, que também inclui as proteínas surfactantes pulmonares SP-A e SP-D. Como a CRP, a MBL pode agir como opsonina, assim como SP-A e SP-D. (Fotografia cortesia de J. Emsley.)