

MÁRCIO HIDEKI MATSUBARA

Estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na produção de prostaciclina induzida pela fosfolipase A₂ do veneno de *Crotalus durissus terrificus* em células endoteliais: repercussão na atividade anti-inflamatória

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: Dra. Catarina de Fátima Pereira Teixeira

Versão Corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

São Paulo
2015

RESUMO

MATSUBARA, M. H. Mecanismos moleculares envolvidos na produção de prostaciclina induzida pela fosfolipase A₂ do veneno de *Crotalus durissus terrificus* em células endoteliais: repercussão na atividade anti-inflamatória. 2015. 154 f. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Neste estudo foram avaliados os efeitos da subunidade CB, uma fosfolipase A₂ (FLA₂) isolada do veneno de *Crotalus durissus terrificus*, em células endoteliais de microcirculação de ratos, em cultura, quanto: 1) à biossíntese de prostaciclina e mecanismos envolvidos e 2) aos mecanismos inibitórios sobre moléculas de adesão. Quanto à biossíntese de prostaciclina, foram investigados: *i*) a participação das ciclooxigenases-1 e -2 (COX-1 e COX-2), da prostaciclina sintase (PGIS) e do fator de transcrição NF-κB e *ii*) a participação das proteínas quinases p38^{MAPK} MEK1/2, ERK1/2, JNK, das FLA₂ intracelulares citosólica (cFLA₂) e independente de cálcio (iFLA₂), do receptor IP da PGI₂, adenilato ciclase e PKA. Os resultados mostraram que a inibição farmacológica da COX-1 e PGIS, mas não de COX-2, ou do NF-κB, reduziu o efeito estimulatório da subunidade CB sobre a biossíntese de PGI₂. As proteínas MEK1/2 e ERK1/2, mas não p38^{MAPK} ou JNK, são relevantes para este efeito. Ainda, a cFLA₂, mas não a iFLA₂ é essencial para a produção de PGI₂. A inibição do receptor IP, da adenilato ciclase, ou da PKA, não modificaram a liberação de PGI₂ induzida pela CB. Ainda, a subunidade CB não alterou os níveis basais de COX-1 e não induziu a expressão de COX-2, porém, aumentou o teor proteico da PGIS. Quanto à ação inibitória da CB, em células endoteliais, foram avaliados: *i*) os efeitos na expressão proteica das moléculas de adesão VCAM-1, ICAM-1 e PECAM-1 e expressão gênica de VCAM-1 e ICAM-1, induzidas por LPS; *ii*) a participação dos receptores PPAR (isoformas alfa, beta/delta e gama), do receptor IP, da adenilato ciclase, PKA e da prostaciclina no efeito inibitório da CB sobre a expressão das moléculas de adesão e *iii*) os efeitos na expressão gênica das citocinas TNF-alfa e IL-6, induzida pelo LPS. Os resultados demonstraram que a CB inibiu a expressão proteica de ICAM-1 e VCAM-1, mas não de PECAM-1, induzida pelo LPS. A CB reduziu a transcrição gênica das ICAM-1 e VCAM-1, e este deve ser um dos mecanismos da inibição da expressão proteica destas moléculas. A inibição farmacológica do PPAR mostrou que as isoformas alfa e beta/delta, mas não gama, são relevantes para o efeito da CB na expressão de ICAM-1. Quanto à VCAM-1, nenhuma isoforma do PPAR está envolvida. Ainda, a via autócrina da prostaciclina (receptor IP, adenilato ciclase e PKA) está envolvida no

efeito inibitório da CB, mas apenas para molécula ICAM-1. A inibição da PGIS reverteu o efeito inibitório da CB sobre a expressão de ICAM-1, mas não VCAM-1, indicando a importância da PGI₂ para a atividade anti-inflamatória da CB no endotélio. Adicionalmente, a CB inibiu a transcrição gênica das citocinas inflamatórias TNF-alfa e IL-6, induzida pelo LPS. Este efeito deve contribuir para a atividade inibitória sobre a expressão de ICAM-1 e VCAM-1. Este estudo evidenciou a participação de importantes vias na ação inibitória da FLA₂ crotálica em um evento fundamental da resposta inflamatória e trouxe a melhor compreensão das atividades biológicas desencadeadas por este componente do veneno de *Crotalus durissus terrificus*, em células endoteliais.

Palavras-chave: Veneno de serpente. *Crotalus durissus terrificus*. Fosfolipase A₂. Células endoteliais. Prostaciclina. Inflamação.

ABSTRACT

MATSUBARA, M. H. Molecular mechanisms involved in the prostacyclin release induced by *Crotalus durissus terrificus* phospholipase A₂ in endothelial cells: role in anti-inflammatory activity. 2015. 154 p. Ph. D. Thesis (Immunology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

In this study the effect of CB subunit, a phospholipase A₂ (PLA₂) isolated from *Crotalus durissus terrificus* (Cdt) snake venom, in cultured endothelial cells was investigated, with focus on: i) biosynthesis of prostacyclin (PGI₂) and related mechanisms, and ii) inhibitory mechanisms on expression of ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 adhesion molecules. Results showed that cyclooxygenase-1 (COX-1), PGI₂ synthase (PGIS), cytosolic PLA₂, ERK1/2 and MEK1/2, but not cyclooxygenase-2 (COX-2), NF-κB transcription factor, p38^{MAPK}, JNK, calcium-independent PLA₂, IP receptor, cyclase adenylate nor protein kinase A (PKA), are involved CB-induced PGI₂ biosynthesis. In addition, CB subunit up-regulated PGIS, but not COX-1 nor COX-2 protein levels. Moreover, CB subunit was able to inhibit LPS-induced ICAM-1 and VCAM-1, but not PECAM-1 protein expression. PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) -alpha and -beta/delta isoforms, IP receptor, cyclase adenylate, PKA and PGI₂, but not PPAR-gamma isoform, are essential for CB-induced inhibition of LPS-induced ICAM-1 protein expression. Furthermore, CB inhibited LPS-induced gene expression of ICAM-1, VCAM-1, (tumor necrosis factor-alpha) TNF-α and interleukin-6 (IL-6). Inhibition of these cytokines by CB may be related to down regulation of both VCAM-1 and ICAM-1 seen in endothelial cells incubated with this venom PLA₂.

Keywords: Snake venom. *Crotalus durissus terrificus*. Phospholipase A₂. Endothelial cells. Prostacyclin. Inflammation.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Veneno e toxinas de *Crotalus durissus terrificus*

A fauna ofídica, de interesse médico no Brasil, está representada por três famílias: família Viperidae, à qual pertencem os gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*, a família Elapidae, representada pelo gênero *Micrurus* e a família Colubridae, representada pelas serpentes do gênero *Philodryas* e *Clélia* (AZEVEVEDO-MARQUES, 2003; FUNASA, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). No país, existem aproximadamente 260 espécies de serpentes catalogadas, e destas, apenas 69 espécies são consideradas peçonhentas (FEITOSA et al., 1997; PINHO et al., 2000). Devido ao alto índice de acidentes ofídicos no Brasil, o envenenamento ofídico é considerado um problema de saúde pública.

De acordo com os dados acessados no endereço eletrônico do SINAN (Sistema de Informação de Agravo de Notificação), durante o período compreendido entre 2013-2015, ocorreram 53.486 acidentes ofídicos no Brasil. Apesar das serpentes do gênero *Bothrops* serem responsáveis por 38.084 desses acidentes (71,2% do total), o índice de letalidade dessas serpentes é de apenas 0,41%. O gênero *Crotalus*, nesse mesmo período, foi responsável por 3.715 acidentes ofídicos (6,94% do total), porém, com índice de letalidade significativamente maior (0,75%). Por outro lado, as médias históricas dos acidentes causados pelo gênero *Crotalus* apresentam índices ainda mais elevados no país. Os levantamentos do Ministério da Saúde (1999) e da Funasa (2001) demonstraram que as serpentes do gênero *Crotalus* são causadoras de aproximadamente 7,7% dos acidentes ofídicos no Brasil, destacando-se das demais, por causarem acidentes com o maior índice de letalidade (1,87%).

No Brasil, o gênero *Crotalus* inclui as serpentes popularmente conhecidas como cascavéis e são representadas, predominantemente, pela serpente *Crotalus durissus terrificus* (Cdt), encontrada nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e algumas áreas de Mato Grosso, Rondônia e Pará. Os envenenamentos causados por estas serpentes são caracterizados por três atividades de importância clínica: neurotóxica, miotóxica e coagulante (AZEVEVEDO-MARQUES, 2003; ROSENFELD, 1971). O quadro clínico do acidente crotálico caracteriza-se por manifestações sistêmicas, visto que os sintomas locais são pouco expressivos, com pouca ou ausência de dor, edema discreto e, raramente, eritema (AZEVEDO-MARQUES et al., 2003).

No que se refere às manifestações sistêmicas, o quadro neurológico aparece precocemente, caracterizando-se por ptose palpebral, diplopia, oftalmoplegia e flacidez da

musculatura da face - *facies neurotóxica* - (ROSENFELD, 1971). Ainda, ocorrem manifestações miotóxicas, evidenciadas por mialgia intensa e rabdomiólise generalizada, que levam ao aumento das enzimas musculares no soro e à mioglobinúria (AZEVEDO-MARQUES et al., 1985, 1987, 2003; CUPO et al., 1990). Estes efeitos, associados a fatores como a desidratação e hipotensão arterial, contribuem para a instalação de insuficiência renal aguda (PINHO et al., 2000; ROSENFELD, 1971). Além disso, as alterações da coagulação sanguínea são relevantes e foram observadas em 50% dos pacientes atendidos no hospital Vital Brazil, no período de 1974 a 1990 (JORGE; RIBEIRO, 1992). Nestes, foram observados incoagulabilidade sanguínea ou aumento no tempo de coagulação, resultante do consumo de fibrinogênio, promovido por uma enzima trombina-símile, presente no veneno (AZEVEDO-MARQUES et al., 2003).

A partir de modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*, foi demonstrado que o veneno crotálico inibe funções de macrófagos, a migração celular para o foco inflamatório, edema de pata em camundongos e síntese de imunoglobulina G (IgG), além de induzir efeitos microbicida e analgésico (BRIGATTE et al., 2001; CARDOSO; MOTA, 1997; GIORGI et al., 1993; NUNES et al., 2007; PICOLO et al., 2000; SAMPAIO et al., 2001; SOUSA-e-SILVA et al., 1996). De modo geral, as atividades biológicas do veneno de *Crotalus durissus terrificus*, observadas em modelos experimentais e no envenenamento, são de caráter sistêmico. Neste contexto, chama a atenção o fato de não existirem na literatura, estudos específicos sobre as atividades do VCdt e/ou de seus componentes isolados em células endoteliais. Este tipo celular constituiu a camada de revestimento interno dos vasos sanguíneos, conhecida também como endotélio. Estudos neste sentido são relevantes, uma vez que o endotélio é um tecido metabolicamente ativo, com função protetora do sistema cardiovascular, que possui papel fundamental na manutenção da função circulatória, através do controle de parâmetros fisiológicos, como a coagulação, a permeabilidade e o tônus vascular.

As ações biológicas causadas pelo veneno da cascavel sul-americana são atribuídas às ações de várias toxinas: crotamina, convulxina, giroxina e crotoxina, sendo que esta última representa cerca de 65% do veneno total. Além destes componentes, o veneno de *Crotalus durissus terrificus* (VCdt) contém peptídeos e enzimas, como a L-aminooxidase, enzima trombina-símile, fosfodiesterases, atividade de caliceína do tipo tissular e NAD-hidrolase, que desencadeiam importantes efeitos bioquímicos, farmacológicos, tóxicos e imunológicos (BERCOVICI, 1987).

A crotamina é um polipeptídeo básico, composto de 42 aminoácidos unidos por 3 pontes dissulfídicas e massa molecular de 4,8 kDa (MOURA-GONÇALVES; ARANTES, 1956). Esta toxina pertence à família das SBPM (*Small Basic Polypeptide Myotoxins*), as quais possuem a

capacidade de penetração intracelular, através de mecanismos independentes de gasto energético, por interação com proteoglicanos, como o sulfato de heparan (HAYASHI et al., 2008; NASCIMENTO et al., 2007; OGUIURA et al., 2005). A injeção intraperitoneal desta toxina, em camundongos, causa paralisia e extensão das patas posteriores, podendo o animal se restabelecer desta incapacidade ou evoluir para a morte, devido à paralisia respiratória (MOUSSATCHÉ; DUARTE-VIEIRA, 1953). A crotamina é geralmente encontrada nos venenos de cascavéis do Brasil e da Argentina (MOURA-GONÇALVES; ARANTES, 1956). De outra parte, a convulxina é uma glicoproteína que representa cerca de 5% do peso do veneno, apresenta massa molecular em torno de 68 kDa, sendo constituída por estruturas heterodiméricas associadas por pontes dissulfídicas (BERCOVICI, 1987; MARLAS, 1985). Sua ação letal depende da via de inoculação, sendo extremamente tóxica quando injetada pela via intravenosa (PRADO-FRANCESCHI; VITAL-BRAZIL, 1981). Esta toxina é capaz de agregar e lisar plaquetas, ligando-se, com alta afinidade, a um pequeno número de sítios plaquetários, por mecanismo dependente de íons cálcio, fibrinogênio, adenosina difosfato, tirosina quinase e da fosfolipase C gama-2 (FRANCISCHETTI et al., 1997; SANO-MARTINS; DAIMON, 1992). A giroxina, isolada por Barrio (1961), é um componente tóxico, não-letal do veneno crotálico, que age sobre o sistema nervoso central, causando a síndrome da lesão labiríntica em camundongos e provocando movimentos circulatorios do corpo, ao longo do eixo longitudinal. Esta toxina apresenta massa molecular que varia entre 33 e 35 kDa, tem ação coagulante sobre o fibrinogênio em plasma de mamíferos e exerce atividade do tipo-trombina (SEKI et al., 1980).

A crotoxina (CTX) é o componente majoritário do veneno de *Crotalus durissus terrificus* e constitui 65% do seu peso total. O seu isolamento foi descrito por Slotta e Fraenkel-Conrat, em 1938. A CTX é um heterodímero; uma de suas subunidades, de interesse neste estudo, é composta por uma fosfolipase A₂ alcalina, com atividade enzimática elevada porém, pouco tóxica, denominada crotoxina básica (ou subunidade CB) e a outra subunidade, por um polipeptídeo de caráter ácido, desprovido de atividade enzimática, conhecida como crotapotina ou crotoxina ácida (CA) (BON, 1988; BREITHAUPT, 1976; HENDON; FRAENKEL-CONRAT, 1971; RÜBSAMEN et al., 1971).

A subunidade CA é composta por três cadeias peptídicas (A, B e C), unidas por sete pontes dissulfeto, constituídas de 40, 34 e 14 resíduos de aminoácidos, respectivamente. Esta subunidade é gerada a partir do mesmo precursor fosfolipásico formador da subunidade CB, sendo denominada, neste estágio, de pro-CA. Acredita-se que o RNA mensageiro, codificante para cada uma das subunidades da CTX, seja resultante de um *splicing* alternativo, a partir de um único gene (BOUCHIER et al., 1991; BREITHAUPT et al., 1974). A subunidade CB, pertence

ao grupo das β -neurotoxinas e é responsável pela atividade enzimática da crotoxina (AIRD et al., 1986; RÜBSAMEN et al., 1971). Esta subunidade possui massa molecular de 14 kDa e consiste em uma cadeia polipeptídica, de 123 aminoácidos, que formam estruturas globulares, unidas por sete pontes dissulfeto (AIRD et al., 1986; FRAENKEL-CONRAT et al., 1980). A CB é classificada como uma miotoxina com propriedade neurotóxica e estrutura de fosfolipase A₂ (LOMONTE et al., 2003).

As subunidades CA e CB associam-se espontaneamente, de modo não covalente, na proporção 1:1, formando o complexo CTX em sua forma nativa, com elevado poder letal (BREITHAUPT, 1976). Várias isoformas das subunidades CA e CB foram descritas e atribuídas a modificações pós-traducionais ou à expressão de diferentes RNA mensageiros (FAURE et al., 1991, 1994; HERNANDEZ-OLIVEIRA et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2002; TOYAMA et al., 2003). Desse modo, acredita-se que associações aleatórias, de isoformas dessas subunidades, originem as diferentes isoformas descritas de CTX (FAURE et al., 1987, 1991, 1994). A literatura mostra, ainda, que os componentes formadores da CTX se dissociam logo após a sua interação com alguns tipos de membranas biológicas: a CB liga-se à membrana e desencadeia o efeito e a CA, desprovida de atividade farmacológica, é liberada do complexo (HABERMANN; BREITHAUPT, 1978). A subunidade fosfolipásica (CB) pode ligar-se, de maneira inespecífica, a membranas de vários tipos de células, enquanto o componente não tóxico, CA, comporta-se como um direcionador (chaperona), que evita a ligação inespecífica do componente CB, conferindo-lhe habilidade para interagir com sítios específicos e exercer a sua ação farmacológica (BON et al., 1989; HABERMANN; BREITHAUPT, 1978). Quando a CB encontra-se associada à CA, a sua atividade hidrolítica é reduzida, porém, as atividades neurotóxica e miotóxica são potencializadas (BON, 1982, 1989; MARLAS; KOUYOUMDJIAN et al., 1986).

No que diz respeito à ação biológica, o complexo crotoxina é uma neurotoxina de ação pré-sináptica, que inibe a liberação de acetilcolina em junções neuro-musculares (BON et al., 1989). Apesar do efeito letal desta toxina ser atribuído ao bloqueio pré-sináptico, foi demonstrado que a mesma diminui a resposta à acetilcolina por inibir a despolarização causada por agonistas colinérgicos (VITAL BRAZIL, 1966). A subunidade CB, quando isolada, tem ação pré-sináptica na junção neuromuscular e provoca efeito semelhante ao da crotoxina, embora requeira uma maior concentração para produzir o mesmo efeito (HABERMANN; BREITHAUPT, 1978). Além da ação neurotóxica, tanto a crotoxina, quanto a fração CB, são miotóxicas e acarretam aumento dos níveis de creatino quinase (CK) no soro (KOUYOUMDJIAN et al., 1986; SALVINI et al., 2001). Além destas atividades, a fração CB

exerce efeitos anticoagulante, bactericida e edematogênico (KOUYOUMDJIAN et al., 1986; VERHEIJ et al., 1980). Algumas destas ações, como a miotoxicidade e a atividade anticoagulante, são dependentes da atividade enzimática da subunidade CB (SOARES et al., 2001). Por sua vez, o componente não-enzimático da crotoxina, a subunidade CA, quando isolada, é capaz de inibir a resposta edematogênica em ratos (LANDUCCI et al., 1995, 2000).

Em adição, foi demonstrado que a CTX, quando injetada pela via subcutânea, induz neutrofilia pronunciada, aumento do nível de corticosterona e da citocina IL-10, além da diminuição de linfócitos e monócitos circulantes (CARDOSO et al., 2001). No entanto, a real participação da subunidade CB nos efeitos inibitórios da CTX e os mecanismos de ação desta fosfolipase A₂ não foram investigados.

1.2 Fosfolipases A₂ (FLA₂s)

1.2.1 Características Gerais

As fosfolipases compreendem uma ampla família de enzimas (FLA₁, A₂, B, C e D) que catalisam a hidrólise de fosfolipídios em quatro posições diferentes e liberam ácidos graxos (BROWN et al., 2003; GUTIERREZ; LOMONTE, 1997; MURAKAMI et al., 2011). As fosfolipases A₂ catalisam a hidrólise de ligações acil-éster, na posição *sn*-2 de fosfolipídeos. A reação de hidrólise é dependente de íons cálcio, sendo a unidade catalítica formada pelos aminoácidos His48, Asp99 e uma molécula de água (DENNIS, 1994; YU et al., 1990). Os produtos gerados da catálise por estas enzimas são ácidos graxos livres, como o ácido oleico e o ácido araquidônico (AA), precursor de um grupo importante de segundos mensageiros lipídicos, os eicosanoides, que incluem as prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e lipoxinas. Ainda, as FLA₂s geram o liso-PAF, precursor do fator ativador de plaquetas (PAF). Os derivados do ácido araquidônico e o PAF são mediadores de diversos fenômenos fisiológicos e patológicos (LENNARTZ, 1999; MURAKAMI et al., 1995; VISHWANATH et al., 1987). Dessa forma, foi atribuído um papel fisiológico relevante às FLA₂, na manutenção da homeostasia celular e remodelagem de membranas.

A superfamília das FLA₂s compreende as fosfolipases A₂ secretadas (presentes no veneno de abelhas, vespas e serpentes) e as fosfolipases A₂ intracelulares, que são subdivididas em 4 tipos, a saber: fosfolipase citosólica (cFLA₂), independente de Ca⁺² (iFLA₂), acetil-hidrolase do fator ativador de plaquetas (PAF-AH) e fosfolipase lisossômica (SCHALOSKE; DENNIS, 2006). Recentemente, as FLA₂s foram divididas em 15 grupos, com diversos

subgrupos, de acordo com cinco critérios físico-químicos: i) localização celular, ii) sequência de aminoácidos, iii) peso molecular, iv) presença de pontes dissulfeto intramoleculares e v) necessidade de cálcio para a atividade enzimática. As características das enzimas de cada grupo estão apresentadas, resumidamente, na **Tabela 1** (BROWN et al., 2003; DAVIDSON; DENNIS, 1990; HEINRIKSON et al., 1977; RIZZO et al., 2000; SCHALOSKE; DENNIS, 2006; SIX; DENNIS, 2000).

Os grupos mais estudados são: II, IV, VI, VII e VIII. O grupo II, de interesse neste estudo, será mais bem detalhado adiante, sendo que os demais grupos terão suas características gerais descritas a seguir: O grupo IV compreende as FLA₂s citosólicas, que são enzimas de alto peso molecular (61 a 114 kDa) e encontradas na fração citosólica de diversos tipos celulares. Estas FLA₂s apresentam resíduos de serina (Ser228 e Ser549) no sítio catalítico e expressam atividade enzimática na presença de concentrações mínimas de íons cálcio. Este íon é importante para a translocação da enzima para as membranas intracelulares (EVANS et al., 2001, 2004; HIRABAYASHI et al., 1999; PETERS-GOLDEN et al., 1996).

Dentre as FLA₂ citosólicas, são conhecidas seis isoenzimas: α , β , γ , δ , ϵ e ζ , sendo que a cFLA₂ α é a mais estudada e expressa constitutivamente em muitos tipos celulares e tecidos. (HERBERT et al., 2009; MURAKAMI et al., 2011; MURAKAMI; KUDO, 2000). As FLA₂ independentes de Ca²⁺ (iFLA₂) pertencem ao grupo VI e contêm cerca de 120 aminoácidos (84 a 90 kDa). As enzimas deste grupo estão localizadas intracelularmente e não dependem do cálcio para exercerem atividade catalítica. São conhecidas pelo menos seis isoenzimas da iFLA₂ (β , γ , δ , ϵ , ζ e η), além de algumas variantes originadas por *splicing* alternativo (JENKINS et al., 2004; MURAKAMI et al., 2011; SIX; DENNIS, 2000). As funções fisiológicas exercidas por estas enzimas estão relacionadas, principalmente, ao fornecimento de ácido araquidônico para a remodelagem e a manutenção de membranas celulares. Contudo, dados recentes indicam, ainda, a sua participação na síntese de eicosanoides, durante a apoptose e no *clearence* de células apoptóticas pelos macrófagos (ATSUMI et al., 2000; MURAKAMI et al., 2005; PÉREZ et al., 2004, 2006; RICKARD et al., 2005; WINSTEAD et al., 2000).

As FLA₂s dos Grupos VII e VIII compreendem enzimas com 26 a 45 kDa e são do tipo secretada e citosólica, respectivamente. Estas FLA₂ são denominadas de PAF acetil-hidrolases (PAF-AH) e catalisam a hidrólise na posição *sn-2* do PAF e de outros fosfolipídios pró-inflamatórios. Quatro isoformas distintas desta enzima foram caracterizadas: isoformas Ia, Ib, II e eritrocitária. As PAF-AHs foram identificadas no plasma humano e no tecido cerebral bovino (CHAKRABORTI, 2003; MURAKAMI et al., 1997).

Tabela 1. Principais características das fosfolipases A₂ agrupadas de acordo com a classificação de ABE et al., 1998; HIRAOKA et al., 2002; SIX; DENNIS, 2000.

GRUPOS	Fontes	Nomes Alternativos	Tamanho (kDa)	Dependência de Cálcio
I	Serpentes da família Elapidae; Hidrophiidae (IA); pâncreas de mamíferos (IB)	sFLA ₂	13-15	dependente
II	Serpentes da família Viperidae (subfamílias Viperinae e Crotalidae); fluido sinovial e exsudato inflamatório de humanos; plaquetas e mastócitos	sFLA ₂	14-18	dependente
III	Águas-vivas; venenos de abelhas; escorpiões; lagartos do gênero <i>Eloderma</i> sp.	sFLA ₂	15-18	dependente
IV	Citosol de plaquetas e de monócitos; rim	cFLA ₂	61-114	concentrações mínimas
V	Macrófagos do coração e pulmão de mamíferos	sFLA ₂	14	dependente
VI	Linfócitos B humanos; músculo esquelético e coração humano	iFLA ₂	84-90	independente
VII/VIII	Circulação sanguínea de mamíferos e cérebro de bovinos	PAF acetil-hidrolase	26-45	independente
IX	Veneno de <i>Conus magus</i>	sFLA ₂ /conodipina M	14	dependente
X	Leucócitos, fígado, timo e células endoteliais alveolares de humanos	sFLA ₂	14	dependente
XI	Plantas	sFLA ₂	12,4-12,9	dependente
XIII e XIV	Alguns tipos de parvovírus e no fungo <i>Streptomyces</i> , respectivamente	sFLA ₂	12-19	dependente
XV	Células bovinas, murinas e humanas	LFLA ₂	45	independente

Finalmente, as fosfolipases do grupo II (subgrupos A, B e C), também conhecidas como secretadas (sFLA₂), compreendem o grupo de enzimas mais amplamente estudado. As fosfolipases secretadas possuem características relevantes, que estão conservadas neste grupo, tais como o baixo peso molecular (14 a 18 kDa), a termoestabilidade, a presença de uma alfa-hélice anfipática amino-terminal, uma alça de ligação ao cálcio, além de um grande número de pontes dissulfídicas intramoleculares (MUKHERJEE et al., 1994; RIZZO et al., 2000). As enzimas classificadas no subgrupo IIA são encontradas em abundância em venenos de serpentes da família Viperidae. Neste subgrupo também estão agrupadas as fosfolipases A₂ secretadas humanas, presentes no fluido sinovial e em exsudatos inflamatórios. Neste sentido, a literatura mostra que as FLA₂s de venenos apresentam homologia funcional e estrutural com as de mamíferos, do mesmo grupo (SCOTT et al., 1990; HEINRIKSON et al., 1977; LOMONTE et al., 2009). As FLA₂s do grupo IIA, V e X de mamíferos, estão implicadas em diversas patologias

de origem inflamatória, como a síndrome do desconforto respiratório no adulto, o choque séptico, a pancreatite aguda, doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, doença de Crohn e colite ulcerativa, além da asma brônquica, rinite alérgica e aterosclerose. O envolvimento das fosfolipases A₂ do Grupo IIA, no processo inflamatório da artrite reumatoide, asma e aterosclerose, está bem estabelecido (CHILTON et al., 1996; DIVCHEV; SCHIEFFER, 2008; HAAPAMÄKI et al., 1998, 1999; KIM et al., 1995; LIN et al., 1996; SCHRÖDER et al., 1980; STADEL, et al., 1994; VADAS, 1984; VADAS; PRUZANSKI, 1986; WEBB, 2005).

1.2.2 FLA_{2s} e Eicosanoides: Papel na Inflamação

É conhecido que o envolvimento das fosfolipases A₂ no processo inflamatório é devido, principalmente, à biossíntese de importantes mediadores lipídicos, denominados eicosanoides. A liberação de ácido araquidônico pelas FLA_{2s} é o passo inicial para a biossíntese de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e lipoxinas) (FITZPATRICK, 2001; SHIMIZU et al., 2009; SMYTH et al., 2009). Como mencionado anteriormente, estes derivados do ácido araquidônico medeiam uma variedade de processos fisiológicos e patológicos, via receptores da superfície de células alvo e possuem uma meia vida biológica curta (BREYER et al., 1996; MEAD, 1984). Estes mediadores estão envolvidos em processos de homeostase, proteção gástrica, manutenção da filtração glomerular e balanço hídrico, ovulação, implantação e desenvolvimento embrionário e ativação do trabalho de parto. Também estão envolvidos em processos inflamatórios e modulação de respostas imunológicas (BOS, et al., 2004; HARRIS, et al., 2002; NARUMYIA; FITZGERALD, 2001).

Recentemente, foi demonstrado que os derivados do ácido araquidônico também são responsáveis pela resolução do processo inflamatório (NORRIS et al., 2014; SERHAN; SAVILL, 2005). O início e a fase resolutiva da inflamação são processos sinérgicos e altamente regulados (para revisão, FIERRO et al., 2010; SERHAN; SAVILL, 2005). Estudos recentes mostram que durante a fase inicial do processo inflamatório, as prostaglandinas da série E₂ e D₂ (PGE₂ e PGD₂, respectivamente), são responsáveis pelas alterações do fluxo sanguíneo e do tônus vascular, que proporcionam a firme adesão e transmigração de leucócitos do sangue para o tecido injuriado. Em paralelo à estes eventos, vias de sinalização são ativadas para regular o processo através da produção de eicosanoides resolutivos. Desse modo, durante a fase resolutiva do processo inflamatório, diversas vias transcricionais são ativadas, no sentido de promover a biossíntese de lipoxinas, resolvinas, protectinas e maresinas (para revisão, SERHAN; SAVILL, 2005). As lipoxinas atuam promovendo redução da permeabilidade vascular e diminuição da

entrada de leucócitos no tecido injuriado. Neste caso, em particular, chama atenção o fato de que, tanto os eicosanoides pró-inflamatórios quanto resolutivos, têm o ácido araquidônico (ácido graxo poli-insaturado ômega-6) como substrato comum. Portanto, ambas as fases do processo inflamatório dependem da participação de fosfolipases A₂. Ainda, o papel das FLA₂ se estende ao processo de liberação de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (ácidos docosahexaenoico e eicosapentaenoico), responsáveis pela biossíntese de resolvinas e protectinas. As resolvinas da série E1, D1 e a neuroprotectina D1 inibem as ações microbicidas em leucócitos do exsudato inflamatório (para revisão, SERHAN, 2005, 2008; SERHAN; SAVILL, 2005). Em síntese, estas informações evidenciam que as fosfolipases A₂ representam um importante alvo para investigação, no que se refere ao desenvolvimento e resolução de eventos inflamatórios. Contudo, a participação desta classe de enzima, em eventos resolutivos da inflamação, não está estabelecida.

De outra parte, deve-se ressaltar que o conhecimento do papel resolutivo/anti-inflamatório dos eicosanoides não está restrito à descoberta de novos mediadores lipídicos, mas também ao melhor entendimento do mecanismo de ação de outros prostanoídes já conhecidos, como por exemplo, a prostaciclina (PGI₂). Este importante mediador lipídico, produzido principalmente por células endoteliais, ganhou destaque no campo de estudo sobre eicosanoides com ação anti-inflamatória, devido ao detalhamento de sua ação sobre os receptores PPAR (receptores ativados por proliferadores de peroxissomos), que são fatores de transcrição envolvidos na regulação negativa de genes pró-inflamatórios (MORAES et al., 2005). Com base neste conhecimento, é possível sugerir que os efeitos anti-inflamatórios do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, citados anteriormente, possam decorrer da atuação da sua toxina majoritária (subunidade CB -FLA₂) sobre a produção de prostaciclina endotelial. Neste sentido, Zambeli e colaboradores (2008) verificaram que o veneno da serpente sul-americana *Crotalus durissus terrificus* (Cdt) induz aumento dos eventos de interação leucócito-endotélio, porém, sem promover a diapedese de leucócitos. Como citado anteriormente, grande parte das atividades do complexo CTX, incluindo as ações anti-inflamatórias são atribuídas à subunidade CB. Neste contexto, as evidências da literatura apontam que esta FLA₂ atua inibindo a migração de leucócitos para o foco inflamatório e funções de macrófagos (DONATO et al., 1996; MOUNIER et al., 1996; SAMPAIO et al., 2005, 2010; SOARES et al., 2001; ZAMBELLI et al., 2008). Considerando que não há estudos sobre as vias de sinalização envolvidas na produção de prostaciclina endotelial, induzida por FLA₂s secretadas, como a subunidade CB do veneno de *C. d. terrificus*, e que este veneno atua sistemicamente e deve interagir com o endotélio vascular, os estudos neste sentido são relevantes e poderão contribuir para a compreensão das ações

biológicas exercidas pelas fosfolipases do grupo IIA e para o detalhamento dos mecanismos que resultam na produção deste importante mediador em células endoteliais. Em última análise, este estudo poderá ampliar o conhecimento dos mecanismos relacionados à atividade anti-inflamatória do veneno de *C. d. terrificus* e da crotoxina.

1.3 Biossíntese de Prostaciclina (PGI₂) - Ciclooxigenases, Prostaciclina Sintase e MAPKs

O ácido araquidônico (AA) representa mais de 90% dos ácidos graxos insaturados, presentes em membranas celulares de mamíferos. Este ácido graxo essencial é liberado a partir de fosfolipídeos de membrana, a partir da ação de lipases, principalmente fosfolipases A₂. Após sua liberação, o AA pode ser processado por vários complexos enzimáticos, que incluem as lipooxigenases (LOX) e as ciclooxigenases (COXs), além do citocromo P450, antes de ser finalmente convertido, por sintases e isomerases terminais, em produtos oxidados de vinte carbonos, coletivamente chamados de eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e lipoxinas), que atuam como mediadores de numerosos processos fisiológicos e patológicos (BOGATCHEVA et al., 2005; MORITA et al., 2002; SIMMONS et al., 2004; SMITH; LANGENBACH, 2001).

A síntese de prostaglandina inicia-se pela metabolização do AA pelas COXs, que desempenham suas funções a partir de duas reações enzimáticas subsequentes: uma reação de oxidação que origina a prostaglandina G₂ (PGG₂), seguida de sua peroxidação, com a formação de PGH₂. A PGH₂ é o substrato para sintases ou isomerases de prostanoides, como a prostaciclina sintase (PGIS), membro da superfamília P450, cuja atividade leva à formação da PGI₂ (MITCHELL et al., 2007; MIYATA et al., 1994). Quanto às ciclooxigenases, até o presente, foram descritas três isoformas, denominadas COX-1, -2 e -3. As duas primeiras isoformas são as mais amplamente estudadas, enquanto a terceira foi mais recentemente descoberta (WARNER; MITCHELL, 2004). Alguns trabalhos sugerem a participação da isoforma COX-3 em processos de dor e febre, porém, ainda não existem dados conclusivos sobre suas atividades e funções (CHANDRASEKHARAN et al., 2002; KIS et al., 2006; PARK et al., 2006). Alguns autores sugerem, ainda, a existência de uma quarta isoforma (COX-4), que poderia ser induzida pelo diclofenaco, cuja função estaria relacionada à fase de resolução do processo inflamatório. No entanto, a existência da COX-4 ainda é alvo de especulações (BOTTING; AYOUB, 2005). Em relação às isoformas mais bem descritas, a COX-1 é expressa constitutivamente, enquanto a COX-2 é induzida em sítios inflamatórios. Todavia, a COX-2

também é expressa constitutivamente e, neste caso, exerce atividades regulatórias sobre a homeostasia vascular, juntamente com a isoforma COX-1 (WU et al., 2005).

A expressão da COX-2 está relacionada, principalmente, ao fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B) (KIS et al., 2006; NARABA et al., 2002). Este fator de transcrição regula numerosos genes de proteínas que participam de processos inflamatórios, sendo considerado um possível alvo na terapêutica anti-inflamatória (BARNES; KARIN; 1997). O NF- κ B consiste de homo ou heterodímeros formados por subunidades polipeptídicas da família NF- κ B/Rel, como a p50, p65, c-Rel e RelB. Este fator de transcrição situa-se no citoplasma, sob a forma de complexo com proteínas inibitórias da família I κ B (LIN et al., 2005; POLIGONE; BALDWIN, 2001). Quando a célula é ativada por uma variedade de estímulos extracelulares, iniciam-se vias de sinalização, através de quinases específicas, que levam à fosforilação das moléculas de I κ B e sua dissociação com o NF- κ B (KARIN; BEN-NERIAH, 2000). Nesta condição, o NF- κ B migra para o núcleo e se liga a elementos responsáveis da região promotora do DNA, ativando a transcrição de diversos genes envolvidos na inflamação, como o da enzima COX-2 (BALDWIN, 2001; DUBOIS et al., 1998; VERMA, 2004; VIATOUR, 2005). As vias de sinalização responsáveis pela fosforilação e desligamento do I κ B, do complexo inativo NF- κ B, são representadas por enzimas da família de I κ B quinase quinase (IKK), que incluem as quinases indutoras de NF- κ B (NIK), quinases ativadoras do NF- κ B (NAK), a proteína C quinase (PKC), a Akt/proteína C quinase, as proteínas relacionadas ao IKK, receptor ativador de NF- κ B e seu ligante (RANK e RANKL), além das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), quinases reguladas por sinais extracelulares (ERKs), proteínas quinases ativadas por mitógenos/quinases e reguladas por sinais extracelulares (MEKKs) e fosfatidil-inositol 3 quinase (PI3K) (MARTIN; GILLESPIE, 2001; REDDY et al., 2000). Estas quinases constituem a interface entre o meio externo e a migração do NF- κ B para o compartimento nuclear (ZANDI et al., 1997). Diversas proteínas quinases também estão implicadas na via de transdução de sinal desencadeada pelas fosfolipases A₂. A favor desta informação, alguns autores mostraram que os mecanismos moleculares, responsáveis pela variedade de respostas celulares, ativadas pelas FLA₂ secretadas, envolvem a participação da ERK, PI3K, Akt, MAPK, além da PKC e JNK (*c-jun N-terminal kinase*) (BEK; KEMLER, 2002; CHOI et al., 2004; KINOSHITA et al., 1997; PERRIN-COCON et al., 2004). Neste contexto, também foi demonstrado que algumas FLA₂ secretadas são capazes de ativar vias de sinalização compostas por diferentes proteínas quinases, tais como: p38^{MAPK}, MEK, ERK e JNK para induzir a síntese de eicosanoides, como a prostaciclina (HOULISTON et al., 2001; HOULISTON; WHEELER-JONES, 2001).

Como já mencionado, todas as vias de sinalização celular que envolvem a biossíntese de eicosanoides, estão condicionadas à participação das enzimas terminais tecido-específicas, denominadas sintases. Dentre as sintases envolvidas na formação de prostanoídes, destaca-se a prostaciclina sintase (PGIS), responsável pela formação de prostaciclina (GILROY et al., 2003; LEVY et al., 2001). O fator condicionante que predispõe a atuação da PGI₂ como regulador fisiológico é a ativação de receptores específicos.

Neste contexto, é conhecido que a PGI₂ atua sobre dois tipos de receptores (IP e PPAR), envolvidos na transdução de sinal e no desencadeamento de seus efeitos. Os receptores IP estão acoplados à proteína G e são encontrados em diversos tecidos, incluindo o endotélio. A ativação dos receptores IP leva à ativação da adenilato ciclase, que resulta na formação de AMP cíclico, causando a diminuição do cálcio nas células-alvo, como as células da musculatura lisa de vasos sanguíneos, acarretando relaxamento muscular e consequente vasodilatação (BISHOP-BAILEY; HLA, 1999; FORMAN et al., 1996; KLIEWER et al., 1992). Por outro lado, o receptor PPAR (receptores ativados por proliferadores de peroxissomos) é um fator de transcrição que pertence à superfamília de receptores nucleares e possui 3 isoformas descritas até o presente (α , β/δ e γ). Quando ativado, tem a capacidade de modular a expressão de genes, por meio da ligação a elementos responsáveis (PPRE), localizados na região promotora dos genes que estão sob o seu comando transcricional. Esta ligação depende da associação do PPAR a outro fator proteico, o ácido 9-*cis* retinoico (RXR) (KLIEWER et al., 1992). Estudos recentes indicam que os agonistas do PPAR estão envolvidos na resolução do processo inflamatório, via controle negativo do NF- κ B, o principal fator de transcrição relacionado à ativação de genes pró-inflamatórios. Até o presente, foi demonstrado que a isoforma α do PPAR antagoniza, principalmente, os fatores de transcrição NF- κ B, AP-1 e T-bet. A isoforma PPAR- γ atua sobre os fatores de transcrição STAT-1, NFAT, GATA-3, Erg-1 e Jun, enquanto o PPAR- β/δ atua somente sobre o fator NF- κ B (MORAES et al., 2006). Dentre os fatores pró-inflamatórios, regulados negativamente pelo PPAR, em células endoteliais, estão os genes que codificam as moléculas de adesão VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) e E-selectina (*endothelial leukocyte adhesion molecule*), que são responsáveis pelo evento da transmigração celular, as quimiocinas MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*), IP-10 (*interferon-inducible protein of 10 kDa*), MIG (*monokine induced by interferon- γ*) e I-TAC (*interferon-inducible T-cell α -chemoattractant*), as citocinas IL-1 β (interleucina-1 β) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α), além das espécies reativas de oxigênio (ROS) e da enzima iNOS (*inducible nitric oxid sintase*), que atuam na resposta imune inata durante o processo inflamatório (DUAN et al., 2008;

FRUCHART et al., 1999; GEARING et al., 1993; ISSEMANN et al., 1990; KLIEWER et al., 1992; MORAES et al., 2006).

Nesse contexto, há uma discussão na literatura sobre o papel da prostaciclina no processo inflamatório. Para alguns autores, a ação inflamatória ou resolutive/anti-inflamatória da prostaciclina é determinada pelo tipo de receptor ativado, IP ou PPAR, e a via de sinalização envolvida (autócrina, parácrina ou intrácrina, respectivamente). De fato, as enzimas COX-1 e PGIS estão localizadas tanto na membrana do retículo endoplasmático, quanto no envelope nuclear, o que sugere que as vias de sinalização autócrina/parácrina ou intrácrina, possuem mecanismos distintos de ativação e de resposta nas células-alvo (FORMAN et al., 1997; LIM; DEY, 2002; LIOU et al., 2007; WISE, 2003). Em particular, a sinalização autócrina/parácrina envolve a ativação de receptores IP pela prostaciclina e está relacionada à vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (WISE, 2003). Desse modo, a PGI₂ pode atuar tanto em células musculares lisas e plaquetas (efetor parácrino), quanto na própria célula endotelial (efetor autócrino). A via de sinalização, resultante da ativação do receptor IP, pela prostaciclina, é chamada de clássica, pois está envolvida na regulação homeostática do endotélio vascular, como citado anteriormente. A ativação autócrina dos receptores IP, pela prostaciclina, também é responsável por um mecanismo de *feedback* positivo na biossíntese deste mediador no endotélio. Na literatura, existem trabalhos que demonstram que as atividades inflamatórias da prostaciclina decorrem da sinalização autócrina via receptor IP. De outra parte, é conhecido que a PGI₂, atua de modo intrácrino, ou seja, ativa receptores localizados intracelularmente no citosol ou no próprio núcleo. Neste sentido, foi demonstrado que a prostaciclina é capaz de ativar receptores localizados intracelularmente, como o PPAR, sem a necessidade de exteriorização do sinal (DUBOIS et al., 1998; HAO; BREYER, 2008; KHAN et al., 2008; SMYTH et al., 2009). A ação intrácrina da prostaciclina, via receptores PPAR, foi relacionada aos seus efeitos resolutivos e anti-inflamatórios (BISCETTI; POLLA, 2008; CHEN et al., 2009; CHENG et al., 2012; HERNANZ et al., 2012; LIM; DEY, 2002; NASRALLAH et al., 2005; WISE, 2003).

Assim, com base nesses conhecimentos, levanta-se a hipótese de que os efeitos anti-inflamatórios do veneno de *Crotalus durissus terrificus* e de seus componentes, sejam decorrentes, ao menos em parte, da ativação dos receptores nucleares PPAR pela prostaciclina. Até o presente, a capacidade deste veneno ou da subunidade CB ativarem receptores PPAR não foi investigada. Além disso, não é conhecida a participação da PGI₂ nos efeitos anti-inflamatórios desencadeados pela subunidade CB. Neste sentido, um estudo voltado para a ativação desses receptores pela fosfolipase crotálica e a subsequente repercussão deste evento na transcrição e expressão de fatores inflamatórios se faz necessário.

1.4 Células Endoteliais: Papel na Inflamação

O termo endotélio foi criado em 1865 pelo suíço Wilhelm His para diferenciar o epitélio dos vasos sanguíneos e linfáticos, da camada de células epiteliais das outras cavidades corporais (AIRD, 2007a). O epitélio vascular é constituído por uma monocamada de células endoteliais (CEs), que revestem o lúmen dos vasos e separam o sangue/linfa dos tecidos. Inicialmente, as células endoteliais foram caracterizadas pela presença de organelas específicas como cavéolas e corpúsculos de Weibel-Palade mas, atualmente, foi reconhecido que a composição estrutural do endotélio é heterogênea nos diversos leitos vasculares (WEIBEL; PALADE, 1964). Em alguns casos, as células endoteliais podem se apresentar justapostas e circundadas por uma membrana basal contínua (endotélio contínuo), ou podem apresentar membrana basal com fendas (endotélio fenestrado) ou, ainda, fendas com membrana basal escassa (endotélio descontínuo). A heterogeneidade endotelial também se estende ao formato das células (achatadas, arredondadas ou cuboides) e à espessura (0,1 μM em capilares até 1 μM na aorta) (GIRARD; SPRINGER, 1995; MIYASAKA; TANAKA, 2004). Em síntese, o endotélio representa a conexão entre células e moléculas presentes na circulação e os demais tecidos. Contudo, além desta função estrutural primária, como membrana semipermeável, o endotélio é considerado um dos tecidos mais ativos, do ponto de vista metabólico (SIMIONESCU; SIMIONESCU, 1988).

Devido à sua capacidade de sintetizar e responder às diversas moléculas sinalizadoras, o endotélio atua na regulação de diferentes processos fisiológicos, incluindo o controle do tônus vasomotor, balanço hemostático, permeabilidade, migração celular, proliferação, imunidade inata e adaptativa (AIRD, 2007a). De modo mais específico, é possível correlacionar as moléculas sintetizadas pelo endotélio com diversos processos de regulação homeostática, como por exemplo: a) hemostasia, por meio da produção de substâncias coagulantes (fator de Von Willebrand; inibidor de plasminogênio) e anticoagulantes, como a prostaciclina (PGI_2) e o ativador de plasminogênio, além de conter antitrombina-III e trombomodulina, na superfície de membrana e expressar receptores para trombina e fibrinogênio; b) modulação do tônus vascular, por sua capacidade de produzir e liberar fatores relaxantes da musculatura lisa dos vasos, como o óxido nítrico (NO), a PGI_2 e fatores de contração do músculo liso, como as endotelinas e angiotensina-II; c) metabolismo de substâncias vasoativas, por conter enzimas que transformam angiotensina-I em angiotensina-II e inativam noradrenalina, serotonina e bradicinina e d) produção de diversas substâncias endógenas com papel fisiológico relevante, como os antígenos dos grupos A e B, fibronectina, proteoglicanos, interleucinas, eicosanoides, colágenos do tipo

IV, V e VIII, nidogênio e laminina (CIRINO, 1998; LOESCH, 2005; MONCADA et al., 1988; YANAGISAWA et al., 1988; THUILLEZ; RICHARD, 2005). Com base nestas informações verifica-se que a integridade funcional e estrutural do endotélio é fundamental para a manutenção da homeostasia cardiovascular (NEREM, 1993; RAO et al., 2007).

As células endoteliais ainda desempenham papel central em processos fisiopatológicos, como por exemplo, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e na inflamação. Neste sentido, sabe-se que o endotélio ativado afeta o crescimento do músculo liso, por sua capacidade de gerar diversos fatores de crescimento, que induzem espessamento da parede dos vasos e favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (THUILLEZ; RICHARD, 2005). Por outro lado, os eventos vasculares responsáveis pela instalação da resposta inflamatória, como a interação leucócito-endotélio, ocorrem, predominantemente, na porção venular da rede microcirculatória em vênulas pós-capilares. A parede destes vasos é composta por uma monocamada de células endoteliais, membrana basal e pericitos, sem a presença de musculatura lisa. Neste segmento vascular, a célula endotelial está em contato direto com os componentes do sangue, da parede do vaso e do interstício, sendo assim, alvo de substâncias presentes no sangue ou secretadas por células competentes, do interstício, durante o processo inflamatório (COOK-MILLS; DEEM, 2005).

Em resposta a uma variedade de estímulos inflamatórios, como, por exemplo, o TNF- α , IL-1 β ou LPS, as células endoteliais expressam moléculas de adesão do grupo das selectinas e da superfamília das imunoglobulinas, favorecendo a migração de leucócitos para o espaço subendotelial (NEWMAN, 1996; ZIMMERMAN et al., 1992). A P-selectina (CD62P) encontra-se estocada nos corpúsculos de *Weibel-Palade* da célula endotelial e, após estimulação, é rapidamente mobilizada até a superfície celular (SPERANDIO, 2006). A E-selectina (CD62E) ou ELAM-1 (*Endothelial leukocyte adhesion molecule-1*) é expressa após estimulação e necessita de indução transcricional. (TAMARU; NARUMI, 1999). Outra importante família de moléculas de adesão, com papel relevante na interação dos leucócitos à parede vascular, é a das imunoglobulinas. Dentre as moléculas desta família, que se destacam durante o processo inflamatório e são expressas pelo endotélio, estão a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), ICAM-2 (*intercellular adhesion molecule-2*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) e PECAM-1 (*platelet/endothelial cell adhesion molecule-1*) (YANG; SHIMAOKA, 2004).

A ICAM-1 é constitutivamente expressa na membrana da célula endotelial e sua expressão pode ser aumentada por estímulos inflamatórios, como a IL-1 β (YANG; SHIMAOKA, 2004). A ICAM-1 participa das interações leucócito-endotélio, como ligante das β 2 integrinas e determina um recrutamento seletivo de leucócitos, em diferentes situações patológicas

(DIAMOND et al., 1991; YUSUF-MAKAGIANSAR et al., 2002). Além do seu papel na aderência de leucócitos, a ICAM-1 ativa uma série de sinais intracelulares na célula endotelial, desencadeando alterações do citoesqueleto de actina e, conseqüentemente, na contratilidade celular (LORENZON et al., 1998). A ICAM-2 está presente na membrana de células endoteliais e sua expressão não é induzida por estímulos inflamatórios (YUSUF-MAKAGIANSAR et al., 2002). De outra parte, a VCAM-1 é expressa em baixos teores no endotélio em condições fisiológicas. Sua expressão na célula endotelial pode ser induzida por mediadores inflamatórios, via síntese proteica (POBER; COTRAN, 1991). As interações entre a VCAM-1 e a VLA-4 (*very late activation antigen-4*) ou $\alpha 4\beta 7$ integrina, expressa principalmente em linfócitos e monócitos, estão relacionadas ao processo de transmigração celular (BOCHNER et al., 1991; PETRUZZELLI et al., 1991). A PECAM-1 está distribuída nas bordas das células endoteliais não-ativadas e participa da formação das junções destas células por interações homotípicas. Esta molécula é um receptor de superfície celular mecanorresponsivo que apresenta um domínio intracelular e, por esta razão, regula diversos eventos dependentes de sinalização. Durante a interação leucócito-endotélio, a PECAM-1 ativa processos sinalizadores para aumentar a superfície de contato da célula endotelial, modificar a conformação do citoesqueleto ou para induzir a própria expressão gênica. Quando a PECAM-1 é ativada pelo *shear stress*, é fosforilada em diferentes resíduos de tirosina, induzindo uma cascata de sinalização intracelular (COOK-MILLS; DEEM, 2005). Deste modo, esta molécula medeia diferentes funções, incluindo o recrutamento de leucócitos para o sítio da inflamação, fagocitose, vasculogênese, angiogênese e regulação da ativação de neutrófilos, monócitos e células T (DELISSER et al., 1997; ELIAS et al., 1998; PRIVRATSKY et al., 2010).

Adicionalmente, as células endoteliais produzem diversos mediadores que iniciam e/ou amplificam o processo inflamatório e, portanto, são consideradas elementos reguladores da resposta imune inata. A variedade de mediadores químicos do processo inflamatório é ampla e dentre estes, se destacam as citocinas. O TNF- α é uma citocina produzida por diversos tipos celulares, como a célula endotelial, mediante estimulação por produtos bacterianos (*e.g.* LPS), vírus, outras citocinas etc. Já está bem descrito o papel do TNF- α , como indutor da expressão de moléculas de adesão P-selectina, ICAM-1 e VCAM-1 (KUNKEL et al., 1997; YU et al., 1997; WOO et al., 2005). A IL-1 β atua de modo sinérgico ao TNF- α , como mediador da resposta inflamatória, ativando fagócitos e células endoteliais (KULDO et al., 2005; WONG et al., 1989). Assim como o TNF- α , a IL-1 β é produzida por leucócitos e induz a expressão das moléculas de adesão P-selectina, ICAM-1 e VCAM-1, na célula endotelial, estimulando o recrutamento leucocitário para o foco inflamatório (DUSTIN et al., 1986; CHING et al., 2005; MEAGER et

al., 1989).

Em síntese, a presença de um endotélio funcional é crítica para a manutenção da homeostasia, pois este tecido atua tanto como barreira física no transporte de moléculas através de seus complexos juncionais, quanto na produção ativa de mediadores que regulam o tônus vascular, a coagulação, a proliferação e ativação de células circulantes e migração de leucócitos. Assim, em condições de disfunção ou lesão do endotélio, há repercussão sobre a estrutura vascular, tecido adjacente e, por fim, sobre todo o sistema cardiovascular e imune.

6 CONCLUSÕES

- 1** A subunidade CB não induz alterações de membrana ou afeta a integridade das monocamadas de células endoteliais em cultura, em nenhuma concentração ou tempo estudados, mas altera o metabolismo oxidativo mitocondrial, na maior concentração e no maior tempo estudado;
- 2** A subunidade CB induz aumento da produção de prostaciclina pelas células endoteliais, de modo concentração-dependente e tempo-dependente;
- 3** A via enzimática da COX-1, mas não da COX-2, contribui para biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 4** O fator de transcrição NF- κ B não é relevante para biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 5** A prostaciclina sintase é essencial para biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 6** As proteínas quinases MEK1/2 e ERK1/2, mas não p38^{MAPK} ou JNK, contribuem para biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 7** A FLA₂ intracelular citosólica, mas não a independente de cálcio, contribui para biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 8** A via autócrina da prostaciclina (receptor IP, adenilato ciclase e PKA) não é relevante para a biossíntese de prostaciclina, induzida pela subunidade CB em células endoteliais;
- 9** A subunidade CB induz a expressão proteica de PGIS, mas não de COX-1 ou COX-2, em células endoteliais;
- 10** A subunidade CB diminui a expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, mas não de PECAM-1, induzida pelo LPS em células endoteliais;
- 11** O efeito inibitório da subunidade CB sobre a expressão de ICAM-1, mas não de VCAM-1, induzida pelo LPS, depende da prostaciclina;

- 12** O efeito inibitório da subunidade CB sobre a expressão de ICAM-1, mas não de VCAM-1, induzida pelo LPS, depende da isoforma alfa e beta/delta do PPAR;
- 13** O efeito inibitório da subunidade CB sobre a expressão de ICAM-1, mas não de VCAM-1, induzida pelo LPS, depende da via autócrina da prostaciclina (receptor IP, adenilato ciclase e PKA);
- 14** A subunidade CB diminui a expressão gênica das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, induzida pelo LPS em células endoteliais;
- 15** A subunidade CB diminui a expressão gênica das citocinas TNF-alfa e IL-6, induzida pelo LPS em células endoteliais.

REFERÊNCIAS*

- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., 2005. **Imunologia Celular e Molecular**, 5th Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, p. 125-172.
- AIRD, S. D.; KAISER, II; LEWIS, R. V.; KRUGGEL, W. G. A complete amino acid sequence for the basic subunit of crotoxin. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 249, n. 2, p. 296-300, 1986.
- AIRD, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. **Circ. Res.**, v. 100, n. 2, p. 158-173, 2007.
- AIRD, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. **Circ. Res.**, v. 100, n. 2, p. 174-190, 2007.
- ALESSI, D. R.; SAITO, Y.; CAMPBELL, D. G.; COHEN, P.; SITHANANDAM, G.; RAPP, U.; ASHWORTH, A.; MARSHALL, C. J.; COWLEY, S. Identification of the sites in MAP kinase kinase-1 phosphorylated by p74raf-1. **EMBO J.**, v. 13, n. 7, p. 1610-1619, 1994.
- ANTHONSEN, M. W.; SOLHAUG, A.; JOHANSEN, B. Functional coupling between secretory and cytosolic phospholipase A (2) modulates tumor necrosis factor-alpha-and interleukin-1 beta-induced NF-kappa B activation. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 32, p. 30527-30536, 2001.
- ARMSTRONG, S. C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury. **Cardiovasc. Res.**, v. 61, n. 3, p. 427-436, 2004.
- ATSUMI, G.; MURAKAMI, M.; KOJIMA, K.; HADANO, A.; TAJIMA, M.; KUDO, I. Distinct roles of two intracellular phospholipase A₂s in fatty acid release in the cell death pathway. Proteolytic fragment of type IVA cytosolic phospholipase A₂alpha inhibits stimulus-induced arachidonate release, whereas that of type VI Ca²⁺-independent phospholipase A₂ augments spontaneous fatty acid release. **J. Biol. Chem.**, v. 275, n. 24, p. 18248-18258, 2000.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; CUPO, P.; COIMBRA, T. M.; HERING, S. E.; ROSSI, M. A.; LAURE, C. J. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. **Toxicon**, v. 23, n. 4, p. 633-636, 1985.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; HERING, H.; CUPO, P. Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) envenomation in humans causes myolysis rather than hemolysis. **Toxicon**, v. 25, n. 11, p. 1163-1168, 1987.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; HERING, S. E.; CUPO, P. Acidente crotálico. In: CARDOSO, J. L. C.; FRANÇA, F. O. S.; WEN, F. H.; MÁLAQUE C. M. S.; HADDA JR., V. (Ed.). **Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. São Paulo: Sarvier/Fapesp, 2003. p. 91-107.
- BACHSCHMID, M.; THURAU, S.; ZOU, M. H.; ULLRICH, V. Endothelial cell activation by endotoxin involves superoxide/NO-mediated nitration of prostacyclin synthase and thromboxane receptor stimulation. **FASEB J.**, v. 17, n. 8, p. 914-916, 2003.
- BAINES, C. P.; MOLKENTIN, J. D. J. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. **Mol. Cell. Cardiol.**, v. 38, n. 1, p. 47-62, 2005.

* De acordo com:

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

- BAINES, C. P.; MOLKENTIN, J. D. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 38, n. 1, p. 47-62, 2005.
- BAKHLE, Y. S. Structure of COX-1 and COX-2 enzymes and their interaction with inhibitors. **Drugs Today**, v. 35, n. 4-5, p. 237-250, 1999.
- BALDWIN, A. S. J. Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *Clin. Invest.*, v. 107, n. 1, p. 3-6, 2001.
- BALSINDE, J.; BALBOA, M. A.; DENNIS, E. A. Functional coupling between secretory phospholipase A(2) and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A(2). **Proc. Natl. Acad. U. S. A.**, v. 95, n.14, p. 7951-7956, 1998.
- BALSINDE, J.; BIANCO, I. D.; ACKERMANN, E. J.; CONDE-FRIEBOES, K.; DENNIS, E. A. Inhibition of calcium-independent phospholipase A₂ prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D1 macrophages. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 92, p. 8527-8531, 1995.
- BARBIERI, S. S.; AMADIO, P.; GIANELLINI, S.; ZACCHI, E.; WEKSLER, B. B.; TREMOLI, E. Tobacco smoke regulates the expression and activity of microsomal prostaglandin E synthase-1: role of prostacyclin and NADPH-oxidase. **FASEB J.**, v. 25, n. 10, p. 3731-3740, 2011.
- BARNES, P. J.; KARIN, M. N. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *Engl. J. Med.*, v. 336, n. 15, p. 1066-1071, 1997.
- BARNETT, C. C. JR.; MOORE, E. E.; SILLIMAN, C. C.; ABDALLA, E. K.; PARTRICK, D. A.; CURLEY, S. A. J. Cytosolic phospholipase A(2)-mediated ICAM-1 expression is calcium dependent. **Surg. Res.**, v. 99, p. 307-310, 2001.
- BARRIO, A. Giroxin, a new neurotoxin of *Crotalus durissus terrificus* venom. **Acta. Physiol. Lat. Am.**, v. 11, p. 224-230, 1961.
- BEK, S.; KEMLER, R. J. Protein kinase CKII regulates the interaction of beta-catenin with alpha-catenin and its protein stability. **Cell Sci.**, v. 115, pt. 24, p. 4743-4753, 2002.
- BERCOVICI, D. A. Systematic fractionation of *Crotalus durissus terrificus* venom. **Mem. Inst. Butantan**, v. 49, n. 3, p. 69-78, 1987.
- BHATTACHARYYA, D. K.; LECOMTE, M.; DUNN, J.; MORGANS, D. J.; SMITH, W. L. Selective inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-1 (cyclooxygenase-1) by valerylsalicylic acid. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 317, n. 1, p. 19-24, 1995.
- BISCETTI, F.; POLA, R. Endothelial progenitor cells and angiogenesis join the PPARty . **Circ. Res.**, v. 103, n. 1, p. 7-9, 2008
- BISHOP-BAILEY, D.; HLA, T. J. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J₂. **Biol. Chem.**, v. 274, n. 24, p. 17042-17048. 1999.
- BISHOP-BAILEY, D.; HLA, T. J. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J₂. **Biol. Chem.**, v. 274, n. 24, p. 17042-17048. 1999.

- BLANQUART, C.; BARBIER, O.; FRUCHART, J. C.; STAEELS, B.; GLINEUR, C. Peroxisome proliferator-activated receptors: regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, v. 85, n. 2-5, p. 267-273, 2003.
- BLEASE, K.; BURKE-GAFFNEY, A.; HELLEWELL, P. G. Modulation of cell adhesion molecule expression and function on human lung microvascular endothelial cells by inhibition of phosphodiesterases 3 and 4. *Br. J. Pharmacol.*, v. 124, n. 1, p. 229-237, 1998.
- BOCHNER, B. S.; LUSCINSKAS, F. W.; GIMBRONE, M. A.; JR NEWMAN, W.; STERBINSKY, S. A.; DERSE-ANTHONY, C. P.; KLUNK, D.; SCHLEIMER, R. P. J. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *Exp. Med.*, v. 173, n. 6, p. 1553-1557, 1991.
- BOGATCHEVA, N. V.; SERGEEVA, M. G.; DUDEK, S. M.; VERIN, A. D. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvasc. Res.*, v. 69, n. 3, p. 107-127, 2005.
- BOLAÑOS, R.; CERDAS, L. The production and control of anti-venous sera. *Dev. Biol. Stand.*, v. 41, p. 109-116, 1978.
- BON, C.; BOUCHIER, C.; CHOUMET, V.; FAURE, G.; JIANG, M. S.; LAMBEZAT, M. P.; RADVANYI, F.; SALIOU, B. Crotoxin, half-century of investigations on a phospholipase A₂ neurotoxin. *Acta. Physiol. Pharmacol. Latinoam.*, v. 39, n. 4, p. 439-448, 1989.
- BON, C.; CHOUNER, V.; FAURE, G.; JIANG, M. S.; LAMBEZAR, M. P.; RADVANYI, F.; SALIOU, B. Biochemical analysis of the mechanism of action of crotoxin, a phospholipase A₂ neurotoxin from snake venom. In: DOLLY, O. J. (Ed.). *Neurotoxins in Neurochemistry*. Chichester: Ellis Horwood, 1988. p. 52-63.
- BORDON, K. C.; PERINO, M. G.; GIGLIO, J. R.; ARANTES, E. C. Isolation, enzymatic characterization and antiedematogenic activity of the first reported rattlesnake hyaluronidase from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Biochimie.*, v. 94, n. 12, p. 2740-2748, 2012.
- BOS, C. L.; RICHEL, D. J.; RITSEMA, T.; PEPPELENBOSCH, M. P.; VERSTEEG, H. H. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, v. 36, n. 7, p. 1187-1205, 2004. Review.
- BOTTING, R.; AYOUB, S. S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, v. 72, n. 2, p. 85-87, 2005.
- BOUCHIER, C.; BOULAIN, J. C.; BON, C.; MÉNEZ, A. Analysis of cDNAs encoding the two subunits of crotoxin, a phospholipase A₂ neurotoxin from rattlesnake venom: the acidic non enzymatic subunit derives from a phospholipase A₂-like precursor. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 1008, n. 3, p. 401-408, 1991.
- BRAUN, M.; PIETSCH, P.; ZEPP, A.; SCHRÖR, K.; BAUMANN, G.; FELIX, S. B. Regulation of tumor necrosis factor alpha- and interleukin-1-beta-induced induced adhesion molecule expression in human vascular smooth muscle cells by cAMP. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 17, n. 11, p. 2568-2575, 1997.
- BREITHAUPT, H. Enzymatic characteristics of crotalus phospholipase A₂ and crotoxin complex. *Toxicon*, v. 14, p. 221-233, 1976.
- BREITHAUPT, H.; RÜBSAMEN, K.; HABERMANN, E. Biochemistry and pharmacology of the crotoxin complex. Biochemical analysis of crotoxin and the basic *Crotalus* phospholipase. *Eur. J. Biochem.*, v. 49, n. 2, p. 333-345, 1974.

- BREYER, M. D.; JACOBSON, H. R.; BREYER, R. M.; Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 7, n. 1, p. 8-17, 1996.
- BRIGATTE, P.; HOFFMANN, F. A.; BERNARDI, M. M.; GIORGI, R.; FERNANDES, I.; TAKEHARA, H. A.; BARROS, S. B.; ALMEIDA, M. G.; CURY, Y. Tolerance to the antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom in mice is mediated by pharmacodynamic mechanisms. *Toxicol.*, v. 39, n. 9, p. 1399-1410, 2001.
- BROWN, W. J.; CHAMBERS, K.; DOODY, A. Phospholipase A₂ (PLA₂) enzymes in membrane trafficking: mediators of membrane shape and function. *Traffic*, v. 4, n.4, p. 214-221, 2003.
- CAMACHO, M.; RODRÍGUEZ, C.; SALAZAR, J.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; RIBALTA, J.; ESCUDERO, J. R.; MASANA, L.; VILA, L. Retinoic acid induces PGI synthase expression in human endothelial cells. *J. Lipid. Res.*, v. 49, n. 8, p. 1707-1714, 2008.
- CAMPO, G. M.; AVENOSO, A.; D'ASCOLA, A.; PRESTIPINO, V.; SCURUCHI, M.; NASTASI, G.; CALATRONI, A.; CAMPO, S. Protein kinase a mediated anti-inflammatory effects exerted by adenosine treatment in mouse chondrocytes stimulated with IL-1 β . *Biofactors*, v. 38, n. 6, p. 429-439, 2012.
- CARDOSO, D. F.; LOPES-FERREIRA, M.; FAQUIM-MAURO, E. L.; MACEDO, M. S.; FARSKY, S. H. Role of crotoxin, a phospholipase A₂ isolated from *Crotalus durissus terrificus* snake venom, on inflammatory and immune reactions. *Mediators Inflamm.*, v. 10, n. 3, p. 125-133, 2001.
- CARDOSO, D. F.; MOTA, I. Effect of *Crotalus* venom on the humoral and cellular immune response. *Toxicol.*, v. 35, n. 4, p. 607-612, 1997.
- CHACKO, B. K.; CHANDLER, R. T.; MUNDHEKAR, A.; KHOO, N.; PRUITT, H. M.; KUCIK, D. F.; PARKS, D. A.; KEVIL, C. G.; BARNES, S.; PATEL, R. P. Revealing anti-inflammatory mechanisms of soy isoflavones by flow: modulation of leukocyte-endothelial cell interactions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 289, n. 2, p. 908-915, 2005.
- CHACKO, B. K.; SCOTT, D. W.; CHANDLER, R. T.; PATEL, R. P. Endothelial surface N-glycans mediate monocyte adhesion and are targets for anti-inflammatory effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands. *J. Biol. Chem.*, v. 286, n. 44, p. 38738-38747, 2011.
- CHAKRABORTI, S. Phospholipase A₂ isoforms: a perspectiva. *Cell Signal.*, v. 15, p. 637- 665, 2003. Review.
- CHANDRASEKHARAN, N. V.; DAI H.; ROOS, K. L. T.; EVANSON N. K.; TOMSIK J.; ELTON T. S.; SIMMONS D. L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, v. 99, n. 21, p. 13926-13931, 2002.
- CHEN, H. H.; CHEN, T. W.; LIN, H. Am. J. Prostacyclin-induced peroxisome proliferator-activated receptor-alpha translocation attenuates NF-kappaB and TNF-alpha activation after renal ischemia-reperfusion injury. *Am. Physiol. Renal. Physiol.*, v. 297, n. 4, p. 1109-1118, 2009.
- CHEN, M.; BOILARD, E.; NIGROVIC, P. A.; CLARK, P.; XU, D.; FITZGERALD, G. A. AUDOLY, L. P.; LEE, D. M. Predominance of cyclooxygenase 1 over cyclooxygenase 2 in the generation of proinflammatory prostaglandins in autoantibody-driven K/BxN serum-transfer arthritis. *Arthritis Rheum.*, v. 58, n. 5, p. 1354-1365, 2008.
- CHEN, Q.; APPENHEIMER, M. M.; MUHITCH, J. B.; FISHER, D. T.; CLANCY, K. A.; MIECZNIKOWSKI, J. C.; WANG, W. C.; EVANS, S. S. Thermal facilitation of lymphocyte trafficking involves temporal induction of intravascular ICAM-1. *Microcirculation*, v. 16, n. 2, p. 143-158, 2009.

- CHEN, S. F.; FEI, X.; LI, S. H. A new simple method for isolation of microvascular endothelial cells avoiding both chemical and mechanical injuries. **Microvasc. Res.**, v. 50, n. 1, p. 119-128, 1995.
- CHEN, Y. W.; PAT, B.; GLADDEN, J. D.; ZHENG, J.; POWELL, P.; WEI, C. C.; CUI, X.; HUSAIN, A.; DELL'ITALIA, L. J. Dynamic molecular and histopathological changes in the extracellular matrix and inflammation in the transition to heart failure in isolated volume overload. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 300, n. 6, p. 2251-2260, 2011.
- CHENG, C. F.; LIAN, W. S.; CHEN, S. H.; LAI, P. F.; LI, H. F.; LAN, Y. F.; CHENG, W. T.; LIN, H. J. Protective effects of adiponectin against renal ischemia-reperfusion injury via prostacyclin-PPAR α -heme oxygenase-1 signaling pathway. **Cell Physiol.**, v. 227, n. 1, p. 239-249, 2012.
- CHILTON, F. H.; FONTEH, A. N.; SURETTE, M. E.; TRIGGIANI, M.; WINKLER, J. D. Control of arachidonate levels within inflammatory cells. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1299, n. 1, p. 1-15, 1996.
- CHINETTI, G.; FRUCHART, J. C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors with functions in the vascular wall. **Z. Kardiol.**, v. 90, n. 3, p. 125-132, 2001.
- CHING, S.; HE, L.; LAI, W.; QUAN, N. IL-1 type I receptor plays a key role in mediating the recruitment of leukocytes into the central nervous system. **Brain Behav. Immun.**, v. 19, n. 2, p. 127-137, 2005.
- CHOI, Y. A.; LIM, H. K.; KIM, Y. J.; KANG, S. S.; BAEK, S. H. J. Group IB secretory phospholipase A₂ promotes matrix metalloproteinase-2-mediated cell migration via the phosphatidylinositol 3-kinase and Akt pathway. **Biol. Chem.**, v. 279, n. 35, p. 36579-36585, 2004.
- CIRINO, G. Multiple controls in inflammation: Extracellular and intracellular phospholipase A₂, inducible and constitutive cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase. **Biochem. Pharmacol.**, v. 55, n. 2, p. 105-111, 1998.
- COBB, M. H. MAP kinase pathways. *Prog. Biophys.* **Mol. Biol.**, v. 71, pt. 3-4, p. 479-500, 1999.
- COLLARES-BUZATO, C. B.; DE PAULA, L. E.; SUEUR, L.; DA CRUZ-HÖFLING, M. A. Impairment of the cell-to-matrix adhesion and cytotoxicity induced by *Bothrops moojeni* snake venom in cultured renal tubular epithelia. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 181, n. 2, p. 124-132, 2002.
- COOK-MILLS, J. M.; DEEM, T. L. J. Active participation of endothelial cells in inflammation. **Leukoc. Biol.**, v. 77, n. 4, p. 487-495, 2005.
- CREWS, C. M.; ALESSANDRINI, A.; ERIKSON, R. L. The primary structure of MEK, a protein kinase that phosphorylates the ERK gene product. **Science**, v. 258, n. 5081, p. 478-480, 1992.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M. M.; HERING, S. E. Acute myocardial infarction-like enzyme profile in human victims of *Crotalus durissus terrificus* envenoming. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, n. 3, p. 447-451, 1990.
- DELISSER, H. M.; CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU, M.; STRIETER, R. M.; BURDICK, M. D.; ROBINSON, C. S.; WEXLER, R. S.; KERR, J. S.; GARLANDA, C.; MER, W. I. N.; JR MADRI, J. A.; ALBELDA, S. M. Involvement of endothelial PECAM-1/CD31 in angiogenesis. **Am. J. Pathol.**, v. 151, n. 3, p. 671-677, 1997.
- DENG, H.; HUANG, A.; SO, S. P.; LIN, Y. Z.; RUAN, K. H. Substrate access channel topology in membrane-bound prostacyclin synthase. **Biochem. J.**, v. 362, pt. 3, p. 545-551, 2002.

- DENNIS, E. A. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A₂. **J. Biol. Chem.**, v. 269, n. 18, p. 13057-13060, 1994. Review.
- DIAMOND, M. S.; STAUNTON, D. E.; MARLIN, S. D.; SPRINGER, T. A. Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. **Cell**, v. 65, n. 6, p. 961-971, 1991.
- DIVCHEV, D.; SCHIEFFER, B. The secretory phospholipase A₂ group IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis? **Vasc. Health Risk Manag.**, v. 4, n. 3, p. 597-604, 2008.
- DOHGU, S.; SUMI, N.; NISHIOKU, T.; TAKATA, F.; WATANABE, T.; NAITO, M.; SHUTO, H.; YAMAUCHI, A.; KATAOKA, Y. Cyclosporin A induces hyperpermeability of the blood-brain barrier by inhibiting autocrine adrenomedullin-mediated up-regulation of endothelial barrier function. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 644, n. 1-3, p. 5-9, 2010.
- DOLEZALOVÁ, R.; HALUZÍK, M. M.; BOSANSKÁ, L.; LACINOVÁ, Z.; KASALOVÁ, Z.; STULC, T.; HALUZÍK, M. Effect of PPAR-gamma agonist treatment on markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Physiol. Res.**, v. 56, n. 6, p. 741-748, 2007.
- DONATO, N. J.; MARTIN, C. A.; PEREZ, M.; NEWMAN, R. A.; VIDAL, J. C.; ETCHEVERRY, M. Regulation of epidermal growth factor receptor activity by crotoxin, a snake venom phospholipase A₂ toxin. A novel growth inhibitory mechanism. **Biochem. Pharmacol.**, v. 51, n. 11, p. 1535-1543, 1996.
- DORRIS, S. L.; PEEBLES, R. S. JR, PGI₂ as a regulator of inflammatory diseases. **Mediators Inflamm.**, v. 2012, p. 926968, 2012.
- DRAGOMIR, E.; TIRCOL, M.; MANDUTEANU, I.; VOINEA, M.; SIMIONESCU, M. Aspirin and PPAR-alpha activators inhibit monocyte chemoattractant protein-1 expression induced by high glucose concentration in human endothelial cells. **Vascul. Pharmacol.**, v. 44, n. 6, p. 440-449, 2006.
- DUAN, S. Z.; USHER, M. G.; MORTENSEN, R. M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated effects in the vasculature. **Circ. Res.**, v. 102, n. 3, p. 283-294, 2008.
- DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; VAN, D. E.; PUTTE, L. B.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB J.**, v. 12, n. 12, p. 1063-1073, 1998.
- DUSTIN, M. L.; ROTHLEIN, R.; BHAN, A. K.; DINARELLO, C. A.; SPRINGER, T. A. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). **J. Immunol.**, v. 137, n. 1, p. 245-254, 1986.
- ELIAS, C. G.; SPELLBERG, J. P.; KARAN-TAMIR, B.; LIN, C. H.; WANG, Y. J.; MCKENNA, P. J.; MULLER, W. A.; ZUKOWSKI, M. M.; ANDREW, D. P. Ligation of CD31/PECAM-1 modulates the function of lymphocytes, monocytes and neutrophils. **Eur. J. Immunol.**, v. 28, n. 6, p. 1948-1958, 1998.
- FAN, Y.; WANG, Y.; TANG, Z.; ZHANG, H.; QIN, X.; ZHU, Y.; GUAN, Y.; WANG, X.; STAELS, B.; CHIEN, S.; WANG, N. Suppression of pro-inflammatory adhesion molecules by PPAR-delta in human vascular endothelial cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, n. 2, p. 315-321, 2008.
- FAURE, G.; BON, C. Several isoforms of crotoxin are present in individual venoms from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. **Toxicon**, v. 25, p. 229-234, 1987.

- FAURE, G.; CHOUMET, V.; BOUCHIER, C.; CAMOIN, L.; GUILLAUME, J. L.; MONEGIER, B.; VUILHORGNE, M.; BON, C. The origin of the diversity of crotoxin isoforms in the venom of *Crotalus durissus terrificus*. **Eur. J. Biochem.**, v. 223, p. 161-164, 1994.
- FAURE, G.; GUILLAUME, J. L.; CAMOIN, L.; SALIOU, B.; BON, C. Multiplicity of acidic subunit isoforms of crotoxin, the phospholipase A₂ neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* venom, results from postranslational modifications. **Biochemistry**, v. 30, n. 32, p. 8074-8083, 1991.
- FAVORETTO, B. C.; RICARDI, R.; SILVA, S. R.; JACYSYN, J. F.; FERNANDES, I.; TAKEHARA, H. A.; FAQUIM-MAURO, E. L. Immunomodulatory effects of crotoxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom in mice immunised with human serum albumin. **Toxicon**, v. 57, n. 4, p. 600-607, 2011.
- FEITOSA, R. F.; MELO, I. M.; MONTEIRO, H. S. The epidemiology of accidental bites by venomous snakes in the state of Ceará, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 4, p. 295-301, 1997.
- FERRANDI, C.; BALLERIO, R.; GAILLARD, P.; GIACHETTI, C.; CARBONI, S.; VITTE, P. A.; GOTTELAND, J. P.; CIRILLO, R. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and infarct size after myocardial ischemia and reperfusion in anaesthetized rats. **Br. J. Pharmacol.**, v. 142, n. 6, p. 953-960, 2004.
- FETALVERO, K. M.; ZHANG, P.; SHYU, M.; YOUNG, B. T.; HWA, J.; YOUNG, R. C.; MARTIN, K. A. Prostacyclin primes pregnant human myometrium for an enhanced contractile response in parturition. **FASEB**, v. 22, n. 12, p. 719-715, 2008.
- FIERRO, I. M.; SERHAN, C. N. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin-triggered lipoxins. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, n. 5, p. 555-566, 2001.
- FITZPATRICK, F. A.; SOBERMAN, R. Regulated formation of eicosanoids. *J. Clin. Invest.*, v. 107, n. 11, p. 1347-1351, 2001.
- FORMAN, B. M.; CHEN, J.; EVANS, R. M. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, n. 9, p. 4312-4317, 1997.
- FORMAN, B. M.; CHEN, J.; EVANS, R. M. The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 804, p. 266-275, 1996.
- FORMAN, B. M.; CHEN, J.; EVANS, R. M. The peroxisome proliferator-activated receptors: ligands and activators. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 804, p. 266-275, 1996.
- FRAENKEL-CONRAT, H.; JENG, T. W.; HSIANG, M. Biological activities of crotoxin and amino acid sequence of crotoxin B. In: EAKER, D.; WADSTROM. (Ed.). **Natural Toxins**. Oxford: Pergamon, 1980. p. 561-567.
- FRANCISCHETTI, I. M.; SALIOU, B.; LEDUC, M.; CARLINI, C. R.; HATMI, M.; RANDON, J., FAILI, A.; BON, C. Convulxin, a potent platelet-aggregating protein from *Crotalus durissus terrificus* venom specifically binds to platelets. **Toxicon**, v. 35, n. 8, p. 1217-1228, 1997.
- FRUCHART, J. C.; DURIEZ, P.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 10, n. 3, p. 245-257, 1999.
- FUJITA, H.; OGINO, T.; KOBUCHI, H.; FUJIWARA, T.; YANO, H.; AKIYAMA, J.; UTSUMI, K.; SASAKI, J. Cell-permeable cAMP analog suppresses 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells through the activation of the Akt pathway. **Brain Res.**, v. 1113, n. 1, p. 10-23, 2006.

FUNASA. Fundação Nacional De Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2^a Ed, Brasília, D.F.: p. 120, Ministério da Saúde, 2001.

GEARING, K. L.; GÖTTLICHER, M.; TEBOUL, M.; WIDMARK, E.; GUSTAFSSON, J. A. Interaction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid X receptor. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 90, n. 4, p. 1440-1444, 1993.

GEORGIEVA, D.; OHLER, M.; SEIFERT, J.; VON BERGEN, M.; ARNI, R. K.; GENOV, N.; BETZEL, C. Snake venom of *Crotalus durissus terrificus* - correlation with pharmacological activities. **J. Proteome Res.**, v. 9, n. 5, p. 2302-2316, 2010.

GILROY, D. W.; COLVILLE-NASH, P. R.; MCMASTER, S.; SAWATZKY, D. A. WILLOUGHBY, D. A.; LAWRENCE, T. Inducible cyclooxygenase-derived 15-deoxy(Delta)12-14PGJ2 brings about acute inflammatory resolution in rat pleurisy by inducing neutrophil and macrophage apoptosis. **FASEB J.**, v. 17, n. 15, p. 2269-2271, 2003.

GIORGI, R.; BERNARDI, M. M.; CURY, Y. Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 31, n. 10, p. 1257-1265, 1993.

GIRARD, J. P.; SPRINGER, T. A. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. **Immunol. Today**, v. 16, n. 9, p. 449-457, 1995.

GOUNI-BERTHOLD, I.; KRONE, W. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and athero-sclerosis. **Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.**, v. 5, n. 6, p. 513-523, 2005.

GUDMUNDSÓTTIR, I. J.; HALLDÓRSSON, H.; MAGNÚSDÓTTIR, K.; THORGEIRSSON, G. Involvement of MAP kinases in the control of cPLA(2) and arachidonic acid release in endothelial cells. **Atherosclerosis**, v. 156, n. 1, p. 81-90, 2001.

HAAPAMÄKI, M. M.; GRÖNROOS, J. M.; NURMI, H.; IRJALA, K.; ALANEN, K. A.; NEVALAINEN, T. J. Phospholipase A₂ in serum and colonic mucosa in ulcerative colitis. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 59, n. 4, p. 279-287, 1999.

HAAPAMÄKI, M. M.; GRÖNROOS, J. M.; NURMI, H.; SÖDERLUND, K.; PEURAVUORI, H.; ALANEN, K.; NEVALAINEN, T. J. Elevated group II phospholipase A₂ mass concentration in serum and colonic mucosa in Crohn's disease. **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 36, n. 10, p. 751-755, 1998.

HABERMANN, E.; BREITHAUP, H. Mini-review the crotoxin complex - an exemple of biochemical and pharmacological protein complementation. **Toxicon**, v. 16, n. 1, p. 19-30, 1978.

HADAD, N.; TUVAL, L.; ELGAZAR-CARMOM, V.; LEVY, R.; LEVY, R. Endothelial ICAM-1 protein induction is regulated by cytosolic phospholipase A₂α via both NF-κB and CREB transcription factors. **J. Immunol.**, v. 186, n. 3, p. 1816-1827, 2011.

HAN, S. H.; QUON, M. J.; KOH, K. K. Beneficial vascular and metabolic effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. **Hypertension**, v. 46, n. 5, p. 1086-1092, 2005.

HANSEN, J. B.; ZHANG, H.; RASMUSSEN, T. H.; PETERSEN, R. K.; FLINDT, E. N.; KRISTIANSEN, K. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta)-mediated regulation of preadipocyte proliferation and gene expression is dependent on cAMP signaling. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 5, p. 3175-3182, 2001.

HARRIS, S. G.; PADILLA, J.; KOUMAS, L.; RAY, D.; PHIPPS, R. P. Prostaglandins as modulators of immunity. **Trends Immunol.**, v. 23, n. 3, p. 144-150, 2002. Review.

- HAYASHI, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; KERKIS, A.; OLIVEIRA, V.; OLIVEIRA, E. B.; PEREIRA, A.; RÁDIS-BAPTISTA, G.; NADER, H. B.; YAMANE, T.; KERKIS, I.; TERSARIOL, I. L. Cytotoxic effects of crostamine are mediated through lysosomal membrane permeabilization. **Toxicol.**, v. 52, n. 3, p. 508-517, 2008.
- HENDON, R. A.; FRAENKEL-CONRAT, H. Biological roles of the two components of crotoxin. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 68, p. 1560-1563, 1971.
- HERBERT, S. P.; ODELL, A. F.; PONNAMBALAM, S.; WALKER, J. H. Activation of cytosolic phospholipase A₂-{alpha} as a novel mechanism regulating endothelial cell cycle progression and angiogenesis. **J. Biol. Chem.**, v. 284, n. 9, p. 5784-5796, 2009.
- HERNANDEZ-OLIVEIRA, S.; TOYAMA, M. H.; TOYAMA, D. O.; MARANGONI, S.; HYSLOP, S.; RODRIGUES-SIMIONI, L. Biochemical, pharmacological and structural characterization of a new PLA₂ from *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom. **Protein J.**, v. 24, n. 4, p. 233-242, 2005.
- HERNANZ, R.; MARTÍN, Á.; PÉREZ-GIRÓN, J. V.; PALACIOS, R.; BRIONES, A. M.; MIGUEL, M.; SALAICES, M.; ALONSO, M. J. Pioglitazone treatment increases COX-2-derived prostacyclin production and reduces oxidative stress in hypertensive rats: role in vascular function. **Br. J. Pharmacol.**, v. 166, n. 4, p. 1303-1319, 2012.
- HOULISTON, R. A.; PEARSON, J. D.; WHEELER-JONES, C. P. Agonist-specific cross talk between ERKs and p38(mapk) regulates PGI(2) synthesis in endothelium. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 281, n. 4, p. 1266-1276, 2001.
- HOULISTON, R. A.; WHEELER-JONES, C. P. sPLA(2) cooperates with cPLA(2)alpha to regulate prostacyclin synthesis in human endothelial cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 287, n. 4, p. 881-887, 2001.
- HRENIUK, D.; GARAY, M.; GAARDE, W.; MONIA, B. P.; MCKAY, R. A.; CIOFFI, C. L. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase 1, but not c-Jun N-terminal kinase 2, suppresses apoptosis induced by ischemia/reoxygenation in rat cardiac myocytes. **Mol. Pharmacol.**, v. 59, n. 4, p. 867-874, 2001.
- ISRAELIAN-KONARAKI, Z.; REAVEN, P. D. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. **Cardiol. Rev.**, v. 13, n. 5, p. 240-246, 2005.
- ISSEMANN, I.; GREEN, S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. **Nature**, v. 347, n. 6294, p. 645-50, 1990.
- JAFFE, E. A.; HOYER, L. W.; NACHMAN, R. L. Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 71, n. 5, p. 1906-1909, 1974.
- JEONG, E. M.; MOON, C. H.; KIM, C. S.; LEE, S. H.; BAIK, E. J.; MOON, C. K.; JUNG, Y. S. Cadmium stimulates the expression of ICAM-1 via NF-kappaB activation in cerebrovascular endothelial cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 320, n. 3, p. 887-892, 2004.
- JORGE, M. T.; RIBEIRO, L. A Epidemiologia e quadro clínico do acidente por cascavel Sul Americana (*Crotalus durissus*). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 34, n. 4, p. 347-354, 1992.
- KARAHASHI, H.; MICHELSEN, K. S.; ARDITI, M. J. Lipopolysaccharide-induced apoptosis in transformed bovine brain endothelial cells and human dermal microvessel endothelial cells: the role of JNK. **Immunol.**, v. 182, n. 11, p. 7280-7286, 2009.

- KARIN, M.; BEN-NERIAH, Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu Rev. Immunol.*, v. 18, p. 621-663, 2000.
- KASZA, Z.; FETALVERO, K. M.; DING, M.; WAGNER, R. J.; ACS, K.; GUZMAN, A. K.; DOUVILLE, K. L.; POWELL, R. J.; HWA, J.; MARTIN, K. A. Novel signaling pathways promote a paracrine wave of prostacyclin-induced vascular smooth muscle differentiation **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 46, n. 5, p. 682-694, 2009.
- KATUSIC, Z. S.; SANTHANAM, A. V.; HE, T. Vascular effects of prostacyclin: does activation of PPAR δ play a role? **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 33, n. 10, p. 559-564, 2012.
- KELTON, J. G.; BLAJCHMAN, M. A. Prostaglandin I₂ (prostacyclin). **Can. Med. Assoc. J.**, v. 122, n. 2, p. 175-179, 1980.
- KHAN, A. H.; CARSON, R. J.; NELSON, S. M. Prostaglandins in labor--a translational approach. **Front. Biosci.**, v. 13, p. 5794-5809, 2008.
- KIM, D. K.; FUKUDA, T.; THOMPSON, B. T.; COCKRILL, B.; HALES, C.; BONVENTRE, J. V. Bronchoalveolar lavage fluid phospholipase A₂ activities are increased in human adult respiratory distress syndrome. **Am. J. Physiol.**, v. 269, n. 1, pt 1, p. 109-118, 1995.
- KIM, J. E.; SONG, S. E.; KIM, Y. W.; KIM, J. Y.; PARK, S. C.; PARK, Y. K.; BAEK, S. H.; LEE, I. K.; PARK, S. Y. Adiponectin inhibits palmitate-induced apoptosis through suppression of reactive oxygen species in endothelial cells: involvement of cAMP/protein kinase A and AMP-activated protein kinase. **J. Endocrinol.**, v. 207, n. 1, p. 35-44, 2010.
- KIM, S.; BAKRE, M.; YIN, H.; VARNER, J. A. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. **J. Clin. Invest.**, v. 110, n. 7, p. 933-941, 2002.
- KINOSHITA, E.; HANDA, N.; KAJIYAMA, G.; SUGIYAMA, M. Activation of MAP kinase cascade induced by human pancreatic phospholipase A₂ in a human pancreatic cancer cell line. **FEBS Lett.**, v. 407, n. 3, p. 343-346, 1997.
- KIRKPATRICK, C. J.; WAGNER, M.; HERMANN, I.; KLEIN, C. L.; KÖHLER, H.; OTTO, M.; VAN KOOTEN, T. G.; BITTINGER, F. Physiology and cell biology of the endothelium: a dynamic interface for cell communication. **Int. J. Microcirc. Clin. Exp.**, v. 17, n. 5, p. 231-240, 1997.
- KIS, B.; SNIPES, J.; LENZSER, G.; TULBERT, C.; BUSIJA, D. W. Cloning of cyclooxygenase-1b (putative COX-3) in mouse. **Inflamm. Res.**, v. 55, n. 7, p. 274-278, 2006.
- KLIEWER, S. A.; UMESONO, K.; NOONAN, D. J.; HEYMAN, R. A.; EVANS, R. M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. **Nature**, v. 358, n. 6389, p. 771-774, 1992.
- KOUYOUMDJIAN, J. A.; HARRIS, J. B.; JOHNSON, M. A. Muscle necrosis caused by the subunits of crotoxin. **Toxicon**, v. 24, n. 6, p. 576-561, 1986.
- KROGSDAM, A. M.; NIELSEN, C. A.; NEVE, S.; HOLST, D.; HELLEDIE, T.; THOMSEN, B.; BENDIXEN, C.; MANDRUP, S.; KRISTIANSEN, K. Nuclear receptor corepressor-dependent repression of peroxisome-proliferator-activated receptor delta-mediated transactivation. **Biochem. J.**, v. 363, pt. 1, p. 157-165, 2002.

- KULDO, J. M.; WESTRA, J.; ASGEIRSDÓTTIR, S. A.; KOK, R. J.; OOSTERHUIS, K.; ROTS, M. G.; SCHOUTEN, J. P.; LIMBURG, P. C.; MOLEMA, G. Differential effects of NF- κ B and p38 MAPK inhibitors and combinations thereof on TNF- α - and IL-1 β -induced proinflammatory status of endothelial cells in vitro. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 289, n. 5, p. 1229-1239, 2005.
- KUNKEL, E. J.; JUNG, U.; LEY, K. TNF- α induces selectin-mediated leukocyte rolling in mouse cremaster muscle arterioles. **Am. J. Physiol.**, v. 272, n. 3, pt. 2, p. H1391-400, 1997.
- LAEMMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v. 227, p. 680-685, 1970.
- LANDUCCI, E. C.; ANTUNES, E.; DONATO, J. L.; FARO, R.; HYSLOP, S.; MARANGONI, S.; OLIVEIRA, B.; CIRINO, G.; DE NUCCI, G. Inhibition of carrageenin-induced rat paw oedema by crotopotin, a polypeptide complexed with phospholipase A₂. **Br. J. Pharmacol.**, v. 114, n. 3, p. 578-583, 1995.
- LANDUCCI, E. C.; TOYAMA, M.; MARANGONI, S.; OLIVEIRA, B.; CIRINO, G.; ANTUNES, E.; DE NUCCI, G. Effect of crotopotin and heparin on the rat paw oedema induced by different secretory phospholipases A₂. **Toxicol.**, v. 38, n. 2, p. 199-208, 2000.
- LAPOINTE, S.; BRKOVIC, A.; CLOUTIER, I.; TANGUAY, J. F.; ARM, J. P.; SIROIS, M. G. Group V secreted phospholipase A₂ contributes to LPS-induced leukocyte recruitment. **J. Cell. Physiol.**, v. 224, n. 1, p. 127-134, 2010.
- LAZENNEC, G.; CANAPLE, L.; SAUGY, D.; WAHLI, W. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) by their ligands and protein kinase A activators. **Mol. Endocrinol.**, v. 14, n. 12, p. 1962-1975, 2000.
- LENNARTZ, M. R. Phospholipases and phagocytosis: the role of phospholipid-derived second messengers in phagocytosis. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 31, n. 3-4, p. 415-430, 1999.
- LEVY, B. D.; CLISH, C.; SCHMIDT, B.; GRONERT, K.; SERHAN, C. N. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. **Nat. Immunol.**, v. 2, n. 7, p. 612-619, 2001.
- LEVY, B. D.; CLISH, C.; SCHMIDT, B.; GRONERT, K.; SERHAN, C. N. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. **Nat. Immunol.**, v. 2, n. 7, p. 612-619, 2001.
- LIM, E.; LEE, S.; LI, E.; KIM, Y.; PARK, S. Ghrelin protects spinal cord motoneurons against chronic glutamate-induced excitotoxicity via ERK1/2 and phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathways. **Exp Neurol.**, v. 230, n. 1, p. 114-122, 2011.
- LIM, H.; DEY, S. K. A novel pathway of prostacyclin signaling-hanging out with nuclear receptors. **Endocrinology**, v. 143, n. 9, p. 3207-3210, 2002.
- LIM, J. H.; WOO, J. S.; SHIN, Y. W. Cilostazol protects endothelial cells against lipopolysaccharide-induced apoptosis through ERK1/2- and P38 MAPK-dependent pathways. **Korean J. Intern. Med.**, v. 24, n. 2, p. 113-122, 2009.
- LIM, J. H.; WOO, J. S.; SHIN, Y. W. Cilostazol protects endothelial cells against lipopolysaccharide-induced apoptosis through ERK1/2- and P38 MAPK-dependent pathways. **Korean J. Intern. Med.**, v. 24, n. 2, p. 113-122, 2009.
- LIN, M. K.; FAREWELL, V.; VADAS, P.; BOOKMAN, A. A.; KEYSTONE, E. C.; PRUZANSKI, W. Secretory phospholipase A₂ as an index of disease activity in rheumatoid arthritis. Prospective double blind study of 212 patients. **J. Rheumatol.**, v. 23, n. 7, p. 1162-1166, 1996.

- LIN, Y.; YAO, S.; VEACH, R. A.; TORGENSON, T. R.; HAWIGER, J. Inhibition of nuclear translocation of transcription factor NF- κ B by a synthetic peptide containing a cell membrane-permeable motif and nuclear localization sequence. *J. Biol. Chem.*, v. 24, p. 14255-14258, 1995.
- LIU, J. Y.; LEE, S.; GHELANI, D.; MATIJEVIC-ALEKSIC, N.; WU, K. K. Protection of endothelial survival by peroxisome proliferator-activated receptor-delta mediated 14-3-3 upregulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 26, n. 7, p. 1481-1487, 2006.
- LIU, J. Y.; MATIJEVIC-ALEKSIC, N.; LEE, S.; WU, K. K. J. Prostacyclin inhibits endothelial cell XIAP ubiquitination and degradation. *Cell. Physiol.*, v. 212, n. 3, p. 840-848, 2007.
- LIU, J. Y.; SHYUE, S. K.; TSAI, M. J.; CHUNG, C. L.; CHU, K. Y.; WU, K. K. Colocalization of prostacyclin synthase with prostaglandin H synthase-1 (PGHS-1) but not phorbol ester-induced PGHS-2 in cultured endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, v. 275, n. 20, p. 15314-15320, 2000.
- LIU, J. Y.; MATIJEVIC-ALEKSIC, N.; LEE, S.; WU, K. K. Prostacyclin inhibits endothelial cell XIAP ubiquitination and degradation. *J. Cell. Physiol.*, v. 212, n. 3, p. 840-848, 2007.
- LIU, F.; HUANG, J.; SADLER, J. E. Shiga toxin (Stx)1B and Stx2B induce von Willebrand factor secretion from human umbilical vein endothelial cells through different signaling pathways. *Blood*, v. 118, n. 12, p. 3392-3398, 2011.
- LOESCH, A. Localisation of endothelin-1 and its receptors in vascular tissue as seen at the electron microscopic level. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, v. 3, n. 4, p. 381-392, 2005.
- LOMONTE, B.; ÂNGULO, Y.; CALDERÓN, L. An overview of lysine-49 phospholipase A₂ myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon*, v. 42, n. 8, p. 885-901, 2003.
- LOMONTE, B.; ANGULO, Y.; RUFINI, S.; CHO, W.; GIGLIO, J. R.; OHNO, M.; DANIELE, J. J.; GEOGHEGAN, P.; GUTIERREZ, J. M. Comparative study of the cytolytic activity of myotoxic phospholipases A₂ on mouse endothelial (tEnd) and skeletal muscle (C2C12) cells *in vitro*. *Toxicon*, **37**: 145-158, 1999.
- LOMONTE, B.; ANGULO, Y.; RUFINI, S.; CHO, W.; GIGLIO, J. R.; OHNO, M.; DANIELE, J. J.; GEOGHEGAN, P.; GUTIÉRREZ, J. M. Comparative study of the cytolytic activity of myotoxic phospholipases A₂ on mouse endothelial (tEnd) and skeletal muscle (C2C12) cells *in vitro*. *Toxicon*, v. 37, n. 1, p. 145-158, 1999.
- LORENOWICZ, M. J.; FERNANDEZ-BORJA, M.; KOOISTRA, M. R.; BOS, J. L.; HORDIJK, P. L. PKA and Epac1 regulate endothelial integrity and migration through parallel and independent pathways. *Eur. J. Cell. Biol.*, v. 87, n. 10, p. 779-792, 2008.
- LORENZON, P.; VECILE, E.; NARDON, E.; FERRERO, E.; HARLAN, J. M.; TEDESCO, F.; DOBRINA, A. J. Endothelial cell E- and P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 function as signaling receptors. *Cell Biol.*, v. 142, n. 5, p. 1381-1391, 1998.
- MAKÓ, V.; CZÚCZ, J.; WEISZHÁR, Z.; HERCZENIK, E.; MATKÓ, J.; PROHÁSZKA, Z.; CERVENAK, L. Proinflammatory activation pattern of human umbilical vein endothelial cells induced by IL-1 β , TNF- α , and LPS. *Cytometry A.*, v. 77, n. 10, p. 962-970, 2010.
- MARLAS, G. Isolation and characterization of the alpha and beta subunits of the platelet-activation glycoprotein from the venom of *Crotalus durissus cascavella*. *Biochimie*, v. 67, n. 12, p. 1231-1239, 1985.

- MARLAS, G.; BON, C. Relationship between the pharmacological action of crotoxin and its phospholipase activity. **Eur. J. Biochem.**, v. 125, n. 1, p. 157-165, 1982.
- MARTIN, T. J.; GILLESPIE, M. T. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL): another link between breast and bone. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 12, n. 1, p. 2-4, 2001.
- MEAD, J. F. The non-eicosanoid functions of the essential fatty acids. *J. Lipid Res.*, v. 25, n. 13, p. 1517-1521, 1984.
- MEAGER, A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 10, n. 1, p. 27-39, 1999.
- MEAGER, A.; LEUNG, H.; WOOLLEY, J. J. Assays for tumour necrosis factor and related cytokines. **Immunol. Methods**, v. 116, n. 1, p. 1-17, 1989.
- MICHAELIS, UR.; FLEMING, I. From endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) to angiogenesis: Epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and cell signaling. **Pharmacol. Ther.**, v. 111, n. 3, p. 584-595, 2011.
- MILANO, G.; MOREL, S.; BONNY, C.; SAMAJA, M.; VON SEGESSER, L. K.; NICOD, P.; VASSALLI, G. A peptide inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase reduces myocardial ischemia-reperfusion injury and infarct size in vivo. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 292, n. 4, p. H1828-H1835, 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional De Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília, D.F.: Centro de documentação do Ministério da Saúde, 1999.
- MITCHELL, J. A.; ALI, F.; BAILEY, L.; MORENO, L.; HARRINGTON, L. S. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium. **Exp. Physiol.**, v. 93, n. 1, p. 141-147, 2007.
- MIYASAKA, M.; TANAKA, T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 4, n. 5, p. 360-370, 2004.
- MIYATA, A.; HARA, S.; YOKOYAMA, C.; INOUE, H.; ULLRICH, V.; TANABE, T. Molecular cloning and expression of human prostacyclin synthase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 200, n. 3, p. 1728-1734, 1994.
- MONCADA, S.; RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function **Biochem. Pharmacol.**, v. 37, n. 13, p. 2495-2501, 1988.
- MORAES, L. A.; PIQUERAS, L.; BISHOP-BAILEY, D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. **Pharmacol. Ther.**, v. 110, n. 3, p. 371-385, 2006.
- MORAES, L. A.; PIQUERAS, L.; BISHOP-BAILEY, D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. **Pharmacol. Ther.**, v. 110, n. 3, p. 371-385, 2005.
- MORICONI, F.; MALIK, I. A.; AMANZADA, A.; BLASCHKE, M.; RADDATZ, D.; KHAN, S.; RAMADORI, G. The anti-TNF- α antibody infliximab indirectly regulates PECAM-1 gene expression in two models of in vitro blood cell activation. *Lab. Invest.*, v. 92, n. 2, p. 166-177, 2012.
- MORITA, I. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, v. 68-69, p. 165-75, 2002.

- MORITA, I.; SCHINDLER, M.; REIGER, M. K.; OTTO, J. C.; HORI, T.; DeWITT, D. L., SMITH, W. L. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase- 1 and -2. **J. Biol. Chem.**, v. 270, p. 10902-10908, 1995.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.
- MOUNIER, C.; FRANKEN, P. A.; VERHEIJ, H. M.; BON, C. The anticoagulant effect of the human secretory phospholipase A₂ on blood plasma and on a cell-free system is due to a phospholipid-independent mechanism of action involving the inhibition of factor Va. **Eur. J. Biochem.**, v. 237, n. 3, p. 778-785, 1996.
- MOURA-GONÇALVES, J.; ARANTES, E. G. Estudos sobre venenos de serpentes brasileiras. Determinação quantitativa da crotamina no veneno de cascavel brasileira. **An. Acad. Bras. Ciênc.**, v. 28, p. 369-372, 1956.
- MOUSSATCHÉ, H.; DUARTE-VIEIRA, G. Mecanismo da contratura produzido pelo veneno de cascavel (*Crotalus terrificus terrificus*). **An. Acad. Bras. Ciênc.**, v. 25, p. 249-254, 1953.
- MUKHERJEE, A. B.; MIELE, L.; PATTABIRAMAN, N. Phospholipase A₂ enzymes: regulation and physiological role. **Biochem. Pharmacol.**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 1994.
- MULLER, V. D.; RUSSO, R. R.; CINTRA, A. C.; SARTIM, M. A.; ALVES-PAIVA, R. D. M.; FIGUEIREDO, L. T.; SAMPAIO, S. V.; AQUINO, V. H. Crotoxin and phospholipases A₂ from *Crotalus durissus terrificus* showed antiviral activity against dengue and yellow fever viruses. **Toxicon**, v. 59, n. 4, p. 507-515, 2012.
- MULLER, W. A. The role of PECAM-1 (CD31) in leukocyte emigration: studies in vitro and in vivo. **J. Leukoc. Biol.**, v. 57, n. 4, p. 523-528, 1995.
- MULLER, W. A.; WEIGL, S. A.; DENG, X.; PHILLIPS, D. M. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. **J. Exp. Med.**, v. 178, n. 2, p. 449-460, 1993.
- MURAKAMI, M.; KUDO, I. Phospholipase A₂. **J. Biochem.**, v. 131, n. 3, p. 285-292, 2002.
- MURAKAMI, M.; MASUDA, S.; SHIMBARA, S.; ISHIKAWA, Y.; ISHII, T.; KUDO, I. Cellular distribution, post-translational modification, and tumorigenic potential of human group III secreted phospholipase A(2). **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 26, p. 24987-24998, 2005.
- MURAKAMI, M.; NAKATANI, Y.; ATSUMI, G.; INOUE, K.; KUDO, I. Regulatory functions of phospholipase A₂. **Crit. Rev. Immunol.**, v. 17, p. 225-283, 1997. Review.
- MURAKAMI, M.; NAKATANI, Y.; KUWATA, H.; KUDO, I. Cellular components that functionally interact with signaling phospholipase A₂s. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1488, p. 159-166, 2000.
- MURAKAMI, M.; SHIMBARA, S.; KAMBE, T.; KUWATA, H.; WINSTEAD, M. V.; TISCHFIELD, J. A.; KUDO, I. The functions of five distinct mammalian phospholipase A₂s in regulating arachidonic acid release. Type IIA and type V secretory phospholipase A₂ are functionally redundant and act in concert with cytosolic phospholipase A₂. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 23, p. 14411-14423, 1998.
- MURAKAMI, M.; TAKETOMI, Y.; SATO, H.; YAMAMOTO, K. Secreted phospholipase A₂ revisited. **J. Biochem.**, v. 150, n. 3, p. 233-255, 2011.

NAKAYAMA, T. Prostacyclin analogues: prevention of cardiovascular diseases. **Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.**, v. 4, n. 4, p. 351-359, 2006.

NARABA, H.; MURAKAMI, M.; MATSUMOTO, H.; SHIMBARA, S.; UENO, A.; KUDO, I.; OH-ISHI, S. Segregated coupling of phospholipases A₂, cyclooxygenases, and terminal prostanoid synthases in different phases of prostanoid biosynthesis in rat peritoneal macrophages. **J. Immunol.**, v. 160, n. 6, p. 2974-2982, 1998.

NARABA, H.; YOKOYAMA, C.; TAGO, N.; MURAKAMI, M.; KUDO, I.; FUEKI, M.; OH-ISHI, S.; TANABE, T. J. Transcriptional regulation of the membrane-associated prostaglandin E2 synthase gene. Essential role of the transcription factor Egr-1. **Biol. Chem.**, 277, n. 32, p. 28601-28608, 2002.

NARUMIYA, S.; FITZGERALD, G. A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 1, p. 25-30, 2001. Review.

NASCIMENTO, F. D.; HAYASHI, M. A.; KERKIS, A.; OLIVEIRA, V.; OLIVEIRA, E. B.; RÁDIS-BAPTISTA, G.; NADER, H. B.; YAMANE, T.; TERSARIOL, I. L.; KERKIS, I. Crotonamine mediates gene delivery into cells through the binding to heparan sulfate proteoglycans. **J. Biol. Chem.**, v. 282, n. 29, p. 21349-21360, 2007.

NASRALLAH, R.; HÉBERT, R. L. Prostacyclin signaling in the kidney: implications for health and disease. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 289, n. 2, p. 235-246, 2005.

NEREM, R. M.; HARRISON, D. G.; TAYLOR, W. R.; ALEXANDER, R. W. Hemodynamics and vascular endothelial biology. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 21, n. 1, p. S6-10, 1993.

NEWMAN, P. J. Perspectives Series: Cell adhesion in vascular biology. **J. Clin. Invest.**, v. 99, p. 3-8, 1996.

NORATA, G. D.; CALLEGARI, E.; INOUE, H.; CATAPANO, A. L. HDL3 induces cyclooxygenase-2 expression and prostacyclin release in human endothelial cells via a p38 MAPK/CRE-dependent pathway: effects on COX-2/PGI-synthase coupling. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, n. 5, p. 871-877, 2004.

NUNES, F. P.; SAMPAIO, S. C.; SANTORO, M. L.; SOUSA-E-SILVA, M. C. Long-lasting anti-inflammatory properties of *Crotalus durissus terrificus* snake venom in mice. **Toxicon**, v. 49, n. 8, p. 1090-1098, 2007.

NUNES, F. P.; ZYCHAR, B. C.; DELLA-CASA, M. S.; SAMPAIO, S. C.; GONÇALVES, L. R.; CIRILLO, M. C. Crotoxin is responsible for the long-lasting anti-inflammatory effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom: involvement of formyl peptide receptors. **Toxicon**, v. 55, n. 6, p. 1100-1106, 2010.

OGUIURA, N.; BONI-MITAKE, M.; RÁDIS-BAPTISTA, G. New view on crotonamine, a small basic polypeptide myotoxin from South American rattlesnake venom. **Toxicon**, v. 46, n. 4, p. 363-370, 2005.

OLIVEIRA, D. G.; TOYAMA, M. H.; NOVELLO, J. C.; BERIAM, L. O.; MARANGONI, S. Structural and functional characterization of basic PLA₂ isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom. **J. Protein. Chem.**, v. 21, n. 3, p. 161-168, 2002.

ORASANU, G.; ZIOUZENKOVA, O.; DEVCHAND, P. R.; NEHRA, V.; HAMDY, O.; HORTON, E. S.; PLUTZKY, J. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 52, n. 10, p. 869-881, 2008.

- OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; OKAMOTO, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1296-1301, 2000.
- OUEDRAOGO, R.; WU, X.; XU, S. Q.; FUCHSEL, L.; MOTOSHIMA, H.; MAHADEV, K.; HOUGH, K.; SCALIA, R.; GOLDSTEIN, B. J. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1840-1846, 2006.
- PARK, J. Y.; PILLINGER, M. H.; ABRAMSON, S. B. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. **Clin. Immunol.**, v. 119, n. 3, p. 229-240, 2006.
- PARNELL, E.; SMITH, B. O.; PALMER, T. M.; TERRIN, A.; ZACCOLO, M.; YARWOOD, S. J. Regulation of the inflammatory response of vascular endothelial cells by EPAC1. **Br. J. Pharmacol.**, v. 166, n. 2, p. 434-446, 2012.
- PÉREZ, R.; BALBOA, M. A.; BALSINDE, J. Involvement of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in macrophage engulfment of hydrogen peroxide-treated U937 cells. **J. Immunol.**, v. 176, n. 4, p. 2555-2561, 2006.
- PÉREZ, R.; MELERO, R.; BALBOA, M. A.; BALSINDE, J. Role of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in arachidonic acid release, phospholipid fatty acid incorporation, and apoptosis in U937 cells responding to hydrogen peroxide. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 39, p. 40385-40391, 2004.
- PERRIN-COCON, L.; AGAUGUE, S.; COUTANT, F.; MASUREL, A.; BEZZINE, S.; LAMBEAU, G.; ANDRE, P.; LOTTEAU, V. Secretory phospholipase A₂ induces dendritic cell maturation. **Eur. J. Immunol.**, v. 34, n. 8, p. 2293-2302, 2004.
- PETERS-GOLDEN, M.; SONG, K.; MARSHALL, T.; BROCK, T. Translocation of cytosolic phospholipase A₂ to the nuclear envelope elicits topographically localized phospholipid hydrolysis. **Biochem. J.**, v. 318, pt 3, p. 797-803, 1996.
- PETRUZZELLI, L.; TAKAMI, M.; HUMES, H. D. Structure and function of cell adhesion molecules. **Am. J. Med.**, v. 106, n. 4, p. 467-476, 1999.
- PICOLO, G.; GIORGI, R.; CURY, Y. delta-opioid receptors and nitric oxide mediate the analgesic effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 391, n. 1-2, p. 55-62, 2000.
- PINHO, F. M.; VIDAL, E. C.; BURDMANN, E. A. Atualização em insuficiência renal aguda: Insuficiência renal aguda após acidente crotálico. **J. Bras. Nefrol.**, v. 22, p. 162-168, 2000.
- PIQUERAS, L.; SANZ, M. J.; PERRETTI, M.; MORCILLO, E.; NORLING, L.; MITCHELL, J. A.; LI, Y. BISHOP-BAILEY, D. Activation of PPARbeta/delta inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release. **J. Leukoc. Biol.**, v. 86, n. 1, p. 115-122, 2009.
- POBER, J. S.; SESSA, W. C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, n. 10, p. 803-815, 2007.
- POBER, J. S.; SLOWIK, M. R.; DE LUCA, L. G.; RITCHIE, A. J. Elevated cyclic AMP inhibits endothelial cell synthesis and expression of TNF-induced endothelial leukocyte adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1, but not intercellular adhesion molecule-1. **J. Immunol.**, v. 150, n. 11, p. 5114-5123, 1993.

- POBER, J.; COTRAN, R. S. What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissues? **Lab. Invest.**, v. 64, n. 3, p. 301-305, 1991.
- POLIGONE, B., BALDWIN, A. S. Positive and negative regulation of NF-kappa B by COX-2: roles of different prostaglandins. **J. Biol. Chem.**, v. 19, p. 38658-38664, 2001.
- PRADO-FRANCESCHI, J.; VITAL-BRAZIL, O. Convulxin, a new toxin from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. **Toxicon**, v. 19, p. 875-887, 1981.
- PRIVRATSKY, J. R.; NEWMAN, D. K.; NEWMAN, P. J. PECAM-1: conflicts of interest in inflammation. **Life Sci.**, v. 87, n. 3-4, p. 69-82, 2010.
- PRUZANSKI, W.; VADAS, P. Phospholipase A₂ - a mediator between proximal and distal effectors of inflammation. **Immunol. Today**, v. 12, n. 5, p. 143-146, 1991.
- RANGEL-SANTOS, A.; LIMA, C.; LOPES-FEREIRA, M.; CARDOSO, D. F. Immunosuppressive role of principal toxin (crotoxin) of *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 44, n. 6, p. 609-616, 2004.
- RAO, R. M.; YANG, L.; GARCIA-CARDENA, G.; LUSCINSKAS, F. W. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. **Circ. Res.**, v. 101, n. 3, p. 234-247, 2007.
- RASTOGI, P.; MCHOWAT, J. Inhibition of calcium-independent phospholipase A₂ prevents inflammatory mediator production in pulmonary microvascular endothelium. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v. 165, n. 2-3, p. 167-174, 2009.
- RAYNAUD, F.; EVAÏN-BRION, D.; GERBAUD, P.; MARCIANO, D.; GORIN, I.; LIAPI, C.; ANDERSON, W. B. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: possible role in psoriasis. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 22, n. 4, p. 623-632, 1997.
- REDDY, S. A.; HUANG, J. H.; LIAO, W. S. Phosphatidylinositol 3-kinase as a mediator of TNF-induced NF-kappa B activation. **J. Immunol.**, v. 164, n. 3, p. 1355-1363, 2000.
- REDDY, S. T.; HERSCHAMAN, H. R. Prostaglandin synthase-1 and prostaglandin synthase-2 are coupled to distinct phospholipases for the generation of prostaglandin D₂ in activated mast cells. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 6, p. 3231-3237, 1997.
- REDDY, S. T.; WINSTEAD, M. V.; TISCHFIELD, J. A.; HERSCHMAN, H. R. J. Analysis of the secretory phospholipase A₂ that mediates prostaglandin production in mast cells. **Biol. Chem.**, v. 27, n. 21, p. 13591-13596, 1997.
- RICKARD, A.; PORTELL, C.; KELL, P. J.; VINSON, S. M.; MCHOWAT, J. Protease-activated receptor stimulation activates a Ca²⁺-independent phospholipase A₂ in bladder microvascular endothelial cells. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 288, n. 4, p. 714-721, 2005.
- RIEDERER, M.; OJALA, P. J.; HRZENJAK, A.; GRAIER, W. F.; MALLI, R.; TRITSCHER, M.; HERMANSSON, M.; WATZER, B.; SCHWEER, H.; DESOYE, G.; HEINEMANN, A.; FRANK, S. Acyl chain-dependent effect of lysophosphatidylcholine on endothelial prostacyclin production. **J. Lipid Res.**, v. 51, n. 10, p. 2957-2966, 2010.
- RIUS, C.; ABU-TAHA, M.; HERMENEGILDO, C.; PIQUERAS, L.; CERDA-NICOLAS, J. M.; ISSEKUTZ, A. C.; ESTAÑ, L.; CORTIJO, J.; MORCILLO, E. J.; ORALLO, F.; SANZ, M. J. Trans- but not cis-resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NF-κB

- activation and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation. **J. Immunol**, v. 185, n. 6, p. 3718-3727, 2010.
- RIZZO, M. T.; NGUYEN, E.; ALDO-BENSON, M.; LAMBEAU, G. Secreted phospholipase A₂ induces vascular endothelial cell migration. **Blood**, v. 96, p. 3809-3815, 2000.
- ROMER, L. H.; MCLEAN, N. V.; YAN, H. C.; DAISE, M.; SUN, J.; DELISSER, H. M. IFN-gamma and TNF-alpha induce redistribution of PECAM-1 (CD31) on human endothelial cells. **J. Immunol.**, v. 154, n. 12, p. 6582-6592, 1995.
- ROOVERS, K.; ASSOIAN, R. K., Integrating the MAP kinase signal into the G1 phase cell cycle machinery. **Bioessays**, v. 22, n. 9, p. 818-826, 2000.
- ROSEN, L. B.; GINTY, D. D.; WEBER, M. J.; GREENBERG, M. E. Membrane depolarization and calcium influx stimulate MEK and MAP kinase via activation of Ras. **Neuron.**, v. 12, n. 6, p. 1207-1221, 1994.
- RÜBSAMEN, K.; BREITHAUPT, H.; HABERMANN, E. Biochemistry and pharmacology of the crotoxin complex. I. Subfractionation and recombination of the crotoxin complex. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol.**, v. 270, n. 3, p. 274-288, 1971.
- RUGGERI, Z. M.; WARE, J. von Willebrand factor. **FASEB J.**, v. 7, n. 2, p. 308-316, 1993.
- SADARIA, M. R.; MENG, X.; FULLERTON, D. A.; REECE, T. B.; SHAH, R. R.; GROVER, F. L.; WEYANT, M. J. Secretory phospholipase A₂ inhibition attenuates intercellular adhesion molecule-1 expression in human esophageal adenocarcinoma cells. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 91, p. 1539-1545, 2011.
- SADLER, J. E. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, p. 106-112. , 2009.
- SALVINI, T. F.; AMARAL, A. C.; MIYABARA, E. H.; TURRI, J. A.; DANELLA, P. M.; SELISTRE DE ARAUJO, H. S. Systemic skeletal muscle necrosis induced by crotoxin. **Toxicon**, v. 39, n. 8, p. 1141-1149, 2001.
- SAMPAIO, S. C.; ALBA-LOUREIRO, T. C.; BRIGATTE, P.; LANDGRAF, R. G.; DOS SANTOS, E. C.; CURI, R.; CURY, Y. Lipoxigenase-derived eicosanoids are involved in the inhibitory effect of *Crotalus durissus terrificus* venom or crotoxin on rat macrophage phagocytosis. **Toxicon**, v. 47, n 3, p. 313-321, 2006.
- SAMPAIO, S. C.; BRIGATTE, P.; SOUSA-E-SILVA, M. C. C.; SANTOS, E. C.; RANGEL-SANTOS, A. C.; CURI, R.; CURY, Y. Contribution of crotoxin for the inhibitory effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom on macrophage function. **Toxicon**, v. 41, n. 7, p. 899-907, 2003.
- SAMPAIO, S. C.; HYSLOP, S.; FONTES, M. R.; PRADO-FRANCESCHI, J.; ZAMBELLI, V. O.; MAGRO, A. J.; BRIGATTE, P.; GUTIERREZ, V. P.; CURY, Y. Crotoxin: novel activities for a classic beta-neurotoxin. **Toxicon**, v. 55, n. 6, p. 1045-1060, 2010.
- SAMPAIO, S. C.; RANGEL-SANTOS, A. C.; PERES, C. M.; CURI, R.; CURY, Y. Inhibitory effect of phospholipase A(2) isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom on macrophage function. **Toxicon**, v. 45, n. 5, p. 671-676, 2005.
- SANO-MARTINS, I. S.; DAIMON, T. Electron microscopic sytochemistry on the distribution of wheat germ agglutinin receptor on the platelet plasma membrane after treatment with convulxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 30, n. 2, p. 141-150, 1992.

- SCHAEFFER, R. C. J. R.; RANDALL, H.; RESK, J.; CARLSON, R. W. Enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) of size-selected crotalid venom antigens by Wyeth's polyvalent antivenom. **Toxicon**, v. 26, n. 1, p. 67-76, 1988.
- SCHALOSKE, R. H.; DENNIS, E. A. The phospholipase A₂ superfamily and its group numbering system. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1761, n. 11, p. 1246-1259, 2006.
- SCHRÖDER, T.; KIVILAAKSO, E.; KINNUNEN, P. K.; LEMPINEN, M. Serum phospholipase A₂ in human acute pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 15, n. 5, p. 633-636, 1980.
- SCHWARZ, U. R.; WALTER, U.; EIGENTHALER, M. Taming platelets with cyclic nucleotides. **Biochem Pharmacol.**, v. 62, n. 9, p. 1153-1161, 2001.
- SCOTT, D. L.; WHITE, S. P.; OTWINOWSKI, Z.; YUAN, W.; GELB, M. H.; SIGLER, P. B. Interfacial catalysis: the mechanism of phospholipase A₂. **Science**, v. 250, n. 4987, p. 1541-1546, 1990.
- SEKI, C.; VIDAL, J. C.; BARRIO, A. Purification of gyroxin from a South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*). **Toxicon**, v. 18, n. 3, p. 235-247, 1980.
- SERHAN, C. N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 8, n. 2, p. 115-121, 2005.
- SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. **Nat. Immunol.**, v. 6, n. 12, p. 1191-1197, 2005.
- SHIH, M. F.; CHEN, L. C.; CHERNG, J. Y. Chlorella 11-peptide inhibits the production of macrophage-induced adhesion molecules and reduces endothelin-1 expression and endothelial permeability. **Mar. Drugs**, v. 11, n. 10, p. 3861-3874, 2013.
- SHIMIZU, T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 49, p. 123-150, 2009.
- SHINOHARA, H.; BALBOA, M. A.; JOHNSON, C. A.; BALSINDE, J.; DENNIS, E. A. Regulation of delayed prostaglandin production in activated P388D1 macrophages by group IV cytosolic and group V secretory phospholipase A₂s. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 12263- 12268, 1999.
- SHYUE, S. K.; TSAI, M. J.; LIOU, J. Y.; WILLERSON, J. T.; WU, K. K. Selective augmentation of prostacyclin production by combined prostacyclin synthase and cyclooxygenase-1 gene transfer. **Circulation**, v. 103, n. 16, p. 2090-2095, 2001.
- SIMIONESCU, M.; SIMIONESCU, N. Endothelial transport macromolecules: transcytosis and endocytosis. **Cell. Biol. Rev.**, v. 25, n. 1, p. 1-78, 1991.
- SIMIONESCU, N.; SIMIONESCU, M. The cardiovascular system., In: WEISS, L. (Ed.). **Cell and Tissue Biology**. Germany: Urban and Schwarzenberg, 1988. p. 353-400.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, n. 3, p. 387-437, 2004.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 56, n. 3, p. 387-437, 2004.
- SIX, D. A.; DENNIS, E. A. The expanding superfamily of phospholipase A₂ enzymes: classification and characterization. **Biochem. Biophys. Acta**, v. 1488, p. 1-19, 2000. Review.

SLOTTA, K. H.; FRAENKEL-CONRAT, H. Estudos químicos sobre os venenos ofídicos. Purificação e cristalização do veneno da cobra cascavel. **Mem. Inst. Butantan**, v. 12, p. 505-512, 1938.

SMITH, W. L.; LANGENBACH, R. J. Why there are two cyclooxygenase isozymes. **Clin. Invest.**, v. 107, p. 1491-1495, 2001.

SMITH, W. S.; DEWITT, D. L.; GARAVITO, R. M. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 69, p. 145-182, 2000. Review.

SMITH, W. S.; DEWITT, D. L.; GARAVITO, R. M. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 69, p. 145-182, 2000. Review.

SMYTH, E. M.; GROSSER, T.; WANG, M.; YU, Y.; FITZGERALD, G. A. Prostanoids in health and disease. **J. Lipid. Res.**, v. 50, p. 423-428, 2009.

SOARES, A. M.; MANCIN, A. C.; CECCHINI, A. L.; ARANTES, E. C.; FRANCA, S. C.; GUTIERREZ, J. M.; GIGLIO, J. R.; Effects of chemical modifications of crotoxin B, the phospholipase A₂ subunit of crotoxin from *Crotalus durissus terrificus* snake venom, on its enzymatic and pharmacological activities. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 33, n. 9, p. 877-888, 2001.

SOUSA-E-SILVA, M. C. C.; GONÇALVES, L. R.; MARIANO, M. The venom of South American rattlesnakes inhibits macrophage functions and is endowed with anti-inflammatory properties. **Mediators Inflamm.**, v. 5, n. 1, p. 18-23, 1996.

SPERANDIO, M. Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. **FEBS J.**, v. 273, n. 19, p. 4377-4389, 2006.

SPISNI, E.; GRIFFONI, C.; SANTI, S.; RICCIO, M.; MARULLI, R.; BARTOLINI, G.; TONI, M.; ULLRICH, V.; TOMASI, V. Colocalization prostacyclin (PGI₂) synthase--caveolin-1 in endothelial cells and new roles for PGI₂ in angiogenesis. **Exp. Cell. Res.**, v. 266, n. 1, p. 31-43, 2001.

STADEL, J. M.; HOYLE, K.; NACLERIO, R. M.; ROSHAK, A.; CHILTON, F. H. Characterization of phospholipase A₂ from human nasal lavage. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 11, n. 1, p. 108-113, 1994.

STITHAM, J.; MIDGETT, C.; MARTIN, K. A.; HWA, J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. **Front. Pharmacol.**, v. 2, p. 24, 2011

STODDART, M. J. Cell viability assays: introduction. **Methods Mol. Biol.**, v. 740, p. 1-6, 2011.

STRAUS, D. S.; GLASS, C. K. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. **Trends Immunol.**, v. 28, n. 12, p. 551-558, 2007.

SUMPIO, B. E.; RILEY, J. T.; DARDIK, A. Cells in focus: endothelial cell. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 34, n. 12, p. 1508-1512, 2002.

SYEDA, F.; GROSJEAN, J.; HOULISTON, R. A.; KEOGH, R. J.; CARTER, T. D.; PALEOLOG, E.; WHEELER-JONES, C. P. Cyclooxygenase-2 induction and prostacyclin release by protease-activated receptors in endothelial cells require cooperation between mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB pathways. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 17, p. 11792-11804, 2006.

TAMARU, M.; NARUMI, S. J. E-selectin gene expression is induced synergistically with the coexistence of activated classic protein kinase C and signals elicited by interleukin-1beta but not tumor necrosis factor-alpha. **Biol. Chem.**, v. 274, n. 6, p. 3753-3763, 1999.

- TAMURA, E. K.; CECON, E.; MONTEIRO, A. W.; SILVA, C. L.; MARKUS, R. P. J. Melatonin inhibits LPS-induced NO production in rat endothelial cells. **Pineal Res.**, v. 46, n. 3, p. 268-274, 2009.
- TAMURA, E. K.; FERNANDES, P. A.; MARÇOLA, M.; DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S.; MARKUS, R. Long-lasting priming of endothelial cells by plasma melatonin levels. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p. e13958, 2010.
- TANJONI, I.; WEINLICH, R.; DELLA-CASA, M. S.; CLISSA, P. B.; SALDANHA-GAMA, R. F.; DE FREITAS, M. S.; BARJA-FIDALGO, C.; AMARANTE-MENDES, G. P.; MOURA-DA-SILVA, A. M. Jararhagin, a snake venom metalloproteinase, induces a specialized form of apoptosis (anoikis) selective to endothelial cells. **Apoptosis**, v. 10, n. 4, p. 851-861, 2005.
- THAM, D. M.; WANG, Y. X.; RUTLEDGE, J. C. Modulation of vascular inflammation by PPARs. **Drug News Perspect.**, v. 16, n. 2, p. 109-116, 2003.
- THOMMESEN, L.; SJURSEN, W.; GASVIK, K.; HANSSSEN, W.; BREKKE, O. L.; SKATTEBOL, L.; HOLMEIDE, A. K.; ESPEVIK, T.; JOHANSEN, B.; LAEGREID, A. Selective inhibitors of cytosolic or secretory phospholipase A₂ block TNF-induced activation of transcription factor NF-κB and expression of ICAM-1. **J. Immunol.**, v. 161, p. 3421-3430, 1998.
- THOMMESEN, L.; SJURSEN, W.; GÅSVIK, K.; HANSSSEN, W.; BREKKE, O. L.; SKATTEBØL, L.; HOLMEIDE, A. K.; ESPEVIK, T.; JOHANSEN, B.; LAEGREID, A. Selective inhibitors of cytosolic or secretory phospholipase A₂ block TNF-induced activation of transcription factor nuclear factor-kappa B and expression of ICAM-1. **J. Immunol.**, v. 161, n. 7, p. 3421-3430, 1998.
- THOMPSON, R. D.; NOBLE, K. E.; LARBI, K. Y.; DEWAR, A.; DUNCAN, G. S.; MAK, T. W.; NOURSHARGH, S. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)-deficient mice demonstrate a transient and cytokine-specific role for PECAM-1 in leukocyte migration through the perivascular basement membrane. **Blood**, v. 97, n. 6, p. 1854-1860, 2001.
- THUILLEZ, C.; RICHARD, V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. **J. Hum. Hypertens.**, v. 19, n. 1, p. 21-25, 2005.
- TOYAMA, M. H.; DE OLIVEIRA, D. G.; BERIAM, L. O.; NOVELLO, J. C.; RODRIGUES-SIMIONI, L.; MARANGONI, S. Structural, enzymatic and biological properties of new PLA(2) isoform from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicon**, v. 41, n. 8, p.1033-1038, 2003.
- VADAS, P. Elevated plasma phospholipase A₂ levels: correlation with the hemodynamic and pulmonary changes in gram-negative septic shock. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 104, n. 6, p. 873-881, 1984.
- VADAS, P.; PRUZANSKI, W. Phospholipase A₂ activation is the pivotal step in the effector pathway of inflammation. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 275, p. 83-101, 1990.
- VADAS, P.; PRUZANSKI, W. Role of secretory phospholipases A₂ in the pathobiology of disease. **Lab. Invest.**, v. 55, n. 4, p. 391-404, 1986.
- VALENTIJN, K. M.; SADLER, J. E.; VALENTIJN, J. A.; VOORBERG, J.; EIKENBOOM, J. Functional architecture of Weibel-Palade bodies. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5033-5043, 2011.
- VANE, J. R. Prostaglandins as mediators of inflammation. **Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.**, v. 2, p. 791-801, 1976.
- VANE, J. R.; ANGGÅRD, E. E.; BOTTING, R. M. Regulatory functions of the vascular endothelium. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, n. 1, p. 27-36, 1990.

- VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. **Am. J. Cardiol.**, v. 75, n. 3, p. 3A-10A, 1995.
- VANE, J.; CORIN, R. E. Prostacyclin: a vascular mediator. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, v. 26, n. 6, p. 571-578, 2003.
- VERHEIJ, H. M.; BOFFA, M. C.; ROTHEN, C.; BRYCKAERT, M. C.; VERGER, R.; DE HAAS, G. H. Correlation of enzymatic activity and anticoagulant properties of phospholipase A₂. **Eur. J. Biochem.**, v. 112, n. 1, p. 25-32, 1980.
- VERMA, I. M. Nuclear factor (NF)-kappaB proteins: therapeutic targets. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 63, n. 2, p. 57-61, 2004.
- VIATOUR, P.; MERVILLE, M. P.; BOURS, V.; CHARIOT, A. Phosphorylation of NF-kappaB and IkappaB proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends Biochem.,Sci.*, v. 30, n. 1, p. 43-52, 2005.
- VIEIRA, M. L.; D'ATRI, L. P.; SCHATTNER, M.; HABARTA, A. M.; BARBOSA, A. S.; DE MORAIS, Z. M.; VASCONCELLOS, S. A.; ABREU, P. A.; GÓMEZ, R. M.; NASCIMENTO, A. L. A novel leptospiral protein increases ICAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells. **FEMS Microbiol. Lett.**, v. 276, n. 2, p. 172-180, 2007.
- WADA, T.; PENNINGER, J. M. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. **Oncogene**, v. 23, n. 16, p. 2838-2849, 2004.
- WANG, N.; VERNA, L.; CHEN, N. G.; CHEN, J.; LI, H.; FORMAN, B. M.; STEMERMAN, M. B. Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, v. 277, n. 37, p. 34176-34181, 2002.
- WANG, S. X.; SUN, X. Y.; ZHANG, X. H.; CHEN, S. X.; LIU, Y. H.; LIU, L. Y. Cariporide inhibits high glucose-mediated adhesion of monocyte-endothelial cell and expression of intercellular adhesion molecule-1. **Life Sci.**, v. 79, n. 14, p. 1399-1404, 2006.
- WARNER, T. D.; MITCHELL, J. A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **FASEB J.**, v. 18, n. 7, p. 790-704, 2004.
- WEBB, N. R.; Secretory phospholipase A₂ enzymes in atherogenesis. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 16, n. 3, p. 341-344, 2005.
- WEIBEL, E. R.; PALADE, G. E. New cytoplasmic components in arterial endothelia. **J. Cell. Biol.**, v. 23, p. 101-112, 1964.
- WEISS, J.; WRIGHT, G. Mobilization and function of extracellular phospholipase A₂ in inflammation. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 275, p. 103-113, 1990.
- WINSTEAD, M. V.; BALSINDE, J.; DENNIS, E. A. Calcium-independent phospholipase A(2): structure and function. **Biochim Biophys. Acta**, v. 1488, n. 1-2, p. 28-39, 2000.
- WISE, H. Multiple signalling options for prostacyclin. **Acta Pharmacol. Sin.**, v. 24, n. 7, p. 625-630, 2003.

- WONG, G. H.; ELWELL, J. H.; OBERLEY, L. W.; GOEDDEL, D. V. Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. **Cell**, v. 58, n. 5, p. 923-931, 1989.
- WOO, C. H.; LIM, J. H.; KIM, J. H. VCAM-1 upregulation via PKCdelta-p38 kinase-linked cascade mediates the TNF-alpha-induced leukocyte adhesion and emigration in the lung airway epithelium. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.**, v. 288, n. 2, p. 307-316, 2005.
- WOODFIN, A.; VOISIN, M. B.; IMHOF, B. A.; DEJANA, E.; ENGELHARDT, B.; NOURSHARGH, S. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1. **Blood**, v. 113, n. 24, p. 6246-6257, 2009.
- WU, D.; MARKO, M.; CLAYCOMBE, K.; PAULSON, K. E.; MEYDANI, S. N. J. Ceramide-induced and age-associated increase in macrophage COX-2 expression is mediated through up-regulation of NF-kappa B activity. **Biol. Chem.**, v. 278, n. 13, p. 10983-10992, 2003.
- WU, K. K. Control of cyclooxygenase-2 transcriptional activation by pro-inflammatory mediators. **Prostaglandins, Leukotrienes Essen. Fatty Acids**, v. 72, p. 89-93, 2005.
- WU, K. K.; LIOU, J. Y. Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 338, n. 1, p. 45-52, 2005.
- XIE, P.; GUO, S.; FAN, Y.; ZHANG, H.; GU, D.; LI, H. Atrogin-1/MAFbx enhances simulated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardiomyocytes through degradation of MAPK phosphatase-1 and sustained JNK activation. **J. Biol. Chem.**, v. 284, p. 5488-5496, 2009.
- YANAGISAWA, M.; KUHIHARA, H.; KIMURA, S.; TOMOBE, Y.; KOBAYASHI, M.; MITSILL, Y.; YAZAKI, Y.; GOTO, K.; MASAKI, T. A novel potent vasoconstrictor peptide produces by vascular endothelial cell. **Nature**, v. 332, n. 6163, p. 411-415, 1988.
- YANG, W.; SHIMAOKA, M. Activation of integrin beta-subunit I-like domains by one-turn C-terminal alpha-helix deletions. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 8, n. 8, p. 2333-2338, 2004.
- YOKOTE, K.; MORISAKI, N.; ZENIBAYASHI, M.; UEDA, S.; KANZAKI, T.; SAITO, Y.; YOSHIDA, S. The phospholipase-A₂ reaction leads to increased monocyte adhesion of endothelial cells via the expression of adhesion molecules. **Eur. J. Biochem.**, 217: 723-729. 1993.
- YU, J.; ETO, M.; AKISHITA, M.; OKABE, T.; OUCHI, Y. A selective estrogen receptor modulator inhibits TNF-alpha-induced apoptosis by activating ERK1/2 signaling pathway in vascular endothelial cells. **Vascul. Pharmacol.**, 51: 21-28, 2009.
- YU, L.; DEEMS, R. A.; HAJDU, J.; DENNIS, E. A. The interaction of phospholipase A₂ with phospholipid analogues and inhibitors. **J. Biol. Chem.**, v. 265, n. 5, p. 2657-2664, 1990.
- YU, M. L.; LIMPER, A. H. Pneumocystis carinii induces ICAM-1 expression in lung epithelial cells through a TNF-alpha-mediated mechanism. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 6, pt. 1, p. 1103-1111, 1997.
- YU, M.; HAN, J.; CUI, P.; DAI, M.; LI, H.; ZHANG, J.; XIU, R. Cisplatin up-regulates ICAM-1 expression in endothelial cell via a NF-kappaB dependent pathway. **Cancer Sci.**, v. 99 n. 2, p. 391-397, 2008.
- YUSUF-MAKAGIANSAR, H.; ANDERSON, M. E.; YAKOVLEVA, T. V.; MURRAY, J. S.; SIAHAAN, T. J. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. **Med. Res. Rev.**, v. 2, n. 2, p. 146-167, 2002.

- ZAMBELLI, V. O.; SAMPAIO, S. C.; SUDO-HAYASHI, L. S.; GRECO, K.; BRITTO, L. R.; ALVES, A. S.; ZYCHAR, B. C.; GONÇALVES, L. R.; SPADACCI-MORENA, D. D.; OTTON, R.; DELLA-CASA, M. S.; CURI, R.; CURY, Y. Crotoxin alters lymphocyte distribution in rats: Involvement of adhesion molecules and lipoxygenase-derived mediators. **Toxicol.**, v. 51, n. 8, p. 1357-1367, 2008.
- ZANDI, E.; ROTHWART, D. M.; DELHASE, M.; HAYAKAWA, M.; KARIN, M. The I κ B kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, IKK α and IKK β , necessary for I κ B phosphorylation and NF- κ B activation. **Cell**, v. 91, n. 2, p. 243-252, 1997.
- ZAPOLSKA-DOWNAR, D.; BRYK, D.; MAŁECKI, M.; HAJDUKIEWICZ, K.; SITKIEWICZ, D. Aronia melanocarpa fruit extract exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. **Eur. J. Nutr.**, v. 51, n. 5, p. 563-572, 2012.
- ZHANG, H. L.; HAN, R.; CHEN, Z. X.; CHEN, B. W.; GU, Z. L.; REID, P. F.; RAYMOND, L. N.; QIN, Z. H. Opiate and acetylcholine-independent analgesic actions of crotoxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom. **Toxicol.**, v. 48, p. 2, 175-182, 2006.
- ZHANG, T.; YANG, D.; FAN, Y.; XIE, P.; LI, H. Epigallocatechin-3-gallate enhances ischemia/reperfusion-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via AKT and MAPK pathways. **Apoptosis**, v. 14, n. 10, p. 1245-1254, 2009.
- ZHANG, X.; CHEN, S.; WANG, Y. Honokiol up-regulates prostacyclin synthase protein expression and inhibits endothelial cell apoptosis. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 554, n. 1, p. 1-7, 2007.
- ZHOU, J.; WANG, K. C.; WU, W.; SUBRAMANIAM, S.; SHYY, J. Y.; CHIU, J. J.; LI, J. Y.; CHIEN, S. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor- α in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 108, n. 25, p. 10355-10360, 2011.
- ZIMMERMAN, G. A.; PRESCOTT, M. S.; McINTYRE, M. T. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. **Immunol. Today**, v. 13, 3, p. 93-100, 1992.
- ZOU, M. H.; KLEIN, T.; PASQUET, J. P.; ULLRICH, V. Interleukin 1 β decreases prostacyclin synthase activity in rat mesangial cells via endogenous peroxynitrite formation. **Biochem. J.**, v. 336, pt. 2, p. 507-512, 1998.
- ZOU, M. H.; ULLRICH, V. Peroxynitrite formed by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide selectively inhibits bovine aortic prostacyclin synthase. **FEBS Lett.**, v. 382, v. 1-2, p. 101-114, 1996.