

ESTER PALERMO MAIA

**PAPEL DA EFEROCITOSE MEDIADA POR
RECEPTORES TAM NAS PNEUMONIAS
BACTERIANAS**



**Monografia apresentada ao Instituto de
Microbiologia Paulo de Góes, da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como pré-requisito para a obtenção do
grau de Bacharel em Ciências Biológicas:
Microbiologia e Imunologia.**

**INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO DE GÓES
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
RIO DE JANEIRO
FEVEREIRO/2021**

Trabalho realizado no Departamento de
Imunologia, do Instituto de Microbiologia
Paulo de Góes, UFRJ, sob a orientação da
Professora Alessandra D'Almeida Filardy

Palermo Maia, Ester

Papel da eferocitose mediada por TAM nas pneumonias bacterianas / Ester Palermo Maia. -- Rio de Janeiro, 2021.

xi; 53 f.: il; 30 cm

Orientadora: Alessandra D'Almeida Filardy.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Microbiologia, Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia, 2021.

Bibliografia: f. 39-53

1. Macrófagos alveolares. 2. pneumonia. 3. eferocitose. 4. receptores TAM. I. D'Almeida Filardy, Alessandra, orient. II. Título.

**INSTITUTO DE MICROBIOLOGIA PAULO DE GÓES / UFRJ
COORDENAÇÃO DE ENSINO DE GRADUAÇÃO**

**ATA DA APRESENTAÇÃO DE MONOGRAFIA PARA APROVAÇÃO NO
RCS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO, BACHARELADO EM
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA**

ALUNO: Ester Palermo Maia

DRE: 117033146

BANCA EXAMINADORA: Profa. Elvira Saraiva (Presidente)
Dra. Laura Maria Andrade de Oliveira
MSc. Kamila Guimarães Pinto
Profa. Dirlei Nico (Suplente)

Título da Monografia: “Papel da eferocitose mediada por receptores TAM nas pneumonias bacterianas”

Local: Sala virtual <https://meet.google.com/eof-mpjs-yvo>

Data e hora de início: **04 de fevereiro de 2021 às 14:00h**

Em sessão pública, após exposição de cerca de 50 minutos, o aluno foi argüido pelos membros da Banca Examinadora, demonstrando suficiência de conhecimentos e capacidade de sistematização no tema de sua Monografia, tendo, então, obtido nota 10,0 neste requisito do presente ata que é assinada pelo presidente da banca examinadora, aluno, orientador (ou coorientador) e pelo coordenador do RCS.

Rio de Janeiro, 4 de fevereiro de 2021.

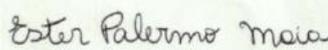
NOTA	Banca Examinadora:
10,0	Profa. Elvira Saraiva
10,0	Dra. Laura Maria Andrade de Oliveira
10,0	MSc. Kamila Guimarães Pinto
10,0	Profa. Dirlei Nico (Suplente)

Presidente da banca



Profa. Dirlei Nico

Aluno:



Ester Palermo Maia

Orientador:



Profª Alessandra D' Almeida Filardy

Coordenador de TCC:



Profa. Bernadete Teixeira Ferreira Carvalho

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus por nunca me deixar trilhar sozinha o caminho da graduação. Apesar dos momentos em que me senti insegura, sempre acreditei que nada é por acaso e que há um caminho muito maior construído por suas mãos para a minha vida.

Agradeço aos meus pais, Angelina e Leandro, por terem sido fortaleza diante de todas as tempestades que assolaram a minha vida. Além de todo apoio financeiro, inúmeras caronas fornecidas ao longo do caminho, conforto e palavras de suporte. Sem vocês eu não estaria aqui e palavras nunca serão suficientes para demonstrar toda a minha gratidão por ser filha de vocês.

Agradeço à minha irmã, Débora Palermo Maia, porque mesmo não compreendendo nomes técnicos, forneceu um ouvido e um aceno de cabeça. Você me ajudou a escolher o curso em um dos momentos mais desesperadores da minha vida e eu sou grata por você ter dado um empurrãozinho para que eu seguisse essa carreira.

Agradeço ao meu namorado, Lucas Pinheiro Mariano, por ouvir minhas reclamações, me levar pra conhecer hamburguerias e por todo carinho entregue durante os desabafos frente às minhas frustrações. Você foi um acalento pro meu coração conturbado e uma prova de que o amor de verdade pode ser mais bonito do que eu poderia sonhar.

Agradeço à minha orientadora, Alessandra Filardy, por todo apoio e conhecimento passado durante esses três anos de iniciação científica e escrita desse TCC. Você é parte fundamental dessa jornada, além de uma grande inspiração.

Agradeço aos colegas de laboratório Kamila, Monique, Thaís e Rafael pelo conhecimento teórico e prático trocado ao longo da iniciação científica.

Agradeço à amiga, Bianca Moraes, você fez parte do meu crescimento e amadurecimento ao longo desses anos de amizade e sou muito grata pelos conselhos, conversas sobre a vida e futuro jogadas ao vento da praia. Você sempre esteve presente em todas as etapas da minha vida e nessa não foi diferente. À Fernanda Barreiro, que foi parceira de trabalho em grupo e festas ao longo da graduação, agradeço pela nossa amizade ter crescido, se tornado algo muito bonito e que espero levar por toda a minha vida.

Agradeço às agências de fomento CNPQ e FAPERJ, sem as quais não teria sido possível realizar esse trabalho.

RESUMO**ESTER PALERMO MAIA****PAPEL DA EFEROCITOSE MEDIADA POR RECEPTORES TAM NAS
PNEUMONIAS BACTERIANAS**

Resumo da monografia apresentada no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia e aprovação na RCS Trabalho de Conclusão de Curso.

ORIENTADOR: ALESSANDRA D'ALMEIDA FILARDY

A mucosa pulmonar é um microambiente dinâmico, exposto ao meio exterior. Macrófagos alveolares (AMs) são fundamentais no estabelecimento da homeostase pulmonar e na defesa contra infecções bacterianas. Pneumonias bacterianas são indutoras de intensa inflamação nos lóbulos pulmonares. Pneumonias adquiridas na comunidade são as mais comuns e causam alta mortalidade, sendo frequentemente causadas pelas bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. A principal função de AMs durante as pneumonias bacterianas é realizar a fagocitose dos microrganismos, causando sua morte intracelular por mecanismos oxidativos, enquanto recrutam outras células do sistema imunológico por meio da secreção de citocinas e quimiocinas. Além de seu papel na imunidade, os AMs também são responsáveis por fagocitar células apoptóticas (eferocitose) e por manter a tolerância à antígenos inócuos. Os receptores de eferocitose da família TAM (Tyro3, Axl e MerTk), expressos por fagócitos e, reconhecem fosfatidilserina (PtdSer) nas células apoptóticas através das moléculas-pontes Gas6 e proteína S. Além de mediar a eferocitose, os receptores TAM bloqueiam vias pró-inflamatórias dos receptores do tipo *Toll* (TLRs) e de citocinas. Muitas células apoptóticas são geradas durante as infecções pulmonares e por esse motivo, a eferocitose mediada por receptores TAM em AMs pode ter impacto na exacerbação do quadro de pneumonia bacteriana. Neste trabalho, realizamos uma revisão bibliográfica sistemática sobre os aspectos da eferocitose realizada por macrófagos, mediada pelos receptores TAM, durante as pneumonias bacterianas. Nós verificamos que existem poucos trabalhos na literatura sobre os efeitos tanto *in vivo* quanto *in vitro* do papel do processo eferocítico durante as pneumonias. Por esse motivo, acreditamos que mais estudos devem ser encorajados para maior compreensão do papel da eferocitose mediada por receptores TAM em AMs durante as pneumonias bacterianas.

Palavras chave: Macrófagos alveolares, pneumonia, eferocitose, receptores TAM.

ABSTRACT
ESTER PALERMO MAIA

**THE ROLE OF EFFEROCYTOSIS MEDIATED BY TAM RECEPTORS IN
BACTERIAL PNEUMONIA**

Abstract da monografia apresentada no Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia e aprovação na RCS Trabalho de Conclusão de Curso.

ADVISOR: ALESSANDRA D'ALMEIDA FILARDY

The lung mucosae are a dynamic microenvironment exposed to the external surfaces. Alveolar macrophages (AMs) are crucial in the establishment of the pulmonary homeostasis and defense against bacterial infections. Bacterial pneumonias are inducers of intense inflammation in the pulmonary lobes. Community acquired pneumonia are the most ordinary type of pneumonia with high mortalities rates, frequently caused by the bacteria *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. The main function of AMs during bacterial pneumonia is to accomplish to phagocyte microorganisms, causing their intracellular death by oxidative and non-oxidative mechanisms while recruiting other immune cells by the secretion of cytokines and chemokines. In additions to their role in immunity, AMs are responsible for the phagocytosis of apoptotic cells (efferocytosis) and the maintenance of tolerance to innocuous antigens. The TAM family receptors (Tyro3, Axl and MerTk) are expressed by phagocytes and indirectly recognizes phosphatidylserine (PtdSer) in apoptotic cells by Gas6 and protein S bridging molecules. Beside efferocytosis, TAM receptors block pro-inflammatory Toll like (TLRs) and cytokines receptors pathway. Many apoptotic cells are generated during lung infections and for this reason, TAM receptors mediated efferocytosis in AMs might have an impact in the exacerbation of bacterial pneumonia. In this study, we performed a systematic bibliographic revision about the aspects of TAM receptors mediates efferocytosis by AMs during bacterial pneumonia. We found that there are just few studies in the literature evaluating the both effects *in vivo* and *in vitro* of the efferocytic process during pneumonia, so that studies to increase the understanding of the role of efferocytosis mediated by TAM receptors during bacterial pneumonia should be encouraged.

Key words: Alveolar macrophages, pneumonia, efferocytosis, TAM receptors.

Sumário

1. Introdução.....	9
2. Objetivos	9
2.1. Objetivos específicos.....	9
3. Desenvolvimento.....	10
3.1. Mucosas.....	10
3.1.1. Mucosas pulmonares.....	12
3.2. Sistema imunológico associado às mucosas pulmonares	13
3.2.1. Macrófagos Alveolares (AMs).....	18
3.3. Apoptose.....	21
3.4. Eferocitose.....	24
3.4.1. Etapas da eferocitose.....	24
3.4.2. Receptores TAM.....	25
3.5. Pneumonias bacterianas	29
3.5.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
3.5.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	31
3.5.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	33
3.6. Respostas imunológicas inatas durante pneumonias bacterianas	34
3.7. Papel da eferocitose durante pneumonias bacterianas.....	37
3. Conclusão	39
4. Referências bibliográficas	39

1. Introdução

O trato respiratório é um sistema responsável pelas trocas gasosas, que compreende das narinas até os alvéolos (Man, Piters e Bogaert, 2017). Devido a sua função, as mucosas pulmonares, interagem com microrganismos e partículas inaladas, sendo necessários sistemas de defesa, como a produção de muco, epitélio ciliado e produção de diversos compostos antimicrobianos em seu epitélio para evitar a fixação de microrganismos (Martin e Frevert, 2005). Caso esses antígenos externos se instalem, é necessária a ativação do sistema imunológico associado às mucosas, primariamente representado pelas células residentes do tecido que durante a homeostase são responsáveis pela remoção dos restos celulares, células apoptóticas (ACs), e pela promoção da tolerância aos antígenos inócuos (Nagre *et al.*, 2019). O macrófago alveolar é a célula do sistema imunológico inato que se encontra em maior quantidade e considerada principal responsável pela fagocitose de células apoptóticas e microrganismos patogênicos (Guth *et al.*, 2009). Esse fagócito possui características diferenciais devido a sua localização sendo apontado como um regulador do ambiente anti-inflamatório, principalmente por causa do efeito desencadeado pela eferocitose (Szondy *et al.*, 2017).

A eferocitose pode promover um ambiente anti-inflamatório, dependendo do receptor mediador como, por exemplo, os receptores da família TAM. Esses receptores demonstram um potencial de retorno a homeostase após a infecção por meio do bloqueio das vias de sinalização dos TLRs e expressão de proteínas supressoras de citocinas (Rothlin *et al.*, 2007). Logo, hipotetizamos que a ativação dos receptores TAM pela eferocitose são importantes reguladores do fenótipo e função de AMs, durante as pneumonias bacterianas, evitando a sua exacerbação e prejuízos advindos da permanência da inflamação no tecido pulmonar.

2. Objetivos

Realizar uma revisão bibliográfica sistemática sobre os aspectos da eferocitose realizada por AMs mediada pelos receptores TAM, durante as pneumonias bacterianas.

2.1. Objetivos específicos

- Revisar a estruturas e função das mucosas pulmonares, bem como a composição do sistema imunológico associado às mucosas pulmonares;

- Sumarizar as características fenotípicas e funcionais de AMs, bem como seu papel nas pneumonias bacterianas;
- Descrever as vias de indução de apoptose e dissertar sobre a importância da eferocitose na homeostase, descrevendo os sinais e as etapas necessárias para o sucesso do processo;
- Caracterizar a importância dos receptores TAM na eferocitose e regulação das vias inflamatórias;
- Revisar as principais pneumonias bacterianas e as respostas imunológicas ativadas durante essas infecções, com ênfase nas pneumonias causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*;
- Caracterizar o papel da eferocitose durante pneumonias bacterianas, com ênfase no papel dos receptores TAM.

3. Desenvolvimento

3.1. Mucosas

As mucosas são superfícies do organismo humano com importante função absorptiva e secretória (Vijay-Kumar e Gewirtz, 2005). Elas revestem todas as áreas expostas ao ambiente externo do organismo, como o trato gastrointestinal, respiratório e urogenital, e por isso estão sujeitas à invasão de microrganismos (Brandtzaeg, 2009). Sendo assim, é necessário que as células epiteliais e do células do sistema imunológico inato e adaptativo residentes nesses sítios, bem como, as secreções produzidas nesses locais formem uma barreira protegendo o interior do organismo. Essa proteção é composta pelo o tecido linfóide associado a mucosa (MALT), células do sistema imunológico isoladas, moléculas, microbiota residente e estruturalmente, pelo epitélio íntegro. A integridade da camada epitelial é primordial para impedir infecções por microrganismos patogênicos e normalmente é composta por células epiteliais, cuja morfologia varia de acordo com a função do órgão recoberto pela mucosa, seguida de uma membrana que, por sua vez, recobre a segunda camada denominada lâmina própria (Pearson e Brownlee, 2014). A lâmina própria é composta por tecido subepitelial conectivo e linfonodos e, abaixo dela, encontra-se a camada de músculo liso (Vallon-Eberhard *et al.*, 2006). Por isso, cada mucosa apresenta particularidades, desde o tipo celular que compõe o epitélio e também das moléculas produzidas e secretadas de acordo com as funções do microambiente, podendo afetar até mesmo o fenótipo e estado de ativação de células do sistema imunológico.

No trato gastrointestinal, as células epiteliais são escamosas na boca e esôfago, não produtoras de muco, porém as glândulas submucosas secretam muco para lubrificar e auxiliar a passagem da comida, além disso no resto do trato digestório as células epiteliais são colunares (Haschek, Witschi e Nikula 2002; George, 2015). Por outro lado, o estômago é um ambiente muito diverso, células da camada mucosa, secretoras de muco, as células do epitélio das vilosidades que secretam pepsinogênio e ácido hidrolórico, e por células parietais que secretam fatores intrínsecos (Rao e Wang, 2010). Por esse motivo, a mucosa gástrica é de natureza secretória e essencialmente não absorptiva, exceto para compostos lipídicos solúveis em pH ácido. No intestino o muco também é secretado por células caliciformes intercaladas por células responsáveis pela absorção e por enterócitos (Bosi *et al.*, 2020). Além disso, o epitélio intestinal contém células M, responsáveis pelo transporte de antígenos da superfície apical até a superfície basolateral, e estas revestem as placas de Peyer (Ohno, 2015). Apesar dessa mucosa apresentar células epiteliais especializadas para o transporte de antígenos para serem apresentados a linfócitos e macrófagos, a microbiota do trato gastrointestinal é outro fator protetor e efetor desse local. Microrganismos que compõem esse microambiente participam da digestão e absorção de nutrientes, impedem a colonização de microrganismos patogênicos, tanto por meio da ocupação dos sítios onde eles poderiam aderir, quanto pela competição por nutrientes e produção de moléculas inibitórias, como compostos metabólicos (Kayama e Takeda, 2020).

A mucosa genitourinária é composta por células epiteliais na bexiga e zonas condutoras formadas pelo epitelial transicional, chamado assim por ser um epitélio de transição entre pseudoestratificado colunar e escamoso não queratinizado (Birder, 2011). O urotélio é composto por uma camada basal, um ou mais camadas intermediárias e uma camada superficial de células guarda-chuva (Lu *et al.*, 2018). Além disso, essas células guarda-chuva possuem uma membrana especializada com junções aderentes nas laterais formando uma camada impermeável para urina e impedindo a transposição da água do epitélio para a urina (Khandelwal, Abraham e Apodaca, 2009).

3. 1. 1. Mucosas pulmonares

A função do trato respiratório é permitir a entrada do ar advindo do ambiente externo e transportá-lo para as superfícies respiratórias, onde ocorrem as trocas gasosas. O trato respiratório é dividido em vias aéreas superiores e vias aéreas inferiores. As vias aéreas superiores são compostas pela faringe, que corresponde à porção linear entre a base do crânio e esôfago, e pode ser dividida em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe (Figura 1). A laringe é

a porção seguinte compreendida entre a faringe e a traqueia, sendo essa a estrutura inicial das vias aéreas inferiores (George e Hlastala, 2011). As células epiteliais das vias aéreas superiores possuem um epitélio colunar com células caliciformes, que sintetizam e estocam muco, e células ciliadas, responsáveis pela movimentação do muco (Jeffery e Li, 1997). O epitélio traqueal é colunar pseudoestratificado ciliado formando uma estrutura tubular suportada por anéis incompletos de cartilagem hialina, na parte posterior e anterior, e músculo liso na região posterior que desemboca nos brônquios (Brand-Saberi e Schäfer, 2014). As ramificações dos brônquios são denominadas bronquíolos, sendo seu epitélio inicialmente ciliado e, em seguida, formado por epitélio simples colunar sem a produção de muco (Hogan *et al.*, 2014). Eles ainda podem ser divididos em: bronquíolos condutores, que conduzem o fluxo de ar e não possuem glândulas mucosas ou seromucosas, bronquíolos terminais, que são a última porção da via aérea sem a superfície respiratória, e os bronquíolos respiratórios, que possuem alguns alvéolos e superfície produtora de surfactantes (Parent, 2015). A porção final das vias aéreas são os alvéolos que consistem em ductos alveolares que, por sua vez, desembocam nos sacos alveolares. Os sacos alveolares são espaços onde grupos de alvéolos são formados, que se conectam entre si por poros, e em conjunto com os capilares formam a barreira ar-sangue, onde ocorrem as trocas gasosas (Knudsen e Ochs, 2018).

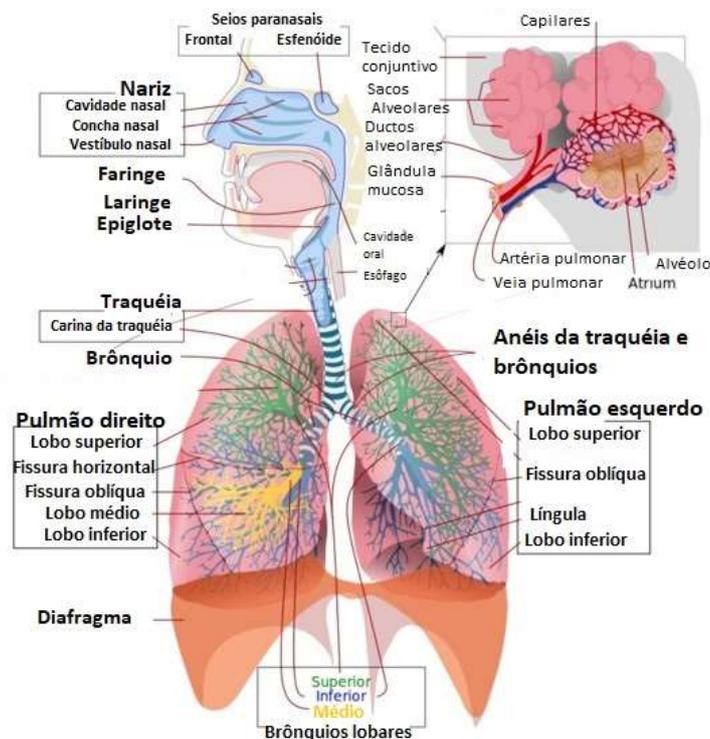


Figura 1: Divisão esquemática do trato respiratório. Representação das vias aéreas superiores e inferiores, assim como dos alvéolos. Adaptado de Starkel *et al.*, 2020.

Para permitir que o órgão desempenhe plenamente a sua função se faz necessário a manutenção da homeostase do ambiente e proteção contra possíveis invasores. Alguns desses mecanismos são: sistema imunológico associado às mucosas, produção de peptídeos antimicrobianos, bacteriocinas, além do sistema mucociliar e o ato de tossir e espirrar (Riches e Martin, 2018). Mesmo assim, quando um patógeno ou agressor, como substâncias químicas ou sílica, adentra esse local, é necessário que o sistema imunológico atue de forma eficiente e controlada. Caso isso não ocorra, a inflamação e o edema podem levar ao espessamento dos alvéolos e, conseqüentemente, prejudicar as trocas gasosas e a sobrevivência do organismo (Lambrecht, 2006).

3.2. Sistema imunológico associado às mucosas pulmonares

O trato respiratório está em contato com o ambiente externo em razão da sua função de trocas gasosas (West, 2013). Por isso, ele está em contato íntimo com antígenos inalados, sejam eles inócuos ou patogênicos (Loïc Guillot *et al.*, 2013). Para evitar que esse contato traga prejuízos graves para o desempenho da função do tecido, o sistema imunológico deve funcionar de maneira compatível com a sensibilidade da mucosa, ou seja, deve eliminar os microrganismos patogênicos de forma rápida e controlada, evitando respostas inflamatória exacerbadas (Lambrecht, 2006).

As vias aéreas condutoras são envolvidas por tecidos de mucosa que compreende uma fina camada alveolar, especializada nas trocas gasosas efetivamente, e pelo parênquima pulmonar. O epitélio alveolar é a primeira barreira encontrada por microrganismos e antígenos inalados. Sua composição consiste num mosaico de células epiteliais alveolares (AECs) do tipo I e II, sendo as AECs tipo I formada por células escamosas e as AECs tipo II por células cúbicas. As AECs I são responsáveis pelo revestimento e as AECs II realizam a renovação, reparo celular, além da secreção de moléculas tanto para defesa local quanto para o recrutamento de células do sistema imunológico durante uma infecção. Para proteção e funcionamento fisiológico do órgão, as AECs II secretam proteínas surfactantes opsonizantes como SP-A e SP-D (Chronos, Sever-Chronos e Shepherd, 2010), peptídeos antimicrobianos (McCray e Bentley, 1997; Huttner e Bevins, 1999) e óxido nítrico (NO) (Oczypok, Perkins e Oury, 2017). Em relação a defesa local, as AECs II são importantes para o início da resposta inflamatória, uma vez que secretam moléculas quimiotáticas, como *Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted* (RANTES) (Schroth *et al.*, 1999) e *granulocyte-macrophage colony-stimulating fator* (GM-CSF) (Cox, Gauldie e Jordana, 1992) e citocinas, como

transforming growth factor (TGF- β) (Sacco *et al.*, 1992), interleucina 1 (IL-1), IL-5, IL-6 e IL-8 (Diamond, Legarda e Ryan, 2000). Assim, o epitélio contribui para manter as vias aéreas abertas, defendendo continuamente e ativamente o microambiente contra infecções no começo, evitando a necessidade de recrutar leucócitos e prevenindo a resposta inflamatória. O epitélio respiratório da mucosa aérea também possui células caliciformes e ciliadas que realizam a secreção e movimentação do muco, respectivamente, assim expulsando antígenos (Veres, 2020).

Devido a sua estrutura, o epitélio permite um fluxo de informações entre o sistema imunológico e o ambiente externo (Montilla *et al.*, 2004). Essa comunicação ocorre pelo transporte de moléculas e antígenos através da barreira epitelial, seguida da captação por células apresentadoras de antígenos (APCs) e, conseqüentemente, apresentação antigênica para aos linfócitos caso seja necessário iniciar uma resposta imunológica efetora (inflamatória) ou tolerogênica (Abbas, Lichtman e Palli, 2015). Outro fator importante para o início do processo inflamatório é a produção de quimiocinas, importantes no recrutamento de leucócitos, como os neutrófilos.

Na lâmina própria, é possível encontrar mastócitos, linfócitos intraepiteliais, algumas células B, que podem contribuir para apresentação de antígenos e produção de anticorpos (Lund *et al.*, 2006), mediante a diferenciação em plasmócitos que, em sua maioria, produzem IgA (Pillete *et al.*, 2001). Em condições homeostáticas, a população de leucócitos no espaço alveolar é dominada por AMs, mas também possui células dendríticas (DCs) e linfócitos T em menor quantidade (Wissinger, Goulding e Hussel, 2009). O parênquima pulmonar também possui outras populações de macrófagos, DCs e linfócitos T, assim como células B e mastócitos (Holt *et al.*, 2008).

Os neutrófilos são as primeiras células do sistema imunológico inato a serem recrutadas para o interstício pulmonar durante uma infecção por fungos, bactérias e vírus (Serhan *et al.*, 2007). Neutrófilos contribuem diretamente e indiretamente para a eliminação de patógenos. De maneira direta, neutrófilos ativados são capazes de realizar a fagocitose de microrganismos e eliminação intracelular, por meio da degranulação e conseqüente liberação de peptídeos antimicrobianos, além da produção das espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), e liberação das redes extracelulares neutrofílicas (NETs), que contém DNA, histonas, proteases e proteínas antimicrobianas (Segal, 2005). Indiretamente, neutrófilos contribuem para o recrutamento de APCs por meio da produção de fatores quimiotáticos, que

atraem monócitos e DCs, além de influenciar a diferenciação do perfil de macrófagos (Bennouna *et al.*, 2003; Wittamer *et al.*, 2005). Apesar de seu papel efetor durante uma infecção, o acúmulo de neutrófilos pode levar ao desenvolvimento de imunopatologias, sendo necessário que sofram apoptose e sejam fagocitados, principalmente pelos AMs (Savill *et al.*, 1989; Haslett, 1999).

Mastócitos são células distribuídas em diversos tecidos e costumam ser encontradas em superfícies mucosas expostas ao ambiente, como a mucosa das vias aéreas (Da Silva, Jamur e Oliver, 2014). Nos pulmões, os mastócitos atuam como células sensores residentes e executam algumas funções efetoras, da eliminação de alérgenos e helmintos até a restrição da inflamação. Mastócitos podem fagocitar patógenos pela ativação receptores, como TLRs, Fc e complemento e são ativados diretamente em resposta a atividade de proteases e via reconhecimento antigênico mediado por IgE (Galli *et al.*, 2005). Ao serem ativados, produzem moléculas efetoras como proteases, histamina e prostaglandinas que, no pulmão, promove a produção de muco, constrição das vias aéreas e tosse; além da sua degranulação, aumentar a permeabilidade vascular e edema local (Wasserman, 1984). Os mastócitos também podem restringir a inflamação e tem papel importante na terminação de respostas efetoras a partir da produção de chymase e degradação de alarminas, como IL-33 que é liberado após danos a integridade do epitélio respiratório (Roy *et al.*, 2013; Morita *et al.*, 2015). Outro papel importante dessas células na mucosa pulmonar está relacionado a sua participação na patofisiologia da asma alérgica (González-de-Olano e Álvarez-Twose, 2018). Essa resposta crônica à alérgenos leva ao acúmulo de mastócitos, eosinófilos e basófilos no pulmão.

Os basófilos e os eosinófilos não são encontrados na homeostase nos pulmões, porém são recrutados para as vias aéreas durante exposição à alérgenos e infecção por helmintos (Iwasaki, Foxman e Molony, 2016). Ao alcançar o pulmão os basófilos produzem IL-4 e interagem com as células T de memória para aumentar a produção de IL-5 e IL-13 mediada por células T *helper* do tipo 2 (Th2) potencializando a inflamação respiratória (Wakahara *et al.*, 2012; Motomura, 2014). Além disso, eles também podem ser estimulados por citocinas de primeira ordem, cuja sinalização por IL-33, por exemplo, aumenta a produção de citocinas por basófilos exacerbando a inflamação nas vias aéreas (Smithgall *et al.*, 2008). Os eosinófilos, por sua vez, são recrutados em resposta a IL-5 e possuem função efetora contra helmintos. Seu potencial efetor é concretizado mediante a liberação dos grânulos eosinofílicos, que consistem

em proteínas básicas e catiônicas, e liberação de IL-4, que induz e aumenta a resposta Th2 e de células B à infecção (Rosenberg, Dyer e Foster, 2012).

Na mucosa pulmonar, as DCs são responsáveis pela imunovigilância primária das superfícies aéreas, formando uma rede complexa de células sentinelas (Waisman *et al.*, 2016). Elas estão localizadas na região basolateral do epitélio e captam antígenos do lúmen do alvéolo e das vias aéreas condutoras, por meio de protusões estendidas para o lúmen aéreo. sendo responsáveis pelo reconhecimento patógenos, microrganismos comensais, alérgenos, partículas, poluentes ou dos padrões moleculares associados danos celulares (DAMPs), por meio dos seus Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) (Jahnsen *et al.*, 2006). A captação desses antígenos varia da sua localização no pulmão, uma vez que as DCs localizadas no septo alveolar possuem mais projeções e captam continuamente, enquanto as DCs nas vias condutoras parecem captar menos (Thornton *et al.*, 2012). Após o reconhecimento, os antígenos são transportados pelas DCs para os linfonodos regionais, que são os primeiros sítios de indução de memória imunológica, e, após a migração, essas DCs desenvolvem a capacidade de primar células TCD4 e TCD8 *naive*, participando assim da ponte entre o sistema imunológico inato e adaptativo.

O início da resposta imunológico, envolve diferentes tipos celulares que funcionam como sensores do agente infeccioso, por meio dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou DAMPs. No pulmão, as células sensoras são as células epiteliais alveolares (AECs), AMs, DCs e mastócitos que expressam os PRRs, que incluem os receptores TLRs, *RIG-I-like receptors* (RLRs), *NOD-like receptors* (NLRs) e receptores citosólicos de DNA e reconhecem PAMPs e DAMPs (Kumar, Kawai, Akira, 2011). Esses tipos celulares expressam esses receptores para detectar microrganismos, macroparasitas, alérgenos, toxinas, venenos e outros estímulos que elicitam as respostas imunológicas. Após o reconhecimento, as células sensoras, DCs, macrófagos, mastócitos e células epiteliais, induzem a produção de citocinas de primeira ordem (Ahern, Izcue, Maloy e Powrie, 2008; Tait Wojno e Artis, 2012). Essas citocinas, em conjunto com a apresentação de antígenos por APCs expressando MHC de classe II e moléculas co-estimulatórias B7, atuam nos linfócitos com o objetivo de ativá-los. Em resposta às citocinas de primeira ordem, os linfócitos produzem citocinas de segunda ordem (Iwasaki e Medzhitov, 2015). Essas citocinas atuam em uma terceira categoria de células efetoras: macrófagos derivados de monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e linfócitos B.

Monócitos também podem ser recrutados durante uma infecção e funcionam como uma fonte secundária de citocinas incluindo do interferon do tipo I (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) e IL-6, além de estimular o recrutamento de neutrófilos para o pulmão (Maus *et al.*, 2003; Espinosa *et al.*, 2014). Uma vez que esses monócitos alcançam o sítio de infecção eles podem se diferenciar em macrófagos ou DCs, reforçando as funções sensoras e aumentando a concentração local de fagócitos ativados e APCs, que irão então, ativar as respostas imunológicas adaptativas. Além desses precursores que podem vir a ser recrutados, o sistema imunológico pulmonar possui pelo menos duas populações de macrófagos residentes: AMs e macrófagos intersticiais (IM) (Byrne *et al.*, 2015). A principal diferença entre eles pode ser analisada por citometria de fluxo nos quais AMs são altamente auto-fluorescentes, SiglecF⁺, CD11c⁺, CD11b⁻, CX3CR1⁻, Ly6C⁻, CD45⁺, F4/80⁺ enquanto IMs não são auto fluorescentes, são SiglecF⁻, F4/80⁺, CD45⁺, Ly6C⁻, CD11b⁺, CX3CR1⁺, CD64⁺ (Zaynagetdinov *et al.*, 2013; Gibbings *et al.*, 2017; Liegeois *et al.*, 2018). Outra diferença é a localização dessas células, das quais AMs residem nos alvéolos enquanto IMs, no espaço intersticial do septo alveolar (Reddy e Mehta, 2017). Apesar dos AMs serem a população de macrófagos pulmonares mais bem estudada, IMs tem certo destaque também pela fagocitose de bactérias e partículas que evadem dos AMs no lúmen (Bedoret *et al.*, 2009). Também são considerados apresentadores de antígenos para células T, expressam IL-10 durante a homeostase, secretam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , e estão envolvidos na fibrose pulmonar (Franke-Ullmann *et al.*, 1996; Kawano *et al.*, 2016).

A imunidade adaptativa é caracterizada por uma resposta imunológica desencadeada por linfócitos T e B. Nos linfonodos, ocorre a apresentação dos antígenos, que foram processados pelas APCs, por meio da exposição desses antígenos via MHC de classe II, ligação de moléculas co-estimulatórias da família B7 e a produção de diversas citocinas para promover a ativação e diferenciação de linfócitos T em subpopulações distintas (Smith-Garvin, Koretzky e Jordan, 2009). A diferenciação de linfócitos T depende das citocinas produzidas pelas APCs que induzem a transcrição gênica de linhagens específicas e culmina na diferenciação dessas células em Th1, Th2, Th17 e T regulatórias (Treg) (Brummelman, Pilipow e Lugli, 2018). Os linfócitos no pulmão funcionam como controladores intermediários, integrando os sinais de citocinas dos sensores locais e produzindo citocinas que podem aumentar o recrutamento e ativação de células efetoras, dando continuidade a resposta imunológica iniciada pelas células do sistema imunológico inato.

A citocina IL-12 é necessária para iniciar a cascata de sinalização para a diferenciação de linfócitos TCD4 em Th1 e o regulador principal dessa diferenciação é o fator de transcrição T-box (T-bet) (Szabo et al., 2000). As Th1 produzem IFN γ , IL-2 e TNF- α que são citocinas importantes na imunidade antiviral e antibacteriana (Hsieh, 1993; Sallusto, Geginat e Lanzavecchia, 2004). Enquanto as células Th2 são induzidas pela citocina IL-4 que, por sua vez, induz a ativação do fator de transcrição GATA3 (Zheng e A Flavell, 1997). As Th2 são caracterizadas pela secreção de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 sendo uma subpopulação importante contra patógenos extracelulares, como helmintos (Gazzinelli-Guimaraes e Nutman, 2018). A diferenciação das células Th17 é induzida por IL-6, IL-23, IL-1 β e TGF- β ; e produzem citocinas IL-17 e IL-21 (Korn *et al.*, 2009). As Th17 são importantes para a resposta contra fungos e para a defesa do hospedeiro contra a infecção bacteriana (intracelular e extracelular) (Iwanaga e Kolls, 2018).

As Treg são células T que expressam o fator de transcrição Foxp3 (Whiteside, 2018). As Tregs estão relacionadas com a manutenção da homeostase tecidual e promoção dos processos de reparo após um processo inflamatório como, por exemplo, pela expressão do fator de crescimento epidermal (EGFR) em tecidos inflamados (Zaiss *et al.*, 2013). Elas podem ser divididas em Tregs derivadas do Timo (tTregs) e Tregs induzidas na periferia (iTreg) (Kanamori *et al.*, 2016). Ambas possuem um papel central no controle periférico da resposta por células T, usando vários mediadores para esse propósito, como IL-10 e TGF- β (Chaundhry *et al.*, 2011; Chen e Konkel, 2015). No pulmão, eles parecem ter papel central na proteção contra sequelas inflamatórias de infecções das vias aéreas como as demonstrada na produção da amphiregulin para a proteção do tecido pulmonar após a inflamação induzida por vírus (Arpaia *et al.*, 2015). Além disso, elas podem controlar a ativação local de células T helper específicas para alérgenos que evadem a tolerância (Morita *et al.*, 2015). As Tregs exibem funções específicas dependendo do tecido e microambiente em que se encontram. Nos pulmões essas células são influenciadas por mediadores solúveis e produzem IL-10, fator associado à restrição da inflamação pulmonar (Rubtsov *et al.*, 2008).

3. 2. 1. Macrófagos alveolares (AMs)

Macrófagos tecido específicos são populações heterogêneas cuja função depende da localização anatômica e influência do tecido em que se encontram (Gordon, Plüddemann e Estrada, 2014). Nos pulmões, baseado em sua localização anatômica, podem ser encontrados macrófagos intersticiais, intravasculares e alveolares, sendo que cada um possui perfis

fenotípicos distintos dependendo de sua localização no tecido (Schneberger, Aharonson-Raz e Singh, 2011). AMs são células fagocíticas que residem no espaço aéreo dos alvéolos e na camada de muco das vias aéreas condutoras mais largas (Mowat, Scott e Bain, 2017). Diferentemente dos macrófagos derivados de progenitores advindos de células tronco hematopoiéticas, as células progenitoras dos AMs são derivadas de monócitos advindos do fígado fetal (Ginhoux e Williams, 2016) que migram para a mucosa nos primeiros dias de vida, em paralelo com o desenvolvimento dos alvéolos, e são auto-renovados ao longo da vida (Williams *et al.*, 2013; Hashimoto *et al.*, 2013). A função dos AMs é diversa, sendo essenciais no estabelecimento da homeostase e no enfrentamento à patógenos inalados dependendo dos estímulos recebidos (Hu e Christman, 2019).

Os macrófagos tecido-específicos são modulados de acordo com o microambiente no qual se encontram, por fatores do tecido e suas características fisiológicas (Hussell e Bell, 2014). AMs são essenciais para a formação de um microambiente tolerante a antígenos inócuos inalados e majoritariamente anti-inflamatório, assim como são a primeira linha de defesa dos alvéolos. Durante a homeostase, AMs são encontrados em estado quiescente apresentando baixa expressão de molécula co-estimulatória CD86 (Blumenthal *et al.*, 2001), CD11b e MHCII, além de baixa capacidade de apresentar antígenos às células T (Lyons *et al.*, 1986). Além disso, os AMs secretam TGF- β e ácido retinóico, auxiliando o desenvolvimento e expansão de células T regulatórias FOXP3⁺ (Coleman *et al.*, 2013) (Figura 2). O microambiente alveolar corrobora para esse fenótipo, algumas interações célula-a-célula e mediadores solúveis encontrados no espaço alveolar fomentam o estabelecimento e manutenção do fenótipo anti-inflamatório dos AMs. Por exemplo, a citocina IL-10, produzida no espaço alveolar, atua na supressão de AMs por meio da inibição da produção de diversas citocinas pró-inflamatórias (Lim *et al.*, 2004). Além disso, a interação de AMs com as glicoproteínas e glicolípídeos, encontrados na superfície de patógenos, e o reconhecimento de bactérias não opsonizadas pelos receptores de manose corroboram para a supressão de AMs. Essas interações são uma possível demonstração da influência da microbiota local (Zhang *et al.*, 2005). Outras interações, que contribuem para a característica marcante de AMs na homeostase, são a produção de GM-CSF e a expressão de altos níveis de CD200R nos AMs, cujo engajamento ao CD200, expresso em AECs e em DCs apoptóticas (Rosenblum *et al.*, 2004; Holt e Strickland, 2008), inibe a ativação de células mielóides e células T (Snelgrove *et al.*, 2008; Jiang-Shieh, 2010). A eferocitose é outro mecanismo associado a quiescência de AMs, uma vez que pode desencadear a produção de citocinas anti-inflamatórias e, em alguns casos, induzir a expressão de proteínas supressoras

de citocinas e bloqueio dos TLRs (Roberts *et al.*, 2017). Apesar de todas essas funções essenciais para a manutenção da homeostase, AMs são considerados a primeira linha de defesa contra infecções causadas por microrganismos (Cheung, Halsey e Speert, 2000).

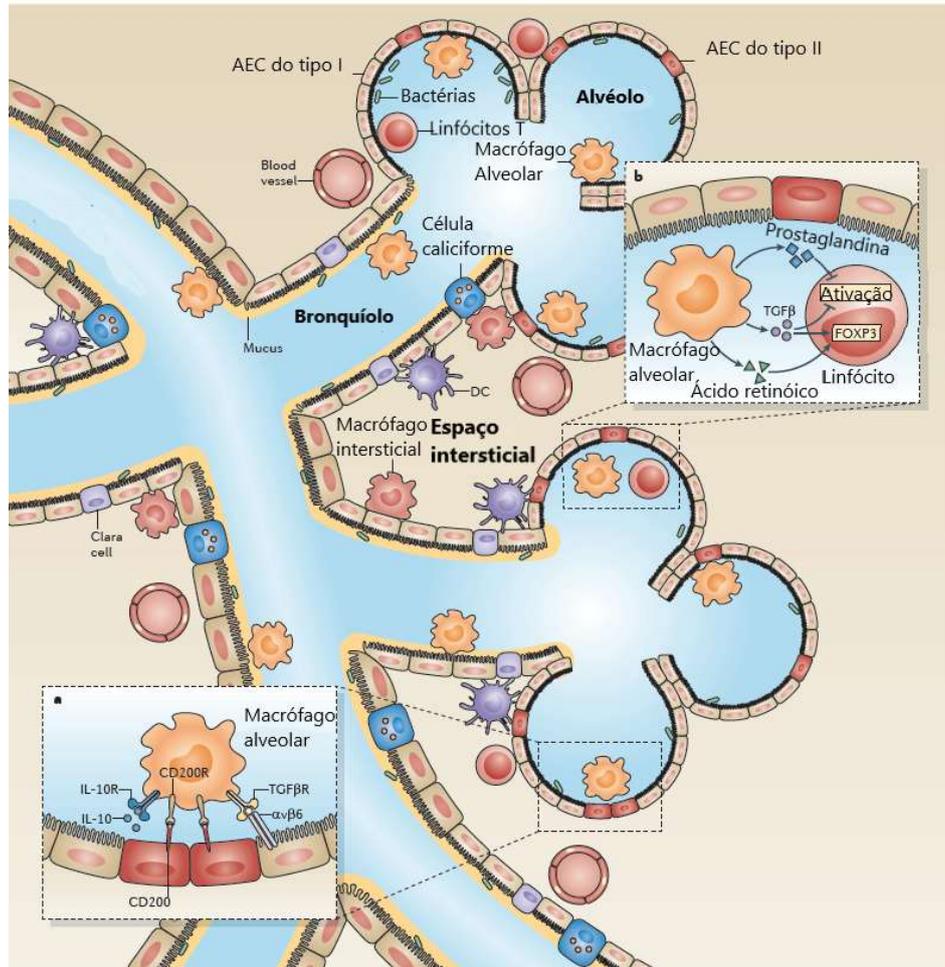


Figura 2: Leucócitos presentes nos alvéolos. Os AMs são as células do sistema imunológico inato mais abundantes do lúmen dos alvéolos e possuem localização privilegiada no lúmen alveolar. Entretanto, existem macrófagos no espaço intersticial, que são os IMs, além de outras células como DCs, linfócitos T e B. AMs, interagem com as células epiteliais alveolares (a) por meio de interações CD200, TGF-β e IL-10. AMs também interagem com linfócitos T por meio da secreção de TGF-β, ácido retinóico (b), que sinergicamente induzem a expressão de FOXP3 em linfócitos TCD4. Prostaglandinas e TGF-β de AMs também suprime a ativação do linfócito T. Adaptado de Hussell e Bell, 2014.

Durante a infecção, AMs possuem papel central na iniciação da resposta pelo sistema imunológico. Na infecção por vírus sincial respiratório a depleção de AMs mostrou uma inibição da liberação precoce de citocinas inflamatórias nas vias aéreas, retardando o início da resposta imunológica pró-inflamatória (Pribul *et al.*, 2008). Em infecções bacterianas, AMs possuem alta capacidade fagocítica e, após a fagocitose, são capazes de gerar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio para concretizar a morte intracelular de bactérias extracelulares como *Streptococcus pneumoniae* e *Klebsiella pneumoniae* até mesmo podendo entrar em apoptose

como um mecanismo para impedir a disseminação microbiana (Broug-Holub *et al.*, 1997; Knapp *et al.*, 2003; Aberdein, Cole, Bewley e Dockrell, 2013; Preston *et al.*, 2019). Logo, AMs são consideradas células com potencial de trocar da regulação homeostática para a função efetora central durante infecções causadas por microrganismos. Essa mudança de perfil pode ser desencadeada pela destruição do epitélio durante um processo inflamatório, fazendo com que esses fagócitos percam a interação com os ligantes regulatórios das AECs. Outro fator é a fagocitose de ACs, que podem induzir um perfil anti-inflamatório ou células necróticas que, por sua vez, induzem um perfil pró-inflamatório. Ativação de AMs é possibilitada pela expressão de receptores para imunoglobulinas (FcR), B-glucana, mannose, TLRs e *scavenger* cuja interação com agonistas, resulta em uma variedade de respostas celulares em torno da indução da inflamação e eliminação de patógenos (Taylor *et al.*, 2005). O receptor de IL-10 é regulado negativamente, inibindo a sinalização anti-inflamatória, e a indução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α resultam na sinalização para migração de neutrófilos e monócitos (García *et al.*, 1999; Marriott e Dockrell, 2007; Vlahos, 2014).

Após a infecção, AMs atuam no processo resolutivo por meio da fagocitose de neutrófilos apoptóticos e durante a restauração da integridade da barreira epitelial (Cox, Crossley e Xing, 1995). A restauração da integridade epitelial está relacionada à produção e liberação de fatores de crescimento, como fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento endotelial-vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e TGF- β . Esses fatores induzem a fibrogênese, remodelamento da matriz e re-epitelização da parede alveolar após a infecção (Melloni *et al.*, 1995; Morimoto *et al.*, 2001, Cakarova *et al.*, 2009).

3.3. Apoptose

Durante o desenvolvimento do feto, na renovação de tecidos, após uma reposta imunológica, e até mesmo no processo de seleção positiva e negativa de células T e B, a apoptose é um mecanismo de manutenção da homeostase tecidual (Baehrecke, 2002). Em um contexto homeostático, milhares de células morrem e são substituídas a cada segundo no organismo humano, logo, para que não haja prejuízos ao local, a apoptose deve ocorrer de maneira não-inflamatória, diferentemente de outros tipos de morte como a necrose e piroptose que geram um contexto inflamatório (D'Arcy, 2019). Para que isso aconteça, é necessário que o conteúdo intracelular seja empacotado em corpos apoptóticos, com a própria membrana plasmática intacta e, esses corpos apoptóticos, devem ser fagocitados por fagócitos durante o

processo denominado eferocitose. Caso esse processo não ocorra, os corpos apoptóticos podem se desintegrar e liberar o conteúdo intracelular ocasionando o fenômeno conhecido como necrose secundária, que leva a inflamação, e pode contribuir para o desenvolvimento da autoimunidade (Silva, 2010).

Para que a apoptose aconteça, são necessárias algumas alterações bioquímicas na célula, cuja principal é a ativação de caspases. Caspases são da família das cisteíno proteases, normalmente expressas em forma de proenzima inativa que, ao serem ativadas, dão início à uma cascata proteolítica. A apoptose depende de diversas mudanças estruturais e bioquímicas que são desencadeadas por diferentes vias de sinalização, como a via extrínseca ou intrínseca. A via de sinalização extrínseca é disparada por interações mediadas por receptores transmembranares, como os membros da família de receptores TNF, que inclui o receptor de TNF e o receptor Fas. Os membros da família de receptores TNF compartilham domínios extracelulares ricos em cisteína e uma sequência homóloga adicional denominado domínio de morte (Ashkenazi e Dixit, 1998). A interação dos ligantes, TNF- α e ligante de Fas (Fas L), com seus receptores desencadeia o recrutamento de proteínas adaptadoras citoplasmáticas, e exibição dos domínios de morte correspondentes que se ligam aos receptores (Park, 2011). Os domínios de morte se tornam interações entre proteínas que se oligomerizam e recrutam domínios de morte contendo proteínas adaptadoras que, por sua vez, levam a ativação de caspases iniciadoras. O engajamento de Fas L ao seu receptor Fas permite a montagem do complexo de sinalização de morte (DISC), composto por Fas, a proteína adaptadora Fas associada ao domínio de morte (FADD), caspase 8 e caspase 10 (Wajant, 2002). A ligação de TNF ao seu receptor, por sua vez, resulta na ligação da proteína de domínio de morte associada ao receptor de TNF tipo 1 (TRADD) e no recrutamento de FADD e *receptor-interacting protein* (RIP) (Hsu *et al.*, 1995). Uma vez que a caspase-8 é ativada, ela cliva todas as outras pro-caspases necessárias para a continuidade da apoptose desencadeando a clivagem de diversos substratos relacionados com fragmentação do DNA, *membrane blebbing*, liberação de nucleotídeos e exposição da PtdSer (Cohen, 1997)

A via intrínseca envolve uma gama de estímulos não mediados por receptores que produzem sinais intracelulares que, por sua vez, atuam diretamente em alvos celulares e eventos iniciados pela mitocôndria (Inoue *et al.*, 2009). Esses estímulos, que podem ser desde a ausência de fatores de crescimento até radiações e toxinas, causam mudanças na membrana interna da mitocôndria e resultam no aumento da permeabilidade mitocondrial por meio da mudança do

potencial transmembranar e liberação de dois ou mais grupos de proteínas pro-apoptóticas do espaço intermembranar para o citosol (Saelens *et al.*, 2004). As proteínas são o citocromo C, Smac/DIABLO e serino protease HtrA2/Omi que ativam a via mitocondrial dependente de caspase (Du *et al.*, 2000; Garrido *et al.*, 2005). A DNase ativada por caspase (CAD) é liberada subsequentemente da mitocôndria. A translocação de CAD para o núcleo, após a clivagem da caspase-3, promove a fragmentação de DNA oligonucleossomal e condensação de cromatina (Enari *et al.*, 1998). O controle e regulação dos eventos apoptóticos mitocondriais ocorre por meio de membros da família das proteínas Bcl-2 (Cory e Adams, 2002).

Ambas as vias culminam na fase de execução, fase essa que é mediada por caspases de execução cuja principal função é realizar a clivagem de proteínas e, assim, ativar a cascata proteolítica que culmina nas modificações morfológicas da célula (Elmore, 2007). Ao serem ativadas, as caspases clivam constituintes do citoesqueleto, como os componentes dos microfilamentos de actina e proteínas associadas a actinas, como miosina, espectrinas, gelsolin e filaminas, além das proteínas associadas aos microtúbulos, que em conjunto com a contração do citoesqueleto por quinases associadas a Rho (ROCK I e ROCK II) desencadeiam o *membrane blebbing* (Taylor, Cullen e Martin, 2007; Coleman *et al.*, 2001; Communal *et al.*, 2002). Essa ação de desintegração dos filamentos de actina também afeta a integridade do envelope nuclear, que após ser desfeita permite que o material nuclear sofra a ação da CAD, ativada também pela ação das caspases, que fragmentam o DNA cromossomal (Sakahira, Enari e Nagata, 1998; Croft *et al.*, 2005; Samejima e Earnshaw, 2005). Essas ações em conjunto levam a formação dos corpos apoptóticos.

Por fim, é necessário que as ACs sejam rapidamente fagocitadas. Para isso, é necessário a externalização de marcadores de superfície, denominados sinais *eat me*, que permitem o reconhecimento das ACs por fagócitos. Alguns desses marcadores são a anexina I, calreticulina e, um dos mais conhecidos e estudados, a translocação da fosfatidilserina (PtdSer) da face interna da bicamada lipídica celular para a camada externa da membrana (Arur *et al.*, 2003; Schcolnik-Cabrera *et al.*, 2019). A PtdSer é o mais precoce sinal *eat me* exposto por uma célula apoptótica e um dos maiores fosfolipídeos da membrana plasmática sintetizado pelo retículo endoplasmático (Leventis e Grinstein, 2010). Normalmente, a PtdSer está localizada na camada interna da membrana plasmática, sendo translocada para fora da célula durante apoptose (Nagata, Suzuki, Segawa e Fujii, 2016). A externalização de PtdSer é dependente de caspase, sendo ela responsável pela inativação das flipases ATP11A e ATP11C e ativação da escramblase Xkr8 viabilizando sua exposição (Segawa e Nagata, 2015). A presença da PtdSer

no meio externo das membranas viabiliza o reconhecimento da célula apoptótica por fagócitos, permitindo uma captação eficiente e uma fagocitose não-inflamatória. Para evitar que essas células sofram necrose secundária, é necessário que os fagócitos residentes consigam remover essas ACs rapidamente por eferocitose.

3.4. Eferocitose

A renovação celular, durante o desenvolvimento dos tecidos, devido ao envelhecimento ou por defeitos no ciclo celular, é necessária para a homeostase do organismo humano. Estima-se que aproximadamente 10 bilhões de células são produzidas diariamente para repor células que entraram em apoptose (Renehan *et al.*, 2001). Apesar desse número expressivo de células que entram em apoptose diariamente, raramente elas são vistas em condições fisiológicas, sugerindo que a remoção dessas células é rápida e eficaz. A remoção realizada por fagócitos é denominada eferocitose, podendo ser feita por células epiteliais ou APCs residentes no tecido, no caso dos pulmões a eferocitose é majoritariamente realizada por AMs (Lemke, 2019).

Para que os tecidos permaneçam em equilíbrio, o sistema imunológico inato possui mecanismos para a remoção dessas células de maneira anti-inflamatória, sendo imprescindível para que não aconteça continuamente um processo inflamatório, devido ao alto fluxo de células que sofrem apoptose a cada dia. Além disso, a eferocitose precisa ser rápida para evitar que as ACs sofram necrose secundária, ou seja, evitar que o material intracelular das células seja liberado e auto-antígenos sejam reconhecidos pelo sistema imunológico, evitando autoimunidade, necrose tecidual e inflamação patológica (Muñoz *et al.*, 2010). Por esse motivo, algumas patologias parecem estar associadas ao acúmulo de ACs como: câncer, lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose e algumas inflamações pulmonares crônicas (Doran, Yurdagul Jr e Tabas, 2020).

3.4.1. Etapas da eferocitose

Para que a eferocitose ocorra é necessário que as células em apoptose liberem sinais *find me*, para atrair e ativar fagócitos, seguido da exposição de sinais *eat me* a serem reconhecidos por receptores específicos (Elliott, Koster e Murphy, 2017). Posteriormente, é necessário um rearranjo no citoesqueleto, para que os fagócitos possam realizar a eferocitose e enfim, como resultado desse processo, os fagócitos produzem citocinas anti-inflamatórias, para manutenção da homeostase tecidual (Moderna e Gosdson, 2003) (Figura 3). A eferocitose é realizada por macrófagos, DCs e até mesmo por células epiteliais (Devitt e Marshall, 2011). Entretanto, há um destaque para os macrófagos residentes, principalmente em mucosas, que além da

fagocitose em si, aumentam a secreção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e restringem a produção de citocinas pró-inflamatórias com o TNF- α , IL-12 e IL-1 β (Zhang *et al.*, 2005). Além disso, há indícios de que a eferocitose aumenta a produção de TGF- β e consequentemente a diferenciação de Tregs (Blander, 2017).

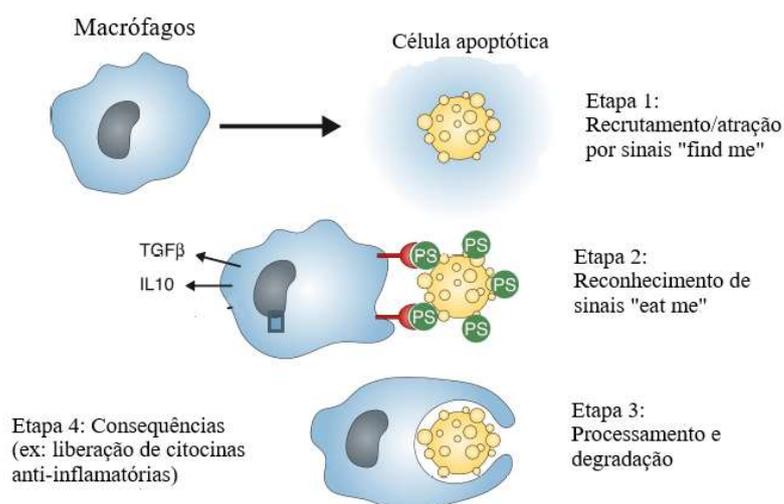


Figura 3: Etapas da eferocitose. (1) A célula apoptótica libera sinais *find me* com o intuito de recrutar fagócitos, como macrófagos. Em seguida, (2) há o reconhecimento dos sinais *eat me* expostos na célula apoptótica. Por fim, a célula apoptótica é processada e degradada dentro do fagócito (3), cuja consequência do processo é a liberação de citocinas anti-inflamatórias (4). **Adaptado de Ravichandran, 2010.**

Os sinais *find me* podem ser: quimiocinas, como CX3C-*chemokine ligand 1* (CX3CL1), lipídeos, como *sphingosine 1-phosphate* (S1P) e *lysophosphatidylcholine* (LPC), e nucleotídeos (ATP e UTP) (Ravichandran e Lorenz, 2007; Gude *et al.*, 2008; Elliott *et al.*, 2009). Em seguida, o reconhecimento do sinal *eat-me*, caracterizado principalmente pela precoce translocação da PtdSer para o meio extracelular ou, menos frequentemente, por calreticulina, padrões de glicosilação modificados na superfície celular e *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1) (Ravichandran, 2010).

Alguns dos receptores de eferocitose reconhecem diretamente os sinais *eat-me*, como estabilina 2, *adhesion G protein-coupled receptor B1* (ADGRB1), *brain-specific angiogenesis inhibitor 1* (BAI1), CD300f e TIM-1, TIM-3, TIM-4 (Arandjelovic e Ravichandran, 2015; Kim *et al.*, 2020). Outros receptores, incluindo os receptores da família TAM, *vitronectin-binding integrin 3 e 5* (α V β 3 e α V β 5) e o receptor *scavenger* CD36, reconhecem sinais *eat me* indiretamente, por meio de moléculas-ponte (Doran, Yurdagul Jr e Tabas, 2020).

3.4.2. Receptores TAM

A família de receptores tirosina quinase TAM é composta pelos receptores Tyro 3, Axl e MerTk, cujas iniciais compõem o nome da família (Lai e Lemke, 1991). A estrutura dos receptores TAM consiste numa região extracelular de ligação ao seu agonista, com um arranjo de dois domínios similares a imunoglobulinas e duas repetições em tandem de fibronectinas tipo III, seguidos de um domínio transmembrana e um sítio catalítico citoplasmático tirosina quinase (Figura 1) (Lemke e Rothlin, 2008).

G. Lemke

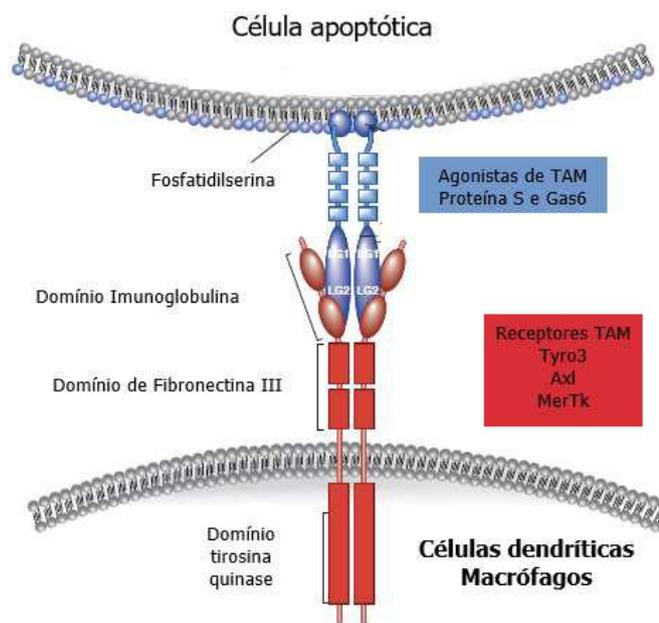


Figura 4: Estrutura dos receptores TAM. Ilustração dos receptores TAM (vermelho), com seu domínio tirosina quinase intracelular, seguido do domínio de fibronectina III e domínio semelhante a imunoglobulinas. Em sequência (azul) encontra-se a estrutura de seu agonista que funciona como ponte para o reconhecimento da fosfatidilserina. **Adaptado Lemke, 2013.**

O processo de eferocitose mediado por TAM ocorre a partir do reconhecimento indireto de ACs ou seja, mediante ligação de moléculas-ponte. Esses agonistas são a proteína S (ProS) e a *growth arrest-specific gene 6* (Gas6) (Nagata *et al.*, 1996; Tsou *et al.*, 2014; Lew *et al.*, 2014), caracterizados estruturalmente por um domínio gla (com aproximadamente 60 aminoácidos) e uma região amino terminal, rica em resíduos de ácido glutâmico γ -carboxilados em uma reação dependente de vitamina K. O engajamento da PtdSer, expressa pelas células em

apoptose, com as moléculas-ponte e, conseqüentemente, com os receptores TAM viabiliza seu reconhecimento e eferocitose. (Lemke e Rothlin, 2008).

A ProS é uma glicoproteína plasmática com função anticoagulante, por ser um cofator na via da proteína-C (Esmon, 2003). Acredita-se que grande parte dela é produzida por hepatócitos, sendo o gene *Pros1*, que codifica essa proteína, também expresso por linfócitos T, células de Sertoli, células endoteliais, células vasculares do músculo liso, DCs, osteoblastos e macrófagos (Benzakour e Kanthou, 2000; Burstyn-Cohen *et al.*, 2009; Lemke e Rothlin, 2008). Por outro lado, o *Gas6* é secretado nos pulmões, rins e coração, sendo expresso pelas células endoteliais, musculares, neurônios e de medula óssea (Manfioletti *et al.*, 1993; Avanzi *et al.*, 1997; Shankar *et al.*, 2006).

Os receptores TAM estão presentes nos sistemas nervoso, reprodutor, vascular e imunológico (Lemke e Rothlin, 2008). Esses sistemas expressam diferentemente membros dessa família. Enquanto o *Axl* é expresso pela maioria das células humanas de origem hematopoiética, mesenquimal ou epitelial (O'Bryan *et al.*, 1991), *MerTk* é mais expresso nas células do ovário, testículos, próstata, rins e pulmões (O'Bryan *et al.*, 1991; Graham *et al.*, 1994; Graham *et al.*, 1995). O receptor *Tyro3* tem sua expressão restrita ao sistema nervoso central, testículos, ovários, rins e em algumas linhagens hematopoiéticas (Stitt *et al.*, 1995). No sistema imunológico a família TAM é representada pela expressão dos receptores *Axl* e *MerTk*, nas DCs e macrófagos (Seitz *et al.*, 2007).

Os receptores TAM possuem algumas vias *downstream* diferentes dependendo do tipo celular. Em células que não compõem o sistema imunológico, os receptores TAM encontram-se livres. Nesse caso, o engajamento de agonistas de TAM, ativa seu sítio catalítico tirosina quinase e leva a ativação *downstream* da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT) (Fridell *et al.*, 1996; Weinger *et al.*, 2008). Isso é importante para a regulação da sobrevivência da célula e mobilização de seu citoesqueleto de actina para envolver a célula apoptótica (Lemke, 2013).

Nas células do sistema imunológico, os TAM estão associados ao sistema de sinalização de receptores de citocinas, em particular o receptor de interferon do tipo I (IFNAR), que interage com eles. Nessas células, a via PI3K/AKT normalmente é dominada pela via JAK/STAT, que também é ativada pelos TAM (Rothlin *et al.* 2007; Lemke e Rothlin 2008). O engajamento indireto de ACs em TAM, leva a formação de um complexo entre a cadeia R1 do

IFNAR e o domínio tirosina quinase do receptor TAM, além de ativar a JAK1 quinase que fosforila o fator de transdução e ativador de transcrição (STAT1) (Zong *et al.*, 1996) (Figura 5). Ao ser fosforilado, STAT 1 é translocado para o núcleo celular onde induz a expressão gênica das proteínas sinalizadoras de supressão de citocinas 1 e 3 (SOCS1 e SOCS3) (Rothlin *et al.*, 2007) (Figura 2). SOCS1 e SOCS3 têm um papel bem descrito na inibição da via JAK-STAT e na atenuação da sinalização de receptores de citocinas (Yoshimura *et al.*, 2005; Wormald e Hilton, 2007), além de promoverem certa inibição da cascata de sinalização necessária para ativação dos TLRs, sendo a expressão de SOCS1 associada a degradação do adaptador MAL do TLR4 (Mansell *et al.*, 2006) e a superexpressão de SOCS3 como inibidora de TRAF 6 (Frobose *et al.*, 2006). A inibição de TLRs a partir da ativação dos receptores TAM é outro fator importante, uma vez que essa inibição impede a continuidade do processo inflamatório e também evidencia que em ambientes com alta taxa de renovação celular, a partir da morte celular programada, nesse caso a apoptose, são ambientes cujo as APCs estariam menos propensas à orquestrar uma resposta contínua aos patógenos. A ativação dos TLRs depende de proteínas adaptadoras e sinalizadoras, tendo isso em vista, Rothlin e colaboradores (2007) analisaram como o engajamento de ACs aos receptores TAM poderia influenciar na inibição dos TLRs, analisando alguns mecanismos voltados para interrupção da cascata de sinalização ativadora. Os autores verificaram que o engajamento do agonista Gas6 aos receptores TAM bloqueou a fosforilação dos efetores *extracellular-signal-regulated kinase 1* (ERK1) e ERK2, e p38 *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK), evento necessário para a ativação de TLRs. Além disso, o engajamento de Gas6 também impediu a ubiquitinação dos fatores associados ao receptor de TNF 3 e 6 (TRAFs), importantes para a sinalização dos TLRs, que quando ubiquitinados ativam as MAP quinases e NF- κ B. O NF- κ B é um fator de transcrição com função efetora em algumas vias de sinalização como a dos TLRs (Hoffmann e Baltimore, 2006). O engajamento do agonista de TAM também bloqueou a degradação dos inibidores de NF- κ B, evento necessário para a transcrição de genes pro-inflamatórios em resposta à ativação dos TLR. Assim, demonstraram que após o engajamento da molécula ponte Gas6 foram inibidas a produção de TNF, IL-6 e interferons do tipo I. Em síntese, a ativação de TAM inibe a amplificação da produção de citocinas e a sinalização proximal dos TLRs (Rothlin *et al.*, 2007).

G. Lemke

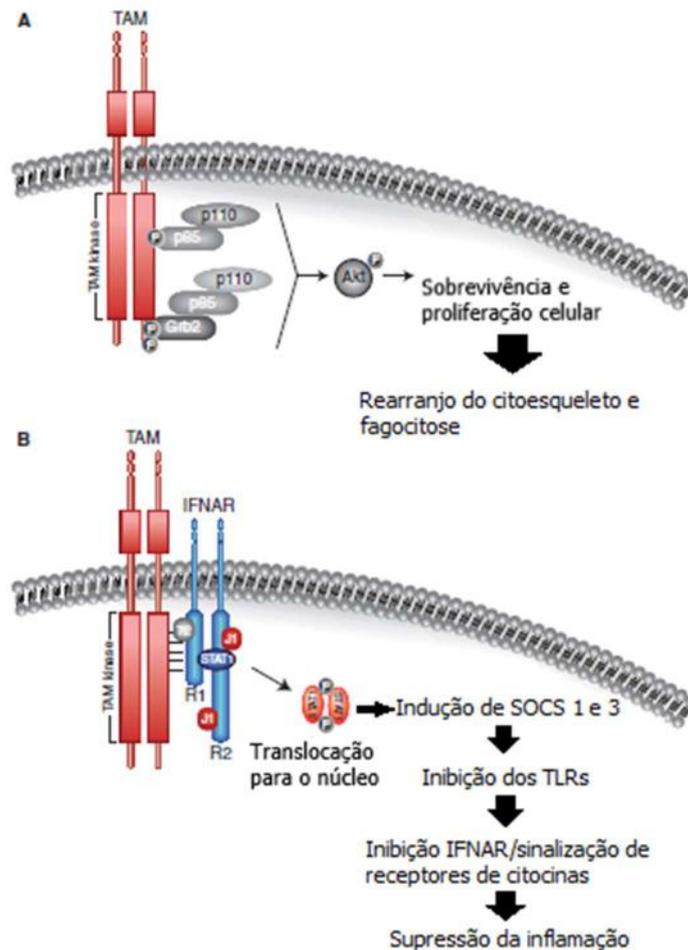


Figura 5: TAM “livres” e TAM complexados a IFNAR. Em (A) o engajamento do conjunto agonistas e célula apoptótica leva a sinalização downstream comum em receptores do tipo tirosina quinases, sendo dominada pela via de Akt, que permite a sobrevivência e proliferação celular, com o objetivo de alcançar o rearranjo do citoesqueleto e, por fim, a fagocitose. Em (B) a dimerização de TAM e IFNAR, leva a ativação da JAK quinase que fosforila STAT e conseqüentemente, a sua translocação para o núcleo. Essa sinalização intracelular induz a expressão de SOCS 1 e 3, além de inibir os TLRs. **Adaptado de Lemke, 2013.**

3.5. Pneumonias bacterianas

As pneumonias bacterianas são a principal causa de mortalidade infantil no mundo (Tramper-Stranders, 2017). Pneumonias são doenças infecciosas causada pela invasão e propagação de patógenos no parênquima pulmonar e alvéolos. Dependendo do local no qual o indivíduo foi contaminado, as pneumonias podem ser classificadas como: adquirida na comunidade (CAP), adquirida em hospitais (HAP), associados ao serviço de saúde (HCAP) e pneumonia associada a ventilação mecânica (VAP) (Mandell, 2015). Os causadores mais comuns dessas infecções CAP são: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (Sattar e Sharma, 2020).

Os principais sintomas de pneumonia são: tosse com catarro amarelado ou esverdeado, dor no peito ao tossir ou respirar, calafrios, febre alta (acima de 38 °C), falta de ar, falta de apetite e dores musculares. Alguns exames laboratoriais podem ser solicitados para confirmação de casos suspeitos de pneumonia como exame de Raio-X do tórax, cultura de escarro e exames de sangue. O tratamento costuma ser com antibióticos, entretanto algumas também são preveníveis por meio da vacinação, que abrange majoritariamente infecções causadas pelo *S. pneumoniae* que são: a vacina pneumocócica conjugada e a vacina pneumocócica polissacarídica. Assim como há vacinação disponível para *Haemophilus influenzae* B (Kelly, Moxon e Pollard, 2004; Briles *et al.*, 2019).

3.5.1. *Streptococcus pneumoniae*

A pneumonia causada pelo agente etiológico *Streptococcus pneumoniae* é o tipo de pneumonia bacteriana mais comum, com alto índice de mortalidade principalmente em crianças abaixo de 5 anos, que foi de 3.260.731 em 2015 (Wahl *et al.*, 2018). O *S. pneumoniae* é o principal agente etiológico de CAP, sendo os quadros clínicos mais comuns a pneumonia, bacteremia, meningite e otite média (Weiser, Ferreira e Paton, 2018). É uma bactéria classificada como α -hemolítica e pode colonizar a nasofaringe humana, principalmente em crianças, podendo causar doenças invasivas mediante sua disseminação para os pulmões, sangue e cérebro, tendo alta letalidade principalmente em idosos e crianças (Henriques-Normark e Tuomanen, 2013). Sua transmissão se dá por secreções respiratórias e objetos contaminados (Zafar *et al.*, 2017). A identificação fenotípica dessa bactéria é realizada pela observação de colônias em meio ágar sangue de carneiro, onde formam halos de α -hemólise, em conjunto com os testes de susceptibilidade à optoquina e de bile-solubilidade (Kellogg, *et al.*, 2001; Satzke *et al.*, 2013).

O pneumococo apresenta fatores de virulência que colaboram para sua patogênese e escape do sistema imunológico do hospedeiro. A cápsula (CPS) é uma estrutura polissacarídica que recobre a parede celular, importante para classificação da bactéria em sorotipos e no escape do sistema imunológico (Vos *et al.*, 2015). A parede celular de *S. pneumoniae* é composta por peptidoglicano e ácido teicóico que são ricos em resíduos de fosfarilcolina, que é um sítio de ligação para as *cholin binding proteins* (CBPs) (Gosink *et al.*, 2000), proteínas envolvidas na patogênese, como por exemplo, a autolisina (LytA). A LytA é responsável pela degradação do peptidoglicano da parede celular, ocasionando lise na fase estacionária do crescimento bacteriano e durante a infecção pneumocócica, com o intuito de liberar os constituintes da

parede celular e a pneumolisina fatores que levam a inflamação (Martner *et al.*, 2008; Mellroth *et al.*, 2012). A pneumolisina é uma toxina que forma poros em células, como as do epitélio, ocasionando a morte celular por necrose (Mitchell e Dalziel, 2014). Outra característica importante para a invasão de tecidos, é a produção da enzima hialuronidase (Hyl) e neuraminidase (Nan). A Hyl possui a função de clivagem do ácido hialurônico que, uma vez clivado e degradado, torna o tecido conjuntivo mais frouxo e facilita a invasão bacteriana (Kelly *et al.*, 2001), enquanto a Nan cliva o ácido siálico e neuramínico, componentes da mucina, reduzindo a viscosidade do muco (Kahya, Andrew e Yesilkaya, 2017). Possui também uma IgA protease importante na degradação de IgA, comumente encontrada em mucosas, como as do trato respiratório (Janoff *et al.*, 2013).

O pneumococo normalmente apenas coloniza a nasofaringe, porém pode causar doenças invasivas, como otite média, pneumonia e meningite, mediante sua disseminação pelo sangue. A pneumonia causada por *S. pneumoniae* tem início quando a bactéria alcança os pulmões, por meio dos brônquios, e consegue transpor os mecanismos imunológicos de defesa do organismo. Começando pelo muco, cuja ação da Nan concentra-se na clivagem do ácido siálico ou neuramínico da mucina, reduzindo sua viscosidade e facilitando o contato com o epitélio antes recoberto pelo muco. A adesão ao epitélio da nasofaringe para colonização, é possibilitado pela alteração da expressão da cápsula, denominada variação de fase, que permite alterar a espessura da CPS, viabilizado pela ação da LytA, e assim possibilitando a interação entre a bactéria e os receptores celulares do hospedeiro. A ligação ao sítio é permitida a partir da clivagem do ácido siálico pela Nan e consequente, exposição do N-acetylgalactosamina β 1–3 galactose (Andersson *et al.*, 1983). A exposição da matriz extracelular do epitélio brônquico e alveolar permite que as proteínas dessa bactéria, como por exemplo a PavA, interajam com sua matriz. Uma vez que a bactéria se estabelece no seu sítio de infecção, a inflamação nos alvéolos é intensa resultando na consolidação dos lóbulos afetados e pneumonia (Loughran, Orihuela e Tuomanen, 2019).

3.5.2. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae é um bacilo gram-negativo, membro da família Enterobacteriaceae, encapsulado, aeróbico e fermentador de lactose (Li *et al.*, 2014). Em relação a sua distribuição na natureza, é uma bactéria oportunista encontrada na boca, pele e intestinos, podendo colonizar os tratos urinário, respiratório e ser disseminado pelo sangue (Paczosa e Meccas, 2016). Em relação ao seu fenótipo, 78 sorotipos capsulares foram

identificados, sendo alguns fenótipos hipermucosos devido a produção aumentada da cápsula polissacarídica que é seu fator de virulência mais importante (Follador *et al.*, 2016). Diferentes cepas de *K. pneumoniae* apresentam diferentes genomas acessórios, advindos de plasmídeos. Esse genoma acessório pode classificar as linhagens hipervirulentas e resistente à vários antibióticos (Shon e A Russo, 2012). Os sorotipos hipervirulentos de *K. pneumoniae* são altamente invasivos e podem acometer pacientes saudáveis, causando abscessos de fígado, meningite, fascite necrosante e pneumonia severa (Fang, 2000; Ku, Chuang e Yu, 2008; Chen *et al.*, 2009). Entretanto, sua manifestação é limitada geograficamente à Taiwan e Ásia, diferentemente das cepas clássicas, que também causam infecções nosocomiais e podem ser encontradas mundialmente (Lee *et al.*, 2003; Russo e Marr, 2019).

Os fatores de virulência, que são codificados tanto nos genes core quanto nos genes acessórios, incluem: cápsula polissacarídica (CPS), LPS, sideróforos, fímbrias, bombas de efluxo, proteína da membrana externa A (OmpA) e sistemas de secreção do tipo 6 (Podshun e Ullmann, 1998). Uma vez adquirida pelo organismo, é necessário a adesão da bactéria e início da colonização para progressão da infecção, seja do trato gastrointestinal, urinário ou respiratório. Para adesão a superfície do hospedeiro, a bactéria expressa estruturas denominadas fímbrias, cujos encontrados na *K. pneumoniae* são do tipo 1 e tipo 3. As fímbrias do tipo 1 se ligam a manose solúvel, enquanto as fímbrias do tipo 3 se ligam às proteínas da matriz extracelular (Clegg e Murphy, 2016). Para a adesão especificamente na infecção pulmonar, *K. pneumoniae* utiliza a Ompa para se ligar às células epiteliais brônquicas, assim como em DCs e macrófagos, levando à um aumento na produção de citocinas (Pichavant *et al.*, 2003; Jeannin *et al.*, 2005). A CPS é composta por unidades repetidas de 3 a 6 açúcares que possui papel central na proteção do microrganismo da opsonização e peptídeos antimicrobianos produzidos pelo hospedeiro (Llobet, Tomás e A. Bengoechea, 2008). Além disso, a CPS possui um efeito anti-inflamatório, caracterizado pela inibição da expressão de IL-8 através da inibição de sinalização por TLR2 e TLR4, e vias dependentes de NOD 1 (Regueiro *et al.*, 2006; Regueiro *et al.*, 2011); e também pode impedir a maturação de DCs, reduzindo a produção de citocinas pró-Th1, como IL-12 e TNF- α , e impedindo a apresentação de antígenos e, conseqüentemente, a ativação de linfócitos T (Lawlor, Handley e Miller, 2006). Em contrapartida o LPS, composto pelo lipídio A, um domínio core e antígeno O, está localizado na membrana externa da bactéria, desencadeia uma cascata inflamatória ao ser reconhecido pelo receptor TLR 4 (Wieland *et al.*, 2010; A. Bengoechea e Pessoa, 2018). Após escapar das defesas do hospedeiro, *K pneumoniae*

possui sideróforos, moléculas quelantes de ferro de alta afinidade, que auxiliam a replicação e disseminação bacteriana, além de induzir a inflamação (Holden *et al.*, 2016).

A resistência aos antibióticos é protagonizada pelas β -lactamases, enzimas que hidrolisam o anel β -lactâmico de antibióticos. Entretanto, as bombas de efluxo também auxiliam na resistência por meio da exportação de antibióticos e peptídeos antimicrobianos do meio intracelular da bactéria para o meio extracelular. Outro fator de virulência associado à invasão é o sistema de secreção do tipo VI, que é um aparato ancorado nas membranas da célula bacteriana, cuja função é injetar moléculas efetoras tanto nas células do hospedeiro quanto em células bacterianas adjacentes (Padilla *et al.*, 2009; Hsieh *et al.*, 2018).

3.5.3. *Haemophilus influenzae*

O *Haemophilus influenzae* pertence à família *Pasteurellaceae*, são gram-negativos, imóveis, não formam esporos, sua morfologia pode ser um cocobacilo ou bacilo curto, são anaeróbios facultativos, catalase positivos e requerem meio de cultura enriquecidos com fator X (hemina) e fator V (nicotinamida adenina dinucleotídeo – NAD) (Zanella, 2015). Essa bactéria faz parte da microbiota transitória do trato respiratório superior e inferior, porém também pode ser patogênica causando infecções localizadas ou invasivas. Apresentam antígenos capsulares, sendo as cepas capsuladas classificadas em seis sorotipos: a, b, c, d, e, f, enquanto as cepas não encapsuladas são denominadas não-tipáveis (Potts *et al.*, 2019). O sorotipo B é o principal responsável por doenças invasivas como, como meningite, bacteremia e sepse, enquanto as cepas não-tipáveis, costumam causar pneumonia, conjuntivite, otite média e bronquite em idosos e crianças.

Seus fatores de virulência ubiquamente encontrados nas diversas cepas são: pili, LPS e lipooligossacarídeos (LOS), adesinas e IgA protease, enquanto a cápsula é expressa apenas nos 6 sorotipos identificados. Para iniciar a colonização e invasão, expressam IgA proteases para degradar imunoglobulinas e permitir a permanência no organismo. Posteriormente, é iniciada a colonização por meio da adesão ao epitélio pela expressão de proteínas de alto peso molecular 1 e 2 (HMW1 e HMW2), pela adesina do *H. influenzae* (Hia) e o pili (Duell, Su e Riesbeck, 2016). Especificamente, HMW1 e HMW2 permitem a ligação à proteoglicanas na matriz extracelular, enquanto a proteína de adesão (Hap) medeia a ligação à laminina, fibronectina e colágeno do tipo IV (Noel, Love e Mosser, 1994; Geme, 2002; Fink *et al.*, 2003). O pili se liga às ICAM1 na superfície das células epiteliais e à mucina, facilitando a invasão do trato respiratório (Kubiet *et al.*, 2000; Novotny e Bakaletz, 2016). Após a adesão celular, os fatores

importantes para a invasão ao epitélio do trato respiratório são as porinas P2 e P5, que conseguem se ligar a mucina e evitar a deposição do C3 do sistema complemento, Hap e proteína E (Langereis, Jonge e Weiser, 2014). A entrada nas células, uma vez que essa bactéria pode tornar-se intracelular oportunisticamente, é mediada por LOS via receptor do fator de ativação de plaquetas causando remodelamento do citoesqueleto (Swords *et al.*, 2001; Kenjale *et al.*, 2009).

Em relação ao metabolismo celular, expressam proteínas reguladoras da captação de ferro (Fur), cruciais para seu estabelecimento e sobrevivência, uma vez que *H. influenzae* não é capaz de sintetizar sua própria hemina em adição a NAD. O cassete fur são fatores de transcrição que dependem de Fe²⁺ como um repressor central para regular a expressão de proteínas envolvidas na captação e utilização de ferro (Harrison *et al.*, 2013).

3.6. Respostas imunológicas inatas durante pneumonias bacterianas

Os pulmões possuem diversos mecanismos imunológicos contra antígenos externos, que incluem tanto os contra microrganismos patogênicos, quanto poluentes e partículas inócuas aspiradas. Normalmente, para que uma infecção se estabeleça nessa região é necessário que o microrganismo tenha mecanismos de evasão do sistema imunológico e de adesão específicos para o local. A quebra da barreira epitelial, principalmente após infecções virais, é um dos fatores que permite o crescimento exacerbado bacteriano no pulmão por prover diferentes substratos para adesão e acesso a proteínas adicionais que podem ser usadas por bactérias (Morgan *et al.*, 2018). Para evitar o rompimento da integridade epitelial, o epitélio pulmonar sinaliza primariamente, por meio de seus PRRs, que uma resposta imunológica deve ser iniciada (Invernizzi, Lloyd e Molyneaux, 2020). Outras células residentes, como as DCs e AMs, também possuem um papel central na ação efetora contra bactérias, por meio da fagocitose e morte intracelular, além da sinalização e recrutamento de neutrófilos, e como uma ponte para a imunidade adaptativa, através da apresentação de antígenos via MHC de classe I e II, e expressão de moléculas co-estimulatórias, que em última análise, ativam linfócitos TCD8 e TCD4, respectivamente (Guilliams, Lambrecht e Hammad, 2013).

Patógenos expressam PAMPs que normalmente são reconhecidos por PRRs expressos na superfície de macrófagos, DCs, células epiteliais, neutrófilos e células endoteliais vasculares (Takeuchi e Akira, 2010). A natureza da resposta imunológica é dependente do par PAMP e PRR. As principais famílias de PRRs ativados são os TLRs e os receptores *nucleotide-binding*

oligomerization domain-like (NLRs) e ao serem ativados, a transdução de sinais induzidos por esses PRRs iniciam uma resposta pró- inflamatória que promove a expressão de genes como quimiocinas e citocinas (Medzhitov, 2007). Esses fatores facilitam mudanças na permeabilidade endotelial e epitelial, com o objetivo de aumentar a transmigração de células inflamatórias do espaço aéreo para os alvéolos, e induzem a migração de neutrófilos e monócitos da circulação pulmonar para o local da infecção, consolidando o processo inflamatório necessário para encerrar a infecção bacteriana local (Riches e Martin, 2018).

O desenvolvimento de uma intensa inflamação é uma característica das pneumonias bacterianas. O processo inflamatório inicia-se a partir do reconhecimento de estruturas dos microrganismos. No caso do pneumococo, os componentes da parede celular, como o ácido teicóico e peptidoglicano, e pneumolisina são conhecidos por PRRs encontrados em AMs, que são as primeiras células do sistema imunológico inato a reconhecer essa bactéria (Gordon et al., 2000; Knapp et al., 2003). O reconhecimento por AMs ocorre por meio dos TLRs, sendo que ácido teicoico e peptidoglicano primeiramente se ligam a proteínas ligantes de polissacarídeos (Weber et al, 2003) e esses complexos se ligam ao TLR2, enquanto a pneumolisina é reconhecida pelo TLR4 (Malley et al., 2003). Essa interação desencadeia a fagocitose e morte intracelular por meio da produção de ROS e RNS (Dockrell, Whyte e Mitchell, 2012), além da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α , quimiocinas (como a IL-8) e *arachidonic metabolites* (Rubins, 2003; Paterson e Orihuela, 2010), que promovem inflamação e recrutamento de neutrófilos para o sítio da infecção, contribuindo no processo de eliminação do patógeno.

Diferentemente do *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são bactérias gram-negativas, logo seu reconhecimento pelo sistema imunológico inato é diferente. O TLR4 também pode reconhecer componentes lipídicos do LPS, como o lipídio A, e é considerado o principal mediador da resposta imunológica inata contra *K. pneumoniae* e *H. influenzae*, uma vez que suas vias de sinalização desencadeiam uma resposta robusta contra a bactéria por meio da produção de citocinas e quimiocinas essenciais para o influxo de neutrófilos (Branger et al., 2003; Wieland et al., 2010). Algumas dessas citocinas são Il-6, TNF- α , KC Gro (CXCL1), MIP-2 (CXCL2), sendo o TNF- α associado à regulação positiva de ICAM-1 nas células endoteliais, molécula de adesão importante para a ligação de neutrófilos e sua migração para o local da infecção (Happel et al., 2003; Wong et al., 2002).

Considerados fagócitos profissionais, os neutrófilos são capazes de reconhecer e ingerir bactérias, processo facilitado pela opsonização prévia dos microrganismos com fragmentos circulantes do componente C3 do sistema complemento e imunoglobulinas. Neutrófilos também buscam a contenção da bactéria por meio da produção de citocinas, liberação de compostos antimicrobianos, produção de ROS, serino proteases (elastase neutrofílica), lactoferrina, lipocalin-2, mieloperoxidase e NETs (Kumar e Sharma, 2010). A fagocitose é seguida pela fusão do fagossoma com os grânulos citosólicos, convertendo o fagossoma em fagolisossoma, dentro dos quais a morte microbiana é alcançada por uma combinação de mecanismos não oxidativos e oxidativos (Kobayashi *et al.*, 2005). Os mecanismos de morte não oxidativos incluem a liberação de peptídeos antimicrobianos, como as catelicidinas e defensinas, enzimas hidrolíticas e a atividade das catepsinas e outras proteases, enquanto o mecanismo dependente de oxigênio, também chamado de “explosão” oxidativa, envolve a geração não mitocondrial de ROS através de um complexo enzimático, ligado à membrana dos vacúolos fagocíticos, o NADPH oxidase (Teng *et al.*, 2017). A partir da redução do oxigênio molecular, NADPH oxidase cataliza a formação de ânions superóxido (O_2^-), os quais podem rapidamente dismutar para peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e diversas outras ROS (Witko-Sarsat *et al.*, 2000). Um mecanismo microbicida adicional envolve a ação da mieloperoxidase (MPO), uma hemoproteína presente nos grânulos azurofílicos, que reage com H_2O_2 , aumentando o potencial tóxico deste oxidante. Através da oxidação do ânion cloreto, tirosina e nitrito, o sistema H_2O_2 -MPO induz a formação de ácido hipocloroso (HClO), outros produtos clorados, radicais tirosina e intermediários reativos do nitrogênio, todos capazes de atacar as membranas de microrganismos (Nathan, 2006). A liberação das NETs, extrusões da membrana plasmática de neutrófilos ativados, contendo DNA, histonas e proteases derivadas dos grânulos azurofílicos, podem imobilizar bactérias, facilitando sua eliminação e impedindo sua disseminação pelo organismo humano durante a pneumonia por *S. pneumoniae* (Beiter *et al.*, 2006). Apesar desse papel central no enfrentamento das pneumonias bacterianas, o acúmulo excessivo de neutrófilos pode resultar em dano agudo no pulmão ou numa síndrome respiratória aguda grave, por isso, a meia-vida destas células é curta, findada pela apoptose (Cox, Crossley e Xing, 1994; McCracken e Allen, 2014; Marzano *et al.*, 2017). Neutrófilos apoptóticos devem ser rapidamente fagocitados, principalmente por células residentes, no caso dos pulmões, por AMs para reestabelecer a homeostase e controlar os danos teciduais.

3.7. Papel da eferocitose durante pneumonias bacterianas

A infecção por patógenos desencadeia a morte celular, implicando num estímulo de limpeza, realizado por fagócitos, de maneira imunologicamente silenciosa ou de maneira pró-inflamatória dependendo da forma da morte celular (Kurosaka *et al.*, 2003). A eferocitose é conhecidamente uma ferramenta de manutenção da homeostase tecidual, entretanto ela também pode ser uma ferramenta de controle microbiano e resolução da inflamação. O controle microbiano por meio da eferocitose costuma ocorrer quando microrganismos conseguem sobreviver de maneira intracelular, principalmente em células que realizam sua fagocitose como os macrófagos (Martin, Peters e Behar, 2014). Essas células sofrem com fatores de virulência expressos por bactérias que modulam a célula fagocítica e conseguem subverter seu mecanismo de ação (Baxt, Garza-Mayers e Goldberg, 2013). Uma das formas encontradas pelo sistema imunológico do hospedeiro para burlar o sistema de evasão microbiana é tornar a célula infectada apoptótica e orquestrar a eferocitose. Assim, o patógeno pode ser destruído junto com a célula em apoptose ou o patógeno pode usar a eferocitose para encontrar uma nova célula hospedeira, fenômeno caracterizado como “cavalo de Tróia” (Karaji e Sattentau, 2017). Um exemplo da utilização disso é a infecção por *Chlamydia pneumoniae* que induz a apoptose do neutrófilo infectado e a liberação dos sinais *find me* e *eat me* que recrutam DCs e macrófagos, usados no seu espalhamento (Rupp *et al.*, 2009). Outro exemplo, é a infecção de monócitos e macrófagos por *Mycobacterium tuberculosis* que tipicamente induz a necrose da célula hospedeira para facilitar seu espalhamento (Cardona, 2018). Entretanto, a morte dos macrófagos infectados por apoptose é um fenômeno que demonstrou diminuição da carga bacteriana e supressão do crescimento bacteriano, assim como permitiu a apresentação cruzada por DCs de antígenos por MHC classe I e apresentação por CD1 por TCD8 reforçando a imunidade adaptativa contra a bactéria (Schaible *et al.*, 2003). No modelo de infecção por *Streptococcus pneumoniae*, a apoptose de AMs também se mostrou como um mecanismo de supressão da disseminação microbiana, além de representar uma fonte de antígenos que podem ser apresentados após a eferocitose do macrófago por DCs, estimulando a resposta adaptativa (Dockrell *et al.*, 2001; Dockrell *et al.*, 2003; Marriott *et al.*, 2005).

Durante o fim do processo inflamatório, após a maior parte da carga bacteriana ter sido eliminada, neutrófilos entram em apoptose. A eferocitose de neutrófilos é considerada um fenômeno anti-inflamatório e pró-resolutivo. Sua função anti-inflamatória é devido a estimulação de macrófagos para que produzam mediadores anti-inflamatórios, como IL-10, TGF- β e prostaglandina E2 (PGE₂), além de inibir a produção de IL-1 β , GM-CSF e TNF- α

(Greenlee-Wacker, 2016). Além disso, a eferocitose de neutrófilos induz o aumento da produção de mediadores lipídicos pró-resolutivos como resolvina D1 (RVD1), RvD2, RvE2 e lipoxina B₄ em macrófagos, contribuindo para o estímulo da resolução da inflamação (Dalli e Serhan, 2012).

Apesar desse potencial resolutivo, macrófagos podem ter seu potencial fagocítico durante a infecção impactado pela eferocitose. A eferocitose mediada por receptores TAM, pode bloquear receptores principais no reconhecimento de patógenos, TLRs, além de suprimir a produção de citocinas logo, é possível que a ativação de receptores TAM possa impactar no reconhecimento de bactérias pela célula fagocítica e na formação do microambiente pró-inflamatório necessário para o enfrentamento da infecção. Essa hipótese foi testada parcialmente por Camenisch e colaboradores (1999), que analisaram a susceptibilidade de camundongos nocautes para MerTk, à morte por choque endotóxico induzida por LPS. A hipótese do grupo foi provada uma vez que os camundongos nocautes demonstraram maior mortalidade em relação aos selvagens. Outro fator considerado pelo grupo, foi que a produção excessiva da citocina TNF- α nos nocautes, cerca de 3 vezes superior à produzida por selvagens, estaria correlacionada com a susceptibilidade ao choque endotóxico induzido por LPS, sugerindo que o receptor da família TAM pode ter um papel na atenuação da resposta ao LPS. Williams e colaboradores (2009), também analisaram o potencial dos receptores TAM frente à infecção na fagocitose e morte intracelular, por macrófagos peritoneais e macrófagos derivados da medula óssea, de camundongos nocautes e selvagens para receptores TAM. Esses macrófagos foram sensibilizados com ACs e posteriormente infectados com *Escherichia Coli* e *Francisella Tularensis*, resultando em índices de fagocitose e bactérias fagocitadas sem distinção entre os grupos analisados. Sendo assim, receptores TAM em macrófagos peritoneais recrutados por tioglicolato e derivados da medula óssea, não teriam um grande impacto na infecção bacteriana. Em contrapartida, Medeiros e colaboradores (2008), analisaram o impacto da eferocitose por AMs em sua função bactericida. Nesse trabalho foi analisado o receptor Fc γ em AMs, no qual foi detectado um aumento na sobrevivência intracelular da bactéria opsonizada com IgG *Klebsiella pneumoniae*, após a sensibilização com ACs *in vitro*. Além disso, o grupo também realizou um pré-tratamento *in vivo* com ACs e posteriormente infectou o animal com *Streptococcus pneumoniae*, resultando no prejuízo na eliminação da bactéria e na disseminação bacteriana para corrente sanguínea.

4. Conclusão

AMs são células essenciais para o controle da disseminação bacteriana durante a pneumonia. Seus mecanismos atuam na diminuição da carga bacteriana por meio da fagocitose e morte intracelular, na sinalização para o recrutamento de outras células e no processo resolutivo da inflamação. Durante a infecção muitas células entram em apoptose devido aos danos teciduais ou pela entrada de bactérias, sendo assim os AMs possuem outro desafio concomitante durante a contenção dos microrganismos: a eliminação do patógenos (intracelular ou extracelular) e a eferocitose. Por esse motivo há uma questão acerca de como a eferocitose teria um impacto nesse processo. Há uma escassez de artigos sobre os efeitos tanto *in vivo* quanto *in vitro* do papel do processo eferocítico durante as pneumonias. A literatura disponível aponta que a eferocitose mediada por receptores TAM não impacta diretamente na captação e morte intracelular de microrganismos, porém pode ter um papel importante na atenuação da infecção por LPS. Apesar desses dados serem interessantes, deixam algumas lacunas em relação ao comportamento de AMs, nocautes para receptores TAM, frente às infecções uma vez que, diferentemente dos macrófagos peritoneais recrutados e macrófagos de medula óssea (Williams *et al.*, 2009), são células fagocíticas residentes e, como foi amplamente debatido nesse trabalho, são fenotipicamente e funcionalmente distintos das demais populações de macrófagos. Além disso, o impacto da produção de citocinas produzidas não foi analisado extensamente, assim como o impacto *in vivo* de um microambiente complexo, com múltiplas células interagindo diferentemente, não trazendo uma conclusão específica e direcionada sobre a função dos receptores TAM expressos em AMs durante as pneumonias bacterianas. Sendo assim, novos estudos devem ser propostos para uma maior compreensão do papel da eferocitose mediada por receptores TAM em AMs durante as pneumonias bacterianas.

5. Referências bibliográficas

- A Bengoechea, José; Pessoa, Joana As. (2018). Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. **Fems Microbiology Reviews**, 43, 123-144, 18.
- Aberdein, Jody; Cole, Joby; Bewley, Martin; Dockrell, David H.. (2013). Alveolar macrophages in pulmonary host defence- the unrecognised role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing. **Clinical & Experimental Immunology**, 1-6.
- Ahern, Philip P.; Izcue, Ana; Maloy, Kevin J.; Powrie, Fiona. (2008). The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. **Immunological Reviews**, 226, 147-159.
- Abbas, Abul K.; Lichtman, Andrew H.; Palli, Shiv. (2015). Características gerais da imunidade nas barreiras epiteliais. In: **Imunologia celular e molecular**. 8. Ed. (São paulo: Elsevier), p. 671-673.
- Andersson, B.; Dahmén, J; Frejd, T.; Leffler, H.; Magnusson, G.; Noori, G.; Edén, C. S. (1983). Identification of an active disaccharide unit of a glycoconjugate receptor for pneumococci attaching to human pharyngeal epithelial cells. **The Journal Of Experimental Medicine**, 158, 559-570.

- Arandjelovic, Sanja; Ravichandran, Kodi s. (2015). Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. **Nature Immunology**, 16, 907-91.
- Arpaia, Nicholas; Green, Jesse A.; Moltedo, Bruno; Arvey, Aaron; Hemmers, Saskia; Yuan, Shaopeng; Treuting, Piper M.; Rudensky, Alexander Y.. (2015). A Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection. **Cell**, 162, 1078-1089.
- Arur, Swathi; Uche, Uche E.; Rezaul, Karim; Fong, Michael; Scranton, Victoria; Cowan, Ann E.; Mohler, William; HAN, David K.. (2003). Annexin I Is an Endogenous Ligand that Mediates Apoptotic Cell Engulfment. **Developmental Cell**, 4, 587-598.
- Ashkenazi, A.. (1998) Death Receptors: signaling and modulation. **Science**, 281, 1305-1308.
- Avanzi G.C., Gallicchio M., Cavalloni G., Gammaitoni L., Leone F., Rosina A., Boldorini R., Aglietta M. (1997). Gas6, the ligand of axl and rse receptors, is expressed in hematopoietic tissue but lacks mitogenic activity. **Experimental hematology**, 25 , 1219-1226.
- Baehrecke, Eric H. (2002). How death shapes life during development. **Nature reviews molecular cell biology**, 3, 779-787.
- Baxt, L. A.; Garza-Mayers, A. C.; Goldberg, M. B.. (2013) Bacterial Subversion of Host Innate Immune Pathways. **Science**, 340, 697-701.
- Bedoret, Denis; Wallemacq, Hugues; Marichal, Thomas; Desmet, Christophe; Calvo, Florence Quesada; Henry, Emmanuelle; Closset, Rodrigue; Dewals, Benjamin; Thielen, Caroline; Gustin, Pascal. (2009). Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice. **Journal Of Clinical Investigation**, 119, 3723-3738.
- Bennouna, Soumaya; Bliss, Susan K.; Curiel, Tyler J.; Denkers, Eric Y.. (2003). Cross-Talk in the Innate Immune System: neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. **The Journal Of Immunology**, 171, 6052-6058.
- Benzakour, Omar; Kanthou, Chryso. (2000). The anticoagulant factor, protein S, is produced by cultured human vascular smooth muscle cells and its expression is up-regulated by thrombin. **Blood**, v. 95, p. 2008-2014.
- Birder, Lori A.. (2011). Urothelial Signaling. **Urinary Tract**, p. 207-231. Springer Berlin Heidelberg.
- Blander, J. Magarian. (2017). The many ways tissue phagocytes respond to dying cells. *Immunological reviews*, 277, 158-173.
- Blumenthal, Robin L.; Campbell, Dianne E.; Hwang, Paul; Dekruyff, Rosemarie H.; Frankel, Lorry R.; Umetsu, Dale T. (2001). Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD 4 T cells. **Journal of allergy and clinical immunology**, 107, 258-264.
- Bosi, Giampaolo; Depasquale, Joseph A.; Rossetti, Emanuele; Dezfuli, Bahram Sayyaf. (2020). Differential mucins secretion by intestinal mucous cells of *Chelon ramada* in response to an enteric helminth *Neoechinorhynchus agilis* (Acanthocephala). **Acta Histochemica**, 122, 151488-151495.
- Brand-Saber, Beate E.M.; Schäfer, Thorsten. Trachea. **Thoracic Surgery Clinics**, 24, 1-5.
- Briles, D. E.; Paton, J. C.; Mukerji, R.; Swiatlo, E.; CRAIN, M. J.. (2019). Pneumococcal Vaccines. **Microbiology Spectrum**, 7, 1-5, 25.
- Brandtzaeg, P.. (2009). Mucosal Immunity: induction, dissemination, and effector functions. **Scandinavian Journal Of Immunology**, 70, 505-515.
- Broug-Holub, E; Toews, G B; Van Iwaarden, J F; Strieter, R M; Kunkel, S L; Paine, R; Standiford, T J. (1997). Alveolar macrophages are required for protective pulmonary defenses in murine *Klebsiella pneumoniae*: elimination of alveolar macrophages increases neutrophil recruitment but decreases bacterial clearance and survival.. **Infection And Immunity**, 65, 1139-1146.
- Brummelman J, Pilipow K, Lugli E. (2018). The Single-Cell Phenotypic Identity of Human CD8⁺ and CD4⁺ T Cells. **Int Rev Cell Mol Biol.**, 341, 63-124.
- Burstyn-Cohen, Tal; Heeb, Mary Jo; Lemke, Greg (2009). Lack of Protein S in mice causes embryonic lethal coagulopathy and vascular dysgenesis. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 119, p. 2942-2953.
- Byrne, Adam J; A Mathie, Sara; Gregory, Lisa G; Lloyd, Clare M. (2015). Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways. **Thorax**, 70, 1189-1196.

- Cakarova, Lidija; Marsh, Leigh M.; Wilhelm, Jochen; Mayer, Konstantin; Grimminger, Friedrich; Seeger, Werner; Lohmeyer, Juergen; Herold, Susanne. (2009). Macrophage Tumor Necrosis Factor- α Induces Epithelial Expression of Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, 180, 521-532.
- Camenisch, Todd D., Koller, Beverly H., Earp2, H. Shelton, Matsushima, Glenn K.. (1999). A Novel Receptor Tyrosine Kinase, Mer, Inhibits TNF- α production and lipopolysaccharide-Induced Endotoxic Shock. *The Journal of Immunology*, 162, 3498-3503.
- Cardona, Pere-Joan. (2018) Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 36, 38-46.
- Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P.. (2011) Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. **Immunity**, 34, 566-578.
- Chen, Chih-Hao; Huang, Wen-Chien; Chen, Tung-Ying; Hung, Tzu-Ti; Liu, Hung-Chang; Chen, Chao-Hung. (2009). Massive Necrotizing Pneumonia With Pulmonary Gangrene. **The Annals Of Thoracic Surgery**, 87, 310-311.
- Chen, Wanjun; Konkel, Joanne E.. (2015). Development of thymic Foxp3+regulatory T cells: tgf- β matters. **European Journal Of Immunology**, 45, 958-965.
- Cheung, Dorothy O. Y.; Halsey, Keith; Speert, David P.. (2000). Role of Pulmonary Alveolar Macrophages in Defense of the Lung against *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection And Immunity**, 68, 4585-4592
- Chronos, Zisis; Sever-Chronos, Zvezdana; Shepherd, Virginia (2010). Pulmonary surfactant: an immunological perspective. **Cellular physiology and biochemistry**, 25, 013-026.
- Clegg, Steven; Murphy, Caitlin N.. (2016). Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. **Microbiology Spectrum**, 4, 1-17.
- COHEN, Gerald M.. (1997). Caspases: the executioners of apoptosis. **Biochemical Journal**, 326, 1-16.
- Coleman, Mathew L.; Sahai, Erik A.; Yeo, Margaret; Bosch, Marta; Dewar, Ann; Olson, Michael F.. (2001). Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. **Nature Cell Biology**, 3, 339-345.
- Coleman, Michelle M.; Ruane, Darren; Moran, Barry; Dunne, Pádraic J.; Keane, Joseph; Mills, Kingston H. G. (2013). Alveolar macrophages contribute to respiratory tolerance by inducing foxp3 expression in naive t cells. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, 48, 773-780.
- Communal, C.; Sumandea, M.; Tombe, P. de; Narula, J.; Solaro, R. J.; Hajjar, R. J.. (2002). Functional consequences of caspase activation in cardiac myocytes. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, 99, 6252-6256.
- Cory S, Adams JM. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. **Nat Rev Cancer**, 2, 647-656.
- Cox, Gerard; Gauldie, Jack; Jordana, Manel (1992). Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 7, p. 507-514.
- Cox, G; Crossley, J; Xing, Z. (1995). Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, 12, 232-237.
- Croft, Daniel R.; Coleman, Mathew L.; LI, Shuixing; Robertson, David; Sullivan, Teresa; Stewart, Colin L.; Olson, Michael F.. (2005) Actin-myosin-based contraction is responsible for apoptotic nuclear disintegration. **Journal Of Cell Biology**, 168, 245-255.
- Dalli, Jesmond; Serhan, Charles N.. (2012). Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. **Blood**, 120, 60-72.
- D'arcy, Mark S.. (2019) Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. **Cell Biology International**, 43, 582-592.
- Dessing, Mark C.; Florquin, Sandrine; Paton, James C.; Poll, Tom Van Der (2007). Toll-like receptor 2 contributes to antibacterial defence against pneumolysin-deficient pneumococci. **Cellular microbiology**, 10, 237-246.

- DEVITT, Andrew; MARSHALL, Lindsay J.. (2011). The innate immune system and the clearance of apoptotic cells. **Journal Of Leukocyte Biology**, 90, 447-457.
- Diamond, G.; Legarda, D.; Ryan, L. K. (2000). The innate immune response of the respiratory epithelium. **Immunological reviews**, v. , 27-38.
- Dockrell, David H.; Whyte, Moira K. B.; Mitchel L., Timothy J. (2012). Pneumococcal Pneumonia. **Chest**, 142, 482-491.
- Dockrell, David H.; Lee, Margaret; Lynch, David H.; READ, Robert C.. (2001). Immune-Mediated Phagocytosis and Killing of Streptococcus pneumoniae Are Associated with Direct and Bystander Macrophage Apoptosis. **The Journal Of Infectious Diseases**, 184, 713-722.
- Dockrell, David H.; Marriott, Helen M.; Prince, Lynne R.; Ridger, Victoria C.; Ince, Paul G.; Hellewell, Paul G.; Whyte, Moira K. B.. (2003). Alveolar Macrophage Apoptosis Contributes to Pneumococcal Clearance in a Resolving Model of Pulmonary Infection. **The Journal Of Immunology**, 171, 5380-5388.
- Doran, Amanda C.; Yurdagul Junior, Arif; Tabas, Ira (2020). Efferocytosis in health and disease. **Nature reviews**, 20, 254-267.
- Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. (2000) Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome *c*-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. **Cell**. 102, 33–42.
- Duell, Benjamin Luke; Su, Yu-Ching; Riesbeck, Kristian. (2016). Host-pathogen interactions of nontypeable Haemophilus influenzae: from commensal to pathogen. **Febs Letters**, [S.L.], v. 590, n. 21, p. 3840-3853.
- Elliott, Michael R.; Chekeni, Faraaz B.; Trampont, Paul C.; Lazarowski, Eduardo R.; Kadl, Alexandra; Walk, Scott F.; Park, Daeho; Woodson, Robin I.; Ostankovich, Marina; Sharma, Poonam (2009). Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. **Nature**, 461, 282-286.
- Elliott, Michael R.; Koster, Kyle M.; Murphy, Patrick S.. (2017). Efferocytosis Signaling in the Regulation of Macrophage Inflammatory Responses. **The Journal Of Immunology**, 198, 1387-1394.
- Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. (1998). A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. **Nature**, 391, 43–50.
- Esmon, Charles T. (2003). The protein c pathway. **Chest**, 124, 26-32.
- Espinosa, Vanessa; Jhingran, Anupam; Dutta, Orchi; Kasahara, Shinji; Donnelly, Robert; Du, Peicheng; Rosenfeld, Jeffrey; Leiner, Ingrid; Chen, Chiann-Chyi; Ron, Yacov. (2014). Inflammatory Monocytes Orchestrate Innate Antifungal Immunity in the Lung. **Plos Pathogens**, 10, 1003940-72.
- Fang, C.-T.. (2000) Klebsiella pneumoniae meningitis: timing of antimicrobial therapy and prognosis. **Qjm**, 93, 45-53.
- Fink D. L. ;Buscher A. Z.; Green B; Fernsten P; St Geme JW 3rd. (2003). The Haemophilus influenzae Hap autotransporter mediates microcolony formation and adherence to epithelial cells and extracellular matrix via binding regions in the C-terminal end of the passenger domain. **Cell Microbiol** 5, 175–186.
- Follador, Rainer; Heinz, Eva; Wyres, Kelly L.; Ellington, Matthew J.; Kowarik, Michael; Holt, Kathryn E.; Thomson, Nicholas R.. (2016). The diversity of Klebsiella pneumoniae surface polysaccharides. **Microbial Genomics**, 2, e00073.
- Franke-Ullmann G, Pfortner C, Walter P, Steinmüller C, Lohmann-Matthes ML, Kobzik L. (1996). Characterization of murine lung interstitial macrophages in comparison with alveolar macrophages in vitro. **J Immunol**. 157, 3097-104.
- Fridell, Y W; Jin, Y; A Quilliam, L; A Burchert,; McCloskey, P; Spizz, G; Varnum, B; Der, C; Liu, E T. (1996). Differential activation of the Ras/extracellular-signal-regulated protein kinase pathway is responsible for the biological consequences induced by the Axl receptor tyrosine kinase. **Molecular And Cellular Biology**, 16, 135-145.
- Frobose, Helle; Ronn, Sif Groth; Heding, Peter E.; Mendoza, Heidi; Cohen, Philip; Mandrup-poulsen, Thomas; Billestrup, Nils (2006). Suppressor of cytokine signaling-3 inhibits interleukin-1 signaling by targeting the traf-6/tak1 complex. **Molecular endocrinology**, 20, 1587-1596.
- Galli, Stephen J.; Kalesnikoff, Janet; Grimbaldston, Michele A.; Piliponsky, Adrian M.; Williams, Cara M.M.; Tsai, Mindy. (2005). Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. **Annual Review Of Immunology**, 23, 749-786.

- García, J. E. Losa; Rodríguez, F. M.; Cabo, M. R. Martín de; Salgado, M. J. García; Losada, J. P.; Villarón, L. G.; López, A. J.; Arellano, J. L. P.. (1999). Evaluation of Inflammatory Cytokine Secretion by Human Alveolar Macrophages. **Mediators Of Inflammation**, 8, 43-51.
- Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, Puig PE, Didelot C, Kroemer G. (2006). Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. **Cell Death Differ**, 13, 1423–33.
- Gazzinelli-Guimaraes, Pedro H.; nutman, Thomas B.. (2018). Helminth parasites and immune regulation. **F1000Research**, 7, 1685-1645.
- Geme, Joseph W. St. (2002). Molecular and cellular determinants of non-typeable Haemophilus influenzae adherence and invasion. **Cellular Microbiology**, 4, 191-200.
- George, Judith A. St. (2015). Secretory Glycoconjugates of the Trachea and Bronchi. **Comparative Biology Of The Normal Lung**, 53-60.
- George, Steven C.; Hlastala, Michael P.. (2011). Airway Gas Exchange and Exhaled Biomarkers. **Comprehensive Physiology**, 1, 1837-1859.
- Gibbings, Sophie L.; Thomas, Stacey M.; Atif, Shaikh M.; Mccubbrey, Alexandra L.; Desch, A. Nicole; Danhorn, Thomas; Leach, Sonia M.; Bratton, Donna L.; Henson, Peter M.; Janssen, William J.. (2017) Three Unique Interstitial Macrophages in the Murine Lung at Steady State. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, 57, 66-76.
- González-de-Olano, D; Álvarez-Twose, I. (2018). Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. **Journal Of Investigational Allergology And Clinical Immunology**, 28, 365-378.
- Gordon, Siamon; Plüddemann, Annette; Estrada, Fernando Martinez. (2014). Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. **Immunological Reviews**, 262, 36-55.
- Graham D. K.; Bowman G. W.; Dawson T. L.; Stanford W. L.; Earp H. S.; Snodgrass H. R. (1995). Cloning and developmental expression analysis of the murine c-mer tyrosine kinase. **Oncogene**, 10, 2349-2359.
- Graham, D. K.; Dawson, T. L.; Mullaney, D. L.; Snodgrass, H. R.; Earp, H. S. (1994). Cloning and mrna expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer. **Cell Growth & Differentiation**, 5, 647-657.
- Greenlee-Wacker, Mallary C.. (2016). Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. **Immunological Reviews**, 273, 357-370.
- Gordon, Stephen B.; Irving, Glen R. B.; Lawson, Roderick A.; Lee, Margaret E.; Read, Robert C. (2000). Intracellular Trafficking and Killing of Streptococcus pneumoniae by Human Alveolar Macrophages Are Influenced by Opsonins. **Infection And Immunity**, 68, 2286-2293.
- Gosink, Khoosheh K.; Mann, Elizabeth R.; Guglielmo, Chris; Tuomanen, Elaine I.; Masure, H. Robert (2000). Role of Novel Choline Binding Proteins in Virulence of Streptococcus pneumoniae. **Infection And Immunity**, 68, 5690-5695.
- Gude, David R.; Alvarez, Sergio E.; Paugh, Steven W.; Mitra, Poulami; Yu, Jiade; Griffiths, Rachael; Barbour, Suzanne E.; Milstien, Sheldon; Spiegel, Sarah. Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-hosphate as a “come-get-me” signal (2008). **The faseb journal**, 22, 2629-2638.
- Guilliams, Martin; Kleer, Ismé de; Henri, Sandrine; Post, Sijranke; Vanhoutte, Leen; Prijck, Sofie de; Deswarte, Kim; Malissen, Bernard; Hammad, Hamida; Lambrecht, Bart N.. (2013). Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF. **Journal Of Experimental Medicine**, 210, 1977-1992.
- Guilliams, M; Lambrecht, B N; Hammad, H. (2013). Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections. **Mucosal Immunology**, 6, 464-473.
- Guillot, Loïc; Nathan, Nadia; Tabary, Olivier; Thouvenin, Guillaume; Rouzic, Philippe LE; Corvol, Harriet; Amselem, Serge; Clement, Annick (2013). Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. **The international journal of biochemistry & cell biology**, 45, 2568-2573.
- Guth, Amanda M.; Janssen, William J.; Bosio, Catharine M.; Crouch, Erika C.; Henson, Peter M.; Dow, Steven W. (2009). Lung environment determines unique phenotype of alveolar macrophages. **American journal of physiology-lung cellular and molecular physiology**, 296, 936-946.

- Harrison, Alistair; Santana, Estevan A.; Szelestey, Blake R.; Newsom, David E.; White, Peter; Mason, Kevin M.. (2013). Ferric Uptake Regulator and Its Role in the Pathogenesis of Nontypeable Haemophilus influenzae. **Infection And Immunity**, 81, 1221-1233.
- Haschek, W; Witschi, H; Nikula, K. (2002). Respiratory System. **Handbook Of Toxicologic Pathology**, 3-83.
- Haslett, Christopher (1999). Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 160, 5-11.
- Henriques-Normark, B.; Tuomanen, E. I. (2013). The Pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, 3, a010215.
- Holden, Victoria I.; Breen, Paul; Houle, Sébastien; Dozois, Charles M.; BACHMAN, Michael A.. (2016). Klebsiella pneumoniae Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. **Mbio**, 7, e 01397-16.
- Hoffmann, A. e Baltimore, D. (2006). Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. **Immunol. Rev**, 210, 171–186.
- Hogan, Brigid L.M.; Barkauskas, Christina E.; Chapman, Harold A.; Epstein, Jonathan A.; Jain, Rajan; Hsia, Connie C.W.; Niklason, Laura; Calle, Elizabeth; LE, Andrew; Randell, Scott H.. (2014). Repair and Regeneration of the Respiratory System: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function. **Cell Stem Cell**, 15, 123-138.
- Holt, Patrick G.; Strickland, Deborah (2008). The CD200-CD200r axis in local control of lung inflammation. **Nature immunology**, 9, 1011-1013.
- Holt, Patrick G.; Strickland, Deborah H.; Wikström, Matthew E.; Jahnsen, Frode L.. (2008). Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. **Nature Reviews Immunology**, 8, 142-152.
- Hsieh, C.; Macatonia, S.; Tripp, C.; Wolf, S.; A O'garra.; Murphy, K.. (1993). Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. **Science**, 260, 547-549.
- Hsieh, Pei-Fang; Lu, Yi-Rou; Lin, Tzu-Lung; Lai, Li-Yin; Wang, Jin-Town. (2018). Klebsiella pneumoniae Type VI Secretion System Contributes to Bacterial Competition, Cell Invasion, Type-1 Fimbriae Expression, and In Vivo Colonization. **The Journal Of Infectious Diseases**, 219, 637-647.
- Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. (1995). The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NFkappa B activation. **Cell**, 81:495–504.
- Hu, Guochang; Christman, John W.. (2019). Editorial: alveolar macrophages in lung inflammation and resolution. **Frontiers In Immunology**, 10, 2-5.
- Hussell, Tracy; Bell, Thomas J. (2014). Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. **Nature reviews immunology**, v. 14, p. 81-93.
- Huttner, Kenneth M; Bevins, Charles L. (1999). Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense. **Pediatric research**, v. 45, p. 785-794.
- Janoff, E. N.; Rubins, J.B.; Fasching, C.; Charboneau, D.; Rahkola, J. T.; Plaut, A. G.; Weiser, J. N.. (2013). Pneumococcal IgA1 protease subverts specific protection by human IgA1. **Mucosal Immunology**, 7, 249-256.
- Inoue, S; Browne, G; Melino, G; Cohen, G M. (2009). Ordering of caspases in cells undergoing apoptosis by the intrinsic pathway. **Cell Death & Differentiation**, 16, 1053-1061.
- Invernizzi, Rachele; Lloyd, Clare M.; Molyneaux, Philip L.. (2020). Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. **Immunology**, 160, 171-182.
- Iwanaga, Naoki; Kolls, Jay K.. (2018). Updates on T helper type 17 immunity in respiratory disease. **Immunology**, 156, 3-8.
- Iwasaki, Akiko; Foxman, Ellen F.; Molony, Ryan D.. (2016). Early local immune defences in the respiratory tract. **Nature Reviews Immunology**, 17, 7-20.
- Jahnsen, Frode L.; Strickland, Deborah H.; Thomas, Jennifer A.; Tobagus, Iriani T.; Napoli, Sylvia; Zosky, Graeme R.; Turner, Debra J.; SLY, Peter D.; STUMBLES, Philip A.; Holt, Patrick G.. (2006). Accelerated Antigen Sampling and Transport by Airway Mucosal Dendritic Cells following Inhalation of a Bacterial Stimulus. **The Journal Of Immunology**, 177, 5861-5867.

Jeffery, P.K.; Li, D.. (1997). Airway mucosa: secretory cells, mucus and mucin genes. **European Respiratory Journal**, 10, 1655-1662.

Jiang-shieh, Ya-fen; Chien, Hsiung-fei; Chang, Chiu-yun; Wei, Tsui-shan; Chiu, Mei-miao; Chen, hui-min; Wu, Ching-hsiang (2010). Distribution and expression of CD200 in the rat respiratory system under normal and endotoxin-induced pathological conditions. **Journal of anatomy**, 216, 407-416.

Kahya, Hasan F.; Andrew, Peter W.; Yesilkaya, Hasan (2017). Deacetylation of sialic acid by esterases potentiates pneumococcal neuraminidase activity for mucin utilization, colonization and virulence. **Plos Pathogens**, 13, e1006263.

KANAMORI, Mitsuhiro; NAKATSUKASA, Hiroko; OKADA, Masahiro; LU, Qianjin; Yoshimura, Akihiko. (2016). Induced Regulatory T Cells: their development, stability, and applications. **Trends In Immunology**, 37, 803-811.

Karaji, Niloofar; Sattentau, Quentin J.. (2017). Efferocytosis of Pathogen-Infected Cells. **Frontiers In Immunology**, 8, 1-6.

Kawano, Hideo; Kayama, Hisako; Nakama, Takekuni; Hashimoto, Takashi; Umemoto, Eiji; Takeda, Kiyoshi. (2016). IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. **International Immunology**, 28, 489-501.

Kayama, Hisako; Takeda, Kiyoshi. (2020). Manipulation of epithelial integrity and mucosal immunity by host and microbiota-derived metabolites. **European Journal Of Immunology**, 50, 921-93.

Kelly, S. J.; Taylor, K. B.; LI, S.; Jedrzejewski, M. J. (2001). Kinetic properties of Streptococcus pneumoniae hyaluronate lyase. **Glycobiology**, 11, 297-304.

Kellogg, James A.; Bankert, David A.; Elder, Carol J.; Gibbs, Joanne L.; Smith, Marie C. (2001). Identification of Streptococcus pneumoniae Revisited. **Journal Of Clinical Microbiology**, p. 3373-3375.

Kelly D.F., Moxon E. R., Pollard A. J. (2004). Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. **Immunology**, 113, 163-74.

Kenjale, Roma; Meng, Guoyu; Fink, Doran L.; Juehne, Twyla; Ohashi, Tomoo; Erickson, Harold P.; Waksman, Gabriel; Geme, Joseph W. St.. (2009). Structural Determinants of Autoproteolysis of the Haemophilus influenzae Hap Autotransporter. **Infection And Immunity**, 77, 4704-4713.

Khandelwal, Puneet; Abraham, Soman N.; APODACA, Gerard. (2009). Cell biology and physiology of the uroepithelium. **American Journal Of Physiology-Renal Physiology**, 297, 1477-1501.

Kim, Deokhwan; Lee, Sang-Ah; Moon, Hyunji; Kim, Kwanhyeong; Park, Daeho. (2020). The Tim gene family in efferocytosis. **Genes & Genomics**, 42, 979-986.

Kim, Gyu-Lee; Seon, Seung-Han; Rhee, Dong-Kwon. (2017). Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. **Archives Of Pharmacal Research**, 40, 885-89.

Knapp, Sylvia; Leemans, Jaklien C.; Florquin, Sandrine; Branger, Judith; Maris, Nico A.; Pater, Jennie; Van Rooijen, Nico; Poll, Tom Van Der. (2003). Alveolar Macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia. *American Journal of Respiratory and critical care medicine*, 167, 171-179.

Kobayashi SD, Voyich JM, Burlak C, DeLeo FR. (2005). Neutrophils in the innate immune response. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 53, 505-17.

Korn, Thomas; Bettelli, Estelle; Oukka, Mohamed; Kuchroo, Vijay K.. (2009). IL-17 and Th17 Cells. **Annual Review Of Immunology**, 27, 485-517.

Kothakota, S.. (1997). Caspase-3-Generated Fragment of Gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. **Science**, 278, 294-298.

Ku Y.H., Chuang Y.C., Yu WL. (2008). Clinical spectrum and molecular characteristics of Klebsiella pneumoniae causing community-acquired extrahepatic abscess. **J Microbiol Immunol Infect.**, 41, 311-317.

Kumar, Himanshu; Kawai, Taro; Akira, Shizuo (2011). Pathogen recognition by the innate immune system. **International reviews of immunology**, v. 30, p. 16-34.

Kumar, V.; Sharma, A.. (2010). Neutrophils: cinderella of innate immune system. **International Immunopharmacology**, 10, 1325-1334.

- Kurosaka, Kahori; Takahashi, Munchisa; Watanabe, Naoko; Kobayashi, Yoshiro. (2003). Silent Cleanup of Very Early Apoptotic Cells by Macrophages. **The Journal Of Immunology**, 171, 4672-4679.
- Lai, C. & Lemke, G. (1991). An extended family of protein tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. **Neuron**, 6, 691-704.
- Lambrecht, Bart N. (2006). Alveolar macrophage in the driver's seat. **Immunity**, 24, 366-368.
- Langereis, Jeroen D.; Jonge, Marien I. de; Weiser, Jeffrey N.. Binding of human factor H to outer membrane protein P5 of non-typeable Haemophilus influenzae contributes to complement resistance. **Molecular Microbiology**,
- Lee PY, Chang WN, Lu CH, Lin MW, Cheng BC, Chien CC, Chang CJ, Chang HW. (2003). Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired Klebsiella pneumoniae meningitis in Taiwan. **J Antimicrob Chemother.**, 51, 957-962.
- Lemke, G. (2013). Biology of the TAM Receptors. **Cold Spring Harbor Perspectives In Biology**, 5, a009076.
- Lawlor, Matthew S.; Handley, Scott A.; Miller, Virginia L.. (2006). Comparison of the Host Responses to Wild-Type and cpsB Mutant Klebsiella pneumoniae Infections. **Infection And Immunity**, 74, 5402-5407.
- Lemke, Greg; Rothlin, Carla V. (2008). Immunobiology of the TAM receptors. **Nature Reviews Immunology**, 8, 327-336.
- Lemke, Greg (2019). How macrophages deal with death. **Nature Reviews Immunology**, 19, 539-549.
- Leventis, Peter A.; Grinstein, Sergio. (2010). The Distribution and Function of Phosphatidylserine in Cellular Membranes. **Annual Review Of Biophysics**, 39, 407-427.
- Lew, Erin D; Oh, Jennifer; Burrola, Patrick G; Lax, Irit; Zagórska, Anna; Través, Paqui G; Schlessinger, Joseph; Lemke, Greg (2014). Differential TAM receptor–ligand–phospholipid interactions delimit differential TAM bioactivities. **Elife**, 3, e03385.
- Li, Bei; ZHAO, Yuling; LIU, Changting; CHEN, Zhenhong; ZHOU, Dongsheng. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. **Future Microbiology**, 9, 1071-1081.
- Liegeois, Maude; Legrand, Celine; Desmet, Christophe J.; Marichal, Thomas; Bureau, Fabrice. (2018). The interstitial macrophage: a long-neglected piece in the puzzle of lung immunity. **Cellular Immunology**, 330, 91-96.
- Lim, S.; Caramori, G.; Tomita, K.; Jazrawi, E.; Oates, T.; Chung, K. F.; Barnes, P. J.; Adcock, I. M.. (2004). Differential expression of IL-10 receptor by epithelial cells and alveolar macrophages. **Allergy**, 59, 505-514.
- Llobet, Enrique; Tomás, Juan M.; Bengochea, Jose. (2008). Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides. **Microbiology**, 154, 3877-3886.
- Loughran, Allister J.; Orihuela, Carlos J.; Tuomanen, Elaine I. (2019). Streptococcus pneumoniae: invasion and inflammation. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 2, p. 1-31,
- Lu, Ming; LI, Jian-Ri; Alvarez-Lugo, Lery; LI, Yan; YU, Shan; LI, Xuanhao; Shi, Benkang; Chai, Toby C.. (2018). Lipopolysaccharide stimulates BK channel activity in bladder umbrella cells. **American Journal Of Physiology-Cell Physiology**, 314, 643-653.
- Lyons, C. R.; Ball, E. J.; Toews, G. B.; Weissler, J. C.; Stastny, P.; Lipscomb, M F. (1986). Inability of human alveolar macrophages to stimulate resting t cells correlates with decreased antigen-specific t cell-macrophage binding. **The journal of immunology**, 137, 1173-1180.
- Malley, R.; Henneke, P.; Morse, S. C.; Cieslewicz, M. J.; Lipsitch, M.; Thompson, C. M.; Kurt-Jones, E.; Paton, J. C.; Wessels, M. R.; Golenbock, D. T. (2003). Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, 100, 1966-1971.
- Man, Wing Ho; Piters, Wouter A.A. de Steenhuijsen; Bogaert, Debby. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. **Nature Reviews Microbiology**, 15, 259-270.
- Mandell, Lionel A.. (2015). Community-acquired pneumonia: an overview. **Postgraduate Medicine**, 127, 607-615.

- Manfioletti, G.; Brancolini, C.; Avanzi, G.; Schneider, C. (1993). The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin k-dependent proteins related to protein s, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. **Molecular and cellular biology**, 13, 4976-4985.
- Mansell, Ashley; Smith, Rosealee; Doyle, Sarah L.; Gray, Pearl; Fenner, Jennifer E.; Crack, Peter J.; Nicholson, Sandra E.; Hilton, Douglas J.; O'Neill, Luke A J.; Hertzog, Paul J. (2006). Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates toll-like receptor signaling by mediating mal degradation. **Nature immunology**, 7, 148-155.
- Marriott, Helen M.; Bingle, Colin D.; Read, Robert C.; Braley, Karen E.; Kroemer, Guido; Hellewell, Paul G.; Craig, Ruth W.; Whyte, Moira K.B.; Dockrell, David H.. (2005). Dynamic changes in Mcl-1 expression regulate macrophage viability or commitment to apoptosis during bacterial clearance. **Journal Of Clinical Investigation**, 115, 359-368.
- Marriott, Helen M.; Dockrell, David H.. (2007). The role of the macrophage in lung disease mediated by bacteria. **Experimental Lung Research**, 33, 493-505.
- Martin, Constance J; Peters, Kristen N; Behar, Samuel M. (2014). Macrophages clean up: efferocytosis and microbial control. **Current Opinion In Microbiology**, 17, 17-23.
- Martin, Thomas R., Frevort, Charles W.. (2005). Innate Immunity in the lungs, **American Thoracic Society**, 2, 403-411.
- Martner, Anna; Dahlgren, Claes; Paton, James C; Wold, Agnes E. (2008). Pneumolysin released during *Streptococcus pneumoniae* autolysis is a potent activator of intracellular oxygen radical production in neutrophils. **Infection And Immunity**, 76, 4079-4089.
- Marzano, Angelo V.; Borghi, Alessandro; Wallach, Daniel; Cugno, Massimo. (2017). A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, 54, 114-130.
- Maus, Ulrich A.; Waelsch, Katharina; Kuziel, William A.; Delbeck, Tim; Mack, Matthias; Blackwell, Timothy S.; Christman, John W.; Schlöndorff, Detlef; Seeger, Werner; Lohmeyer, Jürgen. (2003). Monocytes Are Potent Facilitators of Alveolar Neutrophil Emigration During Lung Inflammation: role of the ccl2-CCR2 axis. **The Journal Of Immunology**, 170, 3273-3278.
- Melloni, B.; Lesur, O.; Bouhadiba, T.; Cantin, A.; Martel, M.; Begin, R.. (1996). Effect of exposure to silica on human alveolar macrophages in supporting growth activity in type II epithelial cells. **Thorax**, 51, 781-786.
- Mccracken, Jenna M.; Allen, Lee-Ann H.. (2014). Regulation of Human Neutrophil Apoptosis and Lifespan in Health and Disease. **Journal Of Cell Death**, 7, 11038-11041.
- Mccray, P. B.; Bentley, L. (1997). Human airway epithelia express a beta-defensin. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, 16, 343-349.
- Medeiros, Alexandra I.; Serezani, Carlos H.; Lee, Sang Pyo; Peters-Golden, Marc. (2009). Efferocytosis impairs pulmonary macrophage and lung antibacterial function via PGE2/EP2 signaling. **Journal Of Experimental Medicine**, 206, 61-68.
- Medzhitov, Ruslan. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. **Nature**, 449, 819-826.
- Mellroth, Peter; Daniels, Robert; Eberhardt, Alice; Rönnlund, Daniel; Blom, Hans; Widengren, Jerker; Normark, Staffan; Henriques-Normark, Birgitta (2012). LytA, Major Autolysin of *Streptococcus pneumoniae*, Requires Access to Nascent Peptidoglycan. **Journal Of Biological Chemistry**, 287, 11018-11029.
- Mitchell, Tim J.; Dalziel, Catherine E. (2014). The Biology of Pneumolysin. **Macp/cdc Proteins - Agents Of Defence, Attack And Invasion**, 145-160.
- Montilla, N. Aguilera; Blas, M. Pérez; Santalla, M. López; Villa, J.M. Martín (2004). Mucosal immune system: a brief review. **Inmunologia**, 23, 207-216.
- Motomura, Yasutaka; Morita, Hideaki; Moro, Kazuyo; Nakae, Susumu; Artis, David; Endo, Takaho A.; Kuroki, Yoko; Ohara, Osamu; Koyasu, Shigeo; Kubo, Masato. (2014). Basophil-Derived Interleukin-4 Controls the Function of Natural Helper Cells, a Member of ILC2s, in Lung Inflammation. **Immunity**, 40, 758-771.

- Morgan, David J.; Casulli, Joshua; Chew, Christine; Connolly, Emma; Lui, Sylvia; Brand, Oliver J.; Rahman, Rizwana; Jagger, Christopher; Hussell, Tracy. (2018). Innate Immune Cell Suppression and the Link With Secondary Lung Bacterial Pneumonia. **Frontiers In Immunology**, 9, 1-5.
- Morimoto, Kounosuke; Amano, Hideaki; Sonoda, Fuminari; Baba, Motoo; Senba, Masachika; Yoshimine, Hiroyuki; Yamamoto, Hidefumi; II, Tsuyoshi; Oishi, Kazunori; Nagatake, Tsuyoshi. (2001). Alveolar Macrophages that Phagocytose Apoptotic Neutrophils Produce Hepatocyte Growth Factor during Bacterial Pneumonia in Mice. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, 24, 608-615.
- Morita, Hideaki; Arae, Ken; Unno, Hirotoshi; Miyauchi, Kousuke; Toyama, Sumika; Nambu, Aya; Oboki, Keisuke; Ohno, Tatsukuni; Motomura, Kenichiro; Matsuda, Akira. (2015). An Interleukin-33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by Promoting Regulatory T Cell Numbers. **Immunity**, 43, 175-186.
- Mowat, Allan McI; Scott, Charlotte L; Bain, Calum C. (2017). Barrier-tissue macrophages: functional adaptation to environmental challenges. **Nature Medicine**, 23, 1258-1270.
- Muñoz, Luis E.; Lauber, Kirsten; Schiller, Martin; Manfredi, Angelo A.; Herrmann, Martin. (2010). The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. **Nature Reviews Rheumatology**, 6, 280-289.
- Nagata, Kyoko; Ohashi, Kazumasa; Nakano, Toru; Arita, Hitoshi; Zong, Chen; Hanafusa, Hidesaburo; Mizuno, Kensaku (1996). Identification of the Product of Growth Arrest-specific Gene6as a Common Ligand for Axl, Sky, and Mer Receptor Tyrosine Kinases. **Journal Of Biological Chemistry**, 271, 30022-30027.
- Nagata, S; Suzuki, J; Segawa, K; Fujii, T. (2016). Exposure of phosphatidylserine on the cell surface. **Cell Death & Differentiation**, 23, 952-961.
- Nagre, Nagaraja; Cong, Xiaofei; Pearson, Andrew C.; Zhao, Xiaoli. (2019). Alveolar Macrophage Phagocytosis and Bacteria Clearance in Mice. **Journal Of Visualized Experiments**, 145, 1-5.
- Neutra, Marian R.; Kozlowski, Pamela A.. (2006). Mucosal vaccines: the promise and the challenge. **Nature Reviews Immunology**, 6, 148-158.
- Noel G.J, Love D.C, Mosser D.M. (1994). High-molecular-weight proteins of nontypeable Haemophilus influenzae mediate bacterial adhesion to cellular proteoglycans. **Infect Immun.**, 62, 4028-4033.
- Novotny, Laura A.; Bakaletz, Lauren O.. (2016). Intercellular adhesion molecule 1 serves as a primary cognate receptor for the Type IV pilus of nontypeable Haemophilus influenzae. **Cellular Microbiology**, 18, 1043-1055.
- O'Bryan, J P; A Frye, R; Cogswell, P C; A Neubauer,; Kitch, B; Prokop, C; Espinosa, R; Beau, M M Le; Earp, H s; Liu, E T. (1991). Axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. **Molecular And Cellular Biology**, 11, 5016-5031.
- O'Dwyer, David N.; Dickson, Robert P.; Moore, Bethany B. (2016). The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. **The journal of immunology**, 196, 4839-4847.
- Oliveira-Nascimento, Laura; Massari, Paola; Wetzler, Lee M. (2012). The role of tlr2 in infection and immunity. **Frontiers in immunology**, 3, 79-96.
- Oczypok, Elizabeth A.; Perkins, Timothy N.; Oury, Tim D. (2017). Alveolar epithelial cell-derived mediators: potential direct regulators of large airway and vascular responses. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, 56, 694-699.
- Ohno, Hiroshi. (2015). Intestinal M cells. **Journal Of Biochemistry**, 159, 151-160.
- Paczosa, Michelle K.; Meccas, Joan. (2016). Klebsiella pneumoniae: going on the offense with a strong defense. **Microbiology And Molecular Biology Reviews.**, 80, 629-661.
- Padilla, Emma; Llobet, Enrique; Doménech-Sánchez, Antonio; Martínez-Martínez, Luis; Bengoechea, José Antonio; Albertí, Sebastián. (2009). Klebsiella pneumoniae AcrAB Efflux Pump Contributes to Antimicrobial Resistance and Virulence. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, 54, 177-183.
- Paterson, Gavin K.; Orihuel A.; Carlos, J. (2010). Pneumococci: immunology of the innate host response. **Respirology**, 15, 1057-1063.
- Paterson, David L., Ko, Wen-Chlen, Gottberg, Anne Von, Mohapatra, Sunita, Casellas, Jose Maria, Goossens, Herman, Mulazimoglu, Lutfye, Trenholme, Gosrdon, Klugman, Keith P., Bonomo, Robert A.,

- Rice, Louis B., Wagener, Marilyn M., McCormack, Joseph G., Yu, Victor L.. (2004). International prospective study of Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of extended-Spectrum β -lactamase production in nosocomial infections. **Ann Intern Med**, 140, 26-32.
- Parent RA. (2015). Comparative biology of the normal lung. **San Diego: Academic Press**,
- Park, Hyun Ho. (2011). Structural analyses of death domains and their interactions. **Apoptosis**, 16, 209-220.
- Pearson, Jeff P.; Brownlee, Iain A.. (2014) Structure and Function of Mucosal Surfaces. **Colonization Of Mucosal Surfaces**, p. 1-16.
- Pichavant, Muriel; DELNESTE, Yves; Jeannin, Pascale; Fourneau, Catherine; Brichet, Anne; Tonnel, André-Bernard; Gosset, Philippe. (2003). Outer Membrane Protein A from Klebsiella pneumoniae Activates Bronchial Epithelial Cells: implication in neutrophil recruitment. **The Journal Of Immunology**, 171, 6697-6705.
- C. Pilette, Y Ouadrhiri, V. Godding, J.P. Vaerman, Y. Sibille. (2001). Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. **European Respiratory Journal**, 18, 571-588.
- Podschun, R.; Ullmann, U.. (1998). Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. **Clinical Microbiology Reviews**, 11, 589-603.
- Preston, Julie A.; Bewley, Martin A.; Marriott, Helen M.; Houghton, A. McGarry; Mohasin, Mohammed; Jubrail, Jamil; Morris, Lucy; Stephenson, Yvonne L.; Cross, Simon; Greaves, David R.. (2019). Alveolar Macrophage Apoptosis-associated Bacterial Killing Helps Prevent Murine Pneumonia. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, 200, 84-97.
- Pribul, Philippa K.; Harker, James; Wang, Belinda; Wang, Hongwei; Tregoning, John S.; Schwarze, Jürgen; Openshaw, Peter J. M.. (2008). Alveolar Macrophages Are a Major Determinant of Early Responses to Viral Lung Infection but Do Not Influence Subsequent Disease Development. **Journal Of Virology**, 82, 4441-4448.
- Rao J.N., Wang J.Y. (2010). Regulation of Gastrointestinal Mucosal Growth. **San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences**;
- Ravichandran, Kodi S. (2010). Find-me and eat-me signals in apoptotic cell clearance: progress and conundrums. **The Journal Of Experimental Medicine**, 207, 1807-1817.
- Ravichandran, Kodi S.; Lorenz, Ulrike (2007). Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal. **Nature reviews immunology**, 7, 964-974.
- Reddy, Sekhar P.; Mehta, Dolly. (2017). Lung Interstitial Macrophages Redefined: it is not that simple anymore. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, 57, 135-136.
- Regueiro, Verónica; Campos, Miguel A.; Pons, Jaume; Albertí, Sebastián; Bengoechea, José A.. (2006). The uptake of a Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. **Microbiology**, 152, 555-566.
- Regueiro, Verónica; Moranta, David; Frank, Christian G.; Larrarte, Eider; Margareto, Javier; March, Catalina; Garmendia, Junkal; Bengoechea, José A.. (2010). Klebsiella pneumoniae subverts the activation of inflammatory responses in a NOD1-dependent manner. **Cellular Microbiology**, 13, 135-153.
- Riches, David W. H.; Martin, Thomas R.. (2018). Overview of Innate Lung Immunity and Inflammation. **Methods In Molecular Biology**, 17-30.
- Roberts, Allison W.; Lee, Bettina L.; Deguine, Jacques; John, Shinu; Shlomchik, Mark J.; Barton, Gregory M. (2017). Tissue-resident macrophages are locally programmed for silent clearance of apoptotic cells. **Immunity**, 47, 913-927.
- Rosenblum, Michael D.; Olsz, Edit; Woodliff, Jeffery E.; Johnson, Bryon D.; Konkol, Marja C.; Gerber, Kimberly A.; Orentas, Rimas J.; Sandford, Gordon; Truitt, Robert L. (2004). Cd200 is a novel p53-target gene involved in apoptosis-associated immune tolerance. **Blood**, 103, 2691-2698.
- Rubins, Jeffrey B. (2003). Alveolar Macrophages. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, v. 167, p. 103-104.
- Rothlin, Carla V.; Ghosh, Sourav; Zuniga, Elina I.; Oldstone, Michael B.A.; Lemke, Greg. (2007). TAM Receptors Are Pleiotropic Inhibitors of the Innate Immune Response. **Cell**, 131, 1124-1136.

- Roy, Ananya; Ganesh, Goutham; Sippola, Helena; Bolin, Sara; Sawesi, Osama; Dagälv, Anders; Schlenner, Susan M.; Feyerabend, Thorsten; Rodewald, Hans-Reimer; Kjellén, Lena. (2013). Mast Cell Chymase Degrades the Alarmins Heat Shock Protein 70, Biglycan, HMGB1, and Interleukin-33 (IL-33) and Limits Danger-induced Inflammation. **Journal Of Biological Chemistry**, 289, 237-250.
- Rosenberg, Helene F.; Dyer, Kimberly D.; Foster, Paul S.. (2012). Eosinophils: changing perspectives in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, 13, 9-22.
- Rubtsov, Yuri P.; Rasmussen, Jeffrey P.; Chi, Emil Y.; Fontenot, Jason; Castelli, Luca; YE, Xin; Treuting, Piper; Siewe, Lisa; Roers, Axel; Henderson, William R.. (2008). Regulatory T Cell-Derived Interleukin-10 Limits Inflammation at Environmental Interfaces. **Immunity**, 28, 546-558.
- Rupp, Jan; Pfliederer, Lisa; Jugert, Christiane; Moeller, Sonja; Klinger, Matthias; Dalhoff, Klaus; Solbach, Werner; Stenger, Steffen; Laskay, Tamas; Van Zandbergen, Ger. (2009). Chlamydia pneumoniae Hides inside Apoptotic Neutrophils to Silently Infect and Propagate in Macrophages. **Plos One**, 4, 6020-6023.
- RUSSO, Thomas A. (2019). Marr, Candace M.. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. **Clinical Microbiology Reviews**, 32, 1-6.
- Sacco, O.; Romberger, D.; Rizzino, A.; Beckmann, J. D.; Rennard, S. I.; Spurzem, J. R. (1992). Spontaneous production of transforming growth factor-beta 2 by primary cultures of bronchial epithelial cells. Effects on cell behavior in vitro. **Journal of clinical investigation**, 90, 1379-1385.
- Saelens, Xavier; Festjens, Nele; Walle, Lieselotte Vande; Van Gurp, Maria; Van Loo, Geert; Vandenabeele, Peter. (2004). Toxic proteins released from mitochondria in cell death. **Oncogene**, 23, 2861-2874.
- Sakahira, Hideki; Enari, Masato; Nagata, Shigekazu. (1998). Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. **Nature**, 391, 96-99.
- Sallusto, Federica; Geginat, Jens; Lanzavecchia, Antonio. (2004). CentralMemory andEffectorMemoryT CellSubsets: function, generation, and maintenance. **Annual Review Of Immunology**, 22, 745-763.
- Samejima, Kumiko; Earnshaw, William C.. (2005). Trashing the genome: the role of nucleases during apoptosis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 6, 677-688.
- Sattar SBA, Sharma S. (2020) Bacterial Pneumonia. StatPearls Publishing.
- Savill, J. S.; Wyllie, A. H.; Henson, J. E.; Walport, M. J.; Henson, P. M.; Haslett, C. (1989). Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. **Journal of clinical investigation**, 83, 865-875.
- Segal, Anthony W.. (2005). How neutrophils kill microbes. **Annual Review Of Immunology**, 23, 197-223.
- Segawa, Katsumori; Nagata, Shigekazu. (2015). An Apoptotic 'Eat Me' Signal: phosphatidylserine exposure. **Trends In Cell Biology**, 25, 639-650.
- Seitz, Heather M.; Camenisch, Todd D.; Lemke, Greg; Earp, H. Shelton; Matsushima, Glenn K. (2007). Macrophages and dendritic cells use different axl/merck/tyro3 receptors in clearance of apoptotic cells. **The journal of immunology**, 178, 5635-5642.
- Serhan, Charles N.; Brain, Sue D.; Buckley, Christopher D.; Gilroy, Derek W.; Haslett, Christopher; O'Neill, Luke A. J.; Perretti, Mauro; Rossi, Adriano G.; Wallace, John L. (2007). Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. **The faseb journal**, 21, 325-332.
- Schaible, Ulrich e; Winau, Florian; A Sieling, Peter; Fischer, Karsten; Collins, Helen L; Hagens, Kristine; Modlin, Robert L; Brinkmann, Volker; Kaufmann, Stefan H e. (2003). Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. **Nature Medicine**, 9, 1039-1046.
- Schneberger, David; Aharonson-Raz, Karin; Singh, Baljit. (2010). Monocyte and macrophage heterogeneity and Toll-like receptors in the lung. **Cell And Tissue Research**, 343, 97-106.
- Schroth, Mary K.; Grimm, Elizabeth; Frindt, Paula; Galagan, Dawn M.; Konno, Shin-ichi; Love, Robert; Gern, James E. (1999). Rhinovirus replication causes rantes production in primary bronchial epithelial cells. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 20, p. 1220-1228.
- Satzke, Catherine; Turner, Paul; Virolainen-Julkunen, Anni; Adrian, Peter V.; Antonio, Martin; Hare, Kim M.; Henao-Restrepo, Ana Maria; Leach, Amanda J.; Klugman, Keith P.; Porter, Barbara D. (2013). Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the world health organization pneumococcal carriage working group. **Vaccine**, 32,165-179.

- Scholnik-Cabrera, Alejandro; Oldak, Bernardo; Juárez, Mandy; Cruz-Rivera, Mayra; Flisser, Ana; Mendlovic, Fela. (2019). Calreticulin in phagocytosis and cancer: opposite roles in immune response outcomes. **Apoptosis**, 24, 245-255.
- Shankar, S. L. (2006). Gas6/axl signaling activates the phosphatidylinositol 3-kinase/akt1 survival pathway to protect oligodendrocytes from tumor necrosis factor -induced apoptosis. **Journal of neuroscience**, 26, 5638-5648.
- Shon, Alyssa s; A Russo, Thomas. (2012). Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: the next superbug?. **Future Microbiology**, 7, 669-671.
- Silva, Elaine Zayas Marcelino da; Jamur, Maria Céilia; Oliver, Constance. (2014). Mast Cell Function. **Journal Of Histochemistry & Cytochemistry**, 62, 698-738.
- Silva, Manuel T.. (2010). Secondary necrosis: the natural outcome of the complete apoptotic program. **Febs Letters**, 584, 4491-4499.
- Smith-Garvin, Jennifer E.; Koretzky, Gary A.; Jordan, Martha S.. (2009). T Cell Activation. **Annual Review Of Immunology**, 27, 591-619.
- Snelgrove, Robert J; Goulding, John; Didierlaurent, Arnaud M; Lyonga, Daphne; Vekaria, Seema; Edwards, Lorna; Gwyer, Emily; Sedgwick, Jonathon D; Barclay, A Neil; Hussell, Tracy (2008). A critical function for cd200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. **Nature immunology**, 9, 1074-1083.
- Starkel, Julie L.; Stapke, Christina; Stanley-O'Malley, Abigail; Noland, Diana. (2020). Respiratory. **Integrative And Functional Medical Nutrition Therapy**, 927-968.
- Stitt, Trevor N; Conn, Greg; Goret, Martin; Lai, Cary; Bruno, Joanne; Radzlejewski, Czeslaw; Mattsson, Karen; Fisher, John; Gies, David R; Jones, Pamela F. (1995). The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. **Cell**, 80, 661-670.
- Swords, W. Edward; Ketterer, Margaret R.; Shao, Jianqiang; Campbell, Colleen A.; Weiser, Jeffrey N.; Apicella, Michael A.. (2001). Binding of the non-typeable Haemophilus influenzae lipooligosaccharide to the PAF receptor initiates host cell signalling. **Cellular Microbiology**, 3, 525-536.
- Szabo, Susanne J; Kim, Sean T; Costa, Gina L; Zhang, Xiankui; Fathman, C.Garrison; Glimcher, Laurie H. (2000). A Novel Transcription Factor, T-bet, Directs Th1 Lineage Commitment. **Cell**, 100, 655-669.
- Zondy, Zsuzsa; Sarang, Zsolt; Kiss, Beáta; Garabuczi, Éva; Köröskényi, Krisztina. (2017). Anti-inflammatory Mechanisms Triggered by Apoptotic Cells during Their Clearance. **Frontiers In Immunology**, 8, 2-5.
- Takeuchi, Osamu; Akira, Shizuo. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. **Cell**, 140, 805-820.
- Tait Wojno, Elia D.; Artis, David. (2012). Innate Lymphoid Cells: balancing immunity, inflammation, and tissue repair in the intestine. **Cell Host & Microbe**, 12, 445-457.
- Taylor, P.R.; Martinez-Pomares, L.; Stacey, M.; Lin, H-H.; Brown, G.D.; Gordon, S.. (2005). Macrophage receptors and immune recognition. **Annual Review Of Immunology**, 23, 901-944.
- Taylor, Rebecca C.; Cullen, Sean P.; Martin, Seamus J.. (2008). Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 9, 231-241.
- Teixeira, Lúcia Martins; Pinto, Tatiana de Castro Abreu; Merquior, Vânia Lúcia Carreira. Streptococcus, Enterococcus e gêneros relacionados. In: TRABULSI, Luiz Rachid; Alterthum, Flavio. **Microbiologia**. 6. ed. Atheneu, 2017. 195-200.
- Teng, Tie-Shan; Ji, Ai-Ling; Ji, Xin-Ying; Li, Yan-Zhang. (2017). Neutrophils and Immunity: from bactericidal action to being conquered. **Journal Of Immunology Research**, 2017, 1-14.
- Thornton, Emily E.; Looney, Mark R.; Bose, Oishee; Sen, Debasish; Sheppard, Dean; Locksley, Richard; Huang, Xiaozhu; Krummel, Matthew F.. (2012). Spatiotemporally separated antigen uptake by alveolar dendritic cells and airway presentation to T cells in the lung. **Journal Of Experimental Medicine**, 209, 1183-1199.
- Tramper-Stranders, Gerdien A.. (2018). Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology- and antimicrobial treatment studies. **Paediatric Respiratory Reviews**, 26, 41-48.

- Tsou, Wen-I; Nguyen, Khanh-quynh N.; Calarese, Daniel A.; Garforth, Scott J.; Antes, Anita L.; Smirnov, Sergey V.; Almo, Steve C.; Birge, Raymond B.; Kotenko, Sergei V. (2014). Receptor tyrosine kinases, tyro3, axl, and mer, demonstrate distinct patterns and complex regulation of ligand-induced activation. **Journal of biological chemistry**, 289, 25750-25763.
- Vallon-Eberhard, Alexandra; Landsman, Limor; Yogev, Nir; Verrier, Bernard; Jung, Steffen. (2006). Transepithelial Pathogen Uptake into the Small Intestinal Lamina Propria. **The Journal Of Immunology**, 176, 2465-2469.
- Veres, Tibor Z.. (2020). Visualizing immune responses of the airway mucosa. **Cellular Immunology**, 350, 103865-103869.
- Vijay-Kumar, Matam; Gewirtz, Andrew T.. (2005). Role of Epithelium in Mucosal Immunity. **Mucosal Immunology**, 423-434.
- Vos, Alex F. de; Dessing, Mark C.; Lammers, Adriana J. J.; Porto, Alexander P. N. A. de; Florquin, Sandrine; Boer, Onno J. de; Beer, Regina de; Terpstra, Sanne; Bootsma, Hester J.; Hermans, Peter W. (2015). The Polysaccharide Capsule of *Streptococcus pneumoniae* Partially Impedes MyD88-Mediated Immunity during Pneumonia in Mice. **Plos One**, 10, e0118181.
- Waisman, Ari; Lukas, Dominika; Clausen, Björn E.; Yogev, Nir. (2016). Dendritic cells as gatekeepers of tolerance. **Seminars In Immunopathology**, 39, 153-163.
- WAJANT, H..(2002). The Fas Signaling Pathway: more than a paradigm. **Science**, 296, 1635-1636..
- Wakahara, K.; Van, V. Q.; Baba, N.; Bégin, P.; Rubio, M.; Delespesse, G.; Sarfati, M. (2012). Basophils are recruited to inflamed lungs and exacerbate memory Th2 responses in mice and humans. **Allergy**, 68, 180-189.
- Wasserman, S I. (1984). The human lung mast cell. **Environmental Health Perspectives**, 55, 259-269.
- Weber J. R.; Freyer D.; Alexander A. (2003). Recognition of pneumococcal peptidoglycan: an expanded, pivotal role for lps binding protein. **Immunity**, 19, 269-279.
- Weinger, Jason G.; Gohari, Pouyan; Yan, Ying; Backer, Jonathan M.; Varnum, Brian; Shafit-Zagardo, Bridget (2008). In brain, Axl recruits Grb2 and the p85 regulatory subunit of PI3 kinase; in vitro mutagenesis defines the requisite binding sites for downstream Akt activation. **Journal Of Neurochemistry**, 106, 134-146.
- Weiser, Jeffrey N.; Ferreira, Daniela M.; Paton, James C. (2018). *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. **Nature Reviews: Microbiology**, 16, 355-367.
- West, Jonh B. (2013). Estrutura e função: como a arquitetura pulmonar garante sua função. In: **WEST, Jonh B. Fisiologia respiratória: princípios básicos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 2.
- Wahl, Brian; O'Brien, Katherine L; Greenbaum, Adena; Majumder, Anwasha; Liu, Li; Chu, Yue; Lukčić, Ivana; Nair, Harish; McAllister, David; Campbell, Harry. (2018). Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. **The Lancet Global Health**, 6, 744-757.
- Whiteside TL. (2018). FOXP3+ Treg as a therapeutic target for promoting anti-tumor immunity. **Expert Opin Ther Targets**, 22, 353-363.
- Wieland, C. W.; Van Lieshout, M. H. P.; Hoogendijk, A. J.; Poll, T. vVn Der. (2010). Host defence during *Klebsiella pneumoniae* relies on haematopoietic-expressed Toll-like receptors 4 and 2. **European Respiratory Journal**, 37, 848-857.
- Wissinger, Erika; Goulding, John; Hussell, Tracy. (2009). Immune homeostasis in the respiratory tract and its impact on heterologous infection. **Seminars In Immunology**, 21, 147-155.
- Vlahos, Ross. (2014). Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. **Frontiers In Immunology**, 5, 1-7.
- Wittamer, Valérie; Bondue, Benjamin; Guillabert, Aude; Vassart, Gilbert; Parmentier, Marc; Communi, David. (2005). Neutrophil-Mediated Maturation of Chemerin: a link between innate and adaptive immunity. **The Journal Of Immunology**, 175, 487-493.
- Wormald, Samuel; Hilton, Douglas J. (2007). The negative regulatory roles of suppressor of cytokine signaling proteins in myeloid signaling pathways. **Current opinion in hematology**, v. 14, p. 9-15.

- Yoshimura, Akihiko; Nishinakamura, Hitomi; Matsumura, Yumiko; Hanada, Toshikatsu (2005). Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by socs proteins. **Arthritis research & therapy**, v. 7, p. 100.
- Zafar, M. Ammar; Wang, Yang; Hamaguchi, Shigeto; Weiser, Jeffrey N. (2017). Host-to-Host Transmission of *Streptococcus pneumoniae* Is Driven by Its Inflammatory Toxin, Pneumolysin. **Cell Host & Microbe**, v. 21, p. 73-83.
- Zaiss, Dietmar M.W.; Van Loosdregt, Jorg; Gorlani, Andrea; Bekker, Cornelis P.J.; Gröne, Andrea; Sibilina, Maria; Vanbergenemhenegouwen, Paul M.P.; Roovers, Rob C.; Coffey, Paul J.; Sijts, Alice J.A.M.. (2013). Amphiregulin Enhances Regulatory T Cell-Suppressive Function via the Epidermal Growth Factor Receptor. **Immunity**, 38, 275-284.
- Zanella, Rosemeire C. (2015). *Hemophilus influenzae* e Outras espécies do gênero. In: Trabulsi-Alterthum Microbiologia. Trabulsi, Luiz R., Alterthum, Flavio. (São Paulo, Atheneu), 269-273.
- Zaynagetdinov, Rinat; Sherrill, Taylor P.; Kendall, Peggy L.; Segal, Brahm H.; Weller, Kevin P.; Tighe, Robert M.; Blackwell, Timothy S.. (2013). Identification of Myeloid Cell Subsets in Murine Lungs Using Flow Cytometry. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, 49, 180-189.
- Zhang, Jianmin; Tachado, Souvenir D.; Patel, Naimish; Zhu, Jinping; Imrich, Amy; Manfrulli, Pascal; Cushion, Melanie; Kinane, T. Bernard; Koziel, Henry (2005). Negative regulatory role of mannose receptors on human alveolar macrophage proinflammatory cytokine release in vitro. **Journal of leukocyte biology**, 78, 665-674.
- Zheng, Wei-Ping; Flavell, Richard. (1997). The Transcription Factor GATA-3 Is Necessary and Sufficient for Th2 Cytokine Gene Expression in CD4 T Cells. **Cell**, 89, 587-596.
- Zong C.; Yan R.; August A.; Darnell J. E. Jr.; Hanafusa H. (1996). Unique signal transduction of Eyk: constitutive stimulation of the JAK-STAT pathway by an oncogenic receptor-type tyrosine kinase. **EMBO Journal**, 15, 4515-4525.