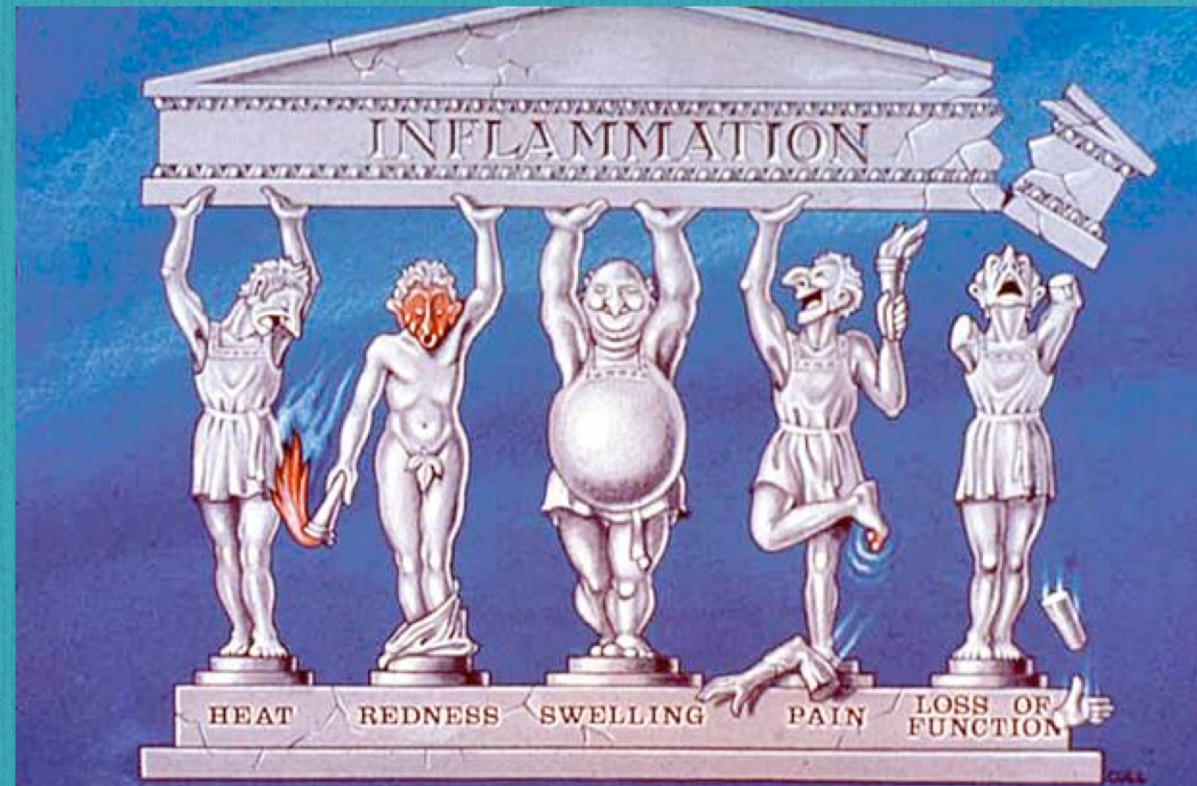


Curso de Ciencias Biologicas
Disciplina BMI-296 – Imunologia basica



Aula 5 – Inflamação

Alessandra Pontillo

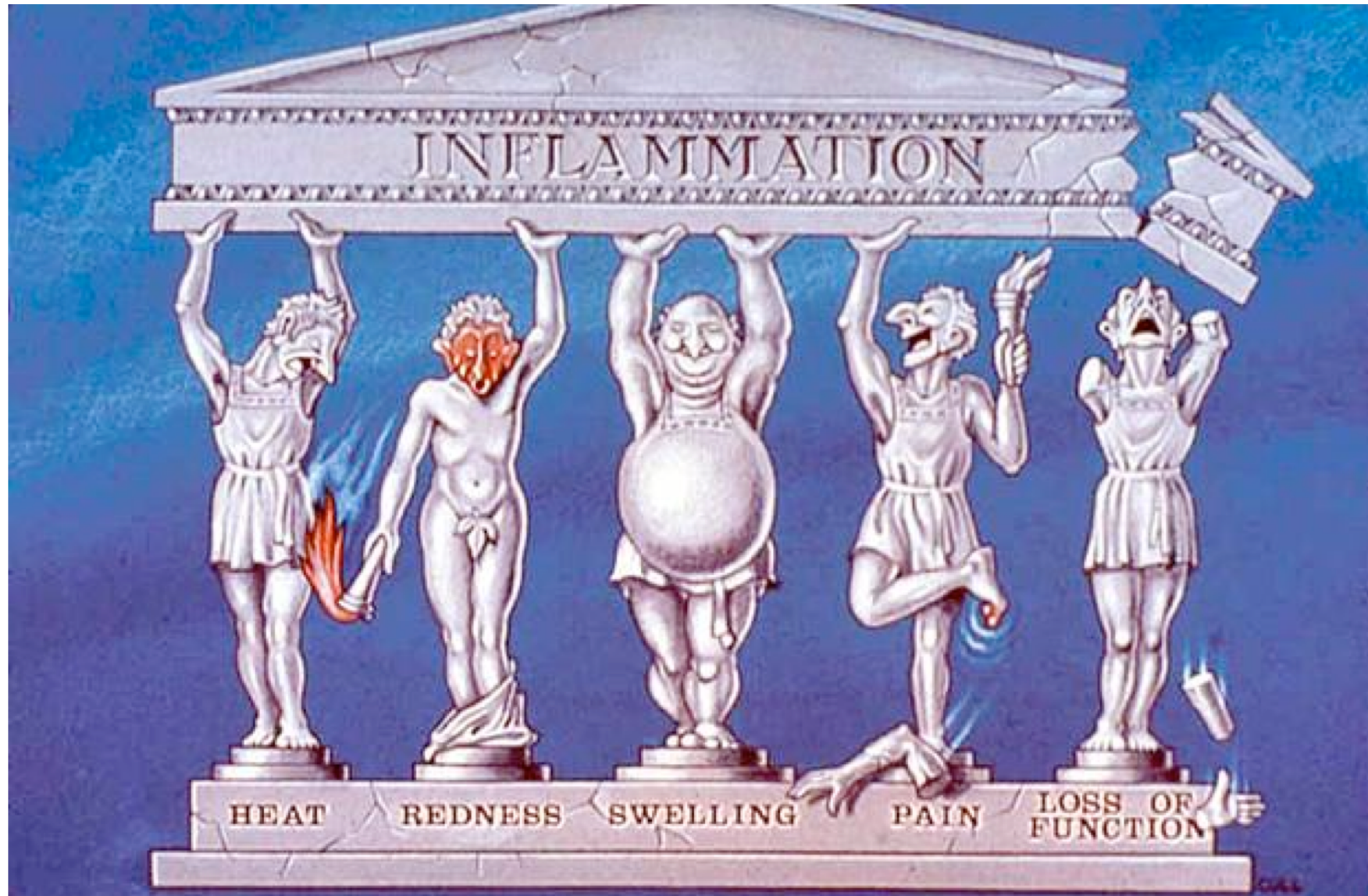
Lab. Imunogenetica/Dep.Imunologia/ICB/USP

Inflamação

Quando as barreiras epiteliais (primeira linha de defesa) são danificadas, ativam-se mecanismos da resposta imune inata contra patógenos e/ou dano tecidual que podem levar a uma cascata complexa de eventos conhecida como **RESPOSTA INFLAMATORIA**

- ✓ Iniciada **dentro de poucas horas** após a infecção ou ferimento/dano
- ✓ Tem a **função** de combater a infecção ou reprimir a homeostasia:
 1. levar leucócitos e moléculas efetoras do sangue para o local (aumentar os mecanismos de destruição dos invasores)
 2. induzir a coagulação sanguínea local (impede a perda de sangue; coágulo de fibrina cobre o patógeno e previne a sua propagação na corrente sanguínea)
 3. promover o reparo do tecido danificado
- AGUDA (breve, contribui para a eliminação do patógeno/dano, seguida da reparação do tecido)

Inflamaçao - sintomas

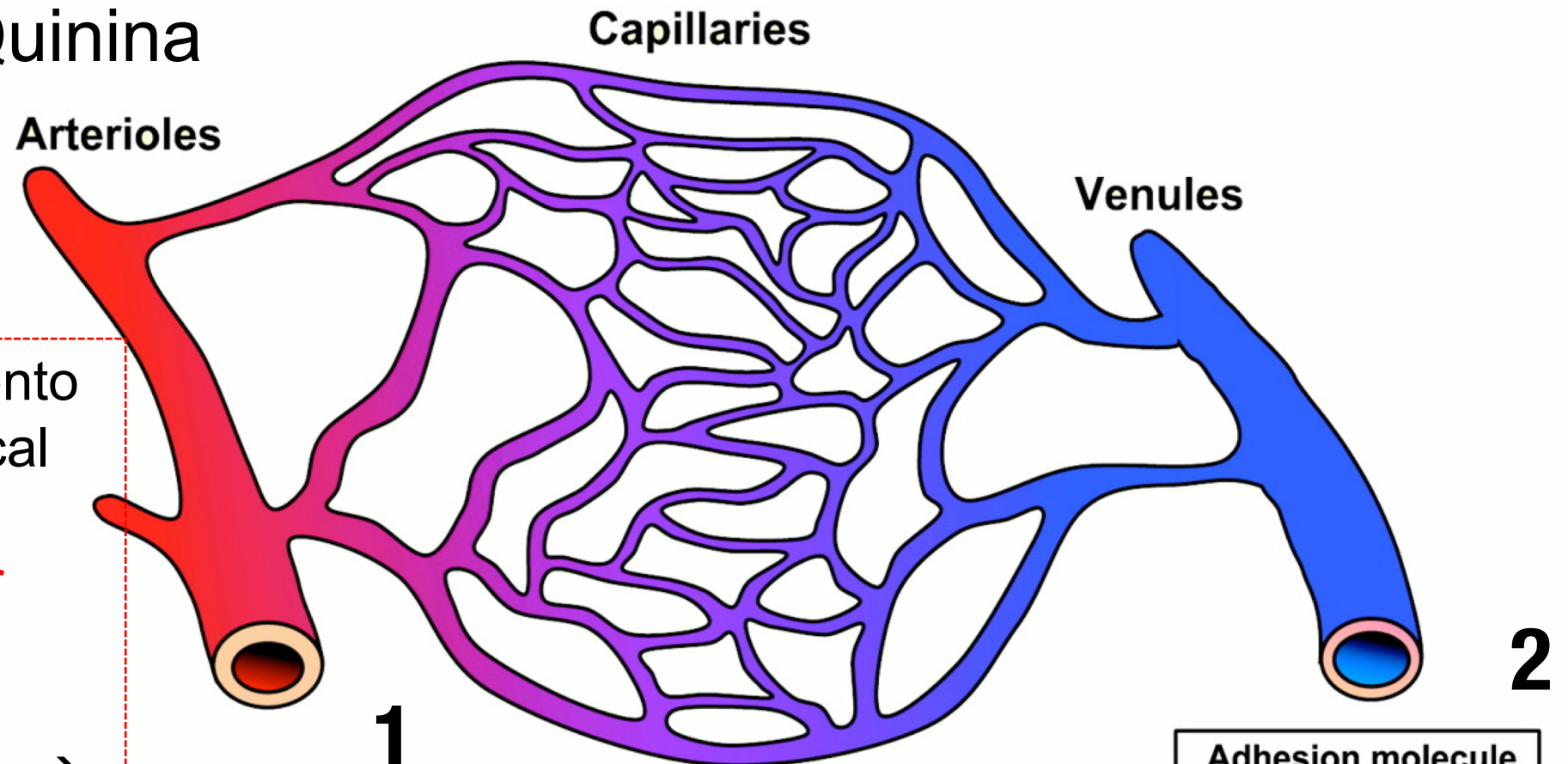


Calor Rubor Tumor Dolor Functio laesa

Esses sintomas refletem 4 tipos de mudanças nos vasos sanguíneos locais

Modificação da microcirculação

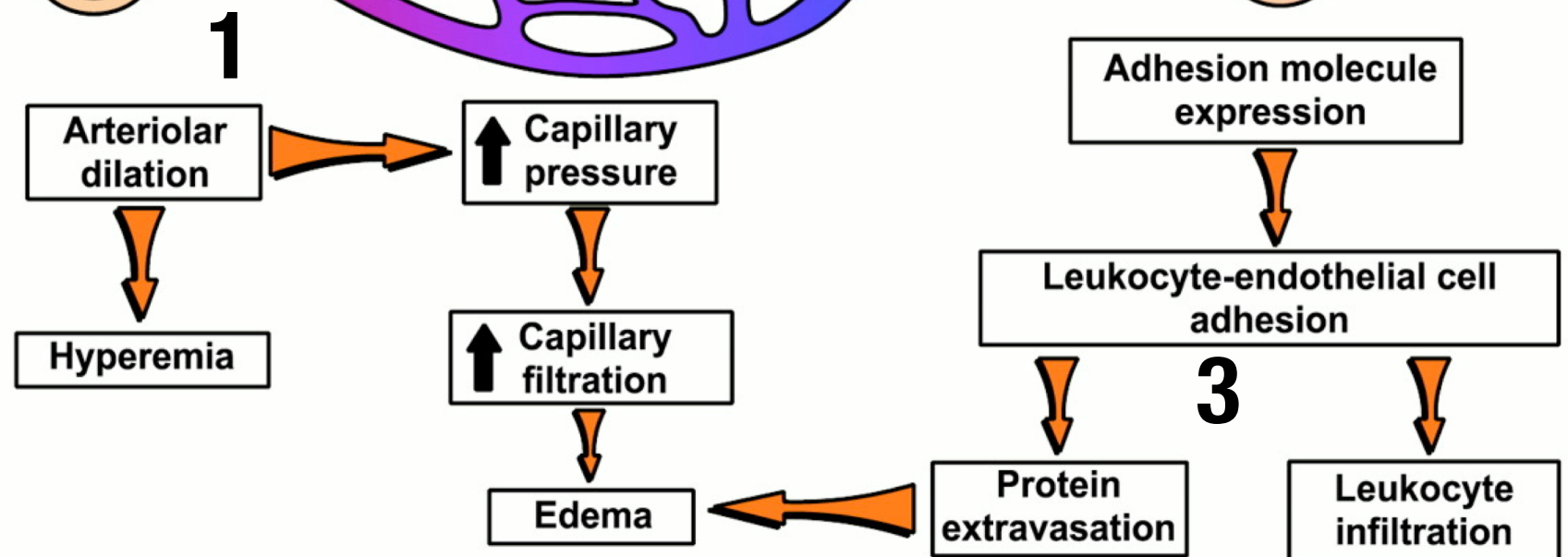
1. Aumento diâmetro vascular
2. Ativação do endotélio
3. Aumento permeabilidade vascular
4. Coagulação/Quinina



1- vasodilatação → aumento do fluxo de sangue no local da infecção/dano
Mais sangue - **calor/rubor**

2/3 - aumento permeabilidade dos vasos → saída de plasma para os tecido (**edema**) – **tumor**

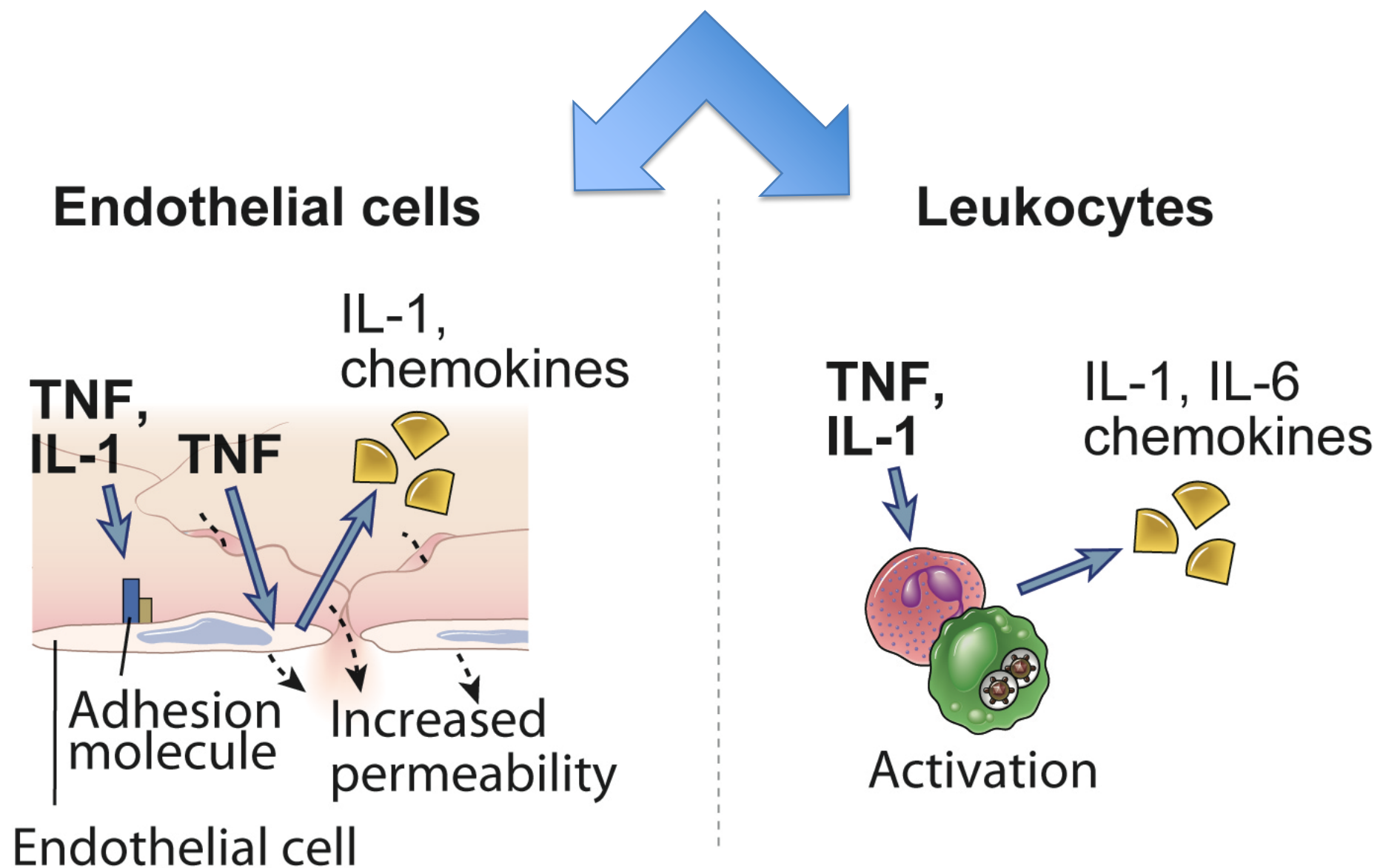
4 - formação de fibrina (coagulo) e bradiquinina (peptideo vasoativo) - **dolor**



Inflamação

A resposta inflamatória é originada pela **ativação das células residentes** no tecido infectado/leso (Mø, DC, mastocitos, células epiteliais)

- PAMPs/DAMPs
- citocinas (IL-1 β , TNF, IL-6)
 - quimiocinas (IL-8, MIP1 β)
 - mediadores solúveis (prostaglandinas, histamina)



Moleculas induzidas pelos PRRs

citocinas

IL-6

Monocytes,
macrophages,
dendritic cells, NK
cells, epithelial cells,
vascular endothelial
cells

Lymphocytes
Bone marrow

Vascular endothelium

Liver

Hypothalamus

Regulates activity
Promotes hematopoiesis
→ neutrophils
Activates; increases vascular
permeability
Induces acute-phase response
Fever

TNF

Monocytes,
macrophages,
dendritic cells, mast
cells, NK cells,
epithelial cells

Macrophages
Vascular endothelium

Liver

Hypothalamus

Tumors

Activates
Activates, increases vascular
permeability, fluid loss, local blood
clotting
Induces acute-phase response
Fever
Cytotoxic for many tumor cells

GM-CSF

Macrophages,
vascular endothelial
cells

Bone marrow

Stimulates hematopoiesis → myeloid
cells

Moléculas induzidas pelos PRRs

citocinas

IL-1 β

Monocytes,
macrophages,
dendritic cells,
keratinocytes,
epithelial cells,
vascular endothelial
cells

Lymphocytes
Bone marrow
Vascular endothelium

Liver
Hypothalamus

Enhances activity
Promotes neutrophil production
Activates; increases vascular
permeability
Induces acute-phase response
Fever

IL12, IL-18

Monocytes,
macrophages,
dendritic cells

Naïve CD4 T cells

Naïve CD8 T cells, NK
cells

Induce T_H1 phenotype, IFN- γ
production
Activate

quimiocinas

IL-8/CXCL-8

Macrophages,
dendritic cells,
vascular endothelial
cells

Neutrophils, basophils,
immature dendritic cells,
T cells

Chemoattracts cells to infection site

Moleculas induzidas pelos PRRs

antimicrobial

Defensinas Catelicidina

Epithelia (e.g., oro/nasal, respiratory, intestinal, reproductive tracts; skin keratinocytes, kidney); NK cells	Pathogens Monocytes, immature dendritic cells, T cells Mast cells	Inhibit, kill Chemoattractant; activate cytokine production Activate degranulation
---	---	---

IFN- α , - β

Virus-infected cells, macrophages, dendritic cells, NK cells	Virus-infected cells NK cells Macrophages, T cells	Inhibit virus replication Activate Regulate activity
---	--	--

iNOS COX2

Phagocytes, epithelia	Pathogens	NO production, killing
Phagocytes, mast cells	Leukocytes, endothelial cells Epithelial cells	Converting arachidonic acid into prostaglandins (inflammation)

Inflamação local

Alteração microcirculação sanguínea local (histamina, PGs e LTs)

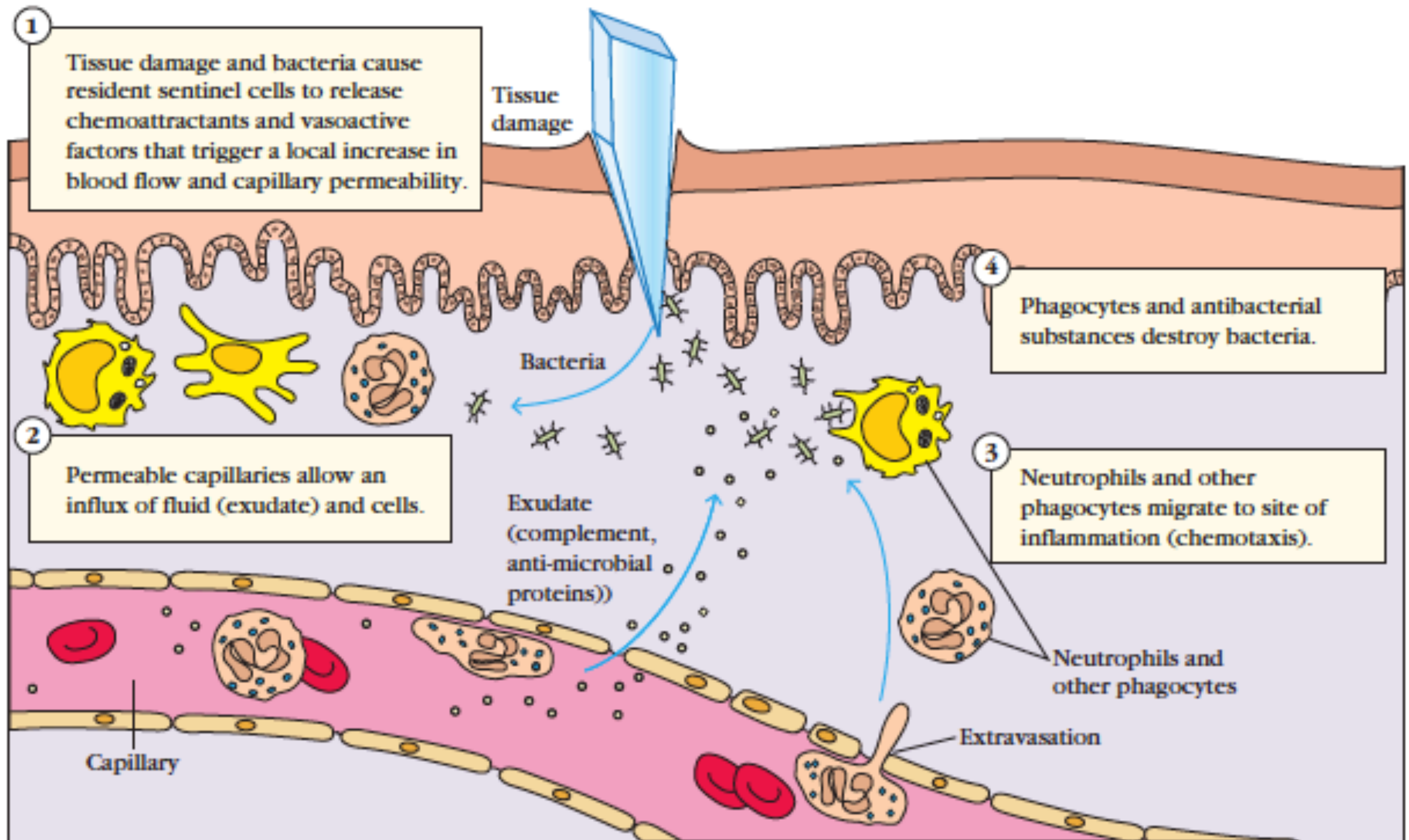
Ativação endotélio dos vasos sanguíneos locais

- Aumento permeabilidade vascular
- Indução da expressão de moléculas de adesão celular
- Quimiocinas (IL-8)

Recrutamento (**transmigração ou diapedese**) e ativação dos leucócitos do sangue para o local para ajudar a eliminar o patógeno e/ou o dano

- Fagocitose de bactéria/debrís
- Amplificação da resposta produzindo outros mediadores
- Chegada de PRMs e complemento tbm

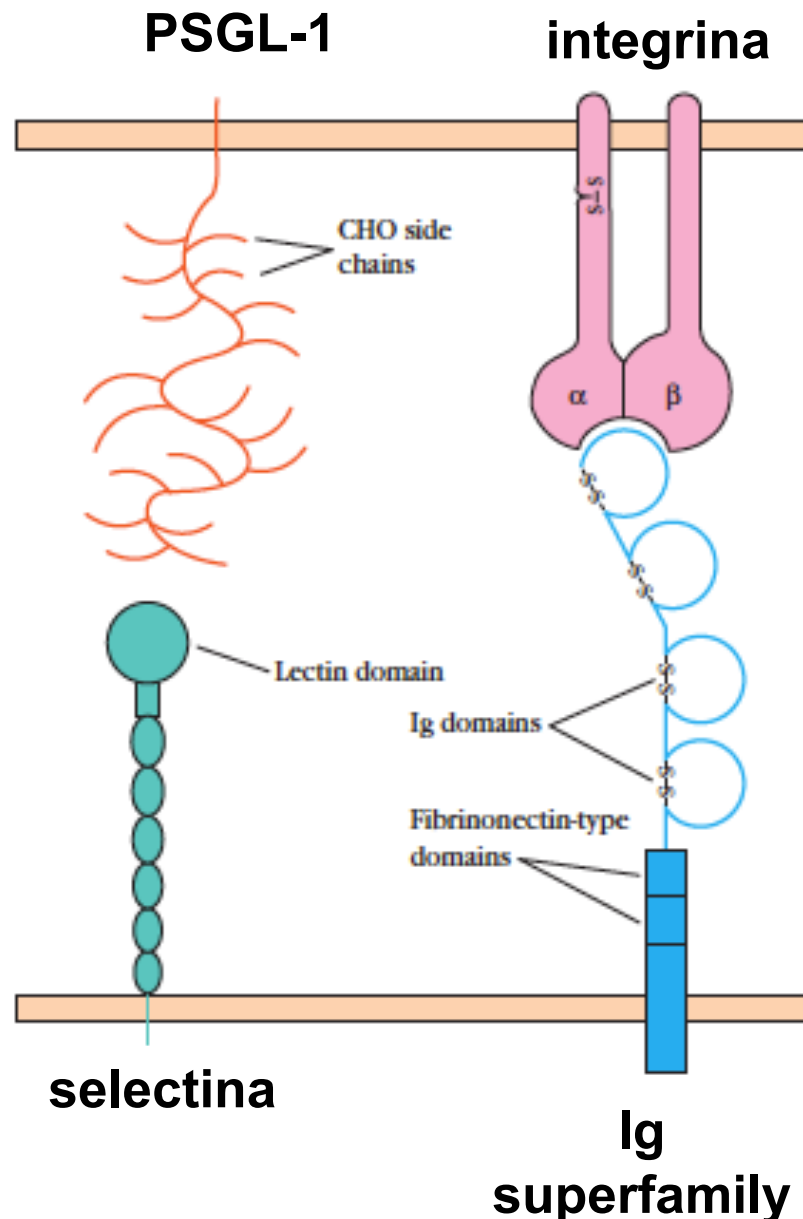
Inflamaçao local



Adesão e migração dos leucócitos

Moléculas de adesão celular (CAM)

- ✓ Presentes tanto na superfície dos leucócitos que nas células endoteliais
- ✓ Medeiam a adesão célula/célula e célula/ECM (**MIGRACAO**)

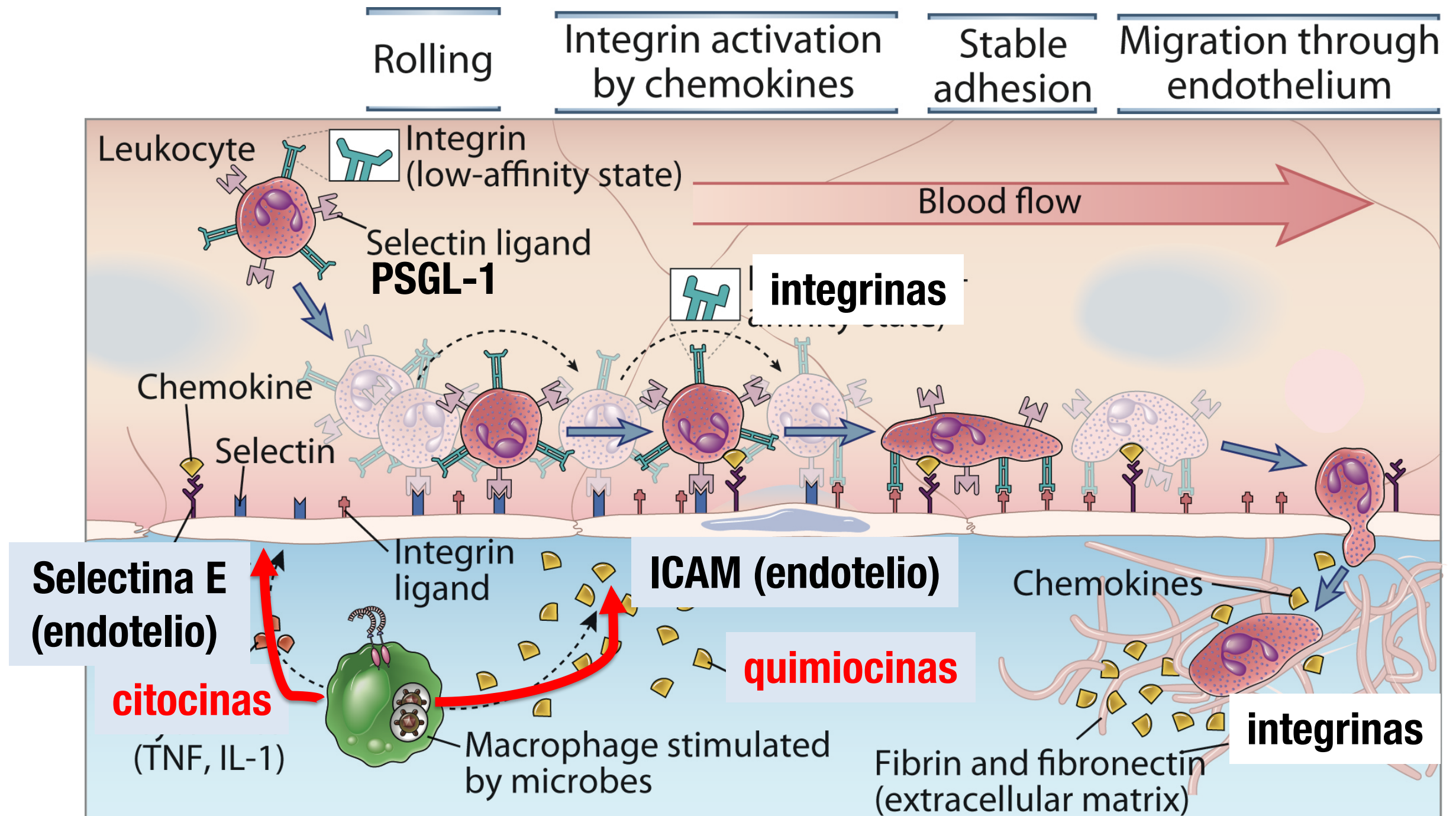


Familia CAM	CAM	Ligando
selectinas	L-selectina	Resíduos de carboidratos (PSGL-1)
Integrinas	VLA-4	VCAM-1, FN
	LFA-1	ICAM-1
	Mac-1	ICAM-1

Leucócitos	Moléculas (rolling)	Moléculas (adesão)
Neutrófilos	L-sel, PSGL-1	LFA-1, Mac-1
Monócitos	selectina L-sel	VLA-4
Linfócitos	L-sel, LFA-1, VLA-4	LFA-1, VLA-4

Adesão e migração dos leucócitos

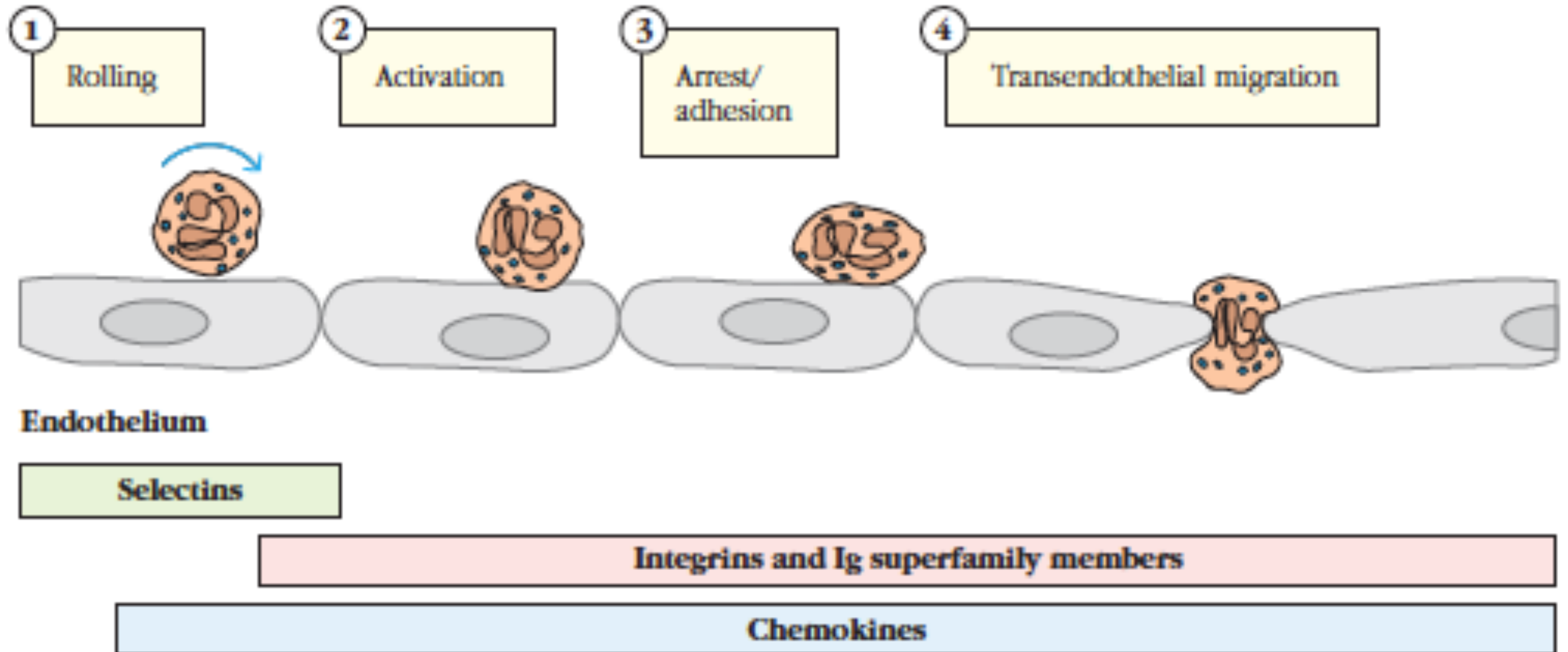
- Ativação leucócitos residentes → citocinas+quimiocinas →
- ativação endotélio (sel+ICAM)
- ativação leucócitos circulantes (PSGL1+integrinas)



Adesao e migração dos leucocitos

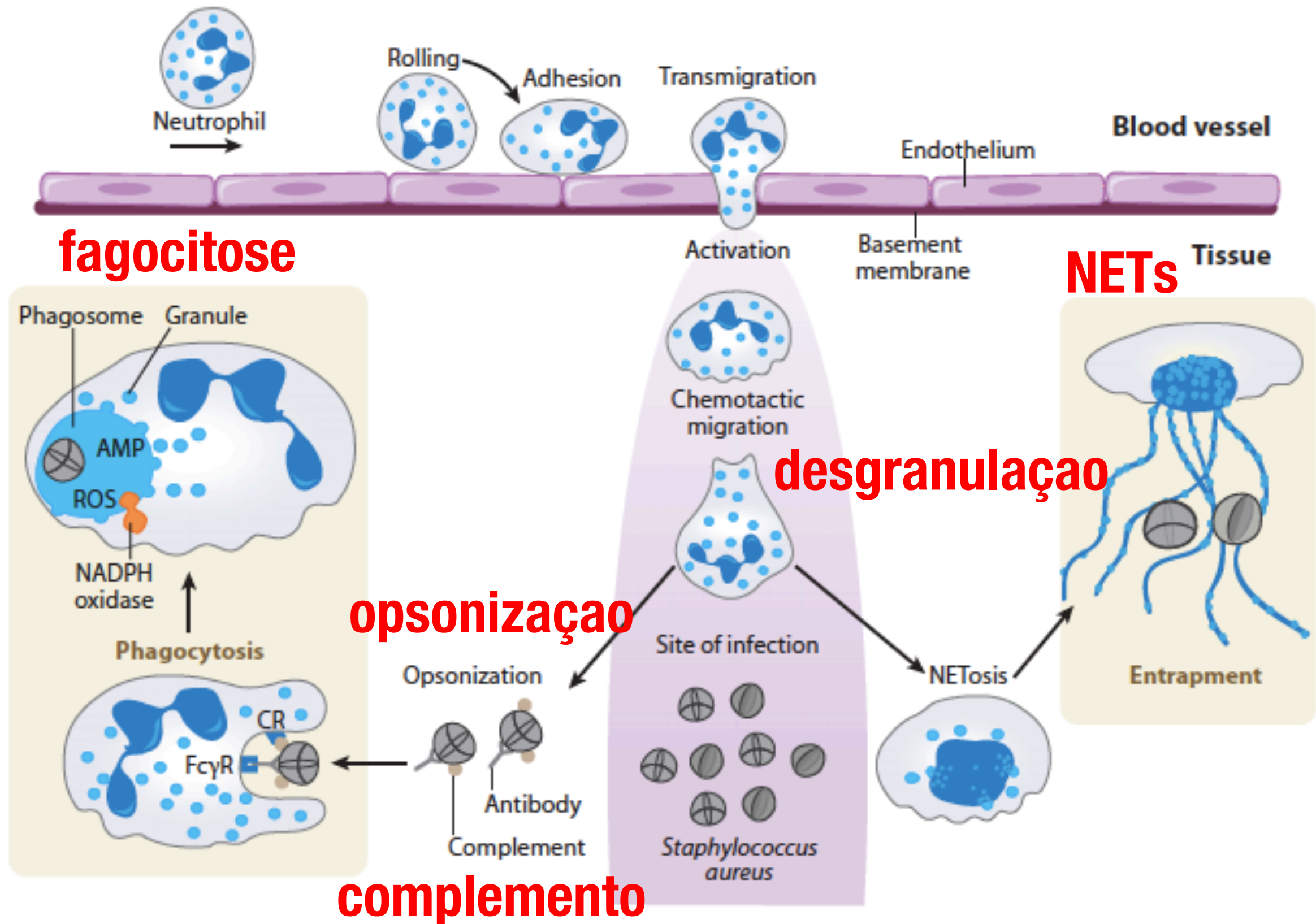
Moléculas de adesão e quimiocinas são responsáveis pela migração dos leucócitos

Rolling and extravasation



→ Extravasação de leucócitos
(neutrófilos > monócitos > linfócitos)

Ação local dos leucocitos recrutados



Inflamação sistêmica

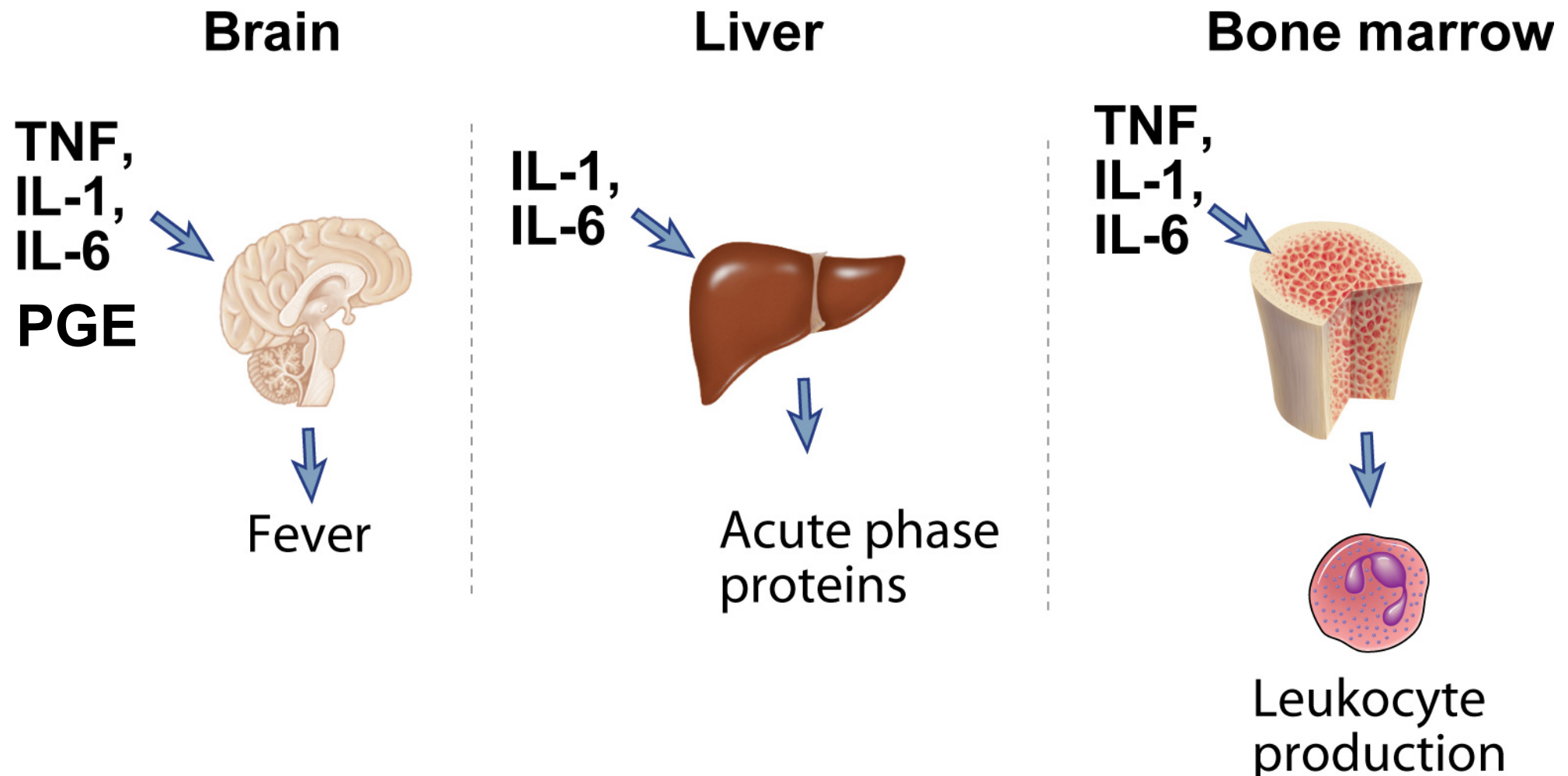
A resposta inflamatória é originada pela **ativação das células residentes** no tecido infectado/leso (Mø, DC, mastocitos, células epiteliais)

PAMPs/DAMPs – citocinas (IL-1 β , TNF, IL-6)

- quimiocinas (IL-8, MIP1 β)

- mediadores solúveis (prostaglandinas, histamina)

ATIVAÇÃO SISTEMICA



Inflamaçao sistêmica

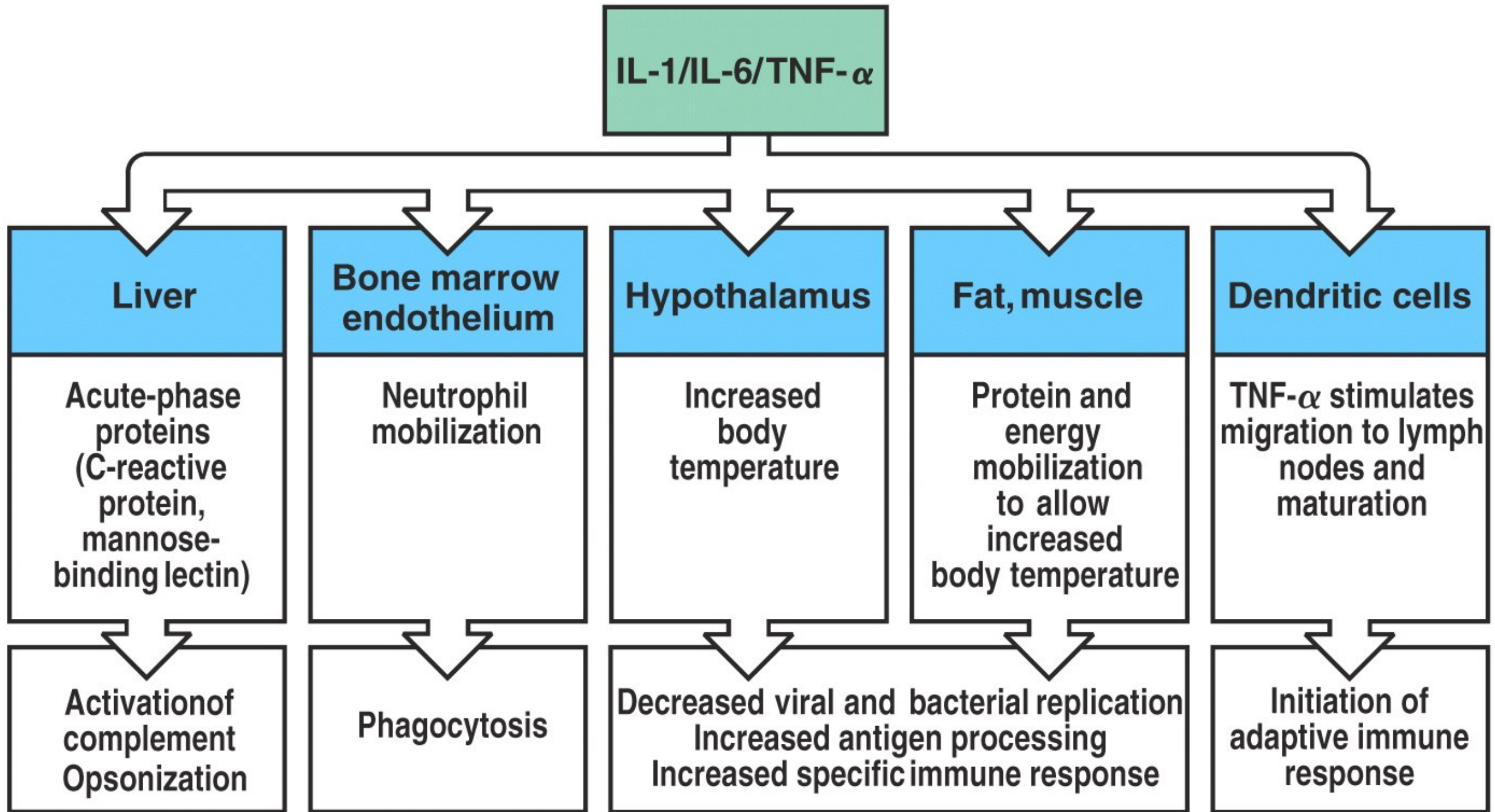


Figure 2-46 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Resolução da Inflamação

Eliminação do patógeno/dano

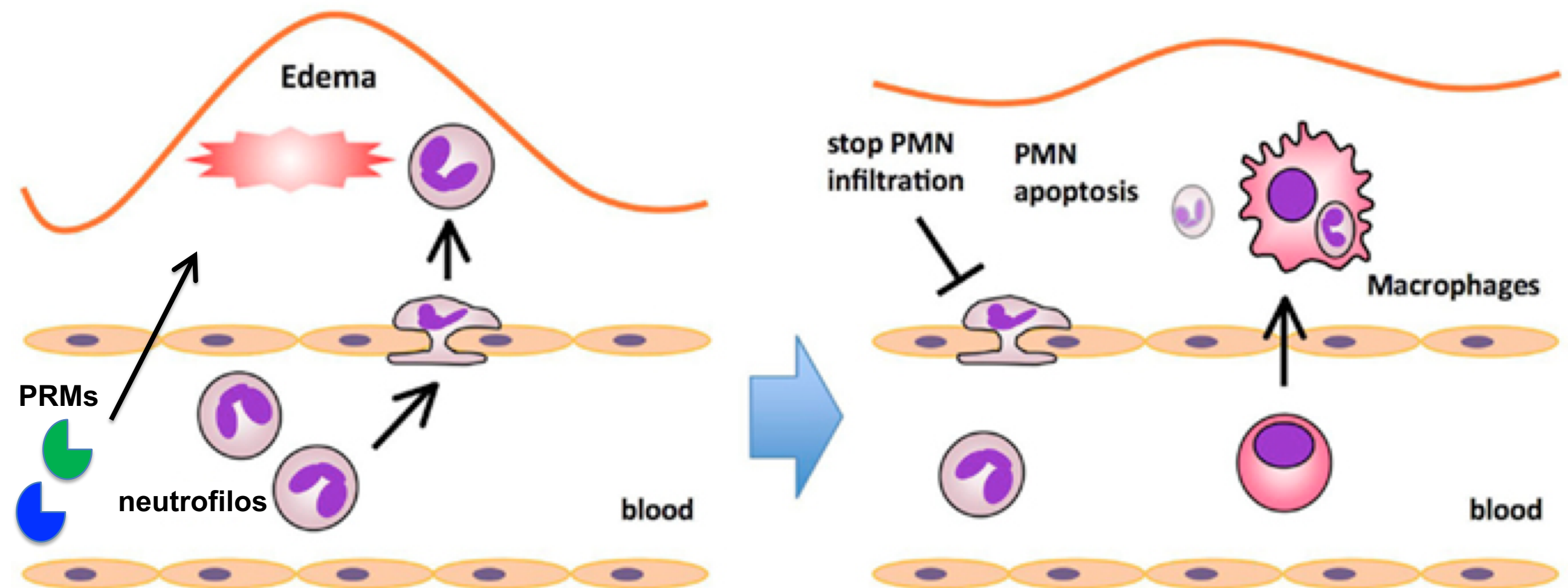
Volta a normalidade a micro-circulação

Para a infiltração de leucócitos e plasma

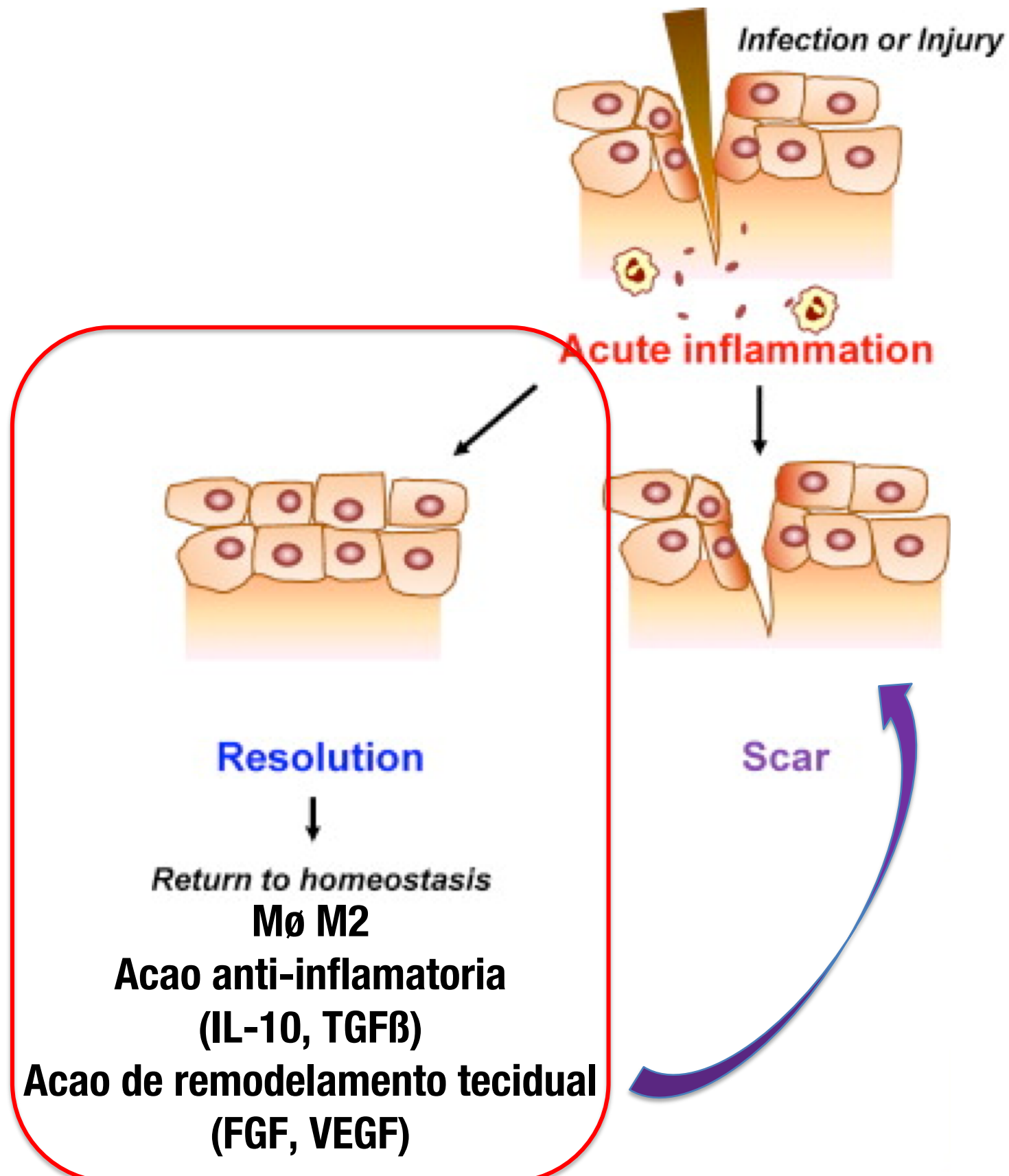
PMN apoptóticos, “debris” são removidos por Mø

Acute Inflammation

Resolution



Resolução da Inflamação



Resolução da Inflamação

Citocinas da fase “tardia” (late) da inflamação

IL-10

- Produzida por Mø, linfocitos T (principalmente Tregs)
- Atua em Mø e DC (inibição da produção de IL-12, MHC-II e mol cost.)

TGFβ

- Produzida por Mø, linfocitos T (principalmente Tregs)
- Atua em Mø (inibe a ativação clássica, estimula a ativação alternativa)
Fibroblastos e Mø (reparo tecidual, angiogênese)

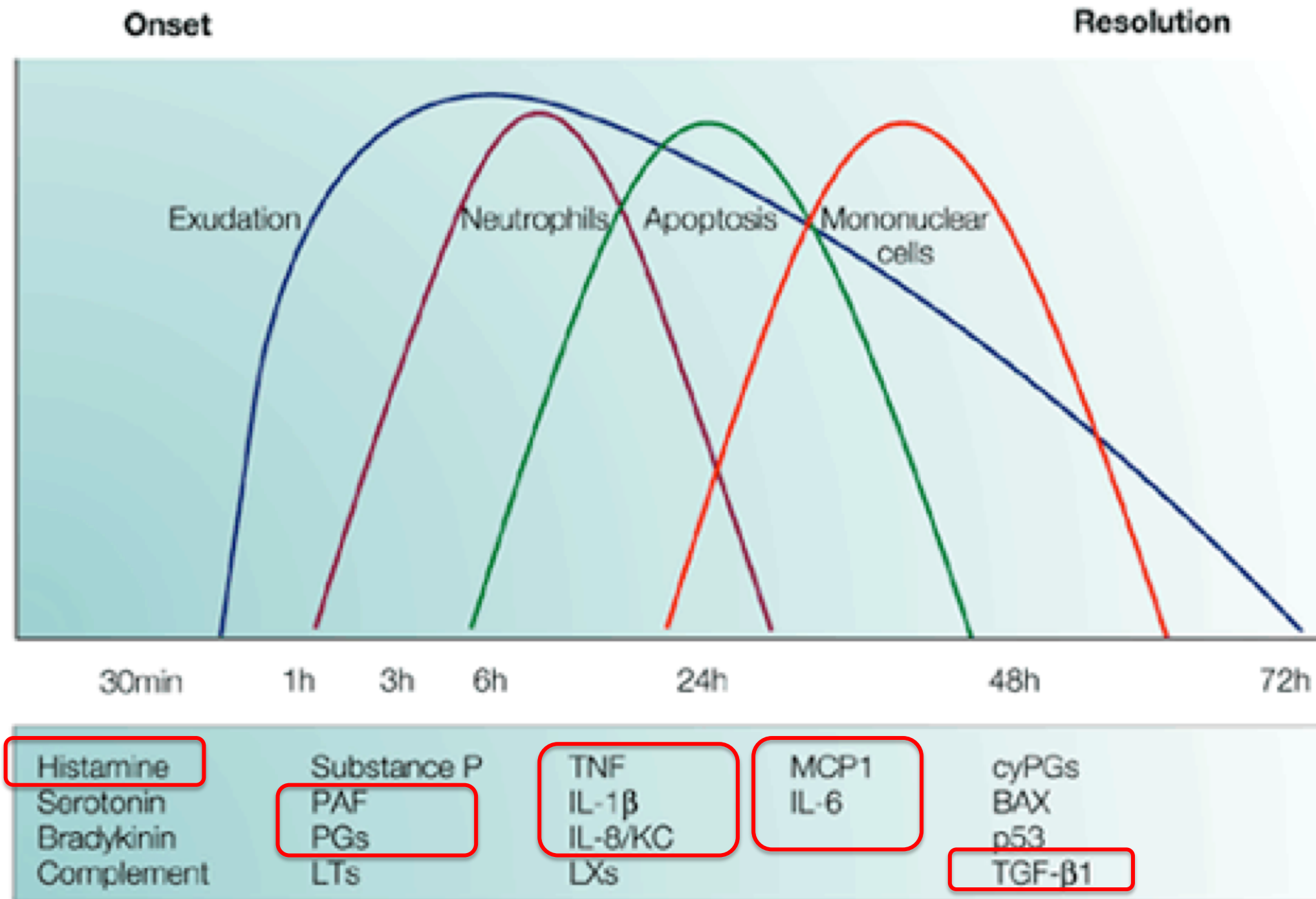
Mecanismos de feed-back negativo dos mediadores solúveis

IL-1 RA, IL-18 BP, TNFRS

Produção de hormônios imunomoduladores

Hipotálamo → adrenal → cortisol

Fases da Inflamação



Inflamação...resumindo

