

**ISADORA MARIA VILLAS BOAS SILVA**

**Caracterização biológica e imunoquímica da peçonha da lagarta  
de *Premolis semirufa*, agente etiológico da pararamose,  
doença ocupacional dos seringueiros da Amazônia**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas  
da Universidade de São Paulo, para obtenção do  
Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Prof. Dra. Denise Vilarinho Tambourgi

Versão original

São Paulo  
2013

## RESUMO

VILLAS BOAS-SILVA, I. M. **Caracterização biológica e imunoquímica da peçonha da lagarta de *Premolis semirufa*, agente etiológico da pararamose, doença ocupacional dos seringueiros da Amazônia.** 2013. 207 f. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Presente na região amazônica brasileira, a lagarta de *Premolis semirufa* (Pararama) é parasita da seringueira do gênero *Hevea*. O contato com as cerdas, na maioria dos casos, desperta sensação pruriginosa intensa, seguida dos sintomas da inflamação aguda como dor, calor e rubor, com duração de três a sete dias. Por outro lado, as formas crônicas estão frequentemente presentes nos indivíduos poliacidentados, ocorrendo espessamento da membrana sinovial articular, muitas vezes, com deformidades comuns às sinovites crônicas mono ou oligoarticulares. Até o momento, não existe tratamento eficaz para os acidentes com a pararama. Trabalhos sobre a pararamose são escassos não só no que concerne à caracterização das substâncias tóxicas liberadas pelas cerdas da lagarta, bem como sobre os mecanismos moleculares envolvidos em sua patogênese. O presente trabalho teve por objetivo avaliar as propriedades tóxicas e imunoquímicas das cerdas da lagarta de *P. semirufa*, bem como suas propriedades pró-inflamatórias, em modelo murino, e sua ação sobre o Sistema Complemento. Em adição, pretendeu-se isolar e caracterizar o(s) componente(s) presentes no extrato responsável(is) pela interferência sobre o Sistema Complemento. Extratos das cerdas de lagartas, analisados por eletroforese, apresentaram várias bandas com Mrs entre 20 e 200 kDa, sendo a de 82 kDa majoritária. Este componente também apresentou atividade gelatinolítica, dependente, principalmente, da ação de serinoproteinases, como determinado pelo uso de inibidor específico (PMSF). Em adição, foi detectada uma intensa atividade proteolítica sobre o peptídeo Abz-FRSSRQ-EDDnp, também inibida por PMSF. O extrato foi capaz de ativar as vias Alternativa e das Lectinas do Sistema Complemento, promover hidrólise da cadeia alfa dos componentes C3, C4 e C5 e induzir a geração das anafilatoxinas C3a, C4a e C5a no soro humano. A análise cromatográfica do extrato das cerdas permitiu o isolamento de uma protease com forte atividade gelatinolítica, capaz de ativar as três vias do Sistema Complemento, promover hidrólise da cadeia alfa dos componentes C3, C4 e C5 e induzir a geração das anafilatoxinas C3a, C4a e C5a. O extrato não foi letal, como analisado em modelo murino, mas após múltiplas inoculações, foi capaz de induzir edema e uma pronunciada reação inflamatória, caracterizada pela presença de macrófagos e neutrófilos. A imunofenotipagem das células dos linfonodos poplíteos e sanguíneas revelou que o extrato promoveu aumento do número de células nos linfonodos, ativação de linfócitos T e das células apresentadoras de antígeno. Em adição, induziu aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Houve produção de altos títulos de anticorpos nos camundongos, embora vários componentes presentes no extrato foram reconhecidos não só pelo soro imune, como também pelos soros de animais não imunizados. Os dados obtidos demonstram a existência, no extrato das cerdas da pararama, de várias enzimas que podem em conjunto talvez atuar na geração e desenvolvimento das manifestações clínicas da pararamose. A resposta imune celular ao extrato tem um perfil pró-inflamatório; isto, somado à ativação do sistema complemento, geração de anafilatoxinas e presença de anticorpos naturais, com reatividade cruzada aos componentes do extrato, podem contribuir na gênese das reações inflamatórias observadas na pararamose.

**Palavras-chave:** *Premolis semirufa*. Lagarta. Pararamose. Proteases. Sistema complemento. Inflamação. Citocinas. Linfócitos. Anticorpos.

## ABSTRACT

VILLAS BOAS-SILVA, I. M. **Immunochemical and biological characterization of the venom from caterpillar *Premolis semirufa*, etiological agent of pararamose, occupational disease of rubber tappers in the Amazon.** 2013. 207 p. Ph. D. Thesis (Immunology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Found in the Brazilian Amazon region, the caterpillar of *Premolis semirufa* (Pararama) is a parasite of the rubber tree *Hevea* genus. Contact with bristles, in most cases, causes an intense itching sensation, followed by symptoms of an acute inflammation such as pain, heat and redness, which last for three to seven days. On the other hand, a chronic inflammatory reaction, characterized by articular synovial membrane thickening with joint deformities common to chronic synovitis, frequently occurs in individuals after multiple accidents. This chronic inflammatory reaction is called "Pararamose". So far, there is no effective treatment for accidents with pararama. Studies about "pararamose" are scarce not only regarding the characterization of the toxic substances released by the caterpillar bristles, but also on the molecular mechanisms involved in its pathogenesis. The aim of the present study was to evaluate the toxic and immunochemical properties of the *Premolis semirufa*'s bristles extract, as well as its proinflammatory properties in a murine model, and its action on the Complement System. In addition, we intended to isolate and characterize the component present in the extract acting on the Complement System. Electrophoresis analysis showed the presence of several components in the caterpillar bristle extract, with Mrs between 20 and 200 kDa, and a major band with Mr around 82 kDa. This band showed gelatinolytic activity, predominantly dependent of serine proteinases, as determined by the use of a specific inhibitor (PMSF). In addition, an intense proteolytic activity was detected on the peptide Abz-FRSSRQ-EDDnp, which was also inhibited by PMSF. The bristles extract was able to activate the alternative and the lectin Complement System pathways and induce the cleavage of C3, C4 and C5 alpha chains, with the generation of C3a, C4a and C5a anaphylatoxins in human serum. Chromatographic analysis of the bristles extract allowed the isolation of a protease with high gelatinolytic activity, able to activate the three Complement System pathways, promote direct cleavage of C3, C4 and C5 alpha chains and induce the generation of the C3a, C4a and C5a. The extract did not present lethal toxicity, as analyzed in murine model, but after multiple inoculations, it was able to induce edema and a pronounced inflammatory reaction, characterized by the presence of macrophages and neutrophils. Popliteal lymph nodes and blood cells immunophenotyping revealed that the extract promoted increase of the total cell number and the activation of T and antigen-presenting cells. In addition, the extract induced the generation of proinflammatory cytokines. There was production of high antibody titers in mice, although a variety of components present in the extract were also recognized by sera from non-immunized animals. The data demonstrate the existence, in the pararama bristles extract, of numerous enzymes that can act together in the generation and development of clinical manifestations of pararamose. The potent cellular and humoral immune responses in association with complement activation can contribute to the genesis of inflammatory reactions observed in patients after contact with *P. semirufa* caterpillar bristles.

**Keywords:** *Premolis semirufa*. Caterpillar. Pararamose. Proteases. Complement system. Inflammation. Cytokines. Lymphocytes. Antibodies.

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Biologia**

A Ordem Lepidoptera, que compreende as borboletas e mariposas, constitui uma das ordens de insetos mais abundante, com aproximadamente 146.000 espécies descritas (HEPPNER, 1991), compreendidas em quatro subordens e 71 famílias (RICHARDS; DAVIES, 1997). São insetos que possuem asas recobertas por escamas pigmentadas na fase adulta e corpo vermiforme na fase larval, na qual, determinadas espécies apresentam cerdas (BARNES; RUPPERT, 1996). As borboletas apresentam hábitos diurnos, enquanto as mariposas, geralmente, hábitos noturnos (CARDOSO; HADDAD JR., 2005; MORAES, 2003).

As lagartas desta ordem têm corpo cilíndrico dividido em cabeça, tórax e abdômen. A cabeça é composta pelo aparelho bucal mastigador, estruturas para visão, antenas e inúmeras cerdas com diversas funções. O tórax é composto por três pares de pernas verdadeiras. O abdômen contém quatro pares de pernas falsas na maioria das lagartas, munidas de ganchos que servem para fixação e locomoção. Além destas características, o corpo das lagartas urticantes é ornamentado, dorsolateralmente, por cerdas de origem diversa que contêm glândulas secretoras de toxinas (MORAES, 2003).

Os lepidópteros se desenvolvem por holometabolia, ou desenvolvimento completo, que consiste num ciclo biológico caracterizado pelas fases de ovo – larva ou lagarta – pupa e adulto; sua alimentação consiste em folhas de vegetais diversos (BARNES; RUPPERT, 1996; CARDOSO, 1992; CARRERA, 1991; MORAES, 2003).

### **1.2 Famílias de importância médica**

Relatos de lesões dermatológicas, após contato com as lagartas irritantes, são descritos desde a Grécia antiga (ALEXANDER, 1984; FONSECA, 1949). Entre as famílias que compõem o grande grupo de importância médica, seis despertam interesse: Megalopygidae, Saturniidae, Arctiidae, Limantriidae, Notodontidae e Limacodidae. No Brasil, as famílias que contêm espécies

causadoras de acidentes são Saturniidae, Megalopygidae, Limacodidae e Arctiidae (MORAES, 2003).

Os saturnídeos, que apresentam suas espécies distribuídas pelo mundo (SCOBLE, 1995), apresentam cerdas organizadas em um “tronco central”, com ramificações laterais contendo, em seu ápice, a glândula de veneno (BARTH, 1954a). Já os megalopigídeos, encontrados nas regiões Neotropical e Neoártica (SCOBLE, 1995), apresentam cerdas longas, sedosas e inofensivas, assemelhando-se a pelos, com a coloração variando do cinza até o vermelho (MORAES, 2003), que escondem as verdadeiras cerdas que contêm a glândula de veneno na base (BARTH, 1954b).

O representante da família Limacodidae, predominantemente tropical, é *Sibine* sp (BARTH; JUNQUEIRA, 1954; SCOBLE, 1995). Essas lagartas são lentas, possuem a maior parte do dorso nu e suas cerdas de veneno são restritas às regiões céfálica e anal (MORAES, 2003).

Da família Arctiidae, que inclui cerca de 11.000 espécies com 6.000 representantes na região neotropical (SCOBLE, 1995), o único exemplar de relevância em saúde pública é *Premolis semirufa*, pertencente à ordem Lepidoptera, superfamília Noctuoidea, família Arctiidae, subfamília Arctiinae e tribo Phaegopterini, originalmente descrita por Walker em 1856 (In DRUCE, 1900) e reclassificada, no século passado, por Hampson (1901).

O gênero *Premolis* Hampson, 1901 contém quatro espécies: *P. semirufa* registrada na região Amazônica do Brasil, na Guiana Francesa, no Equador, no Peru e no Panamá; *P. excavata* Forbes, 1839 presente no Panamá; *P. rhyssa* (DRUCE, 1906) no Peru e *P. amaryllis* Schaus, 1905 na Guiana Francesa. Embora a espécie *P. semirufa* apresente a maior distribuição geográfica, o gênero se restringe às Américas Central e do Sul.

Vulgarmente chamada de PARARAMA, seu habitat são as plantações de seringueiras da região Amazônica, planta nativa pertencente ao gênero *Hevea*, família Euphorbiaceae. São descritas 11 espécies de *Hevea* no Brasil, encontradas em margens de rios e lugares inundáveis da mata de terra firme. O maior valor dessa planta reside no látex extraído do seu tronco, que é transformado em borracha de excelente qualidade (CARDOSO; HADDAD JR., 2005; COSTA, 1981, 1994; COSTA et al., 1993, 1995a,b; DIAS, 1986; DIAS; AZEVEDO, 1991; MATOS; AZEVEDO, 1991; RODRIGUES, 1976).

Sua ornamentação assemelha-se, morfologicamente, à de Megalopygidae (MORAES, 2003), mas apesar de apresentar cerdas inofensivas, as que contêm veneno são de coloração castanho escuro e estão dispostas sobre “verrugas” (COSTA, 1991, 2003; MORAES, 2003). A larva é bastante ativa ao se movimentar, sendo favorecida pelas falsas pernas vermelhas (COSTA, 1991, 2003).

### **1.3 Pararamose**

#### *1.3.1 Histórico da doença*

Médicos da antiga Companhia Ford Industrial do Brasil foram os responsáveis pelas primeiras observações da doença, durante a fase de extração do látex da *Hevea brasiliensis* nas cidades de Aveiro e Santarém do Estado do Pará, na década de 40 (COSTA; SOUZA; COSTA, 1978; DIAS, 1986; DIAS; AZEVEDO, 1991; DIAS; RODRIGUES, 1997; FONSECA, 1949). No entanto, os primeiros relatos sobre alterações osteoarticulares, causadas pelo contato acidental com as cerdas da “pararama”, ocorreram nas plantações de seringueiras nos anos sessenta (COSTA et al., 1993; DIAS; RODRIGUES, 1997). Os casos, igualmente responsáveis por acidentes, são também encontrados nos troncos das seringueiras e revestidos de cerdas pequenas, provenientes da última troca de pele da larva, servindo como defesa na sua fase inerte (COSTA, 1991, 2003; COSTA et al., 1995b).

A pararamose, como é conhecida a doença causada pela penetração acidental das cerdas da pararama na pele, é uma entidade clínica com sintomatologia definida que acomete o aparelho osteoarticular, predominantemente das mãos, tendo sido descrita em 1967 por Vianna e Azevedo, em seringueiros da Amazônia. Dias e Azevedo (1973) foram capazes de reproduzir, em macacos e cobaias, as reações patológicas, utilizando as cerdas da *P. semirufa*, demonstrando, assim, a ação lesiva das mesmas e permitindo uma melhor avaliação clínica e identificação do agente causal.

Com o título de “Periartrite falangeana por pararamose”, devido à sua importância como doença ocupacional, a pararamose foi inserida no “Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos”, lançado pelo Ministério da Saúde em 1992.

### 1.3.2 Os acidentes

Os acidentes por lepidópteros têm sido subnotificados, dificultando, dessa forma, seu real dimensionamento (BRASIL, 2001).

Como as cerdas conferem às lagartas um mecanismo de defesa biológica contra predadores naturais, o contato com os seres humanos é acidental (CARDOSO; HADDAD JR., 2005). As propriedades urticantes destas decorrem da presença, em seu interior, de líquido tóxico secretado por células situadas na base das mesmas, denominadas tricógenas. As cerdas, quando penetram na pele e se quebram, liberam uma secreção que exerce ação irritante (ALEXANDER, 1984; DIAS; RODRIGUES, 1997; FONSECA, 1949).

O acidente causado pelo lepidóptero *Premolis semirufa* foi descrito e encontrado apenas nos seringais da Amazônia, comprometendo quase com exclusividade os extratores do látex das seringueiras (DIAS; RODRIGUES, 1997), não havendo referências em outras regiões do planeta (COSTA, 2003; MORAES, 2003). Considerada doença ocupacional e de natureza inflamatória, causada pelo contato com as cerdas, apresenta manifestações agudas e crônicas que podem evoluir para deformidade por alterações osteoarticulares (COSTA, 1991, 2003; COSTA et al., 1995a; DIAS, 1986, 1990; DIAS; AZEVEDO, 1973, 1991).

A maioria dos acidentes, que são causados por pequenas cerdas encontradas no dorso dos segmentos abdominais II a VIII da larva da mariposa *Premolis semirufa* (COSTA, 1981; COSTA; SOUZA; COSTA, 1978; DIAS; AZEVEDO, 1991; DIAS; RODRIGUES, 1997), ocorre durante o ato de retirar, com os dedos, o coágulo de látex depositado no fundo da tigela utilizada para sua coleta dos cortes das seringueiras. Esse mecanismo facilita o contato das mãos com as cerdas soltas nas vasilhas (DIAS, 1986; COSTA, 1991, 2003). Outras formas de acidentes são decorrentes do contato acidental com casulos ou lagartas camufladas no tronco das árvores. Dessa forma, as cerdas ficam incrustadas como espinhos na epiderme humana, desencadeando

reação pruriginosa que é agravada pelo ato de coçar (COSTA, 1991, 2003; COSTA; SOUZA; COSTA, 1978; DIAS; AZEVEDO, 1991).

Os acidentes ocorrem durante o ano todo, havendo discreta redução nos meses de novembro a janeiro, época desfavorável para extração do látex. Há descrições de acidentes nos pés, pescoço e região abdominal, porém, a maioria dos eventos acontece nas mãos (COSTA, 1991, 2003; VIANNA; AZEVEDO, 1967), o que corresponde a mais de 90% dos casos (DIAS; RODRIGUES, 1997).

### *1.3.3 Ação do extrato das cerdas*

Experimentos em camundongos, reproduzindo a reação inflamatória induzida pelo contato com as larvas ou suas cerdas isoladas, sugeriram a existência de substâncias associadas às cerdas que poderiam facilitar a penetração através do tecido após a injúria na pele. Estudos histopatológicos mostraram um processo granulomatoso ao redor dos fragmentos de cerdas afetando o periôsteo, membrana sinovial e cartilagem articular (DIAS, 1986; DIAS; AZEVEDO, 1973).

Em ensaios utilizando ratos, processo inflamatório foi induzido pela injeção de extrato salino das cerdas, caracterizado pela presença de grande número de células inflamatórias dispersas ao redor do sítio da lesão. Tal achado sugere a existência de substâncias químicas solúveis nas cerdas, com a habilidade de participar no recrutamento das células, sendo que somente a presença física das cerdas pode não ser suficiente para o desencadeamento de todas as manifestações inflamatórias observadas na pararamose (COSTA et al., 1995b).

Matos e Azevedo (1991) relataram a presença de corpos elétron-densos no interior das cerdas e sua associação com elementos glandulares, sugerindo que substâncias secretadas podem exercer função na etiopatogênese do processo articular. Costa et al. (1995a) mostraram que tanto as cerdas, quanto o extrato salino, inativam a atividade hemolítica do sistema complemento e do componente C2; geram C3d, a partir da clivagem de C3, sem afetar os níveis de C1q.

Observações clínicas e experimentais (COSTA, 1991) sugerem que o primeiro contato é autolimitado e com cura espontânea; porém, para as manifestações crônicas, há uma longa permanência das cerdas nos tecidos, devido à sua composição quitinosa, de lenta absorção, provocando, por sua vez, a reação inflamatória granulomatosa, com subsequente fibrose.

#### *1.3.4 Quadro clínico da pararamose*

Quando se trata do primeiro acidente, o contato com as cerdas causa, na maioria dos casos, sensação pruriginosa intensa, seguida dos sintomas da inflamação aguda como dor, calor e rubor, que duram de três a sete dias (COSTA, 1981; COSTA, 2003; COSTA et al., 1995a, b; DIAS; AZEVEDO, 1991; DIAS, RODRIGUES, 1997). A dor pode atingir maior intensidade e o processo pode se cronificar levando à imobilidade articular (COSTA et al., 1993; COSTA et al., 1995a,b; DIAS; AZEVEDO, 1991). Quando as manifestações imediatas não são exuberantes, torna-se difícil o diagnóstico pela similitude com as demais sinovites crônicas que também ocorrem por corpo estranho exógeno (SILLS, 1973).

As manifestações crônicas irreversíveis e, frequentemente, presentes nos indivíduos poliacidentados, constituem o mais importante problema clínico, pois podem levar a uma permanente incapacidade funcional da articulação falangeana, por anquilose (DIAS; RODRIGUES, 1997). Elas são caracterizadas por espessamento da membrana sinovial articular, muitas vezes, com deformidades comuns as sinovites crônicas mono ou oligoarticulares, como ocorre na artrite reumatoide (COSTA, 1981, 1991, 2003). O estudo radiológico apenas constata, nas fases mais precoces, edema periarticular e, nas fases mais tardias, diferentes graus de danos primários ou secundários, periarticulares e articulares, de fibrose evoluindo para a anquilose (DIAS; AZEVEDO, 1991; DIAS; RODRIGUES, 1997).

Em biópsias dos tecidos periarticular e sinovial, de pacientes com lesões de longa duração, foram observadas fibrose densa e hialinização. Porém, nas lesões mais recentes, de 24-48 horas, edema e infiltrado leucocitário agudo estavam presentes, com posterior formação de células gigantes e granulomas envolvendo as cerdas, com graus variáveis de proliferação fibrosa (DIAS; AZEVEDO, 1973, 1991).

### 1.3.5 Tratamento

Como não existe tratamento adequado, a evolução para a deformidade é facilitada nos pacientes que sofreram múltiplos acidentes, ao contrário do primeiro contato, que tende a evoluir para cura total (COSTA, 2003). Corticosteroides têm sido utilizados com a finalidade de diminuir ou evitar a instalação do quadro crônico (CARDOSO; HADDAD JR., 2005; DIAS, 1986; DIAS; AZEVEDO, 1991). O ato de coçar e as condições higiênicas permitem o aparecimento de infecção secundária, que pode evoluir para artrite piogênica (COSTA, 2003).

A redução na ocorrência da doença, nos últimos anos, foi atribuída à implantação de medidas profiláticas como o uso de luvas, botas e óculos protetores, embora as condições sociais e culturais dos extrativistas de látex prejudiquem a instituição de medidas preventivas, principalmente pela falta de suporte de programas educacionais (COSTA et al., 1993).

## 1.4 Toxinas

Os venenos de serpentes, escorpiões, aranhas e outros animais peçonhentos são uma fonte rica de toxinas, capazes de comprometer a função vital de outros organismos, entre as quais se destacam fosfolipases A<sub>2</sub>, metaloproteinases, serinoproteinases e hialuronidases.

As Fosfolipases A<sub>2</sub> pertencem a um grupo de enzimas que hidrolisam fosfolipídios, catalisam a deacilação dos glicerofosfolipídios gerando ácidos graxos livres e lisofosfolipídios, que são potentes agentes ativos da membrana (BANKS; SHIPOLINI, 1986; KINI, 2006; SEIBERT et al., 2006; WATALA; KOWALCZYK, 1990). Têm sido descritas em vertebrados (mamíferos, lagartos e muitos venenos de serpentes) e insetos (abelhas e vespas) (CHAKRABORTI, 2003; DENNIS, 1994; KINI, 2003). As fosfolipases A<sub>2</sub> são classificadas em grupos de acordo com a fonte, localização celular, massa molecular, sequência de aminoácidos e dependência de cálcio (CHAKRABORTI, 2003; DENNIS, 1994, 1997). Os venenos que contêm fosfolipase A<sub>2</sub> podem causar uma extensa variedade de efeitos tóxicos e farmacológicos, tais como neurotoxicidade, cardiotoxicidade, inibição da agregação plaquetária, miotoxicidade, necrose, anticoagulação,

hemorragia, hipotensão, formação de edema e hemólise (DOLEY; MUKHERJEE, 2003; FULY et al., 2002; SERRANO et al., 1999; TOYAMA et al., 2003).

Metaloproteinases de venenos são enzimas endoproteolíticas cuja atividade catalítica é dependente de íons zinco ( $Zn^{2+}$ ) (BJARNASON; FOX, 1995; FOX; SERRANO, 2005). São responsáveis pelo efeito hemorrágico característico dos envenenamentos por serpentes (BJARNASON; FOX, 1994; HATI et al., 1999; KAMIGUTI et al., 1998), além de estarem envolvidas na patogênese da mionecrose local (GUTIÉRREZ et al., 1995b), lesão da pele (RUCAVADO; NÚÑEZ; GUTIÉRREZ, 1998), edema e outras reações como a inflamação (GUTIÉRREZ et al., 1995a; MOURA DA SILVA et al., 1996). Grande número de metaloproteinases são fibrinogenases, capazes de liberar peptídeos da porção C-terminal do fibrinogênio (OYANG; TENG, 1976).

As serinoproteinases, encontradas em muitos venenos animais (NEURATH, 1984, 1985), afetam várias etapas da cascata da coagulação sanguínea, de forma não específica, por degradação proteolítica ou, seletivamente, ativando ou inibindo fatores sanguíneos envolvidos na agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise (KINI; EVANS, 1990; MARKLAND, 1997; MITRAKUL, 1979). Elas também interferem na cascata do sistema complemento (YAMAMOTO et al., 2002). Estas enzimas compartilham muitas propriedades bioquímicas e estruturais, tais como uma tríade catalítica conservada, composta por histidina, ácido aspártico e serina (His, Asp, Ser), e são classificadas em três grupos: serinoproteinases semelhantes à tripsina, subtilisina e carboxipeptidase (PERONA; CRAIK, 1995).

As hialuronidases são uma família de enzimas que degrada o ácido hialurônico e vários outros constituintes como glicosaminoglicanos da matriz extracelular de vertebrados (STERN; JEDRZEJAS, 2006). Em insetos, as hialuronidases são bem conhecidas compondo os venenos de Hymenópteros e representam alérgenos, clinicamente importantes, em abelhas e vespas (BILO et al., 2005; KING et al., 1996; MARKOVIC-HOUSLEY et al., 2000). No envenenamento, as hialuronidases exercem importante função para acesso ao sangue, uma vez que a degradação do ácido hialurônico, abundante na pele, aumenta a permeabilidade tecidual para outros componentes presentes no veneno (CHARLAB et al., 1999; RIBEIRO et al., 2000). Por esse motivo, as hialuronidases são frequentemente chamadas de “fatores de difusão” (KREIL, 1995).

Recentemente, foi demonstrado que fragmentos do ácido hialurônico apresentam propriedades imunomoduladoras, interferindo com a maturação e migração de células dendríticas, indução da óxido sintase induzível (iNOS), secreção de quimiocinas pelos macrófagos e proliferação de células T ativadas (MUMMERT, 2005).

### **1.5 Aspectos da artrite reumatoide**

Como mencionado, as manifestações clínicas, os aspectos histopatológicos das lesões e as deformidades anatômicas descritas na pararamose guardam similaridade com as observadas na artrite reumatoide (AR). A artrite reumatoide é uma doença multifatorial, caracterizada por autoimunidade, infiltração de células inflamatórias ativadas, hiperplasia sinovial, neoangiogênese e destruição progressiva da cartilagem e osso. Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos na patogênese da destruição das articulações e da desabilidade. Na artrite reumatoide, a sinóvia se apresenta altamente infiltrada por células T CD4<sup>+</sup>, linfócitos B e macrófagos (KAROUZAKIS et al., 2006).

A etiologia da artrite reumatoide não é conhecida, mas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-1, parecem ter um papel crucial na patogênese dessa doença, levando a um aumento na produção de citocinas, quimiocinas e metaloproteinases (ARENDS; DAYER, 1995; KAROUZAKIS et al., 2006; WEISSMANN, 2004). Os linfócitos T representam uma grande proporção das células que invadem o tecido sinovial na artrite reumatoide. Interessantemente, a grande maioria das células T de memória produz IL-17, que é regulada positivamente na fase inicial da doença, e que pode contribuir para a inflamação associada à AR (CHABAUD et al., 1999; RAZA et al., 2006). Com base nesses achados, uma questão interessante é se tais elementos do sistema imune estariam também envolvidos na etiologia da pararamose.

### **1.6 O sistema imune e suas citocinas**

Em resposta a um estímulo infeccioso, dois tipos de resposta imune podem ocorrer: a inata e a adquirida. Estas são distintas, mas intimamente ligadas. O sistema imune inato é um

mecanismo de defesa que fornece proteção imediata contra a infecção ou inflamação. Este age por meio do recrutamento de células do sistema imunológico, pela ativação do Sistema Complemento, pela identificação e remoção de substâncias estranhas, e pela ativação do sistema imune adquirido. Com o início da resposta imune inata, as células fagocíticas, tais como neutrófilos, monócitos e macrófagos, dão início a liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL), como IL-1 e IL-6; além disso, ocorre a ativação do sistema complemento e da resposta de fase aguda (JANEWAY JR; MEDZHITOV, 2002), que auxiliam os anticorpos na remoção de patógenos ou sinalizam para a destruição por outras células.

Além da imunidade inata, o organismo é capaz de estabelecer uma resposta mais específica, a adquirida (HANSSON et al., 2002). Quando a lesão ocorre, há a proliferação de células T e B antígeno específicas e, para isso, é necessário o estabelecimento de uma precisa sequência de eventos, incluindo apresentação do antígeno, liberação de mediadores inflamatórios e uma complexa dinâmica celular em tecidos periféricos e linfoïdes. Este processo, que envolve linfócitos e células acessórias, inclui a ativação e expansão de células T, contração e geração de memória (REINER; SALLUSTO; LANZAVECCHIA, 2007).

As células T reconhecem o antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígenos e estimulam as células B a produzirem anticorpos para o dado antígeno (HANSSON et al., 2002). A quantidade e a duração da apresentação de peptídeos antigênicos e o meio inflamatório, resultante do reconhecimento de padrões de “não-self”, por receptores “scavenger” como Toll (TLRs) e Nod, que podem ser encontrados na superfície ou no citoplasma das células apresentadoras de antígenos, exercem uma função crucial na determinação da qualidade das células T ativadas (FRITZ et al., 2006; IWASAKI; MEDZHITOV, 2004). A ativação das células T acontece, geralmente, em áreas especializadas de drenagem dos órgãos linfoïdes, tais como linfonodos e baço, locais onde os linfócitos T *naïve* são estimulados (CASTELLINO; GERMAIN, 2006; CASTELLINO et al., 2006).

Estudos sobre a função das células B têm indicado que estas não são apenas precursoras dos plasmócitos, mas desempenham um papel essencial na regulação da resposta imune. Dentre as funções das células B incluem-se a apresentação de antígenos, produção de citocinas,

organogênese linfoide, diferenciação das células T efetoras e modulação da função das células dendríticas (LIPSKY, 2001). As células B ativadas expressam, em níveis elevados, o complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC) e moléculas co-estimuladoras, e são quase tão eficazes quanto as células dendríticas em sua capacidade de apresentar抗ígenos (MACATONIA et al., 1995).

A molécula CD19 é um coreceptor específico de células B e está expressa desde os estágios iniciais de desenvolvimento desta célula. Tem sido demonstrado que esta molécula apresenta capacidade de acentuar a sinalização através do BCR, reduzindo o limiar de ativação destas células (CARTER; FEARON, 1992). Na membrana plasmática das células B, a molécula CD19 é encontrada predominantemente associada a um complexo proteico composto por CD21 (CR2), CD81 (TAPA-1) e leu-13 (FEARON; CARROLL, 2000). O complexo CD19-CD21 é crucial para a função da célula B, como a secreção de anticorpos, formação de centros germinativos e maturação de afinidade (AHEARN et al., 1996; RICKERT; RAJEWSKY; ROES, 1995).

Os monócitos estão presentes nos sítios de entrada dos抗ígenos, podendo ser, também, encontrados no sítio de ativação das células T; estas células expressam receptores de reconhecimento de padrão, tais como receptores do tipo Toll. Alguns trabalhos têm sugerido que os monócitos possam ter efeitos importantes sobre a polarização e expansão de linfócitos e, também, possam contribuir para a ativação primária e resposta das células T de memória em humanos e camundongos (AUFRAY et al., 2007; EVANS et al., 2007; GEISSMANN; JUNG; LITTMAN, 2003; KRUTZIK, 2005; LEON; LOPEZ-BRAVO; ARDAVIN, 2007; PALFRAMAN et al., 2001; SERBINA; PAMER, 2006). Considerados precursores das células dendríticas (DC), foi mostrado, recentemente, que os monócitos podem exercer função distinta, quando comparados às células dendríticas, na indução da resposta imune (EVANS et al., 2007).

A função das células dendríticas (DC) é absolutamente essencial para a ativação e regulação das respostas das células T (BANCHEREAU; STEINMAN, 1998). Elas são capazes de processar e apresentar os抗ígenos de patógenos, células infectadas ou, até mesmo, de células alteradas, expressando peptídeos ligados às moléculas do complexo de histocompatibilidade (MELLMAN; STEINMAN, 2001). No entanto, o resultado da apresentação do peptídeo antigenico

pelas DCs pode levar tanto a uma imunidade protetora, quanto a tolerância ou a autoimunidade (STEINMAN; BANCHEREAU, 2007; STEINMAN; NUSSENZWEIG, 2002).

A polarização das células TCD4 depende da diferenciação das células T *naïve* em subtipos de células efetoras tais como: Th1, Th2, Treg e Th17, com funções antagônicas como estabelecimento da inflamação ou tolerância, respostas imunes agressivas ou protetoras (SUNDRUD; RAO, 2007). Por outro lado, os linfócitos TCD8 representam as principais células efetoras na resposta imune adaptativa contra microrganismos intracelulares (BADOVINAC; HARTY, 2006).

As células apresentadoras de抗ígenos desempenham um papel fundamental na diferenciação dos linfócitos Th. As células dendríticas, preferencialmente, induzem uma resposta Th1 pela produção de IL-12 (MACATONIA et al., 1995), enquanto as células B promovem o desenvolvimento de células Th2 (MASON, 1996). Alternativamente, as células B podem influenciar o balanço Th1/Th2 pela regulação da função das células dendríticas e, dessa forma, a IL-10 produzida pelas células B ativadas inibe a produção de IL-12 pelas células dendríticas, promovendo, assim, a diferenciação em células Th2 (SKOK; POUDRIER; GRAY, 1999).

Como visto, muitos são os fatores que influenciam a diferenciação das células em Th1 ou Th2, incluindo a dose de抗ígeno, a natureza e o grau de coestimulação, e o meio de citocinas em torno das células em diferenciação.

## 1.7 O sistema complemento

O sistema complemento, uma das primeiras linhas de defesa da imunidade inata, é um dos principais mecanismos pelo qual o corpo reconhece substâncias estranhas e patógenos (HOLERS, 2003). Este sistema é composto por mais de 35 proteínas, dentre elas reguladores e receptores ligados à membrana, bem como proteínas do plasma que interagem com várias células e mediadores do sistema imune (MASTELLOS et al., 2003). Estas interações variam de acordo com o contexto fisiopatológico e ocorrem em diferentes etapas da reação imune.

A principal função do complemento tem sido associada ao reconhecimento e eliminação de patógenos por meio da lise direta (MOFFITT; FRANK, 1994) e/ou estimulação da fagocitose

(BROWN, 1991; MUELLER-ORTIZ; DROUIN; WETSEL, 2004). Entretanto, nas últimas décadas tem se comprovado que este pode também exercer funções imunorreguladoras importantes, tais como de potencializar a resposta imune humoral (BARRINGTON, et al., 2009; FEARON; LOCKSLEY, 1996; MOLINA et al., 1996), por meio da interação dos fragmentos C3d aos receptores CD21 (CR2) e CD35 (CR1), presentes em células dendríticas foliculares e células B; auxiliar na manutenção de células secretoras de anticorpos e células B de memória (BARRINGTON et al., 2001); reduzir o limiar de ativação das células T específicas (KAYA et al., 2001); modelar o desenvolvimento do repertório de anticorpos naturais (FLEMING et al., 2002) e regular a tolerância a抗ígenos nucleares próprios, tais como DNA e cromatina (BOACKLE et al., 2001; CARROLL, 2000; PICKERING et al., 2000; PRODEUS et al., 1998; WU et al., 2002). Outra função biológica do sistema complemento inclui a remoção de “debris” indesejáveis, tais como células apoptóticas e necróticas (MARKIEWSKI; LAMBRIS, 2007). Em adição às suas funções imunorreguladoras, muitos estudos têm sido realizados sobre a função patogênica do complemento em doenças inflamatórias, autoimunes e isquêmicas (HOLERS, 2003).

O sistema complemento é ativado por três mecanismos, os quais permitem que o organismo responda a eventos inflamatórios, infeciosos, isquêmicos ou necróticos, bem como a抗ígenos próprios e estranhos (CARROLL, 1998; DALMASSO, 1986). Assim, a Via Clássica é ativada pela ligação de C1q, que forma um complexo pentamérico, na presença de  $\text{Ca}^{2+}$ , com um tetrâmero de serinoproteases C1r<sub>2</sub> e C1s<sub>2</sub>, às regiões Fc de anticorpos IgM (DUNCAN; WINTER, 1988; REID, 1986) e certos isotipos de IgG, complexados aos抗ígenos (LACHMANN; HUGHES-JONES, 1984). A interação de C1q ao anticorpo permite a ativação de C1r, e este, ativado, cliva C1s, que por sua vez atua sobre os componentes C4 e C2 formando o complexo C3 convertase (C4b2a) e agindo, posteriormente, sobre C3 e formando a C5 convertase C4b2a3b (SIM; REID, 1991).

Em adição, a via clássica pode ser ativada, de maneira independente de anticorpo, por outros agentes como a proteína C reativa (CRP) e a proteína amiloide sérica (SAP) (GEWURZ; ZHANG; LINT, 1996; STEEL; WHITEHEAD, 1996), que podem se ligar a alvos tais como cromatina, permitindo que o complemento seja ativado na superfície de células que estão morrendo por necrose (BICKERSTAFF et al., 1999; BIRO et al., 2007). Além disso, esta via também pode ser

ativada por fosfatidilserina, mecanismo importante para a eficiente remoção de células apoptóticas (PAIDASSI et al., 2008).

A Via Alternativa é a forma mais ancestral de ativação do complemento, pois em invertebrados marinhos, como os equinodermos, foram identificados o componente C3 e uma sequência semelhante a do fator B, indicando a presença da via alternativa já nestas espécies animais (SMITH; CLOW; TERWILLIGER, 2001). Ela é primeiramente ativada sobre a superfície de patógenos ou outros alvos por um processo denominado de “tickover”, mecanismo de autoativação (MULLER-EBERHARD, 1988).

O “tickover” ocorre em uma razão de 1% por hora do total de C3 do soro, quando este sofre, espontaneamente e em solução, alteração conformacional, gerando uma forma denominada C3(H<sub>2</sub>O), o que então permite que o fator B interaja com esta forma molecular. Quando ligado ao C3(H<sub>2</sub>O) e na presença de Mg<sup>2+</sup>, o fator B pode ser clivado em Ba e Bb, pelo fator D. Este processo gera uma C3 convertase, C3(H<sub>2</sub>O)Bb, que é relativamente instável, com uma meia-vida de 90 segundos sob condições fisiológicas (MEDICUS; GOTZE; MULLER-EBERHARD, 1976; PANGBURN; MULLER-EBERHARD, 1986), sendo, dessa forma, estabilizada pela properdina (FEARON, 1979; FEARON; AUSTEN, 1975). A C3 convertase cliva moléculas adicionais de C3, resultando na geração de C3b que se liga covalentemente a superfícies alvo, por meio da sua ligação tioéster.

Em adição, a via alternativa pode ser iniciada por um mecanismo chamado “alça de amplificação”, no qual o C3b, gerado pela ativação das vias clássica ou das lectinas, é fixado sobre uma superfície alvo e este se liga ao fator B, resultando, novamente, em mudança conformacional do fator B e permitindo sua clivagem pelo fator D, de forma similar ao processo de “tickover” (MULLER-EBERHARD, 1988; THURMAN; HOLERS, 2006). De outro modo, ela também pode ser ativada ou amplificada, respectivamente, por imunocomplexos contendo IgA (SCHAAPHERDER et al., 1995) e por certos autoanticorpos, designados fatores nefríticos, que podem estabilizar a C3 convertase e impedir seu decaimento espontâneo (LEVY et al., 1998).

Recentemente, outro mecanismo de ativação da via alternativa foi proposto. Neste, a properdina reconheceria a superfície alvo, se ligaria e iniciaria a ativação local da via alternativa (KEMPER; HOURCADE, 2008; KIMURA et al., 2008; SPITZER et al., 2007; STOVER et al., 2008).

A mais recente via identificada, de ativação do complemento, é a das Lectinas, ativada pela interação da lectina de ligação a manose (MBL) a resíduos repetitivos de manose, presentes na superfície de microrganismos (DOMMETT; KLEIN; TURNER, 2006). As MBLs estão complexadas à serinoproteases denominadas de MASP (*Mannan-binding lectin Associated Serine Protease*) (WONG et al., 1999). A família MASP consiste das enzimas MASP-1, -2 e -3 e a MAp-19 (proteína de 19 kDa associada à MBL), forma truncada de MASP-2 com ausência de atividade enzimática, também chamada de sMAP. As três MASPs têm organização de domínios idêntica, os quais são semelhantes as duas serinoproteases da via clássica, C1r e C1s (SWIERZKO et al., 2009). Dessa forma, uma vez a MBL ligada ao alvo, as MASPs são ativadas de maneira similar a C1r e C1s, resultando na clivagem de C4 e C2, para formar a C3 convertase C4b2a, produto comum à ativação das vias clássica e das lectinas (HARMAT et al., 2004; THIEL et al., 1997).

Acredita-se que MASP-2 exerce importante função na ativação inicial da via das lectinas, clivando C4 e C2, com alta eficiência (DUNCAN; WIJEWICKREMA, 2008; GAL et al., 2007; HAJELA et al., 2002; MATSUSHITA; ENDO; FUJITA, 2000; ROSSI et al., 2001; THIEL et al., 2000), pois após a ligação do complexo MASP-MBL ou MASP-ficolina à estrutura alvo, esta pode sofrer auto-ativação (GAL et al., 2005). Recentemente, a cooperação entre MASP-2 e MASP-1 na ativação do complemento foi descrita por Moller-Kristensen et al. (2007) e Takahashi et al. (2008). Alguns estudos demonstraram que MASP-1 pode clivar diretamente C3, de maneira a contornar a clivagem de C4/C2, resultando na ativação da via alternativa (MATSUSHITA; FUJITA, 1995; ROSSI et al., 2001; TAKAHASHI et al., 2007). A função de MASP-3 ainda não está esclarecida, embora alguns estudos tenham mostrado que ela é capaz de inibir a atividade de MASP-2 (DAHL et al., 2001; FUJITA, 2002).

As ficolinas M (ficolina-1), L (ficolina-2) e H (ficolina-3), que compõem outra família de lectinas do soro e que estão igualmente associadas às MASPs (LUH et al., 2002; MATSUSHITA et al., 2000; THIEL, 2007), além de imunocomplexos contendo IgA (ROOS et al., 2001), podem também ativar a via das lectinas. Enquanto a MBL reconhece padrões de carboidratos, as ficolinas têm ampla especificidade de reconhecimento e se ligam, além de outras estruturas, a componentes acetilados (THIEL, 2007).

A ativação das vias iniciais do complemento, por qualquer um dos três mecanismos, resulta na formação das C5 convertases, C3b<sub>2</sub>Bb, para a via alternativa, e C4b2a3b para as vias clássica e das lectinas, que por sua vez clivam C5 que inicia a via lítica do complemento. C5a é uma potente anafilatoxina e C5b permite a associação dos componentes terminais do complemento, formando o complexo C5b-9, também conhecido como MAC (MOLLNES; SONG; LAMBRIS, 2002; WALPORT, 2001a, b). A via terminal é altamente potente e responsável por muitas reações inflamatórias induzidas pela ativação inicial, particularmente por meio do receptor para C5a. Uma reduzida amplificação da via alternativa, em muitos casos, pode atenuar os efeitos da ativação da via terminal, embora ativação direta de C5, sem o prévio envolvimento de C3, tenha sido também recentemente postulada (HUBER-LANG et al., 2006).

### 1.7.1 Anafilatoxinas

As anafilatoxinas, geradas pela ativação do sistema complemento, C3a, C4a e C5a, exercem importantes funções no processo inflamatório (GASQUE, 2004; MARCEAU; LUNDBERG; HUGLI, 1987; MULLER-EBERHARD, 1988). Elas são pequenos polipeptídeos, constituídos de 74 a 77 aminoácidos, com 38% de identidade de aminoácidos, compartilhando, portanto, alto grau de homologia estrutural, bem como sobreposição de funções na geração da resposta inflamatória. No entanto, tem sido mostrado que C5a é mais potente que C3a e C4a na indução de respostas biologicamente relevantes (EMBER; HUGLI, 1997; KOHL, 2001). As anafilatoxinas possuem sequências pentapeptídicas na porção C-terminal, altamente conservadas, necessárias à ativação de seus receptores (CAPORALE et al., 1980; FERNANDEZ; HUGLI, 1976, 1978; GORSKI; HUGLI; MÜLLER-EBERHARD, 1979).

As diferenças quantitativas entre as atividades de C4a e de C3a e C5a são consideráveis. C4a expressa somente 1% da atividade espasmogênica de C3a e somente 0,05% da de C5a. Na pele humana, C3a é 100 vezes e C5a, aproximadamente, 25.000 vezes mais ativos do que C4a (GORSKI; HUGLI; MÜLLER-EBERHARD, 1979).

As anafilatoxinas são potentes mediadores inflamatórios que atuam sobre um amplo espectro de células imunes e não imunes e podem regular a vasodilatação, aumentar a

permeabilidade dos vasos sanguíneos e induzir a contração dos músculos lisos (EMBER; JAGELS; HUGLI, 1998). Em macrófagos, neutrófilos e eosinófilos, podem ativar a explosão respiratória (ELSNER et al., 1994a,b). Basófilos (KRETZSCHMAR et al., 1993) e mastócitos (el LATI; DAHINDEN; CHURCH, 1994) reagem à estimulação das anafilatoxinas com liberação de histamina. Em eosinófilos, C3a e C5a regulam a produção da proteína catiônica eosinofílica, a adesão às células endoteliais, bem como sua migração (DISCIPIO et al., 1999; TAKAFUJI; TADOKORO; ITO, 1996). Em adição, as anafilatoxinas são também conhecidas por influenciar a geração de respostas imunes adaptativas (TEMPERO et al., 1997; ULRICH et al., 2000).

A anafilatoxina C3a é capaz de modular a síntese de IL-6 e TNF- $\alpha$  pelas células B e monócitos (FISCHER; HUGLI, 1997; FISCHER; JAGELS; HUGLI, 1999), além de suprimir a indução de resposta imune policlonal (FISCHER; HUGLI, 1997) e regular, negativamente, a resposta Th2 a抗ígenos inoculados epicutaneamente (KAWAMOTO et al., 2004). A anafilatoxina C5a tem habilidade de promover, além da expressão de TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-6 e IL-8, em macrófagos derivados de monócitos (EMBER et al., 1994; KACANI et al., 2001; SCHOLZ et al., 1990; SORURI et al., 2003), a capacidade de regular positivamente o receptor de complemento do tipo 3 (CR3) (MOLLNES et al., 2002; SCIESZKA et al., 1991). Esta anafilatoxina é também um poderoso quimioatraente para macrófagos, neutrófilos, células B ativadas, células T, basófilos e mastócitos (AKSAMIT; FALK; LEONARD, 1981; EHRENGRUBER; GEISER; DERANLEAU, 1994; LETTBROWN; LEONARD, 1977; NATAF et al., 1999; OTTONELLO et al., 1999). Somente este último, migra em direção ao gradiente de C3a (HARTMANN et al., 1997). Observou-se que C4a é desprovido de atividade quimioatraente (GORSKI et al., 1979).

Em adição às suas propriedades pró-inflamatórias, as anafilatoxinas têm capacidade de regular a regeneração e a fibrose tecidual (ADDIS-LIESER; KÖHL; CHIARAMONTE, 2005; HILLEBRANDT et al., 2005; MASTELLOS et al., 2001; STREY et al., 2003).

As anafilatoxinas C3a e C5a se ligam a três receptores, pertencentes à superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCR) (EMBER; HUGLI, 1997; GASQUE, 2004). Os receptores para C3a é o C3aR e para C5a são o C5aR e o C5L2. Eles compartilham alta homologia de sequência (LEE et al., 2001), mas diferem na especificidade do ligante, capacidade de transdução de sinal e função. Existem trabalhos demonstrando que, em humanos, o C3a não

compartilha o mesmo receptor com o C4a (AMES et al., 1997; LIENENKLAUS et al., 1998), sendo o receptor para C4a ainda desconhecido.

## 6 CONCLUSÕES

Em conjunto, os dados obtidos no presente trabalho demonstram a existência, no extrato das cerdas da lagarta de *Premolis semirufa*, de uma mistura de diferentes enzimas que podem, talvez em conjunto, atuar na geração e desenvolvimento das manifestações clínicas da doença. Além disso, sugerem a presença de componentes no extrato capazes de ativar o sistema complemento, gerando anafilatoxinas. Os dados ainda demonstram que, em modelo murino, o extrato das cerdas induz mudanças no fenótipo de ativação dos linfócitos T e das células apresentadoras de antígeno, o recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o sítio da inoculação e produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas alterações podem explicar a intensa e prolongada resposta inflamatória que caracteriza esta desordem, uma vez que o extrato das cerdas induz ativação de linfócitos B e alta produção de anticorpos, na ausência de adjuvante. A análise da reatividade dos anticorpos, presentes em soros de camundongos não imunizados, revela reatividade cruzada com antígenos do extrato das cerdas da lagarta, o que pode também contribuir na gênese das reações inflamatórias da pararamose.

É possível que, a grande produção de anticorpos, o qual propicia a formação de imunocomplexos e todos os efeitos deletérios decorrentes da sua deposição, a presença de componentes ativados do complemento, bem como o recrutamento de células inflamatórias, sejam alguns dos elementos responsáveis para o estabelecimento da pararamose. O esquema abaixo sumariza os resultados obtidos no presente estudo.

**REFERÊNCIAS\***

ADDIS-LIESER, E.; KÖHL, J.; CHIARAMONTE, M. G. Opposing regulatory roles of complement factor 5 in the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J. Immunol.*, v. 175, p. 1894–1902, 2005.

AGGARWAL, S.; GHILARDI, N.; XIE, M. H.; DE SAUVAGE, F. J.; GURNEY, A. L. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J. Biol. Chem.*, v. 278, n. 3, p. 1910-1914, 2003.

AHEARN, J. M.; FISCHER, M. B.; CROIX, D.; GOERG, S.; MA, M.; XIA, J.; ZHOU, X.; HOWARD, R. G.; ROTHSTEIN, T. L.; CARROLL, M. C. Disruption of the Cr2 locus results in a reduction in B-1a cells and in an impaired B cell response to T-dependent antigen. *Immunity*, v. 4, n. 3, p. 251–262, 1996.

AHRENS, D.; KOCH, A. E.; POPE, R. M.; STEIN-PICARELLA, M.; NIEDBALA, M. J. Expression of matrix metalloproteinase 9 (96- kDa gelatinase B) in human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 39, p. 1576–1587, 1996.

AKSAMIT, R. R.; FALK, W.; LEONARD, E. J. Chemotaxis by mouse macrophage cell lines. *J. Immunol.*, v. 126, p. 2194–2199, 1981.

ALBERTINI, R.; AIMBIRE, F. S. C.; CORREA, F. I.; RIBEIRO, W.; COGO, J. C.; ANTUNES, E. et al. Effects of different protocol doses of low power galliumaluminum- arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650nm) on carrageenan induced rat paw ooedema. *J. Photochem. Photobiol. B.*, v. 74, n. 2/3, p. 101-107, 2004.

ALEXANDER, J. O. **Arthropods and human skin**. Berlin: Springer Verlag-Heidelberg, 1984.

AMES, R. S.; TORNETTA, M. A.; FOLEY, J. J.; HUGLI, T. E.; SARAU, H. M. Evidence that the receptor for C4a is distinct from the C3a receptor. *Immunopharmacology*, v. 38, n. 1/2, p. 87-92, 1997.

ARAÚJO, M. C.; MELO, R. L.; CESARI, M. H.; JULIANO, M. A.; JULIANO, L.; CARMONA, A. K. Peptidase specificity characterization of C- and N-terminal catalytic sites of angiotensin I-converting enzyme. *Biochemistry*, v. 39, n. 29, p. 8519–8525, 2000.

ARENDE, W. P.; DAYER, J. M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 38, n. 2, p. 151-160, 1995.

ARUFFO, A.; STAMENKOVIC, I.; MELNICK, M.; UNDERHILL, C. B.; SEED, B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell*, v. 61, n. 7, p. 1303–1313, 1990.

\*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICA. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- AUFFRAY, C.; FOGG, D.; GARFA, M.; ELAIN, G.; JOIN-LAMBERT, O.; KAYAL, S.; SARNACKI, S.; CUMANO, A.; LAUVAU, G.; GEISSMANN, F. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. **Science**, v. 317, n. 5838, p. 666–670, 2007.
- BADOVINAC, V. P.; HARTY, J. T. Programming, demarcating, and manipulating CD8+ T-cell memory. **Immunol. Rev.**, v. 211, p. 67–80, 2006.
- BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, v. 392, n. 6673, p. 245–252, 1998.
- BANKS, B. E. C.; SHIPOLINI, R. A. Chemistry and pharmacology of honey-bee venom. In: Piek, T. (Ed.). **Venoms of the Hymenoptera**. Florida: Academic Press, 1986. p. 330–403.
- BARNES, R. D.; RUPPERT, E. E. **Zoologia dos invertebrados**. 6. ed. São Paulo: Editora Roca, 1996.
- BARRINGTON, R. A.; SCHNEIDER, T. J.; PITCHER, L. A.; MEMPEL, T. R.; MA, M.; BARTENEVA, N. S.; CARROLL, M. C. Uncoupling CD21 and CD19 of the B-cell coreceptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 106, n. 34, p. 14490–14495, 2009.
- BARRINGTON, R.; ZHANG, M.; FISCHER, M.; CARROLL, M. C. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. **Immunol. Rev.**, v. 180, p. 5–15, 2001.
- BARTH, R. Estudos histológicos nas células glandulares dos insetos peçonhetos. I- Os órgãos urticantes da lagarta de *Automeris incisa* Walker (Lepidoptera-Hemileucidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 52, n. 1, p. 93–123, 1954a.
- BARTH, R. Estudos histológicos nas células glandulares dos insetos peçonhetos. II- Os órgãos urticantes da lagarta de *Megalopyge albicolis superba* Edwards (Lepidoptera-Megalopygidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 52, n. 1, p. 125–139, 1954b.
- BARTH, R.; JUNQUEIRA, J. L. Estudos histológicos nas células glandulares dos insetos peçonhetos. III - Sobre as áreas glandulares da lagarta de *Sibine nesea* (Stoll-Cramer, 1781) (Lepidoptera, Eucleidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 52, n. 3/4, p. 497–516, 1954.
- BETTELLI, E.; OUKKA, M.; KUCHROO, V. K. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. **Nat. Immunol.**, v. 8, n. 4, p. 345–350, 2007.
- BICKERSTAFF, M. C.; BOTTO, M.; HUTCHINSON, W. L.; HERBERT, J.; TENNENT, G. A.; BYBEE, A.; MITCHELL, D. A.; COOK, H. T.; BUTLER, P. J.; WALPORT, M. J.; PEPYS, M. B. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. **Nat. Med.**, v. 5, p. 694–697, 1999.
- BILO, B. M.; RUEFF, F.; MOSBECH, H.; BONIFAZI, F.; OUDE-ELBERINK, J. N. G. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. **Allergy**, v. 60, p. 1339–1349, 2005.

- BIRO, A.; ROVO, Z.; PAPP, D.; CERVENAK, L.; VARGA, L.; FUST, G.; THIELENS, N. M.; ARLAUD, G. J.; PROHASZKA, Z. Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins. **Immunology**, v. 121, p. 40–50, 2007.
- BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 62, n. 3, p. 325-372, 1994.
- BJARNASON, J. B.; FOX, J. W. Snake venom metalloendopeptidases: reprolyns. **Methods Enzymol.**, v. 248, p. 345-368, 1995.
- BOACKLE, S. A.; HOLERS, V. M.; CHEN, X.; SZAKONYI, G.; KARP, D. R.; WAKELAND, E. K.; MOREL, L. Cr2, a candidate gene in the murine Sle1c lupus susceptibility locus, encodes a dysfunctional protein. **Immunity**, v. 15, p. 775–785, 2001.
- BONDER, C. S.; CLARK, S. R.; NORMAN, M. U.; JOHNSON, P.; KUBES, P. Use of CD44 by CD4+ Th1 and Th2 lymphocytes to roll and adhere. **Blood**, v. 107, n. 12, p. 4798–4806, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Acidente por animais peçonhentos - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net**. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>>. Acesso em: 20 jan. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 1992. 58 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2. ed. rev. Brasília: Fundação Nacional da Saúde, 2001. 120 p.
- BROWN, E. J. Complement receptors and phagocytosis. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 3, p. 76–82, 1991.
- CAPORALE, L. H.; TIPPETT, P. S.; ERICKSON, B. W.; HUGLI, T. E. The active site of C3a anaphylatoxin. **J. Biol. Chem.**, v. 255, p. 10758–10763, 1980.
- CARDOSO, A. E. C.; HADDAD JR, V. Accidents caused by lepidopterans (moth larvae and adult): study on the epidemiological, clinical and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 6, p. 571-578, 2005.
- CARDOSO, J. L. C. Acidentes por Lepidópteros - II Lepidopterismo. III Erucismo. In: SCHVARTSMAN, S. (Ed.). **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier, 1992. p. 236-238.
- CARRENO, B. M.; COLLINS, M. The B7 family of ligands and its receptors, new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 20, p. 29-53, 2002.

- CARRERA, M. **Insetos de interesse médico e veterinário**. Curitiba: Editora da Universidade do Paraná, 1991. 228 p.
- CARROLL, M. C. The role of complement and complement receptors in the induction and regulation of immunity. *Ann. Rev. Immunol.*, v. 16, p. 545–568, 1998.
- CARROLL, M. C. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv. Immunol.*, v. 74, p. 61–88, 2000.
- CARTER, R.; FEARON, D. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science*, v. 256, n. 5053, p. 105-107, 1992.
- CASTELLINO, F.; GERMAIN, R. N. Cooperation between CD4+ and CD8+ T cells: when, where, and how. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 24, p. 519–540, 2006.
- CASTELLINO, F.; HUANG, A. Y.; ALTAN-BONNET, G.; STOLL, S.; SCHEINECKER, C.; GERMAIN, R. N. Chemokines enhance immunity by guiding naive CD8+ T cells to sites of CD4+ T cell dendritic cell interaction. *Nature*, v. 440, n. 7086, p. 890–895, 2006.
- CHABAUD, M.; DURAND, J. M.; BUCHS, N.; FOSSIEZ, F.; PAGE, G.; FRAPPART, L.; MIOSSEC, P. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.*, v. 42, n. 5, p. 963–970, 1999.
- CHAKRABORTI, S. Phospholipase A<sub>2</sub> isoforms: a perspective. *Cell. Signal.*, v. 15, p. 637–665, 2003.
- CHARLAB, R.; VALENZUELA, J. G.; ROWTON, E. D.; RIBEIRO, J. M. C. Toward an understanding of the biochemical and pharmacological complexity of the saliva of a hematophagous sand fly *Lutzomyia longipalpis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 96, p. 15155–15160, 1999.
- CHOY, E. H.; PANAYI, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, p. 907–916, 2001.
- COSTA, R. M. Acidentes por lagartas venenosas. In: BARRAVIERA, B. (Ed.). **Venenos animais, uma visão integrada**. Rio de Janeiro: EPUC, 1994. p. 327-338.
- COSTA, R. M. **Artropatia da pararamose: epidemiologia, clínica e modelos experimentais**. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1991.
- COSTA, R. M. Pararamose. In: CARDOSO, J. L. C.; WEN, F. H.; FRANÇA, F. O. S.; MALAQUE, C. M. S.; HADDAD JR, V. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 233-236.

- COSTA, R. M. Pararamose: uma reumatose ocupacional. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 21, p. 132-136, 1981.
- COSTA, R. M.; ATRA, E.; FERRAZ, M. B.; SILVA, N. P.; SOUZA, J. M.; ALVES JR, J.; COSTA, M. L. C. "Pararamose": an occupational arthritis caused by lepidoptera (*Premolis semirufa*). An epidemiological study. **Revista Paulista de Medicina**, v. 111, p. 462-465, 1993.
- COSTA, R. M.; SILVA, N. P.; LESER, P.G.; ANDRADE, L. E. C.; GABRIEL JR, A.; ATRA, E. Activity of bristles from an Amazonian lepidoptera, "*Premolis semirufa*", on the human complement system. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 35, n. 3, p. 143-146, 1995a.
- COSTA, R. M.; SILVA, N. P.; TEVES, D. C.; COSTA, M. L.; FERRAZ, M. B.; ATRA, E. Experimental arthritis induced by bristles from a "Lepidoptera", "*Premolis semirufa*": histopathological study in rats. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 35, n. 2, p. 61-64, 1995b.
- COSTA, R. M.; SOUZA, J. M.; COSTA, M. L. C. Pararamose: reumatismo exótico do seringueiro da Amazônia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 18, p. 201, 1978.
- CUA, D. J.; TATO, C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. **Nat. Ver. Immunol.**, v. 10, n. 7, p. 479–489, 2010.
- CZERMACK, B. J.; SARMA, V.; BLESS, N. M.; SCHMAL, H.; FRIEDL, H. P.; WARD, P. A. In vitro and in vivo dependency of chemokine generation on C5a and TNF-alpha. **J. Immunol.**, v. 162, n. 4, p. 2321-2325, 1999.
- DAHL, M. R.; THIEL, S.; MATSUSHITA, M.; FUJITA, T.; WILLIS, A. C.; CHRISTENSEN, T.; VORUP-JENSEN, T.; JENSENIUS, J. C. MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannabinding lectin complement activation pathway. **Immunity**, v. 15, n. 1, p. 127-135, 2001.
- DALMASSO, A. P. Complement in the pathophysiology and diagnosis of human diseases. **CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.**, v. 24, p. 123–183, 1986.
- DAVEY, M. S.; TAMASSIA, N.; ROSSATO, M.; BAZZONI, F.; CALZETTI, F.; BRUDEREK, K.; SIRONI, M.; ZIMMER, L.; BOTTACCI, B.; MANTOVANI, A.; BRANDAU, S.; MOSER, B.; EBERL, M.; CASSATELLA, M. A. Failure to detect production of IL-10 by activated human neutrophils. **Nat. Immunol.**, v. 12, n. 11, p. 1017-1018, 2011.
- DENNIS, E. A. Diversity of group types, regulation, function of phospholipase A<sub>2</sub>. **J. Biol. Chem.**, v. 269, p. 13057–13060, 1994.
- DENNIS, E. A. The growing phospholipase A<sub>2</sub> superfamily of signal transduction enzymes. **Trends Biochem. Sci.**, v. 22, n. 1, p. 1–2, 1997.

- DIAS, L. B. Acidentes por Pararama: Pararamose. In: SCHVARTSMAN, S. (Ed.). **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier, 1990. p. 238-241.
- DIAS, L. B. Pararama. **Instituto Evandro Chagas**: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Belém: Fundação Serviços de Saúde Pública, v. 2, p. 799-809, 1986.
- DIAS, L. B.; AZEVEDO, M. C. Pararama, a disease caused by moth larvae: experimental findings. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 7, n. 3, p. 9-14, 1973.
- DIAS, L. B.; AZEVEDO, M. C. Pararama: doença dos seringais. In: VERONESI, R. (Ed.). **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 988-989.
- DIAS, L. B.; RODRIGUES, M. G. Pararamose. In: DE LEÃO, R. N. Q. (Coord.). **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: Cejup; UEPB: Instituto Evandro Chagas, 1997. 886 p.
- DISCIPIO, R. G.; DAFFERN, P. J.; JAGELS, M. A.; BROIDE, D. H.; SRIRAMARAO, P. A comparison of C3a and C5a-mediated stable adhesion of rolling eosinophils in postcapillary venules and transendothelial migration in vitro and in vivo. **J. Immunol.**, v. 162, p. 1127-1136, 1999.
- DOLEY, R.; MUKHERJEE, A. K. Purification and characterization of an anticoagulant phospholipase A<sub>2</sub> from Indian monocled cobra (*Naja kaouthia*) venom. **Toxicon**, v. 41, p. 81-91, 2003.
- DOMMETT, R. M.; KLEIN, N.; TURNER, M. W. Mannose-binding lectin in innate immunity, past, present and future. **Tissue Antigens**, v. 68, p. 193-209, 2006.
- DRUCE, H. Biologia Centrali-Americana. **Insecta Lepidoptera Heterocera**. London, v. 3 p. 74, 1881-1900.
- DUNCAN, A. R.; WINTER, G. The binding site for C1q on IgG. **Nature**, v. 332, p. 738-740, 1988.
- DUNCAN, R. C.; WIJEYEWICKREMA, L. C.; PIKE, R. N. The initiating proteases of the complement system: controlling the cleavage. **Biochimie**, v. 90, p. 387-395, 2008.
- EHRENGRUBER, M. U.; GEISER, T.; DERANLEAU, D. A. Activation of human neutrophils by C3a and C5a. Comparison of the effects on shape changes, chemotaxis, secretion, and respiratory burst. **FEBS Lett.**, v. 346, p. 181-184, 1994.
- EL LATI, S. G.; DAHINDEN, C. A.; CHURCH, M. K. Complement peptides C3a- and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells. **J. Invest. Dermatol.**, v. 102, p. 803-806, 1994.
- ELLSWORTH, J. L.; MAURER, M.; HARDER, B.; HAMACHER, N.; LANTRY, M.; LEWIS, K. B.; RENE, S.; BYRNES-BLAKE, K.; UNDERWOOD, S.; WAGGIE, K. S.; VISICH, J.; LEWIS, K. E. Targeting immune

complex-mediated hypersensitivity with recombinant soluble human FcgammaRIA (CD64A). *J. Immunol.*, v. 180, n. 1, p. 580-589, 2008.

ELSNER, J.; OPPERMANN, M.; CZECH, W.; DOBOS, G.; SCHOPF, E.; NORGAUER, J.; KAPP, A. C3a activates reactive oxygen radical species production and intracellular calcium transients in human eosinophils. *Eur. J. Immunol.*, v. 24, p. 518–522, 1994a.

ELSNER, J.; OPPERMANN, M.; CZECH, W.; KAPP, A. C3a activates the respiratory burst in human polymorphonuclear neutrophilic leukocytes via pertussis toxininsensitive G-proteins. *Blood*, v. 83, p. 3324–3331, 1994b.

EMBER, J. A.; HUGLI, T. E. Complement factors and their receptors. *Immunopharmacology*, v. 38, n. 1/2, p. 3-15, 1997.

EMBER, J. A.; JAGELS, M. A.; HUGLI, T. E. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses. In: VOLANAKIS, J. E.; FRANK, M. M. (Ed.). **The human complement system in health and disease**. New York: Marcel Dekker Inc., 1998. p. 241–284.

EMBER, J. A.; SANDERSON, S. D.; HUGLI, T. E.; MORGAN, E. L. Induction of interleukin-8 synthesis from monocytes by human C5a anaphylatoxin. *Am. J. Pathol.*, v. 144, p. 393–403, 1994.

EVANS, H. G.; SUDDASON, T.; JACKSON, I.; TAAMS, L. S.; LORD, G. M. Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor activated monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 104, n. 43, p. 17034–17039, 2007.

FEARON, D. T. Activation of the alternative complement pathway. *CRC Crit. Rev. Immunol.*, v. 1, p. 1-32, 1979.

FEARON, D. T.; AUSTEN, K. F. Properdin: binding to C3b and stabilization of the C3bdependent C3 convertase. *J. Exp. Med.*, v. 142, p. 856-863, 1975.

FEARON, D. T.; CARROLL, M. C. Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 18, p. 393-422, 2000.

FEARON, D. T.; LOCKSLEY, R. M. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*, v. 272, p. 50–54, 1996.

FERNANDEZ, H. N.; HUGLI T. E. Primary structural analysis of the polypeptide portion of human C5a anaphylatoxin. Polypeptide sequence determination and assignment of the oligosaccharide attachment site in C5a. *J. Biol. Chem.*, v. 253, n. 19, p. 6955-6964, 1978.

- FERNANDEZ, H. N.; HUGLI, T. E. Partial characterization of human C5a anaphylatoxin. I. Chemical description of the carbohydrate and polypeptide portions of human C5a. *J. Immunol.*, v. 117, p. 1688-1694, 1976.
- FFRENCH-CONSTANT, C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*, v. 343, p. 271- 75, 1994.
- FINNEY, D. J. **Probit analysis**. 3rd ed. London: Cambridge University Press, 1971. 333 p.
- FISCHER, W. H.; HUGLI, T. E. Regulation of B cell functions by C3a and C3a(desArg): suppression of TNF-alpha, IL-6, and the polyclonalimmuneresponse. *J. Immunol.*, v. 159, p. 4279-4286, 1997.
- FISCHER, W. H.; JAGELS, M. A.; HUGLI, T. E. Regulation of IL-6 synthesis in human peripheral blood mononuclear cells by C3a and C3a (desArg). *J. Immunol.*, v. 162, p. 453-459, 1999.
- FLEMING, S. D.; SHEA-DONOHUE, T.; GUTHRIDGE, J. M.; KULIK, L.; WALDSCHMIDT, T. J.; GIPSON, M. G.; TSOKOS, G. C.; HOLERS, V. M. Mice deficient in complement receptors 1 and 2 lack a tissue injury-inducing subset of the natural antibody repertoire. *J. Immunol.*, v. 169, p. 2126-2133, 2002.
- FONSECA, F. **Animais peçonhentos**. São Paulo: Instituto Butantan, 1949. 376 p.
- FOX, J. W.; SERRANO, S. M. T. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprotoxin family of metalloproteinases. *Toxicon*, v. 45, p. 969-985, 2005.
- FRANÇA, F. O. S.; BENVENUTI, L. A.; FAN, H. W.; DOS SANTOS, D. R.; HAIN, S. H.; PICCHI-MARTINS, F. R.; CARDOSO, J. L. C.; KAMIGUTI, A. S.; THEAKSTON, R. D.; WARRELL, D. A. Severe and fatal mass attacks by 'killer' bees (Africanized honey bees-*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q. J. Med.*, v. 87, n. 5, p. 269-282, 1994.
- FRITZ, J. H.; FERRERO, R. L.; PHILPOTT, D. J.; GIRARDIN, S. E. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat. Immunol.*, v. 7, n. 12, p. 1250-1257, 2006.
- FUJINO, S.; ANDOH, A.; BAMBA, S.; OGAWA, A.; HATA, K.; ARAKI, Y.; BAMBA, T.; FUJIYAMA, Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 52, n. 1, p. 65-70, 2003.
- FUJITA, T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 2, n. 5, p. 346-353, 2002.
- FULY, A.; MIRANDA, A.; ZINGALI, R.; GUIMARÃES, J., Purification and characterization of a phospholipase A<sub>2</sub> isoenzyme isolated from *Lachesis muta* snake venom. *J. Biochem. Pharm.*, v. 63, p. 1589-1597, 2002.

- GAFFEN, S. L.; KRAMER, J. M.; YU, J. J.; SHEN, F. The IL-17 cytokine family. **Vitam. Horm.**, v. 74, p. 255-282, 2006.
- GAL, P.; BARNA, L.; KOCSIS, A.; ZAVODSZKY, P. Serine proteases of the classical and lectin pathways: similarities and differences. **Immunobiology**, v. 212, p. 267-277, 2007.
- GAL, P.; HARMAT, V.; KOCSIS, A.; BIAN, T.; BARNA, L.; AMBRUS, G.; VEGH, B.; BALCZER, J.; SIM, R. B.; NARAY-SZABO, G.; ZÁVODSZKY, P. A true autoactivating enzyme. Structural insight into mannose-binding lectin-associated serine protease-2 activations. **J. Biol. Chem.**, v. 280, p. 33435-33444, 2005.
- GASQUE, P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. **Mol. Immunol.**, v. 41, p. 1089-1098, 2004.
- GEISSMANN, F.; JUNG, S.; LITTMAN, D. R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. **Immunity**, v. 19, n. 1, p. 71-82, 2003.
- GEWURZ, H.; ZHANG, X. H.; LINT, T. F. Structure and function of the pentraxins. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 7, p. 54-64, 1996.
- GIRISH, K. S.; JAGADEESHA, D. K.; RAJEEV, K. B.; KEMPARAJU, K. Snake venom hyaluronidase: an evidence for isoforms and extracellular matrix degradation. **Mol. Cell Biochem.**, v. 240, n. 1/2, p. 105-110, 2002.
- GLOCKER, E.O.; KOTLARZ, D.; KLEIN, C.; SHAH, N.; GRIMBACHER, B. IL-10 and IL-10 844 receptor defects in humans. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1246, p. 102-107, 2011.
- GORSKI, J. P.; HUGLI, T. E.; MÜLLER-EBERHARD, H. J. C4a: the third anaphylatoxin of the human complement system. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 76, n. 10, p. 5299-5302, 1979.
- GRASSI, W.; de ANGELIS, R.; LAMANNA, G.; CERVINI, C. The clinical features of rheumatoid arthritis. **Eur. J. Radiol.**, v. 27, p. S18-24, 1998. Suppl. 1.
- GUTIÉRREZ, J. M.; ROMERO, M.; DÍAZ, C.; BORKOW, G.; OVADIA, M. Isolation and characterization of a metalloproteinase with weak hemorrhagic activity from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). **Toxicon**, v. 33, p. 19-29, 1995a.
- GUTIÉRREZ, J. M.; ROMERO, M.; NÚÑEZ, J.; CHAVES, F.; BORKOW, G.; OVADIA, M. Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of BaH1, a hemorrhagic metalloproteinase isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). **Exp. Mol. Pathol.**, v. 62, p. 28-41, 1995b.

- HADDAD JR, V.; CARDOSO, J. L. C. Erucismo e Lepidopterismo. In: CARDOSO, J. L. C.; WEN, F. H.; FRANÇA, F. O. S.; MALAQUE, C. M. S.; HADDAD Jr, V. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 220-223.
- HAJELA, K.; KOJIMA, M.; AMBRUS, G.; WONG, N. K. H.; MOFFATT, B. E.; FERLUGA, J.; HAJELA, S.; GAL, P.; SIM, R. The biological functions of MBL-associated serine proteases (MASPs). **Immunobiology**, v. 205, p. 467-475, 2002.
- HALSTENSEN, T. S.; MOLLNES, T. E.; FAUSA, O.; BRANTZAEG, P. Deposits of terminal complement complex (TCC) in muscularis mucosae and submucosal vessels in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. **Gut**, v. 30, n. 3, p. 361-366, 1989.
- HAMPSON, G. **Catalogue of the Lepidoptera phalaenae in the British Museum**. London, v. 3, p. 26-27, 1901.
- HANEMAAIJER, R.; SORSA, T.; KONTTINEN, Y. T.; DING, Y.; SUTINEN, M.; VISSER, H.; VAN HINSBERGH, V. W.; HELAAKOSKI, T.; KAINULAINEN, T.; RÖNKÄ, H.; TSCHESCHE, H.; SALO, T. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by TNF- $\alpha$  and doxycycline. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 50, p. 31504-31509, 1997.
- HANSSON, G. K.; LIBBY, P.; SCHONBECK, U.; YAN, Z. Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Circ. Res.**, v. 91, n. 4, p. 281-291, 2002.
- HARMAT, V.; GAL, P.; KARDOS, J.; SZILAGYI, K.; AMBRUS, G.; VEGH, B.; NARAY-SZABO, G.; ZAVODSZKY, P. The structure of MBL-associated serine protease-2 reveals that identical substrate specificities of C1s and MASP-2 are realized through different sets of enzyme-substrate interactions. **J. Mol. Biol.**, v. 342, p. 1533–1546, 2004.
- HARTMANN, K.; HENZ, B. M.; KRUGER-KRASAGAKES, S.; KÖHL, J.; BURGER, R.; GUHL, S.; HAASE, I.; LIPPERT, U.; ZUBERBIER, T. C3a and C5a stimulate chemotaxis of human mast cells. **Blood**, v. 89, p. 2863-2870, 1997.
- HATI, R.; MITRA, P.; SARKER, S.; BHATTACHARYYA, K. K. Snake venom hemorrhagins. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 29, p. 1-19, 1999.
- HAWLISCH, H.; WILLS-KARP, M.; KARP, C. L.; KOHL, J. The anaphylatoxins bridge innate and adaptive immune responses in allergic asthma. **Mol. Immunol.**, v. 41, p. 123-131, 2004.
- HEPPNER, J. B. Faunal regions and the diversity of Lepidoptera. **Tropical Lepidoptera**, Gainesville, v. 2, n. 1, p. 1-85, 1991.
- HILLEBRANDT, S.; WASMUTH, H. E.; WEISKIRCHEN, R.; HELLERBRAND, C.; KEPPELER, H.; WERTH, A.; SCHIRIN-SOKHAN, R.; WILKENS, G.; GEIER, A.; LORENZEN, J.; KÖHL, J.; GRESSNER, A. M.;

- MATERN, S.; LAMMERT, F. Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. **Nat. Genet.**, v. 37, p. 835-843, 2005.
- HIROSE, T.; REIFFE, R. A.; SMITH JR, G. N.; STEVENS, R. M.; MAINARDI, C. L.; HASTY, K. A. Characterization of type V collagenase (gelatinase) in synovial fluid of patients with inflammatory arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 19, n. 4, p. 593-599, 1992.
- HOLERS, V. M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. **Clin. Immunol.**, v. 107, n. 140-151, 2003.
- HUBER-LANG, M.; SARMA, J. V.; ZETOUNE, F. S.; RITTIRSCH, D.; NEFF, T. A; MCGUIRE, S. R.; LAMBRIS, J. D.; WARNER, R. L.; FLIERL, M. A.; HOESEL, L. M.; GEBHARD, F.; YOUNGER, J. G.; DROUIN, S. M.; WETSEL, R. A.; WARD, P. A. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. **Nat. Med.**, v. 12, n. 682-687, 2006.
- HUGLI, T. E. Biochemistry and biology of anaphylatoxins. **Complement**, v. 3, n. 3, p. 111-127, 1986.
- IWASAKI, A.; MEDZHITOVA, R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. **Nat. Immunol.**, v. 5, n. 10, p. 987-995, 2004.
- JALKANEN, S.; JALKANEN, M. Lymphocyte CD44 binds the COOH-terminal heparin-binding domain of fibronectin. **J. Cell Biol.**, v. 116, n. 3, p. 817-825, 1992.
- JANEWAY JR, C. A.; MEDZHITOVA, R. Innate immune recognition. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 20, p. 197-216, 2002.
- KACANI, L.; BANKI, Z.; ZWIRNER, J.; SCHENNACH, H.; BAJTAY, Z.; ERDEI, A.; STOIBER, H.; DIERICH, M. P. C5a and C5a(desArg) enhance the susceptibility of monocyte-derived macrophages to HIV infection. **J. Immunol.**, v. 166, p. 3410-3415, 2001.
- KAMIGUTI, A. S.; ZUZEL, M.; THEAKSTON, R. D. G. Snake venom metalloproteinases and disintegrins: interactions with cells. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, p. 853-862, 1998.
- KANNAN, K.; ORTMANN, R. A.; KIMPEL, D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. **Pathophysiology**, v. 12, p. 167-181, 2005.
- KARDONG, K.V. Snake toxins and venom: an evolutionary perspective. **Herpetologica**, v. 52, p. 36-46. 1996.
- KAROUZAKIS, E.; NEIDHART, M.; GAY, R. E.; GAY, S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. **Immunol. Lett.**, v. 106, n. 1, p. 8-13, 2006.

- KAWAMOTO, S.; YALCINDAG, A.; LAOUINI, D.; BRODEUR, S.; BRYCE, P.; LU, B.; HUMBLES, A. A.; OETTGEN, H.; GERARD, C.; GEHA, R. S. The anaphylatoxin C3a downregulates the Th2 response to epicutaneously introduced antigen. *J. Clin. Invest.*, v. 114, p. 399-407, 2004.
- KAYA, Z.; AFANASYEVA, M.; WANG, Y.; DOHMEN, K. M.; SCHLICHTING, J.; TRETTER, T.; FAIRWEATHER, D.; HOLERS, V. M.; ROSE, N. R. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement. *Nat. Immunol.*, v. 2, p. 739-745, 2001.
- KEMPARAJU, K.; GIRISH, K. S. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochem. Funct.*, v. 24, n. 1, p. 7-12, 2006.
- KEMPER, C.; HOURCADE, D. E. Properdin: new roles in pattern recognition and target clearance. *Mol. Immunol.*, v. 45, n.16, p. 4048-4056, 2008.
- KIENER, P. A.; MORAN-DAVIS, P.; RANKIN, B. M.; WAHL, A. F.; ARUFFO, A.; HOLLENBAUGH, D. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J. Immunol.*, v. 155, n. 10, p. 4917-4925, 1995.
- KIMURA, Y.; MIWA, T.; ZHOU, L.; SONG, W. C. Activator-specific requirement of properdin in the initiation and amplification of the alternative pathway complement. *Blood*, v. 111, p. 732-740, 2008.
- KING, T. P.; LU, G.; GONZALEZ, M.; QIAN, N. F.; SOLDATOVA, L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J. Allergy Clin. Immun.*, v. 98, p. 588-600, 1996.
- KINI, R. M. Anticoagulant proteins from snake venoms: structure, function and mechanism. *Biochem. J.*, v. 397, p. 377-387, 2006.
- KINI, R. M. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Toxicon*, v. 42, p. 827-840, 2003.
- KINI, R. M.; EVANS, H. J. Effects of snake venom proteins on blood platelets. *Toxicon*, v. 28, p. 1387-1422, 1990.
- KIRSCHFINK, M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology*, v. 38, n. 1/2, p. 51-62, 1997.
- KLEINER, D. E.; STETLER-STEVENSON, W. G. Quantitative zymography: detection of picogram quantities of gelatinases. *Anal. Biochem.*, v. 218, n. 2, p. 325-329, 1994.
- KOHL, J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases. *Mol. Immunol.*, v. 38, p. 175-187, 2001.

- KOLLS, J. K.; LINDEN, A. Interleukin-17 family members and inflammation. **Immunity**, v. 21, n. 4, p. 467-476, 2004.
- KONTTINEN, Y. T.; CEAPONIS, A.; TAKAGI, M.; AINOLA, M.; SORSA, T.; SUTINEN, M.; SALO, T.; MA, J.; SANTAVIRTA, S.; SEIKI, M. New collagenolytic enzymes/cascade identified at the pannus-hard tissue junction in rheumatoid arthritis: destruction from above. **Matrix Biology**, v. 17, p. 585-601, 1998.
- KOOLWIJK, P.; MILTENBURG, M. M.; ERCK, M. G. M.; OUDSHOORN, M.; NIEDBALA, M. J.; BREEDVELD, F. C.; HINSBERGH, V. W. M. Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis. Correlation with clinical and experimental variables of inflammation. **J. Rheumatol.**, v. 22, p. 385-393, 1995.
- KREIL, G. Hyaluronidases – a group of neglected enzymes. **Protein Sci.**, v. 4, p. 1666-1669, 1995.
- KRETZSCHMAR, T.; JEROMIN, A.; GIETZ, C.; BAUTSCH, W.; KLOS, A.; KÖHL, J.; RECHKEMMER, G.; BITTER SUERMANN, D. Chronic myelogenous leukemia-derived basophilic granulocytes express a functional active receptor for the anaphylatoxin C3a. **Eur. J. Immunol.**, v. 23, p. 558-561, 1993.
- KRUTZIK, S. R. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. **Nat. Med.**, v. 11, n. 6, p. 653-660, 2005.
- LACHMANN, P. J.; HUGHES-JONES, N. C. Initiation of complement activation. **Springer Semin. Immunopathol.**, v. 7, p. 143-162, 1984.
- LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.
- LAMBRIS, J. D. The multifunctional role of C3, the third component of complement. **Immunol. Today**, v. 9, p. 387-393, 1988.
- LAURENT, T. C. The biology of hyaluronan. In: \_\_\_\_\_. **Ciba Foundation Symp.** New York: John Wiley Sons, 1989. v. 143. p. 1-198.
- LAURENT, T. C.; FRASER, J. R. Hyaluronan. **FASEB J.**, v. 6, n. 7, p. 2397-2404, 1992.
- LAW, S. K.; DODDS, A. W. The internal thioester and the covalent binding properties of the complement proteins C3 and C4. **Protein Sci.**, v. 6, n. 2, p. 263-274, 1997.
- LEE, D. K.; GEORGE, S. R.; CHENG, R.; NGUYEN, T.; LIU, Y.; BROWN, M.; LYNCH, K. R.; O'DOWD, B. F. Identification of four novel human G protein-coupled receptors expressed in the brain. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 86, n. 1/2, p. 13-22, 2001.

LEON, B.; LOPEZ-BRAVO, M.; ARDAVIN, C. Monocyte-derived dendritic cells formed at the infection site control the induction of protective T helper 1 responses against Leishmania. **Immunity**, v. 26, n. 4, p. 519-531, 2007.

LETT-BROWN, M. A.; LEONARD, E. J. Histamine-induced inhibition of normal human basophil chemotaxis to C5a. **J. Immunol.**, v. 118, n. 3, p. 815-818, 1977.

LEVY, Y.; GEORGE, J.; YONA, E.; SCHOENFELD, Y. Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis. **Immunol. Res.**, v. 18, n. 1, p. 55-60, 1998.

LIENENKLAUS, S.; AMES, R. S.; TORNETTA, M. A.; SARAU, H. M.; FOLEY, J. J.; CRASS, T.; SOHNS, B.; RAFFETSEDER, U.; GROVE, M.; HÖLZER, A.; KLOS, A.; KÖHL, J.; BAUTSCH, W. Human anaphylatoxin C4a is a potent agonist of the guinea pig but not the human C3a receptor. **J. Immunol.**, v. 161, n. 5, p. 2089-2093, 1998.

LINDY, O.; KONTTINEN, Y. T.; SORSA, T.; DING, Y.; SANTAVIRTA, S.; CEAPONIS, A.; LÓPEZ-OTÍN, C. Matrix metalloproteinases-13 (collagenase-3) in human rheumatoid synovium. **Arthritis Rheum.**, v. 40, n. 8, p. 1391-1399, 1997.

LINTON, S. M.; MORGAN, B. P. Complement activation and inhibition in experimental models of arthritis. **Mol. Immunol.**, v. 36, n. 13/14, p. 905-914, 1999.

LIPSKY, P. E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. **Nat. Immunol.**, v. 2, n. 9, p. 764-766, 2001.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **J. Biol. Chem.**, v. 193, n. 1, p. 265-275, 1951.

LUH, J.; TEH, C.; KISHORE, U.; REID, K. B. M. Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1572, n. 2/3, p. 387-400, 2002.

LUROSS, J. A.; WILLIAMS, N. A. The genetic and immunopathological processes underlying collagen-induced arthritis. **Immunology**, v. 103, n. 4, p. 407-416, 2001.

MACATONIA, S. E.; HOSKEN, N. A.; LITTON, M.; VIEIRA, P.; HSIEH, C. S.; CULPEPPER, J. A.; WYSOCKA, M.; TRINCHIERI, G.; MURPHY, K. M.; O'GARRA, A. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. **J. Immunol.**, v. 154, n. 10, p. 5071-5079, 1995.

MÁLAQUE, C. M. S.; CASTRO-VALÊNCIA, J. E.; CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; BARBARO, K. C.; FAN, H. W. Clinical and epidemiological features of definitive and presumed loxoscelism in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 44, n. 3, p. 139-143, 2002.

- MANGAN, D. F.; WELCH, G. R.; WAHL, S. M. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  prevent programmed cell death (apoptosis) in human peripheral blood monocytes. *J. Immunol.*, v. 146, n. 5, p. 1541-1546, 1991.
- MARCEAU, F.; LUNDBERG, C.; HUGLI, T. E. Effects of the anaphylatoxins on circulation. *Immunopharmacology*, v. 14, n. 2, p. 67-84, 1987.
- MARENGO, E. B.; de MORAES, L. V.; MELO, R. L.; BALAN, A.; FERNANDES, B. L.; TAMBOURGI, D. V.; RIZZO, L. V.; SANT'ANNA, O. A. A *Mycobacterium leprae* Hsp65 mutant as a candidate for mitigating lupus aggravation in mice. *PLoS One*, v. 6, n. 9, p. e24093, 2011.
- MARKIEWSKI, M. M.; LAMBRIS, J. D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am. J. Pathol.*, v. 171, n. 3, p. 715-727, 2007.
- MARKLAND JR, F. S. Snake venoms. *Drugs*, v. 3, p. 1-10, 1997.
- MARKOVIC-HOUSLEY, Z.; MIGLIERINI, G.; SOLDATOVA, L.; RIZKALLAH, P. J.; MULLER, U. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure*, v. 8, n. 10, p. 1025-1035, 2000.
- MASON, D. The role of B cells in the programming of T cells for IL-4 synthesis. *J. Exp. Med.*, v. 183, n. 3, p. 717-719, 1996.
- MASTELLOS, D.; MORIKIS, D.; ISAACS, S. N.; HOLLAND, M. C.; STREY, C. W.; LAMBRIS, J. D. Complement: structure, functions, evolution, and viral molecular mimicry. *Immunol. Res.*, v. 27, n. 2/3, p. 367-386, 2003.
- MASTELLOS, D.; PAPADIMITRIOU, J. C.; FRANCHINI, S.; TSONIS, P. A.; LAMBRIS, J. D. A novel role of complement: mice deficient in the fifth component of complement (C5) exhibit impaired liver regeneration. *J. Immunol.*, v. 166, n. 4, p. 2479-2486, 2001.
- MATHEWS, E. F.; GILLIAM, A. E. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, v. 26, n. 3, p. 179-187, 2007.
- MATOS, E.; AZEVEDO, C. Alguns aspectos ultra – estruturais do pêlo glandular da larva de pararama (*Premolis semirufa*) (Lepidoptera, Arctiidae). *Revista Brasileira de Biologia*, v. 51, n. 2, p. 341-347, 1991.
- MATSUSHITA, M.; ENDO, Y.; FUJITA, T. Cutting edge: Complement- activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. *J. Immunol.*, v. 164, n. 5, p. 2281-2284, 2000.

MATSUSHITA, M.; FUJITA, T. Cleavage of the third component of complement (C3) by mannose-binding protein-associated serine protease (MASP) with subsequent complement activation. **Immunobiology**, v. 194, n. 4/5, p. 443-448, 1995.

MATSUSHITA, M.; THIEL, S.; JENSENIUS, J. C.; TERAI, I.; FUJITA, T. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. **J. Immunol.**, v. 165, p. 2637-2642, 2000.

MCKENZIE, B. S.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. **Trends Immunol.**, v. 27, n. 1, p. 17-23, 2006.

MEDICUS, R. G.; GOTZE, O.; MULLER-EBERHARD, H. J. Alternative pathway of complement: recruitment of precursor properdin by the labile C3/C5 convertase and the potentiation of the pathway. **J. Exp. Med.**, v. 144, n. 4, p. 1076-1093, 1976.

MELLMAN, I.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. **Cell**, v. 106, n. 3, p. 255-258, 2001.

MICHEL, F.; ATTAL-BONNEFOY, G.; MANGINO, G.; MISE-OMATA, S.; ACUTO, O. CD28 as a molecular amplifier extending TCR ligation and signaling capabilities. **Immunity**, v. 15, n. 6, p. 935-945, 2001.

MIGA, A.; MASTERS, S.; GONZALEZ, M.; NOELLE, R. J. The role of CD40-CD154 interactions in the regulation of cell mediated immunity. **Immunol. Invest.**, v. 29, n. 2, p. 111-114, 2000.

MITRAKUL, C. Effect of five Thai snake venoms on coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation, Southeast Asian. **J. Tropic. Med. Public Health**, v. 10, p. 266-275, 1979.

MIYAHARA, Y.; ODUNSI, K.; CHEN, W.; PENG, G.; MATSUZAKI, J.; WANG, R. F. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 105, n. 40, p. 15505-15510, 2008.

MOFFITT, M. C.; FRANK, M. M. Complement resistance in microbes. **Springer Semin. Immunopathol.**, v. 15, n. 4, p. 327-344, 1994.

MOLINA, H.; HOLERS, V. M.; LI, B.; FUNG, Y.; MARIATHASAN, S.; GOELLNER, J.; STRAUSS-SCHOENBERGER, J.; KARR, R. W.; CHAPLIN, D. D. Markedly impaired humoral immune response in mice deficient in complement receptors 1 and 2. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 93, n. 8, p. 3357-3361, 1996.

MOLLER-KRISTENSEN, M.; THIEL, S.; SJOHOLM, A.; MASTUSHITA, M.; JENSENIUS, J. C. Cooperation between MASP-1 and MASP-2 in the generation of C3 convertase through the MBL pathway. **Int. Immunol.**, v. 19, n. 2, p. 141-149, 2007.

- MOLLNES, T. E.; BREKKE, O. L.; FUNG, M.; FURE, H.; CHRISTIANSEN, D.; BERGSETH, G.; VIDEM, V.; LAPPEGARD, K. T.; KOHL, J.; LAMBRIS, J. D. Essential role of the C5a receptor in *E. coli*-induced oxidative burst and phagocytosis revealed by a novel lepirudinbased human whole blood model of inflammation. **Blood**, v. 100, n. 5, p. 1869-1877, 2002.
- MOLLNES, T. E.; SONG, W. C.; LAMBRIS, J. D. Complement in inflammatory tissue damage and disease. **Trends Immunol.**, v. 23, n. 2, p. 61-64, 2002.
- MORAES, R. H. P. Lepidópteros de importância médica. In: CARDOSO, J. L. C., WEN, F. H., FRANÇA, F. O. S., MALAQUE, C. M. S., HADDAD JR, V. **Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier, 2003. p. 211-219.
- MORRISSEY, J. H. Silver stain for proteins in polyacrylamide gels: A modified procedure with enhanced uniform sensitivity. **Anal. Biochem.**, v. 117, n. 2, p. 307-310, 1981.
- MOSMANN, T. R.; CHERWINSKI, H.; BOND, M. A.; GIEDLIN, M. A.; COFFMAN, R. L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **J. Immunol.**, v. 136, n. 7, p. 2348-2357, 1986.
- MOURA DA SILVA, A. M.; LAING, G. D.; PAIN, M. J. I.; DENNISON, J. M. T. J.; POLITI, V.; CRAMPTON, J. M.; THEAKSTON, R. D. G. Processing of pro-tumor necrosis factor- $\alpha$  by venom metalloproteinases: a hypothesis explaining local tissue damage following snake bite. **Eur. J. Immunol.**, v. 26, n. 9, p. 2000-2005, 1996.
- MUELLER-ORTIZ, S. L.; DROUIN, S. M.; WETSEL, R. A. The alternative activation pathway and complement component C3 are critical for a protective immune response against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of pneumonia. **Infect. Immun.**, v. 72, n. 5, p. 2899-2906, 2004.
- MÜLLER-EBERHARD, H. J. Molecular organization and function of the complement system. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 57, p. 321-347, 1988.
- MUMMERT, M. E. Immunologic roles of hyaluronan. **Immunol. Res.**, v. 31, n. 3, p. 189-206, 2005.
- NAKAE, S.; NAMBU, A.; SUDO, K.; IWAKURA, Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. **J. Immunol.**, v. 171, n. 11, p. 6173-6177, 2003.
- NANDAKUMAR, K. S.; HOLMDAHL, R. Antibody-induced arthritis: disease mechanisms and genes involved at the effector phase of arthritis. **Arthritis Res. Ther.**, v. 8, n. 6, p. 223, 2006.
- NATAF, S.; DAVOUST, N.; AMES, R. S.; BARNUM, S. R. Human T cells express the C5a receptor and are chemoattracted to C5a. **J. Immunol.**, v. 162, n. 7, p. 4018-4023, 1999.

- NERON, S.; SUCK, G.; MA, X. Z.; SAKAC, D.; ROY, A.; KATSMAN, Y.; DUSSAULT, N.; RACINE, C.; BRANCH, D. R. B cell proliferation following CD40 stimulation results in the expression and activation of Src protein tyrosine kinase. *Int. Immunol.*, v. 18, n. 2, p. 375-387, 2006.
- NEURATH, H. Evolution of proteolytic enzymes. *Science*, v. 224, n. 4647, p. 350-357, 1984.
- NEURATH, H. Proteolytic enzymes, past and present. *Fed. Proc.*, v. 44, n. 14, p. 2907-2913, 1985.
- OKUMURA, A.; SAITO, T.; OTANI, I.; KOJIMA, K.; YAMADA, Y.; ISHIDA -OKAWARA, A.; NAKAZATO, K.; ASANO, M.; KANAYAMA, K.; IWAKURA, Y.; SUZUKI, K.; YAMAGOE, S. Suppressive role of leukocyte cell derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 58, n. 2, p. 413-421, 2008.
- OTTONELLO, L.; CORCIONE, A.; TORTOLINA, G.; AIROLDI, I.; ALBESIANO, E.; FAVRE, A.; D'AGOSTINO, R.; MALAVASI, F.; PISTOIA, V.; DALLEGRI, F. rC5a directs the in vitro migration of human memory and naive tonsillar B lymphocytes: implications for B cell trafficking in secondary lymphoid tissues. *J. Immunol.*, v. 162, n. 11, p. 6510-6517, 1999.
- OUYANG, C.; TENG, C. M. Fibrinogenolytic enzymes of *Trimeresurus* venom. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 420, n. 2, p. 298-308, 1976.
- PAÏDASSI, H.; TACNET-DELORME, P.; GARLATTI, V.; DARNAULT, C.; GHEBREHIWET, B.; GABORIAUD, C.; ARLAUD, G. J.; FRACHET, P. C1q binds phosphatidylserine and likely acts as a multiligand bridging molecule in apoptotic cell recognition. *J. Immunol.*, v. 180, n. 4, p. 2329-2338, 2008.
- PALFRAMAN, R. T.; JUNG, S.; CHENG, G.; WENINGER, W.; LUO, Y.; DORF, M.; LITTMAN, D. R.; ROLLINS, B. J.; ZWEERINK, H.; ROT, A.; VON ANDRIAN, U. H. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues. *J. Exp. Med.*, v. 194, n. 9, p. 1361-1373, 2001.
- PANGBURN, M. K.; MULLER-EBERHARD, H. J. The C3 convertase of the alternative pathway of human complement. Enzymic properties of the bimolecular proteinase. *Biochem. J.*, v. 235, n. 3, p. 723-730, 1986.
- PERONA, J. J.; CRAIK, C. S. Structural basis of substrate specificity in the serine proteases. *Protein Sci.*, v. 4, n. 3, p. 337-360, 1995.
- PEUMANS, W. J.; VAN DAMME, E. J. Lectins as plant defense proteins. *Plant Physiol.*, v. 109, n. 2, p. 347-352, 1995.
- PICKERING, M. C.; BOTTO, M.; TAYLOR, P. R.; LACHMANN, P. J.; WALPORT, M. J. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv. Immunol.*, v. 76, p. 227-324, 2000.

- PILLAY, J.; KAMP, V. M.; VAN HOFFEN, E.; VISSER, T.; TAK, T.; LAMMERS, J. W., et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J. Clin. Invest.*, v. 122, n. 1, p. 327-336, 2012.
- PRICE III, J. A. A colorimetric assay for measuring phospholipase A<sub>2</sub> degradation of phosphatidylcholine at physiological pH. *J. Biochem. Biophys. Methods*, v. 70, n. 3, p. 441-444, 2007.
- PRODEUS, A. P.; GOERG, S.; SHEN, L. M.; POZDNYAKOVA, O. O.; CHU, L.; ALICOT, E. M.; GOODNOW, C. C.; CARROLL, M. C. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity*, v. 9, n. 5, p. 721-731, 1998.
- PUCCETTI, P.; BELLADONNA, M. L.; GROHMANN, U. Effects of IL-12 and IL-23 on antigen-presenting cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Crit. Rev. Immunol.*, v. 22, n. 5/6, p. 373-390, 2002.
- PUKRITTAYAKAMEE, S.; WARRELL, D. A.; DESAKORN, V.; MCMICHAEL, A. J.; WHITE, N. J.; BUNNAG, D. The hyaluronidase activities of some southeast asian snake venoms. *Toxicon*, v. 26, n. 7, p. 629-637, 1988.
- PURÉ, E.; CUFF, C. A crucial role for CD44 in inflammation. *Trends Mol. Med.*, v. 7, n. 5, p. 213-221, 2001.
- RAVETCH, J. V. A full complement of receptors in immune complex diseases. *J. Clin. Invest.*, v. 110, n. 12, p. 1759-1761, 2002.
- RAZA, K.; SCHEEL-TOELLNER, D.; LEE, C. Y.; PILLING, D.; CURNOW, S. J.; FALCIANI, F.; TREVINO, V.; KUMAR, K.; ASSI, L. K.; LORD, J. M.; GORDON, C.; BUCKLEY, C. D.; SALMON, M. Synovial fluid leukocyte apoptosis is inhibited in patients with very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, v. 8, n. 4, p. R120, 2006.
- REID, K. B. M. Activation and control of the complement system. *Essays Biochem.*, v. 22, p. 27-68, 1986.
- REINER, S. L; SALLUSTO, F.; LANZAVECCHIA, A. Division of labor with a workforce of one: challenges in specifying effector and memory T cell fate. *Science*, v. 317, n. 5838, p. 622-625, 2007.
- REYNOLDS, J. J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis.*, v. 2, n. 1, p. 70-76, 1996.
- RIBEIRO, J. M. C.; CHARLAB, R.; ROWTON, E. D.; CUPP, E. W. Simulium vittatum (Diptera: Simuliidae) and Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae) salivary gland hyaluronidase activity. *J. Med. Entomol.*, v. 37, n. 5, p. 743-747, 2000.

- RICHARDS, O. W.; DAVIES, R. G. **IMMS' general textbook of entomology**. 10th ed. London: Chapman & Hall, 1997. 1354 p.
- RICKERT, R.; RAJEWSKY, K.; ROES, J. Impairment of T-cell-dependent B-cell responses and B-1 cell development in CD19-deficient mice. **Nature**, v. 376, n. 6538, p. 352-355, 1995.
- ROBBINS, R. A.; RUSS, W. D.; RASMUSSEN, J. K.; CLAYTON, M. M. Activation of the complement system in the adult respiratory distress syndrome. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 135, n. 3, p. 651-658, 1987.
- RODMAN, W. S.; WILLIAMS, R. C. JR.; BILKA, P. J.; MULLER-EBERHARD, H. J. Immunofluorescent localization of the third and fourth components of complement in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 69, n. 1, p. 141-150, 1967.
- RODRIGUES, M. G. Efeitos danosos da lagarta "Pararama" (*Premolis semirufa*) a seringueiros no Estado do Pará. **Boletim da Faculdade de Ciências Agrárias do Pará**, Belém, v. 8, p. 1-31, 1976.
- ROOS, A.; BOUWMAN, L. H.; VAN GIJLSWIJK-JANSSEN, D. J.; FABER-KROL, M. C.; STAHL, G. L.; DAHA, M. R. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. **J. Immunol.**, v. 167, n. 5, p. 2861-2868, 2001.
- ROSSI, V.; CSEH, S.; BALLY, I.; THIELENS, N. M.; JENSENIUS, J. C.; ARLAUD, G. J. Substrate specificities of recombinant mannan-binding lectin-associated serine proteases-1 and -2. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 44, p. 40880-40887, 2001.
- RUCAVADO, A.; NÚÑEZ, J.; GUTIÉRREZ, J. M. Blister formation and skin damage induced by BaP1, a haemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 79, n. 4, p. 245-254, 1998.
- SAHU, A.; LAMBRIS, J. D. Complement inhibitors: a resurgent concept in anti-inflammatory therapeutics. **Immunopharmacology**, v. 49, n. 1/2, p. 133-148, 2000.
- SANT'ANNA, O. A.; FERREIRA, V. C.; REIS, M. H.; GENNARI, M.; IBANEZ, O. M.; ESTEVES, M. B.; MOUTON, D.; BIOZZI, G. Genetic parameters of the polygenic regulation of antibody responsiveness to flagellar and somatic antigens of salmonella. **J. Immunogenet.**, v. 9, n. 3, p. 191-205, 1982.
- SCHAAPHERDER, A. F.; GOOSZEN, H. G.; TE BULTE, M. T.; DAHA, M. R. Human complement activation via the alternative pathway on porcine endothelium initiated by IgA antibodies. **Transplantation**, v. 60, n. 3, p. 287-291, 1995.
- SCHMIDT, J. O. Biochemistry of insect venoms. **Annu. Rev. Entomol.**, v. 27, p. 339-368, 1982.

- SCHMIDT, R. E.; GESSNER, J. E. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol. Lett.*, v. 100, n. 1, p. 56-67, 2005.
- SCHOLZ, W.; MCCLURG, M. R.; CARDENAS, G. J.; SMITH, M.; NOONAN, D. J.; HUGLI, T. E.; MORGAN, E. L. C5a-mediated release of interleukin 6 by human monocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, v. 57, n. 2, p. 297-307, 1990.
- SCIESZKA, J. F.; MAGGIORA, L. L.; WRIGHT, S. D.; CHO, M. J. Role of complements C3 and C5 in the phagocytosis of liposomes by human neutrophils. *Pharm. Res.*, v. 8, n. 1, p. 65-69, 1991.
- SCOBLE, M. J. **The Lepidoptera:** form function and diversity. New York: Oxford University Press, 1995. 404 p.
- SEIBERT, C. S.; TANAKA-AZEVEDO, A. M.; SANTORO, M. L.; MACKESSY, S. P.; SOARES TORQUATO, R. J.; LEBRUN, I.; TANAKA, A. S.; SANO-MARTINS, I. S. Purification of a phospholipase A<sub>2</sub> from *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 342, n. 4, p. 1027-1033, 2006.
- SERBINA, N. V.; PAMER, E. G. Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. *Nat. Immunol.*, v. 7, n. 3, p. 311-317, 2006.
- SERRANO, S. M.; REICHL, A. P.; MENTELE, R.; AUERSWALD, E. A.; SANTORO, M. L.; SAMPAIO, C. A.; CAMARGO, A. C.; ASSAKURA, M. T. A novel phospholipase A<sub>2</sub>, BJ-PLA<sub>2</sub>, from the venom of the snake *Bothrops jararaca*: purification, primary structure analysis, and its characterization as a platelet-aggregation-inhibiting factor. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 367, n. 1, p. 26-32, 1999.
- SILLS, E. M. Errors in diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Johns Hopkins Med. J.*, v. 133, n. 2, p. 88-95, 1973.
- SIM, R. B.; REID, K. B. C1: molecular interactions with activating systems. *Immunol. Today*, v. 12, n. 9, p. 307-311, 1991.
- SKOK, J.; POUDRIER, J.; GRAY, D. Dendritic cell-derived IL-12 promotes B cell induction of Th2 differentiation: a feedback regulation of Th1 development. *J. Immunol.*, v. 163, n. 8, p. 4284-4291, 1999.
- SMITH, L. C.; CLOW, L. A.; TERWILLIGER, D. P. The ancestral complement system in sea urchins. *Immunol. Rev.*, v. 180, p. 16-34, 2001.
- SORURI, A.; RIGGERT, J.; SCHOLOTT, T.; KIAFARD, Z.; DETTMER, C.; ZWIRNER, J. Anaphylatoxin C5a induces monocyte recruitment and differentiation into dendritic cells by TNF-alpha and prostaglandin E2-dependent mechanisms. *J. Immunol.*, v. 171, n. 5, p. 2631-2636, 2003.

- SPITZER, D.; MITCHELL, L. M.; ATKINSON, J. P.; HOURCADE, D. E. Properdin can initiate complement activation by binding specific target surfaces and providing a platform for de novo convertase assembly. *J. Immunol.*, v. 179, n. 4, p. 2600-2608, 2007.
- St SWIERZKO, A.; CEDZYNSKI, M.; DOMZALSKA-POPADIUK, I.; MACDONALD, S. L.; BORKOWSKA-KLOS, M.; ATKINSON, A. P.; SZALA, A.; JOPEK, A.; JENSENIUS, J. C.; KAWAKAMI, M.; SZCZAPA, J.; MATSUSHITA, M.; SZEMRAJ, J.; TURNER, M. L.; KILPATRICK, D. C. Mannan-binding lectin-associated serine protease-2 (MASP-2) in a large cohort of neonates and its clinical associations. *Mol. Immunol.*, v. 46, n. 8/9, p. 1696-1701, 2009.
- STEEL, D. M.; WHITEHEAD, A. S. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today*, v. 15, n. 2, p. 81-88, 1996.
- STEINMAN, R. M.; BANCHEREAU, J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature*, v. 449, n. 7161, p. 419-426, 2007.
- STEINMAN, R. M.; NUSSENZWEIG, M. C. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 99, n. 1, p. 351-358, 2002.
- STERN, R.; JEDRZEJAS, M. J. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem. Rev.*, v. 106, n. 3, p. 818-839, 2006.
- STOVER, C. M.; LUCKETT, J. C.; ECHTENACHER, B.; DUPONT, A.; FIGGITT, S. E.; BROWN, J.; MANNEL, D. N.; SCHWAEBLE, W. J. Properdin plays a protective role in polymicrobial septic peritonitis. *J. Immunol.*, v. 180, n. 5, p. 3313-3318, 2008.
- STREY, C. W.; MARKIEWSKI, M.; MASTELLOS, D.; TUDORAN, R.; SPRUCE, L. A.; GREENBAUM, L. E.; LAMBRIS, J. D. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J. Exp. Med.*, v. 198, n. 6, p. 913-923, 2003.
- SUNDRUD, M. S.; RAO, A. New twists of T cell fate: control of T cell activation and tolerance by TGF-beta and NFAT. *Curr. Opin. Immunol.*, v. 19, n. 3, p. 287-293, 2007.
- SUVAS, S.; SINGH, V.; SAHDEV, S.; VOHRA, H.; AGREWALA, J. N. Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma. *J. Biol. Chem.*, v. 277, n. 10, p. 7766-7775, 2002.
- TACK, B. F.; HARRISON, R. A.; JANATOVA, J.; THOMAS, M. L.; PRAHL, J. W. Evidence for presence of an internal thiolester bond in third component of human complement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 77, n. 10, p. 5764-5768, 1980.

TAKAFUJI, S.; TADOKORO, K.; ITO, K. Effects of interleukin (IL)-3 and IL-5 on human eosinophil degranulation induced by complement components C3a and C5a. **Allergy**, v. 51, n. 8, p. 563-568, 1996.

TAKAHASHI, M.; IWAKI, D.; KANNO, K.; ISHIDA, Y.; XIONG, J.; MATSUSHITA, M.; ENDO, Y.; MIURA, S.; ISHII, N.; SUGAMURA, K.; FUJITA, T. Mannose-binding lectin (MBL)- associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. **J. Immunol.**, v. 180, n. 9, p. 6132-6138, 2008.

TAKAHASHI, M.; MORI, S.; SHIGETA, S.; FUJITA, T. Role of MBL-associated serine protease (MASP) on activation of the lectin complement pathway. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 598, p. 93-104, 2007.

TEMPERO, R. M.; HOLLINGSWORTH, M. A.; BURDICK, M. D.; FINCH, A. M.; TAYLOR, S. M.; VOGEN, S. M.; MORGAN, E. L.; SANDERSON, S. D. Molecular adjuvant effects of a conformationally biased agonist of human C5a anaphylatoxin. **J. Immunol.**, v. 158, n. 3, p. 1377-1382, 1997.

TESMER, L. A.; LUNDY, S. K.; SARKAR, S.; FOX, D. A. Th17 cells in human disease. **Immunol. Rev.**, v. 223, p. 87-113, 2008.

THIEL, S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. **Mol. Immunol.**, v. 44, n. 16, p. 3875-3888, 2007.

THIEL, S.; PETERSEN, S. V.; VORUP-JENSEN, T.; MATSUSHITA, M.; FUJITA, T.; STOVER, C. M.; SCHWAEBLE, W. J.; JENSENIUS, J. C. Interaction of C1q and mannan-binding lectin (MBL) with C1r, C1s, MBL-associated serine proteases 1 and 2, and the MBL-associated protein MAP19. **J. Immunol.**, v. 165, n. 2, p. 878-887, 2000.

THIEL, S.; VORUP-JENSEN, T.; STOVER, C. M.; SCHWAEBLE, W.; LAURSEN, S. B.; POULSEN, K. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. **Nature**, v. 386, n. 6624, p. 506-510, 1997.

THURMAN, J. M.; HOLERS, V. M. The central role of the alternative complement pathway in human disease. **J. Immunol.**, v. 176, n. 3, p. 1305-1310, 2006.

TISCHFIELD, J. A. A reassessment of the low molecular weight phospholipase A<sub>2</sub> gene family in mammals. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 28, p. 17247-17250, 1997.

TOWBIN, H.; STAHELIN, T.; GORDON, J. Electrophoretic transfer of proteins from acrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, n. 9, p. 4350-4354, 1979.

- TOYAMA, M. H.; OLIVEIRA, D. G.; BERIAM, L. O. S.; NOVELLO, J. C.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; MARANGONI, S. Structural, enzymatic and biological properties of new PLA<sub>2</sub> isoform from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 41, n. 8, p. 1033-1038, 2003.
- TZARTOS, J. S.; FRIESE, M. A.; CRANER, M. J.; PALACE, J.; NEWCOMBE, J.; ESIRI, M. M.; FUGGER, L. Interleukin- 17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. **Am. J. Pathol.**, v. 172, n. 1, p. 146-155, 2008.
- ULRICH, J. T.; CIEPLAK,W.; PACZKOWSKI, N. J.; TAYLOR, S. M.; SANDERSON, S.D. Induction of an antigen-specific CTL response by a conformationally biased agonist of human C5a anaphylatoxin as a molecular adjuvant. **J. Immunol.**, v. 164, n. 10, p. 5492-5498, 2000.
- VIANNA, C. H.; AZEVEDO, M. C. Pararama, doença dos seringais. **I Congresso da Sociedade Médico – Cirúrgica do Pará**, Belém, 1967.
- WALPORT, M. J. Complement. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 14, p. 1058-1066, 2001a.
- WALPORT, M. J. Complement. Second of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 15, p. 1140-1144, 2001b.
- WARD, P. A. The dark side of C5a in sepsis. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 4, n. 2, p. 133-142, 2004.
- WATALA, J.; KOWALCZYK, J. Hemolytic potency and phospholipase activity of some bee and wasp venoms. **Comp. Biochem. Physiol. C.**, v. 97, n. 1, p. 187-194, 1990.
- WEBER, G. F.; ASHKAR, S.; GLIMCHER, M. J.; CANTOR, H. Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). **Science**, v. 271, n. 5248, p. 509-512, 1996.
- WEISSMANN, G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **J. Clin. Rheumatol.**, v. 10, p. S26-31, 2004. Suplemento 3.
- WELCH, T. R. Complement in glomerulonephritis. **Nat. Genet.**, v. 31, n. 4, p. 333-334, 2002.
- WONG, N. K.; KOJIMA, M.; DOBO, J.; AMBRUS, G.; SIM, R. B. Activities of the MBL-associated serine proteases (MASPs) and their regulation by natural inhibitors. **Mol. Immunol.**, v. 36, n. 13/14, p. 853-861, 1999.
- WU, X.; JIANG, N.; DEPPONG, C.; SINGH, J.; DOLECKI, G.; MAO, D.; MOREL, L.; MOLINA, H. D. A role for the Cr2 gene in modifying autoantibody production in systemic lupus erythematosus. **J. Immunol.**, v. 169, n. 3, p. 1587-1592, 2002.

XINMIN, Y.; JIAN, H. Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis with viscosupplementation and arthrocentesis on rabbit model. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 100, n. 3, p. e35-8, 2005.

YAMAKAWA, S. A.; NOZAKI, M.; HOKAWA, Z. Fractionation of sakishimahabu (*Trimeresurus elegans*) venom and lethal, hemorrhagic and edema-formin activities of the fractins. In: OHSAKA, A.; HAYASHI, K.; SAWAY, Q. Y. (Ed.). **Animal, plant and microbial toxins**. New York, Plenum, 1976. v. 1. p. 97-109.

YAMAMOTO, C.; TSURU, D.; ODA-UEDA, N.; OHNO, M.; HATTORI, S.; KIM, S. Flavoxobin, a serine protease from *Trimeresurus flavoviridis* (habu snake) venom, independently cleaves Arg726-Ser727 of human C3 and acts as a novel, heterologous C3 convertase. **Immunology**, v. 107, n. 1, p. 111-117, 2002.

YOSHIHARA, Y.; YAMADA, H. Matrix metalloproteinases and cartilage matrix degradation in rheumatoid arthritis. **Clin. Calcium**, v. 17, n. 4, p. 500-508, 2007.

ZHANG, X.; MALESSI, L.; DERIAUD, E.; LECLERC, C.; LO-MAN, R. Coactivation of Syk kinase and MyD88 adaptor protein pathways by bacteria promotes regulatory properties of neutrophils. **Immunity**, v. 31, n. 5, p. 761-771, 2009.