

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

"Mecanismos efectores e de amplificação da resposta imunológica. Citocinas e inflamação. Recrutamento celular."

Prof. Dr. Luís Delgado

27-11-02
16 Páginas

Nesta aula vamos falar da articulação da resposta imunológica com a resposta inflamatória, sobretudo no aspecto da dinâmica celular. Vamos falar da regulação e amplificação da resposta imunológica e como é que o Sistema Imunológico se vai articular com a resposta inflamatória para conseguir desencadear no local certo, o reconhecimento do self e a destruição dos agentes que nos são estranhos (antigénios).

O Sistema Complemento é um sistema que tem semelhanças com o Imunológico, pois ele é capaz de reconhecer o que não é próprio e contribui para a eliminação do agente agressor através do desencadeamento de inflamação no local.

O Sistema Imunológico é capaz de conferir uma grande diversidade ao reconhecimento antigénico mas para a montagem da resposta ao antigénio é necessário um sistema móvel, isto é, tem de ser um sistema de células que recirculam e que vão estacionar temporariamente em pontos de encontro electivo com o antigénio, como o sistema linfóide secundário. Os órgãos linfóides secundários estão estrategicamente localizados em pontos prováveis de entrada de agentes agressores (circulação ou barreiras cutâneo-mucosas), pois aí existem células apresentadoras mais eficazes, as células dendríticas e as células da linhagem monocitomacrofágica.

Recirculation of lymphocytes and antigen-presenting cells

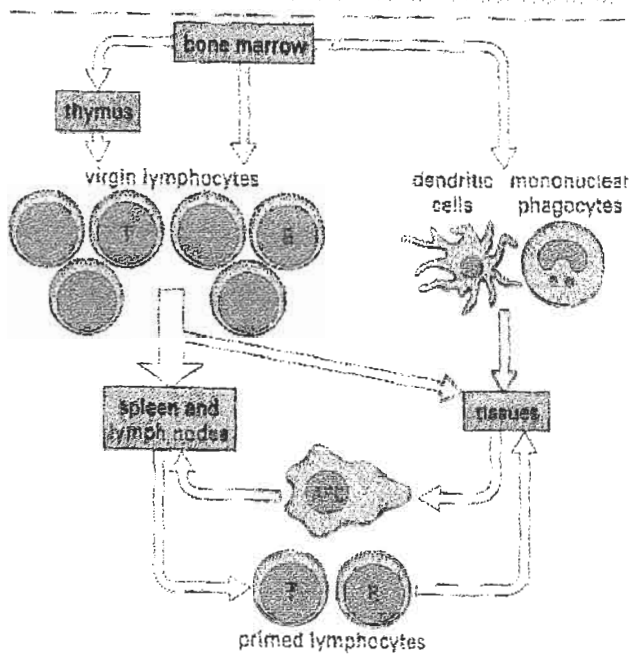


Fig. 1. Recirculação de linfócitos e células apresentadoras de antígenios (Roitt 5ª edição; fig.5.2; pág. 62)

As células que estão envolvidas quer na fagocitose quer na resposta imunológica, no reconhecimento antigénico, são células circulantes e para chegarem ao local de encontro com o antígeno têm de sair dos vasos. Esse processo ocorre através da circulação de determinados **mediadores inflamatórios** (anexo 3) como a histamina, os factores do complemento que depois levam à libertação de histamina, o sistema das cininas. São mediadores pró-inflamatórios que promovem **vasodilatação** e como consequência lentificam a corrente sanguínea. Normalmente, é nas vênulas pós-capilares que se dá a migração e, as primeiras células a saírem, habitualmente, são os **neutrófilos**, que caracterizam a **inflamação aguda**.

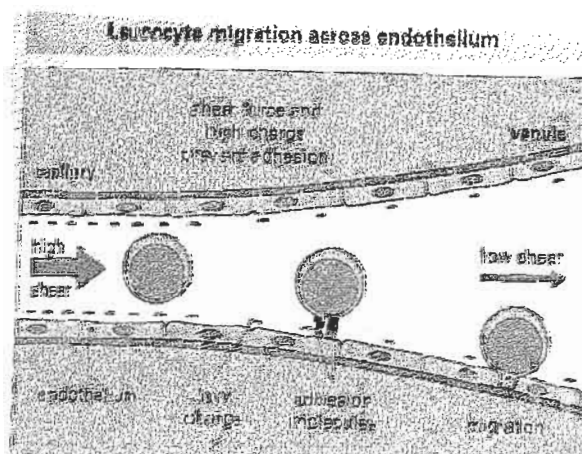


Fig. 2. Migração leucocitária através do endotélio (Roitt 5ª edição; fig. 5.4; pág.63)

Esta migração tem várias fases. A primeira consiste no **rolamento destas células sobre o endotélio** que se relaciona com interacções sobretudo dependentes das **selectinas** e da ligação destas aos seus ligandos, que são habitualmente glicosilados e são do tipo das mucinas. A segunda fase é chamada a **fase de activação celular**, em que as células são preparadas para poderem mais facilmente aderir ao endotélio e é dependente das **quimiocinas**. Estas constituem um grupo alargado de moléculas de que são exemplos as interleucinas, particularmente importantes para os neutrófilos. As quimiocinas pertencem ao grupo das **citocinas**, moléculas solúveis que estabelecem conexão entre as células imunocompetentes, estruturais e inflamatórias. As quimiocinas estão essencialmente envolvidas em fenómenos de **quimiotaxia** e de **activação celular**. Então, esta segunda fase é dependente da libertação ou da presença na superfície do endotélio destas pequenas moléculas que interactivam com receptores em serpentina que têm 7 zonas que atravessam a membrana, e que "chamam" os neutrófilos, como é o caso da IL-8, que é quimiotática para os neutrófilos. Para além de "chamarem" os neutrófilos, elas vão activar a expressão na membrana de outro grupo de moléculas de adesão celular. Estas por sua vez permitem a interacção mais eficaz entre os polimorfonucleares neutrófilos e o endotélio.

A **fase do rolamento** diz respeito à interacção das **selectinas**, que é relativamente fraca e se a célula não for capaz de exprimir moléculas de adesão mais fortes, acabará por se soltar do endotélio e continuar em circulação. As moléculas responsáveis pelas interacções mais fortes são as **integrinas**. Os ligandos das integrinas são as moléculas de adesão intercelular, **ICAMs**, pertencentes à superfamília das imunoglobulinas porque têm estrutura globular semelhante à das imunoglobulinas, com pontes dissulfuradas dentro da cadeia.

Existem ainda moléculas que derivam da activação do **complemento** e que actuam em receptores deste tipo e que também são quimiotáticas para os neutrófilos. São produzidas por uma cascata de activação de proteínas circulantes, como o **C_{5a}**, que é uma **anafilotoxina** que também actua por quimiotaxia, num receptor muito semelhante estruturalmente a este tipo de receptor serpentínico.

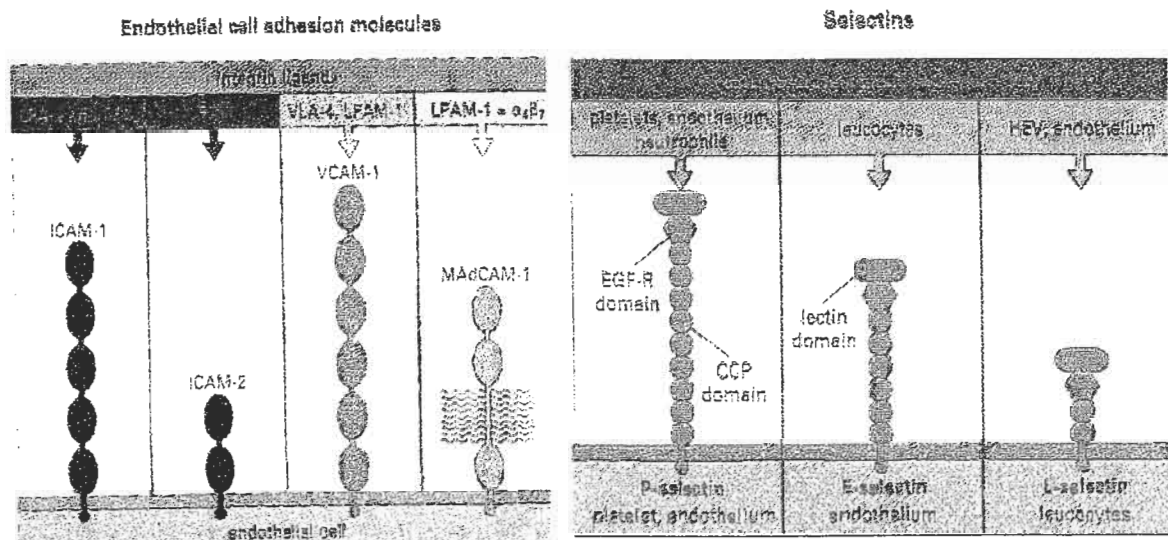


Fig. 3. Moléculas de adesão intercelular e Selectinas (respectivamente fig. 5.6 e 5.8; pág. 64 e 65; Roitt 5ª edição)

Depois deste segundo passo de activação celular, temos uma **fase de paragem celular e de adesão**, sobretudo dependente da expressão destas **integrinas** que muitas vezes são heterodímeros com duas cadeias e cuja expressão aumenta sob a influência destas quimiocinas. Algumas destas células, durante as fases de diferenciação, podem exprimir estas integrinas de maneira diferente mas seguramente quando elas vão rolando sobre o endotélio e vão recebendo estes sinais, vão modificar a expressão das moléculas de adesão. Ocorre, então, o aumento da expressão das integrinas e da afinidade de ligação, o que permite uma ancoragem mais sólida entre os leucócitos e o endotélio.

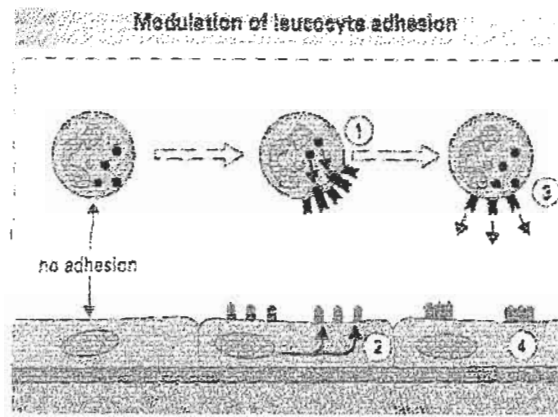


Fig. 4. Modulação da adesão leucocitária (Roitt 5ª edição; fig. 5.5; pág. 64)

E a seguir à ancoragem o que é que acontece?

As células sofrem **migração celular**, diapedese e esta migração para os tecidos extra-vasculares é um processo em que estão novamente envolvidas as quimiocinas e as integrinas. Portanto, as quimiocinas só não são importantes nesta fase de activação. Elas podem existir numa forma solúvel mas também ligada a componentes da matriz extracelular e assim permitem a "caminhada" extra-vascular das células.

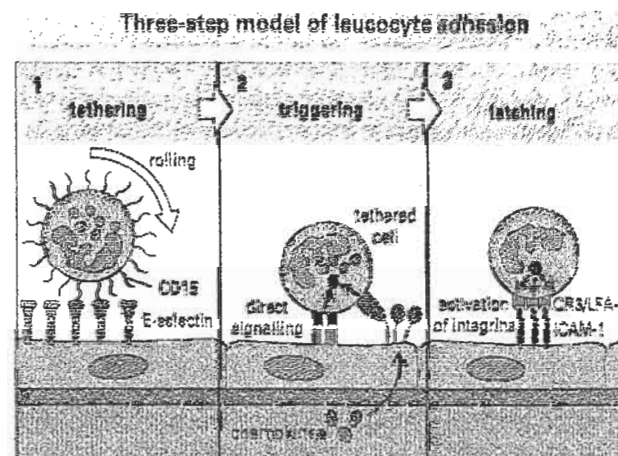


Fig. 5. Adesão leucocitária (Roitt 5ª edição; fig. 5.10; pág. 65)

A **primeira fase (Rolamento)** é induzida, isto é, um endotélio inflamado acaba por ter mais selectinas do que um que não esteja a sofrer a acção de um processo inflamatório. A inflamação aumenta a expressão destas moléculas. A **selectina endotelial** vai se ligar a

uma molécula glicosilada, presente nos neutrófilos, que actualmente é designada de **CD15 s** (sLe^x - Sialil Lewis, dos leucócitos) e é o ligando que surge aumentado mal o endotélio comece a ficar inflamado. À medida que persiste a inflamação, a expressão das selectinas vai diminuindo e no endotélio vão aparecer sobretudo moléculas da superfamília das imunoglobulinas, isto é, moléculas de adesão celular (fig.6).

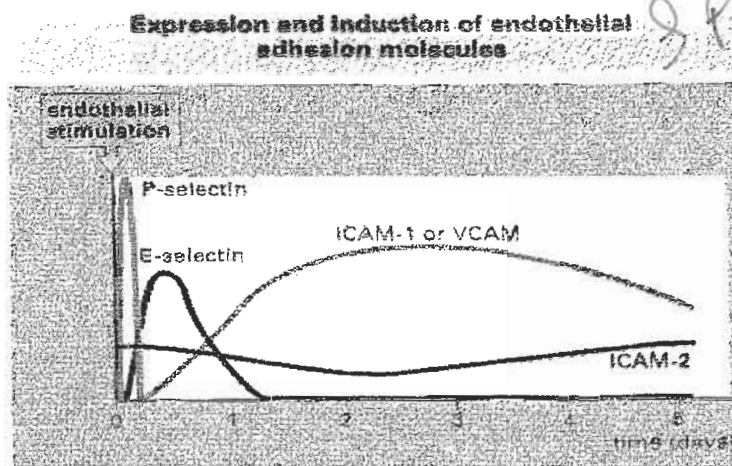


Fig. 6. Expressão e indução de moléculas de adesão endoteliais
(Roitt 5ª edição; fig.5.11; pág.66)

Os ligandos responsáveis pela interacção dos leucócitos com o endotélio também vão-se modificando ao longo do tempo. Então:

- ❖ Numa fase muito precoce da inflamação são sobretudo expressas as **selectinas endoteliais**;
- ❖ À medida que a inflamação persiste começam a ser expressas outras moléculas que permitem uma interacção mais forte e o aparecimento de interacções com outras células que não leucócitos;

As quimiocinas podem ter origem na própria célula endotelial e podem ser produzidas nos tecidos subjacentes e caminhar para a superfície do endotélio. São moléculas que ficam agarradas ao

glicocálice das células, aderem a componentes da matriz extracelular e, portanto, ficam como que a pavimentar as células endoteliais.

Os receptores das quimiocinas (que são ubiqüitários) não são absolutamente específicos para uma só, podem ligar-se a mais do que uma quimiocina. A interacção das quimiocinas, produzidas pelo endotélio activado ou por células activadas subjacentes a ele, com o seu receptor marca um local do endotélio onde está a ocorrer inflamação. Quando os neutrófilos vão "tropeçando e rolando" lentamente sobre as selectinas, a certa altura começam a interactuar com aquela zona do endotélio onde se encontra uma marca inflamatória que são precisamente as **quimiocinas**. Esta "marca" leva à activação de células que começam a exprimir moléculas de adesão. Quais são as moléculas de adesão?


São sobretudo as **integrinas**. Há várias famílias de integrinas e é o aumento de expressão e da actividade destas integrinas que permite a ligação às moléculas de adesão celular que estão expressas na superfície endotelial. Algumas destas são naturalmente expressas no endotélio mas muitas vezes o tipo de molécula de adesão que está no endotélio é modificado, a sua expressão é modificada durante a inflamação. Existem determinadas moléculas que são libertadas durante a inflamação aguda que modificam o tipo e a densidade das moléculas de adesão que são expressas. Ao mesmo tempo alteram a subpopulação de leucócitos que é capaz de aderir ao endotélio. De tal forma que numa **fase inicial da inflamação verifica-se a migração de polimorfonucleares neutrófilos** mas se a **inflamação persiste** acontece que os **neutrófilos** começam a ser **substituídos por outras células**. Surgem os **monócitos** e passados uns dias começam a aparecer os **linfócitos**. A alteração da apetência do endotélio da migração de neutrófilos para a de monócitos ou linfócitos tem a ver com a modificação das moléculas de adesão celular que são expressas no endotélio. Inicialmente há expressão, essencialmente, do **ICAM-1** e do **ICAM-2** mas depois à

medida que a inflamação persiste na periferia, na zona extravascular, os componentes ali libertados induzem a expressão de outras moléculas cujos ligandos já não estão nos neutrófilos mas nos **monócitos e linfócitos**, células que caracterizam a **inflamação crónica**. São células mononucleares.

INTEGRINAS

Grupo de moléculas envolvido na adesão mais intensa entre os leucócitos e o endotélio. Podem estar envolvidas em mais do que uma função e habitualmente são **heterodímeros**. São constituídas por 2 cadeias, uma alfa e uma beta. Existem várias famílias mas as que normalmente interagem com o endotélio, e que intervêm na activação e migração celular, estão representadas no quadro que se segue:

Integrins



integrin general structure

leucocyte		
integrin	liganda	adhesion
VLA-1 $\alpha_5\beta_1$?	T cells, fibroblasts
VLA-2 $\alpha_2\beta_1$	collagen	activated T cells, platelets
VLA-3 $\alpha_3\beta_1$	laminin, collagen, fibronectin	kidney, thyroid
VLA-4 $\alpha_4\beta_1$	VCAM-1, fibronectin	lymphocytes, some phagocytes
VLA-5 $\alpha_5\beta_1$	fibronectin	some leucocytes, platelets
VLA-6 $\alpha_6\beta_1$	laminin	widely distributed
LPAM-1 $\alpha_4\beta_1$	MADECAM-1 (VCAM-1)	some T cells
LFA-1 $\alpha_L\beta_1$	ICAM-1 (CAM-2), ICAM-3	most leucocytes
CR3 $\alpha_X\beta_2$	CD3, CD4, ICAM-1	mononuclear phagocytes, neutrophils
CR4 $\alpha_6\beta_1$	CD3, CD4, ICAM-1	macrophages

Fig. 7. Integrinas (Roitt 5ª edição; fig.5.7; pág.64)

As integrinas geralmente são classificadas de acordo com a cadeia β . Temos as integrinas da **família β_1** (a amarelo para quem tem o

Roitt). Todas elas têm uma cadeia beta em comum e só a cadeia alfa varia (α 1,2,3,4,5,6) e recebem nomes diferentes de acordo com esta cadeia. Outra família é a β_2 (a vermelho no Roitt) com uma cadeia beta 2 comum, em que a cadeia alfa também difere de molécula para molécula. Esta família é que está mais precocemente envolvida na interacção dos leucócitos com as moléculas de adesão celular expressas no endotélio. São sobretudo as integrinas da família β_2 que são importantes para a migração inicial dos polimorfonucleares e depois também dos monócitos para o local extra-vascular.

Exemplo: LFA-1 (integrina β_2) que interacciona com o ICAM-1 e ICAM-2, expressos no endotélio. Contudo, existem moléculas similares, ou seja, que têm a mesma cadeia beta mas a cadeia alfa é diferente, e que funcionam como receptores do complemento. Então, existem moléculas (integrinas) da superfície celular dos leucócitos, envolvidas na adesão ao endotélio e que podem funcionar, simultaneamente, como receptores do complemento. Isto faz todo o sentido, uma vez que a **activação do complemento** está intimamente relacionada com a **activação do processo inflamatório agudo**. Numa família existem moléculas que intervêm na adesão, outras funcionam como receptores na superfície dos leucócitos para os fragmentos do complemento que vão ser libertados e exercer uma acção sobre essas células.

O CR3, integrina β_2 , que apesar de ser um receptor para o complemento, também se pode ligar ao ICAM-1. Portanto, quer as células que exprimem LFA-1, quer as que exprimem CR3 podem-se ligar ao ICAM-1.

Verifica-se, olhando para a figura 7, que as integrinas da família β_1 (integrinas VLA-1; VLA-2;...) estão sobretudo expressas em células T activadas, algumas em fagócitos, em células da linhagem monocitomacrofágica. A **distribuição das integrinas β_1** envolve principalmente **células relacionadas** com o **processo inflamatório crónico** (linfócitos T, nalgumas células estruturais e leucócitos da

linha monocitomacrofágica). Estas integrinas β_1 chamam-se **VLA** porque foram inicialmente identificadas como antígenos expressos nas células T quando estas eram activadas pelo antígeno. Em repouso, as células T não tinham estas integrinas mas elas apareciam quando os linfócitos eram activadas prolongadamente pelo antígeno. Então foram chamadas de "**very late antigens**" (VLA), porque apareciam na superfície dos linfócitos T activados prolongadamente. Uma célula T que ainda não contactou com o antígeno (em repouso) não tem, normalmente, expressão de integrinas β_1 mas quando estimulada pelo antígeno, passa a fazê-lo. E assim, pode interaccionar com outros ligandos.

E no caso das integrinas β_1 quais são esses ligandos?

São sobretudo **moléculas da matriz extracelular**: a laminina, a fibronectina, o colagénio. A VLA-3 liga-se a todas mas de entre as restantes, umas ligam-se mais ao colagénio, outras à fibronectina. Entre os ligandos da família β_1 encontramos apenas uma única molécula de adesão intercelular que é o VCAM-1. Esta é expressa no endotélio mas não surge logo na fase inicial da inflamação, quando normalmente o endotélio só exprime selectinas e ICAM-1 ou ICAM-2, mas surge, então, numa fase mais tardia, ao fim de uns dias de estimulação endotelial. A certa altura as células endoteliais passam a exprimir o VCAM-1 e as células que conseguem interaccionar com ele são as que exprimem integrinas β_1 . Isto faz com que, passado uns dias, já não haja ~~neutrófilos~~ neutrófilos a aderir ao endotélio (uma vez que expressão de ICAM-1 diminuiu) mas passem a aderir monócitos e linfócitos (expressão de VCAM-1 aumentou). A mesma via celular favorece a dada altura a migração de outro tipo de células.

Em termos de linfócitos T vai ser facilitada a vida aos linfócitos T que já contactaram com o antígeno (que já estão activados). Isto, porque se há um tecido inflamado é provável que haja agressão antigénica e interessa que cheguem lá células memória, que já

contactaram com o antigénio e assim, combaterem os antigénios que se encontram naquele local.

A dinâmica da expressão das moléculas de adesão celular no endotélio e das integrinas nos diversos tipos de leucócitos pode determinar, claramente, a migração selectiva das células para fora dos vasos. Este tipo de interacções é depois também importante para o "caminhar" das células para fora dos vasos. Quando estas passam para a matriz extracelular, as interacções são importantes para que as células cheguem ao local dos antigénios. As quimiocinas são importantes para marcar uma via de migração por onde os leucócitos vão circular. Como já foi referido, as moléculas VLA ligam-se quer ao VCAM-1 quer aos componentes da matriz extracelular, o que ajuda os linfócitos a interactuar e a caminhar para fora dos vasos, pois quando saem dos vasos é através dos VLA que eles podem continuar a interactuar com a matriz e assim migrar direccionalmente até ao antigénio.

Para onde "caminham" as células imunocompetentes?

Em repouso, os linfócitos apresentam a capacidade de recirculação e de passagem, habitualmente, para os órgãos linfóides secundários, local onde é maior a possibilidade de contacto com o antigénio (e assim serem activados) e não em direcção aos tecidos.

Nos órgãos linfóides secundários encontramos zonas do endotélio que vão favorecer a passagem dos linfócitos para fora dos vasos. São chamadas as **zonas de endotélio alto (vênulas de endotélio alto)**, locais em que a passagem de linfócitos em repouso, não activados, para os órgãos linfóides secundários é facilitada por haver a possibilidade de expressão de determinados ligandos que favorecem o "caminhar" destas células não estimuladas para esses órgãos. Essas vênulas de endotélio alto normalmente estão presentes nos gânglios linfáticos e nos tecidos linfóides associados às mucosas. Não significa que essas vênulas não possam aparecer em determinados pontos numa inflamação crónica. Sabe-se

que em locais onde persista a inflamação há por vezes a modificação do endotélio e surgem estruturas endoteliais que se assemelham a vênulas de endotélio alto.

A principal via que os linfócitos usam para "entrar" nestas zonas e depois caminharem para as suas zonas respectivas (timodependentes e bursodependentes) está relacionada com as selectinas.

No caso dos neutrófilos, a selectina estava no endotélio (Selectina E) e eles apresentavam o ligando (CD15 s). No caso dos linfócitos é ao contrário. Eles é que têm a selectina (Selectina L- dos leucócitos; expressa em linfócitos em repouso) e o seu ligando pode ser uma ou mais do que uma molécula: ICAM-1 ou CD34 (moléculas glicosiladas que funcionam como ligandos desta selectina L).

MIGRAÇÃO DOS LINFÓCITOS EM REPOUSO

Os linfócitos em repouso exprimem **quantidades elevadas** de **selectina L** e por isso, caminham e interactuam facilmente com os tais endotélios altos, onde abundam estas moléculas altamente glicosiladas que funcionam como uma ancoragem para os linfócitos em repouso. Para além desta interacção selectina e seus ligandos, também existem determinadas quimiocinas que são importantes para a activação local destas células depois de fazerem a primeira adesão.

Hoje sabe-se também que há um grupo de quimiocinas que pode ser particularmente importante para a migração direccionada destas células. Quando as células T em repouso migram para os órgãos linfóides secundários, elas não estacionam num local ao acaso, elas localizam-se em determinados pontos, pontos esses onde é provável existirem selectinas que podem ser quimiotáticas para os linfócitos T. Depois surge também uma fase de **interacção mais intensa** em que ocorre a ligação de integrinas, essencialmente, **integrinas β_2** (que também são expressas nos linfócitos em repouso) com os seus ligandos, e os ICAMs também são expressos nestas

células endoteliais. Portanto, para a migração dos linfócitos em repouso, falando principalmente da migração dos linfócitos T, é importante a expressão nestas células da **selectina L** e de **LFA-1** (moléculas de adesão normalmente expressas nas **células T naïve**, células T em repouso que migram calmamente através dos endotélios altos para os locais onde vão estacionar e ficar à espera do antigénio). Este tipo de migração pode ser modificado em determinadas circunstâncias, sobretudo, quando as células têm de chegar rapidamente ao local onde o antigénio está a provocar lesão. Então, esta via normal de migração pode ser modificada em determinadas células efectoras, em **linfócitos T memória** ou em linfócitos T pré-activados, pois são estes que vão montar uma **resposta mais eficaz** no local onde encontram o antigénio. A migração fisiológica dos linfócitos é modificada nas células T efectoras e nas células T de memória, pré-activadas essencialmente pela alteração da expressão destas moléculas de adesão.

MIGRAÇÃO EM CÉLULAS EFECTORAS

As células efectoras, já contactaram com o antigénio num dado local extra-vascular e muitas vezes ficam com alguma "memória" do local de activação. Essa memória está relacionada com a expressão de moléculas de adesão que depois encontram os seus ligandos selectivamente expressos nesses locais.

As **células T naïve** são as que apresentam a **expressão mais elevada de selectina L**. Nas células T efectoras, a expressão de selectina L é muito menor e surgem outras integrinas que podem ser particularmente importantes para a migração direccionada destas células para determinados locais. Por exemplo, a migração para as Placas de Payer e para o intestino é favorecida sobretudo por integrinas como a LFA-1 e as β_2 que se vão ligar não só ao ICAM-1 mas também a outra molécula de adesão que é um pouco híbrida entre as mucinas e as moléculas de adesão intercelular.

A MadCAM é expressa essencialmente, a nível do endotélio das mucosas. Esta é uma molécula que é parecida com o ICAM-1 mas também apresenta alguns oligossacarídeos, que a tornam próxima dos ligandos das selectinas.

Estas células pré-activadas caminham mais facilmente para as mucosas.

O padrão de migração das células T, quando elas contactaram previamente com o antigénio, pode ser modificado através da alteração da expressão das moléculas de superfície que vão caracterizar as células T efectoras. Essa alteração resulta do local onde elas foram activadas.

Durante um processo inflamatório é importante que cheguem ao local células T pré-activadas (células memória).

Sabe-se hoje, que existem determinadas citocinas importantes na preparação do endotélio para a migração selectiva de células imunocompetentes.

CITOCINAS ENVOLVIDAS NA INFLAMAÇÃO AGUDA

- ◆ IL-1;
- ◆ IL-6;
- ◆ TNF α ;

Qual é a função destas citocinas?

São produzidas por células estruturais e células da linhagem monocitomacrofágica quando são estimuladas, por exemplo, por uma agressão microbiana. Os constituintes microbianos são capazes de activar a cascata do sistema complemento (pró-inflamatório) e através de componentes da parede bacteriana activar células macrofágicas locais, que libertam este grupo de citocinas.

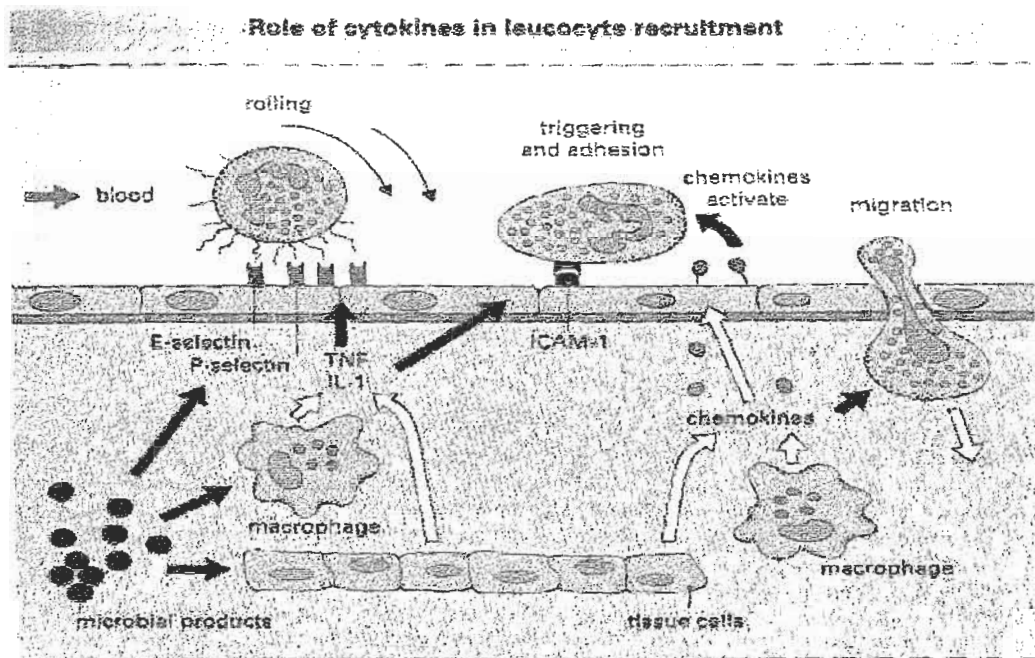


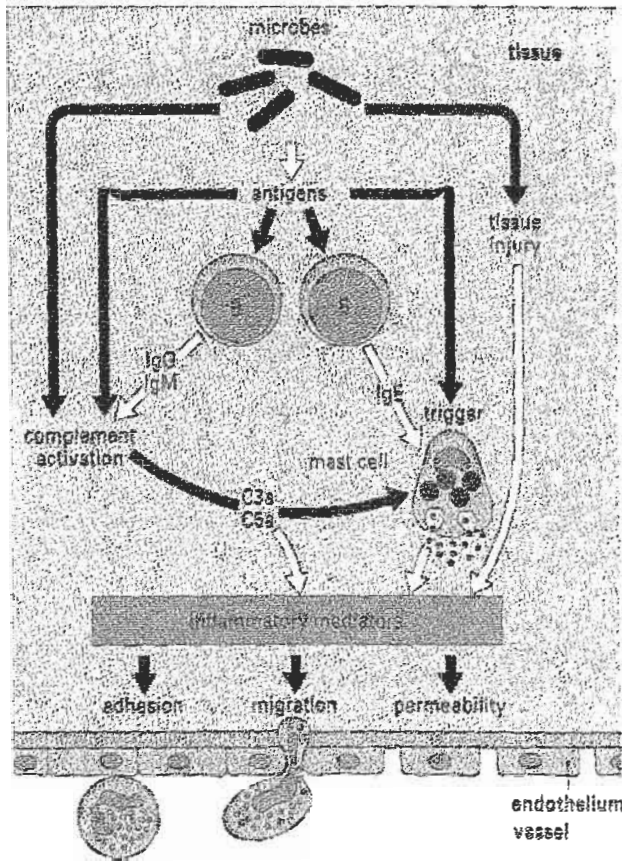
Fig. 8. Papel das citocinas no recrutamento leucocitário
(Roitt 5ª edição; fig.10.10; pág.127)

Os efeitos biológicos das citocinas são muitas vezes efeitos à distância e têm a ver com os sinais cardinais da inflamação aguda, nomeadamente, a febre. A hipertermia é um efeito deste grupo de citocinas. Para além dos efeitos à distância, estas citocinas são capazes de modificar a expressão endotelial das moléculas de adesão relacionadas com a migração leucocitária.

Numa fase inicial, assiste-se ao aumento da expressão das selectinas, de seguida aumenta a expressão dos ICAMs, principalmente ICAM-1, e passados umas horas e uns dias, começa a haver expressão de VCAM-1 e é ele que permite a migração de células que exprimem de integrinas β_1 , como as células da linhagem monocítica e os linfócitos activados. Os **linfócitos de memória** são aqueles que apresentam a **menor expressão de selectina L** e a **maior expressão de integrinas β_1** e por isso são os que mais facilidade têm em migrar. A migração é também ajudada pelo afastamento das células endoteliais.

ANEXOS

The immune system in acute inflammation



Anexo 1. O Sistema Imunológico na inflamação aguda (Roitt 5ª edição; fig.4.14; pág. 69)

Chemotactic molecules			
C5a	77 amino acid peptide	N terminus of C5 α chain	
EMer-Lau-Phe	tripeptide with blocked N terminus	prokaryotes	neutrophils, eosinophils, macrophages
LTB ₂	arachidonic acid metabolite via lipoxygenase pathway	mast cells, basophils, macrophages	
Chemokines (IL-5, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, etc.)	10kDa proteins	different leucocyte populations	selective actions on different leucocyte populations

Anexo 2. Moléculas quimiotáticas (Roitt 5ª edição; fig. 5.12; pág. 67)

Inflammatory mediators

histamine	mast cells, basophils	increased vascular permeability, smooth muscle contraction, chemokinesis
5-hydroxytryptamine (5HT - serotonin)	platelets, mast cells (rodent)	increased vascular permeability, smooth muscle contraction
platelet activating factor (PAF)	basophils, neutrophils, macrophages	mediator release from platelets, increased vascular permeability, smooth muscle contraction, neutrophil activation
neutrophil chemotactic factor (NCF)	mast cells	neutrophil chemotaxis
IL-8	monocytes and lymphocytes	polymorph and monocyte localization
C3a	complement C3	mast-cell degranulation, smooth muscle contraction
C5a	complement C5	mast-cell degranulation, neutrophil and macrophage chemotaxis, neutrophil activation, smooth muscle contraction, increased capillary permeability
bradykinin	kinin system (kininogen)	vasodilation, smooth muscle contraction, increased capillary permeability, pain
fibrinopeptides and fibrin breakdown products	clotting system	increased vascular permeability, neutrophil and macrophage chemotaxis
prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	cyclo-oxygenase pathway, mast cells	vasodilation, potentiates increased vascular permeability produced by histamine and bradykinin
leukotriene B ₂ (LTB ₂)	lipoxygenase pathway, mast cells	neutrophil chemotaxis, synergizes with PGE ₂ in increasing vascular permeability
leukotriene D ₄ (LTD ₄)	lipoxygenase pathway	smooth muscle contraction, increasing vascular permeability

Anexo 3. Mediadores inflamatórios (Roitt 5ª edição; fig.5.13; pág.68)

Bem pessoal cá tá mais uma.....poisé, poisé!!!!
 Não vamos escrever a lenga lenga do costume...é...
 é...biáá...já sabemos...também gostamos de
 vozzzz!!!! ☐■◆♣⊕⊗⊙⊚⊛⊜⊝⊞⊟⊠⊡⊢⊣⊤⊥⊦⊧⊨⊩⊪⊫⊬⊭⊮⊯⊰⊱⊲⊳⊴⊵⊶⊷⊸⊹⊺⊻⊼⊽⊾⊿⊿⊿
 Um BIGADÃO à Naire que nos emprestou aquele
 bejelo essencial pá GRANDE TAREFA k foi desgravar
 aula e tb ao Jorge que forneceu o microgaitas!!!!
 VIVA MEDICINA!!!! VIVA A KEIMA E o Migo BACO!!!!

Marisa Pinheiro
 Mónica Almeida
 Turma 7 ##