UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

A peçonha do escorpião *Tityus serrulatus* é reconhecida por receptores de reconhecimento padrão e induz ativação celular e inflamação

Karina Furlani Zoccal

Ribeirão Preto

2014

RESUMO

ZOCCAL, K.F. **A peçonha do escorpião *Tityus serrulatus* é reconhecida por receptores de reconhecimento padrão e induz ativação celular e inflamação.** 2014. 115f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

O escorpião *Tityus serrulatus* é considerado uma das espécies mais perigosas para os seres humanos no Brasil, e sua peçonha induz resposta inflamatória local e sistêmica. Neste projeto, tivemos como objetivo estudar a produção de mediadores inflamatórios, as vias de ativação celular e os receptores da imunidade inata responsáveis pelo reconhecimento da peçonha do escorpião *T. serrulatus* (TsV), bem como de suas toxinas. Nós demonstramos que TsV, e suas toxinas Ts1 e Ts6 induzem a produção de NO, IL-6 e TNF-α por células J774.1, as quais podem ser potencializadas pela presença de LPS. No entanto, Ts2 apresenta atividade anti-inflamatória por induzir produção de IL-10 e inibe a liberação de NO, IL-6 e TNF-α, induzida pelo LPS. Mostramos ainda que Ts2 ou Ts6 isoladas do TsV, além das citocinas, induzem a produção dos mediadores lipídicos (LTB_4 e PGE_2), e estes contribuem para o recrutamento de leucócitos para a cavidade peritoneal. Em conjunto, os nossos dados demonstraram que Ts2 e Ts6 induzem inflamação por mecanismos dependentes da produção de citocinas e mediadores lipídicos, e que Ts2 pode desempenhar papel regulador da resposta. No entanto, os mecanismos responsáveis pelo reconhecimento da peçonha e indução da liberação de mediadores inflamatórios por células de mamíferos, são desconhecidos. Assim, dando continuidade aos nossos estudos, demonstramos que os receptores TLR2, TLR4 e CD14 reconhecem TsV, e medeiam a produção de citocinas e mediadores lipídicos. Além disso, nós demonstramos que TsV ativa NF-κB dependente de MyD88, e o fator c-Jun, independente de MyD88. Semelhante ao TsV, a sua toxina majoritária, Ts1, induz a fosforilação de NF-κB dependente de MyD88, via reconhecimento por TLR2 e TLR4, enquanto a ativação c-Jun é via TLR4, mas independente de MyD88. Dentro deste contexto, nós propusemos o termo Padrões Moleculares Associados à Venenos (VAMP) para se referir às moléculas que são introduzidas no hospedeiro por picadas e são reconhecidas por receptores de reconhecimento padrão (PRRs), resultando em inflamação. Demonstramos ainda, a formação de corpúsculos lipídios (CLs) e a geração de eicosanóides, após o reconhecimento do TsV por TLR2 e TLR4. Nossos dados mostraram que a formação de eicosanóides se correlaciona com a formação dos CLs, que por sua vez são dependentes de TLR2 e TLR4, e da ativação de PPARγ, sugerindo que este receptor nuclear pode modular a produção de citocinas pró-inflamatórias. Assim, concluímos que PPARγ pode ser um candidato-alvo atrativo para novas estratégias terapêuticas para prevenção dos efeitos deletérios resultantes da intensa liberação sistêmica de mediadores inflamatórios após envenenamento.

Palavras-chave: *Tityus serrulatus*; Ativação celular; Resposta inflamatória; Macrófagos; Mediadores inflamatórios; Corpúsculo lipídico.

"Cada sonho que você deixa para trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir" (Steve Jobs).

1. INTRODUÇÃO

Escorpiões, Casos de envenenamento e Resposta Imune

Revisão da Literatura

1.1. ASPECTOS GERAIS: OS ESCORPIÕES

Os escorpiões são artrópodes quelicerados (Chelicerata), incluídos entre os aracnídeos. Os escorpiões de maior importância médica pertencem à família Buthidae, sendo que os do gênero *Tityus* são os principais causadores de acidentes graves no Brasil (Figura 1). O envenenamento em seres humanos é um problema sério de saúde pública que atinge áreas urbanas e rurais em todo o mundo (MARCUSSI et al., 2011).

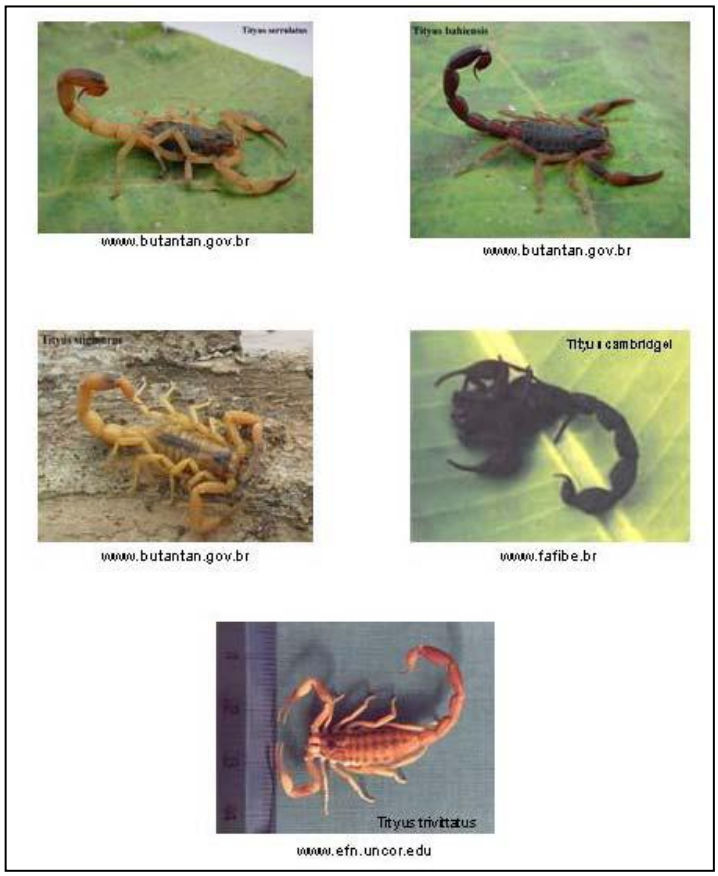

Figura 1. Principais espécies brasileiras de escorpiões perigosos.

A maioria dos acidentes graves, incluindo mortes, ocorre em crianças picadas por *T. serrulatus* (Ts) (MINISTÉRIO-DA-SAÚDE, 1998; CUPO et al., 2003). No Brasil, 53% dos acidentes decorrentes de animais peçonhentos são causados por escorpiões. Em 2011, foram notificados em nosso país 57.933 acidentes causados por escorpiões (Tabela 1) e 91 óbitos, representando um aumento superior a cinco mil casos de envenenamento, quando comparado ao ano anterior (52.499). Neste mesmo ano, o estado de São Paulo foi considerado o terceiro com maior número de

casos de acidentes por escorpiões (MINISTÉRIO-DA-SAÚDE, 2011; MINISTÉRIO-DA-SAÚDE, 2012).

Região e UF	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010*	2011*
Região Norte	418	680	947	1.380	1.603	1.917	2.043	2.015	2.318	2.762	2.472	2.842
Rondônia	31	54	63	133	167	191	143	80	68	90	102	93
Acre	8	6	16	21	30	28	48	65	81	92	112	133
Amazonas	9	20	41	85	119	166	186	126	192	267	204	224
Roraima	1	16	21	12	18	13	24	33	36	45	48	46
Pará	309	504	631	885	998	1.159	1.267	1.330	1.514	1.675	1.526	1.782
Amapá	11	12	57	78	102	117	149	150	143	142	96	124
Tocantins	49	68	118	166	169	243	226	231	284	451	384	440
Região Nordeste	7.802	8.515	10.402	10.478	13.132	16.142	19.051	19.746	19.278	23.801	25.483	28.885
Maranhão	19	34	63	86	90	132	159	142	138	236	266	404
Piauí	129	197	180	261	207	309	318	274	391	582	520	677
Ceará	8	270	363	341	620	867	563	675	465	719	1.103	1.238
Rio Grande do Norte	1.318	1.251	1.267	1.131	1.245	1.427	1.552	1.279	1.444	2.232	2.381	2.917
Paraíba	181	80	345	301	395	640	899	1.072	1.159	1.123	1.483	1.964
Pernambuco	545	860	1.230	2.185	3.744	4.361	6.837	7.076	5.523	5.208	5.159	5.167
Alagoas	2.527	2.082	2.378	2.102	2.322	2.249	2.599	3.025	3.534	3.798	4.813	5.293
Sergipe	6	15	28	16	40	48	129	258	294	458	660	771
Bahia	3.069	3.726	4.548	4.055	4.469	6.109	5.995	5.945	6.330	9.445	9.098	10.454
Região Sudeste	3.791	7.887	10.093	11.276	13.546	15.836	14.416	13.921	16.605	21.281	21.270	22.531
Minas Gerais	1.189	4.775	6.331	7.023	8.537	10.121	8.849	8.478	9.830	13.069	12.259	13.390
Espírito Santo	203	206	289	354	747	994	755	769	1.132	1.445	1.530	2.013
Rio de Janeiro	81	110	129	216	198	242	235	246	261	246	257	215
São Paulo	2.318	2.796	3.344	3.683	4.064	4.479	4.577	4.428	5.382	6.521	7.224	6.913
Região Sul	81	373	431	479	540	677	765	980	1.010	1.017	1.143	1.271
Paraná	10	278	269	346	381	516	557	723	746	712	806	885
Santa Catarina	59	83	124	104	107	109	149	189	199	195	210	221
Rio Grande do Sul	12	12	38	29	52	52	59	68	65	110	127	165
Região Centro-Oeste	612	733	891	873	1.245	1.366	1.349	1.136	1.490	1.984	2.131	2.404
Mato Grosso do Sul	6	25	44	35	79	138	159	115	283	330	398	689
Mato Grosso	15	86	126	128	265	277	306	369	428	555	596	611
Goiás	372	429	606	550	740	818	764	527	604	883	850	741
Distrito Federal	219	193	115	160	161	133	120	125	175	216	287	363
Brasil	12.704	18.188	22.764	24.486	30.066	35.938	37.624	37.798	40.701	50.845	52.499	57.933
Banco de dados atualizado em:	9/7/2008	9/7/2008	9/7/2008	9/7/2008	9/7/2008	9/7/2008	9/7/2008	16/3/2011	17/3/2011	24/5/2012	24/5/2012	30/5/2012

Fonte: Sinan/SVS/MS - atualizado em 21/06/2012 *Dados preliminares sujeitos a revisão

Tabela 1: Casos de acidentes por escorpiões. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2011*(MINISTÉRIO-DA-SAÚDE, 2012).

A dor é sintoma sempre presente no escorpionismo e a intensidade com que se manifesta depende não só da sensibilidade individual como também da quantidade de peçonha inoculada nos tecidos. Pode ser muito leve, quase imperceptível nos casos benignos, até muito intensa e quase insuportável nos casos mais severos. Pode ocorrer hipertensão seguida de hipotensão arterial e arritmias cardíacas variadas. Nos casos mais severos e tardios, insuficiência cardíaca, bradicardia e edema agudo de pulmão fazem parte do quadro clínico. Os sintomas respiratórios são agravados pela presença de grande quantidade de secreções como também pela presença de constrição traqueobrônquica. Outros sintomas descritos no envenenamento por escorpiões são alteração da visão, tontura,

cefaléia, delírios e alterações no olfato (FREIRE-MAIA et al., 1994; FREIRE-MAIA, 1995; TEIXEIRA et al., 2001).

A gravidade depende de fatores, como a espécie e tamanho do escorpião, a quantidade de peçonha inoculada, região da picada, a massa corporal do acidentado e a sensibilidade do paciente à peçonha. O prognóstico geralmente é bom, principalmente nos acidentes de grau leve e moderado. No escorpionismo grave, as primeiras 24 horas são críticas, pois as complicações surgem dentro desse período, assim como a maioria dos óbitos (MARCUSSI et al., 2011).

1.2. PEÇONHA E TOXINAS ESCORPIÔNICAS

Animais peçonhentos são aqueles que possuem um aparato próprio para inoculação da substância tóxica (a peçonha) a qual é produzida por um grupo de células ou por um órgão secretório apropriado (glândula) conectado ao dispositivo (ferrão, presa, dente, espinhos, etc), ou seja, possuem um mecanismo qualquer que os permite injetar sua peçonha no organismo de outro animal. São exemplos: escorpiões, algumas serpentes, abelhas. Já os animais venenosos são aqueles que produzem as substâncias tóxicas (veneno), mas não possuem um aparelho inoculador, e por isso, dependem da situação para usá-las. O envenenamento pode ser passivo e de diferentes maneiras. Dentre elas, por contato, como a lagarta taturana que possui pêlos por onde é secretado o veneno com um simples contato; pode ser também por compressão, como o sapo, no qual é necessário comprimir as glândulas localizadas no dorso, perto da cabeça; ou por ingestão, como no caso do peixe baiacu, que possui toxinas em vários tecidos do corpo (MARCUSSI et al., 2011).

A peçonha de escorpião é geralmente obtida por estimulação elétrica do télson do animal (técnica de eletrochoque). Esta técnica geralmente é feita por um técnico responsável que utiliza uma pinça para segurar o animal e uma ponta de metal, que libera uma descarga elétrica equivalente a 12 volts. O simples contato da ponta de metal na membrana entre os dois últimos segmentos do télson do escorpião, estimula a liberação da peçonha pelo aguilhão (Figura 2). A peçonha é opalescente, com aspecto leitoso e constituída por uma mistura complexa de muco, componentes de baixo peso molecular (aminoácidos, sais e compostos orgânicos) e muitas proteínas básicas neurotóxicas (MULLER, 1993; GWEE et al., 2002;

COLOGNA et al., 2009). Sendo uma rica fonte de toxinas, peçonhas de diversos artrópodes são reconhecidas como fontes úteis de substâncias bioativas, tais como peptídeos e poliaminas-amidas, demonstrando efeitos farmacológicos sobre a transmissão sináptica. Algumas dessas moléculas têm sido usadas como ferramentas para estender nosso conhecimento das bases moleculares da ação de liberação de neurotransmissores e outros mediadores bioquímicos e imunológicos.

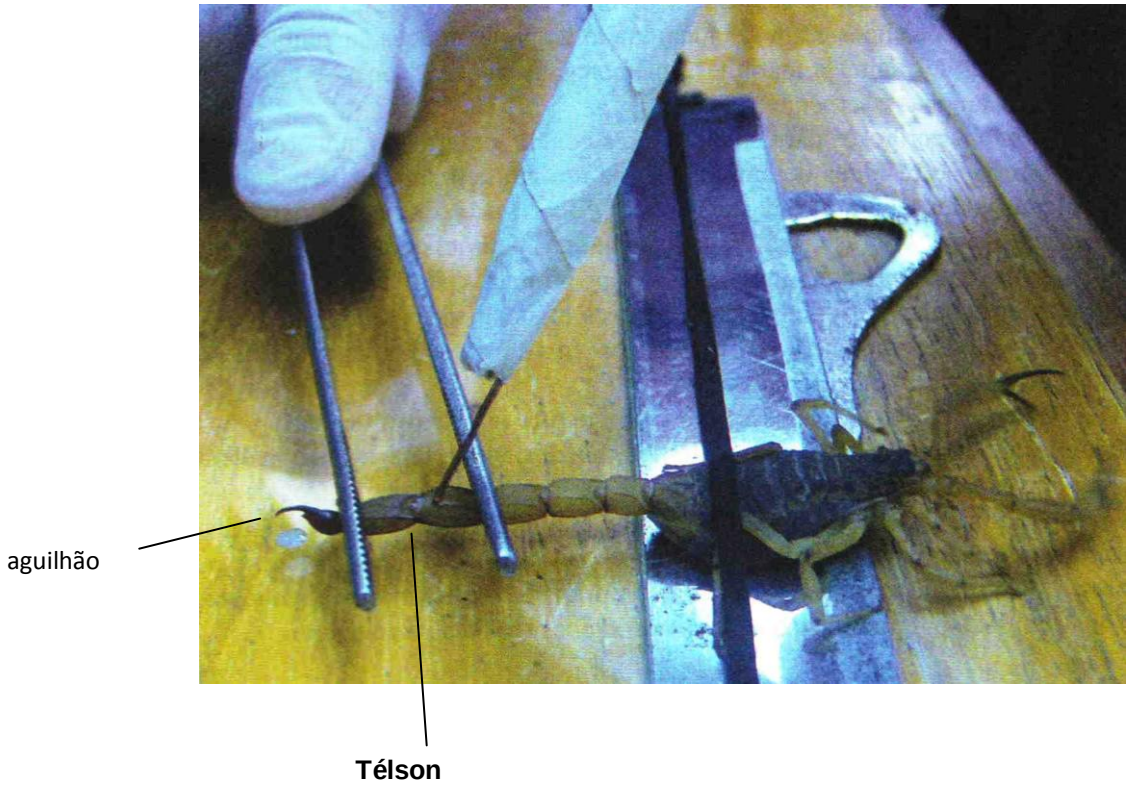

Figura 2. Animal da espécie *T. serrulatus* sendo submetido à extração da peçonha. Adaptada do livro Escorpiões: biologia, envenenamento e mecnismos de ação de suas toxinas (MARCUSSI et al., 2011).

As toxinas de escorpião são de natureza básica e de baixa massa molecular. Elas são divididas em quatro famílias diferentes de acordo com a sua especificidade de ligação aos canais iônicos, podendo agir em canais: (1) para sódio (Na^+), (2) para potássio (K^+), (3) para cloro (Cl^-) e (4) para cálcio (Ca^{+2}) (CATTERALL, 1980; CARBONE et al., 1982; DEBIN et al., 1993; BECERRIL et al., 1997; VALDIVIA & POSSANI, 1998).

Toxinas escorpiônicas que atuam em canais para Na^+

Toxinas escorpiônicas que atuam em canais para Na^+ são os polipeptídeos tóxicos mais reativos presentes na peçonha de escorpiões e são as principais

responsáveis pelos efeitos neurotóxicos do envenenamento escorpiônico. Estas toxinas possuem uma cadeia de aminoácidos com 58-76 resíduos, estabilizados por 4 pontes dissulfeto e possuem peso molecular entre 6.500 a 8.500, sendo maior do que as que atuam em canais para K^+ (POSSANI et al., 2000; RODRIGUEZ DE LA VEGA & POSSANI, 2005). As toxinas desta família podem ser subdivididas em dois grupos de acordo com estudos eletrofisiológicos, com o modo de ação e propriedades de ligação nos canais (POSSANI et al., 1999), α- e β- neurotoxinas escorpiônicas, como exemplos, Ts2 e Ts1, respectivamente. A Ts1, a principal toxina da peçonha bruta do escorpião *T. serrulatus* (TsV), corresponde a 16% da peçonha solúvel e contribui significativamente para a toxicidade (VASCONCELOS et al., 2005). Ts1 (UniProt ID P15226) contém 61 resíduos de aminoácidos, incluindo 8 resíduos de cisteína e peso molecular de 6.890. É uma β-neurotoxina que se liga ao canal de Na^+, podendo despolarizar a membrana, reduzindo a amplitude do potencial de ação e aumentando a sua duração (JONAS et al., 1986). Já a Ts2, representa 3% do TsV e também é conhecida como TsTX-III (POSSANI et al., 1991). É uma neurotoxina que atua em canais para Na^+ (CESTELE & CATTERALL, 2000; DENAC et al., 2000), contém 62 aminoácidos (Uniprot ID P68410), incluindo 8 resíduos de cisteína (MANSUELLE et al., 1992) e possui peso molecular de 6.998. Ts2 é uma α-neurotoxina que inibe a inativação rápida dos subtipos dos canais de sódio NaV1.2, NaV1.3, NaV1.5, NaV1.6 e NaV1.7, mas não afeta NaV1.4, NaV1.8 ou DmNaV1 (COLOGNA et al., 2012).

Toxinas escorpiônicas que atuam em canais para K^+

Quase todas as toxinas escorpiônicas específicas para canais para de K^+ tem cerca de 30-40 resíduos de aminoácidos que são estabilizados por três ou quatro pontes dissulfeto (OLAMENDI-PORTUGAL et al., 1996; POSSANI et al., 1999; TYTGAT et al., 1999; GARCIA et al., 2001). A ligação do peptídeo ao canal ocorre através de uma reação biomolecular reversível, por meio de interações eletrostáticas entre resíduos carregados negativamente no canal e resíduos carregados positivamente no peptídeo (GIANGIACOMO et al., 1992; GARCIA et al., 2001), bloqueando o poro. A Ts6 (Uniprot ID P59936), representa 2,5% do TsV, e é também chamada de TsTX-IV (ARANTES et al., 1989),contém 40 aminoácidos, incluindo 8 resíduos de cisteína (PIMENTA et al., 2003) e peso molecular de 4.514.

1.3. RESPOSTA INFLAMATÓRIA E ENVENENAMENTO

A inflamação é um processo fisiopatológico e pode ser desencadeada por vários estímulos como agentes infecciosos, químicos, físicos, radiação ultravioleta, interação antígeno-anticorpo e resposta imune (HERSH & BODEY, 1970). Inflamação pode ser definida como uma resposta dos tecidos vascularizados a um estímulo, resultando no extravasamento de fluídos e o acúmulo de leucócitos nos tecidos. Os eventos que ocorrem nos tecidos vascularizados são responsáveis pelos cinco sinais clássicos da inflamação: calor, rubor, edema, dor e perda de função (VANE & BOTTING, 1987). Estes eventos são desencadeados por diferentes mediadores presentes no plasma ou produzidos pelas células residentes, ou ainda, pelas células recrutadas para o local da inflamação. Os principais mediadores responsáveis pelo edema são: histamina, prostaglandinas (PGs), leucotrienos (LTs), fator ativador de plaquetas (PAF), produtos do sistema das cininas (exemplo bradicinina), fatores do complemento (exemplos C3a, C5a), fatores do sistema de coagulação e/ou sistema fibrinolítico (PAUL, 1997).

Os macrófagos participam de diferentes mecanismos patológicos e homeostáticos, desempenhando papel importante nas funções imunológicas. Com base no seu estado de ativação, os macrófagos podem ser referidos como Tipo I (ou M1 ou ativados pela via clássica) ou Tipo II (ou M2 ou ativados pela via alternativa). A ativação de M1 ocorre em resposta ao LPS e IFNγ e é caracterizada pela produção de IL-12 e IL-23 (AKIRA et al., 2013). Uma vez polarizado como M1, o macrófago é caracterizado pela alta capacidade de apresentar antígenos e de produzir fatores que promovem a proliferação e atividade de células T. Esta ativação também resulta na produção de óxido nítrico (do inglês, *nitric oxide*, NO) e espécies reativas de oxigênio (EROS). Assim, os macrófagos M1 podem servir como potentes células efetoras que combatem microorganismos, apresentam antígenos e produzem grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, tais como, TNF-α, IL-6 e IL-1 (MANTOVANI et al., 2004; OWEN & MOHAMADZADEH, 2013). A ativação dos macrófagos tipo II ocorre após a exposição a hormônios glicocorticóides e interleucinas como IL-4, IL-10 e IL-13 (LIU & YANG, 2013). Estas células têm pouca capacidade de apresentar antígenos, produzem fatores que suprimem a proliferação e atividade de células T e geralmente são bem mais adaptadas à eliminação de restos celulares, reparação e remodelação de tecidos danificados (MANTOVANI et

al., 2004; SICA et al., 2008). Assim, a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias é rigorosamente controlada por um mecanismo de "*feedback"* complexo (VAN DISSEL et al., 1998; TANIGUCHI et al., 1999). O desequilíbrio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias contribui para ocorrência do choque, falência múltipla de órgãos e morte (PETRICEVICH, 2004; PETRICEVICH, 2006; PETRICEVICH, 2010).

Dados da literatura demonstraram que quando inoculados na cavidade peritoneal de ratos, TsV e Ts1 induziram resposta inflamatória aguda, mediada pela liberação de citocinas como IL-6, IL-1α e TNF-α. (PESSINI et al., 2003). Outros estudos mostraram que peçonhas de escorpiões podem estimular o eixo imuno-neuroendócrino, pela liberação de catecolaminas, corticóides e bradicinina (CHAUDRY, 1989; SOFER et al., 1996; MAGALHAES et al., 1999; PESSINI et al., 2003); e também a via dos eicosanóides, ocorrendo a produção de PGE_2, lipoxina $(LX)A_2$ e LTB_4 (TEIXEIRA et al., 1997; NASCIMENTO et al., 2005), que auxiliam a liberação de citocinas e quimiocinas. Também em humanos, o envenenamento por escorpião, induziu aumento da produção das citocinas IL-1α, IL-6, interferon (IFN)-γ, fator estimulador de crescimento de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) (MAGALHAES et al., 1999) e NO (PETRICEVICH & PENA, 2002). A liberação de citocinas como IL-10, também foi observada no plasma de pacientes tanto em casos de envenenamento moderado quanto severo, e demonstraram ter um papel regulador (FUKUHARA et al., 2003; PETRICEVICH, 2010).

Os LTs e PGs são mediadores lipídicos derivados do metabolismo do ácido araquidônico (AA) pelas vias das enzimas 5-lipoxigenase (5-LO) e ciclooxigenase-1 e 2 (COX-1 e 2), respectivamente. Fatores secretados pelas células ou distúrbios induzidos por patógenos, atuam na membrana plasmática e provocam aumento de cálcio intracelular que resulta na translocação de fosfolipase A_2 citosólica ($cPLA_2$) para a membrana nuclear. Este processo culmina na liberação do AA dos fosfolipídios de membrana, o qual pode sofrer a ação tanto da 5-LO, para a síntese de LTs, quanto das COXs, para a síntese de PGs (PETERS-GOLDEN & BROCK, 2000; SAMUELSSON, 2000; FUNK, 2001). Os LTs e PGs estão aumentados em diversas desordens inflamatórias do pulmão, incluindo doenças infecciosas, como a histoplasmose (MEDEIROS et al., 2004; SECATTO et al., 2012; PEREIRA et al., 2013; SECATTO et al., 2014) e tuberculose (PERES et al., 2007). A PGE_2 está envolvida na resposta inflamatória (FRUSCELLA et al., 2001), no recrutamento de

neutrófilos em camundongos inoculados com TsV (PESSINI et al., 2006). Estudos mostraram que a PGE_2 é também produzida após a inoculação intraperitoneal (i.p.) de fosfolipase A_2 de veneno da serpente *Bothrops asper* em camundongos (MOREIRA et al., 2011). Além disso, foi demonstrado que a crotoxina (neurotoxina isolada da peçonha da serpente *Crotalus durissus terrificus*) induz um efeito antinociceptivo, em ratos, e que este efeito é modulado pelos mediadores lipídicos derivados da via da 5-LO (NOGUEIRA-NETO et al., 2008). No entanto, o conhecimento nessa área ainda é escasso e são necessários estudos mais aprofundados sobre a participação dos mediadores lipídicos no recrutamento de células induzido pelas toxinas do escorpião *T. serrulatus*.

1.4. *PARTICIPAÇÃO DE RECEPTORES DE MEMBRANA E A SINALIZAÇÃO CELULAR ENVOLVIDA*

Sabe-se que mediadores inflamatórios são liberados durante a resposta inflamatória após o reconhecimento de padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) ou de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) por receptores de reconhecimento padrão (PRRs) (LENTSCHAT et al., 2005; O'NEILL & BOWIE, 2007; SORGI et al., 2009; LIU et al., 2011; YANG et al., 2013).

Receptores Toll-like (TLRs) são PRRs presentes em células do sistema imune inato que detectam a invasão do patógeno e distinguem com alta sensibilidade e especificidade padrões microbianos que são distintos das moléculas do hospedeiro (MEDZHITOV, 2007). Também reconhecem sinais não-microbianos, como os resultantes de lesão tecidual (CHEN & NUNEZ, 2010). TLRs são expressos nos leucócitos, mas são particularmente abundantes em macrófagos (TAKEDA et al., 2003). O reconhecimento de moléculas por TLRs ativam vias de sinalização que resultam em ativação celular. Vários eventos são induzidos durante este processo, incluindo a fosforilação de fatores de transcrição como, do fator nuclear kappa B (NF-κB) e da proteína ativadora (AP)-1, que se translocam para o núcleo e induzem a expressão de genes de citocinas inflamatórias. Em células não estimuladas, a proteína dimérica do NF-κB composta pelas subunidades p50 e p65 é ligada ao inibidor (Iκ-B) no citoplasma, formando o Iκ-Bα. Após estimulação com indutores endógenos de ativação do NF-κB, tais como IL-1β e TNF-α, ou indutores exógenos potentes, tais como LPS, Iκ-Bα é rapidamente fosforilado pela quinase IκB (IKK), e é marcado para a ubiquitinação e degradação no citoplasma. O dímero de NF-κB

liberado pode então ser ativado pela fosforilação de p65 e translocado para o núcleo onde desencadeia a transcrição de genes alvos (BOWIE & O'NEILL, 2000; GHOSH & KARIN, 2002; AKTAN, 2004). O fator de transcrição AP-1, um heterodímero composto por proteínas pertencentes às famílias c-Fos, c-Jun, ATF e JDP, também está envolvido na resposta inflamatória (KUNZ et al., 2001). Após estimulação, TLRs ativam cascatas de sinalização complexas, tais como as proteínas-quinases ativadas por mitogénio (MAPK), que incluem a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), c-Jun quinase N-terminal (JNK) e a proteína 38 (p38). A fosforilação de AP-1 induz a transcrição de TNF-α, IL-1β e metaloproteinase da matriz (KUNZ et al., 2001; HU et al., 2007). CD14 é um co-receptor de superfície de célula que coopera com TLR4 e com a proteína de diferenciação mielóide 2 (MD-2) para mediar a resposta imune inata ao LPS em macrófagos (KIRKLAND et al., 1993; DA SILVA CORREIA et al., 2001; LUCAS & MAES, 2013). A jusante do receptor tripartite (TLR4/TLR2/CD14), o recrutamento de proteínas adaptadoras contendo o domínio Toll/Interleucina-1 (TIR) (TIRAP) e o fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) iniciam uma via dependente de MyD88 que culmina na ativação das vias NF-κB e MAPK (WANG et al., 2001). Além da via dependente de MyD88, a estimulação com LPS, também resulta na ativação de uma via independente de MyD88, através do recrutamento de moléculas adaptadoras contendo o domínio TIR induzindo interferon-beta (TRIF) e molécula adaptadora TRIF-relacionada (TRAF). Isto conduz à ativação de fase tardia de NF-kB e do fator de transcrição regulador de interferon 3 (IRF3), bem como a ativação de MAPK e da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (DAUPHINEE & KARSAN, 2006). Entretanto, as moléculas presentes nas células do sistema imune inato que reconhecem a peçonha e toxinas e os mecanismos de sinalização celular envolvidos na resposta inflamatória após o envenenamento por escorpiões permanecem desconhecidos.

1.5. *PAPEL DOS CORPÚSCULOS LIPÍDICOS NA PRODUÇÃO DE MEDIADORES LIPÍDICOS POR MACRÓFAGOS*

Corpúsculos lipídicos (CLs) são estruturas citoplasmáticas, não ligadas à membrana celular, morfologicamente esféricas, compostas por lipídios e proteínas (BOZZA et al., 2011). CLs são encontrados em diferentes tipos de células, incluindo os macrófagos, e participam do metabolismo lipídico, da produção de mediadores inflamatórios, do tráfego de membrana e da sinalização intracelular (BANDEIRA-

MELO et al., 2002; MARTIN & PARTON, 2006; BOZZA et al., 2007). Estudos demonstraram que o aumento no número de CLs correlaciona-se com o aumento da produção de LTB_4, LTC_4 e PGE_2 liberados por leucócitos ativados com o ionóforo de cálcio A23187 (BOZZA et al., 1996; BOZZA et al., 1997; BOZZA et al., 1997; BANDEIRA-MELO et al., 2001; PACHECO et al., 2002). Além disso, nos processos alérgicos e infecciosos, os CLs foram caracterizados como principais locais de síntese de eicosanóides (VIEIRA-DE-ABREU et al., 2005; D'AVILA et al., 2006; PACHECO et al., 2007). Nosso grupo demonstrou que a infecção por leveduras de *Histoplasma capsulatum* induziu a formação de CLs, fato relacionado com a geração de LTB_4 e PGE_2 (SORGI et al., 2009). Estudos têm reportado que as proteínas PKC (do inglês, *protein kinase C*) (WELLER et al., 1991), PI3K (MAYA-MONTEIRO et al., 2008) e MAPKs (p38 e ERK1/2) (ANDERSSON et al., 2006; PACHECO et al., 2007) estão relacionadas com a síntese de CLs. E, recentemente, Giannotti et al. (2013) demonstraram que a enzima Lys49 do grupo da fosfolipase A2, isolada da peçonha da serpente ativou macrófagos murinos, induzindo a formação de CLs via depende de ERK1/2, PKC e PI3K (GIANNOTTI et al., 2013).

Além da participação de TLRs na formação de CLs, dados da literatura demonstraram a ativação de PPARγ (Receptores ativados por proliferador de peroxissomo γ, do inglês, *Peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ*), durante a infecção pelo bacilo (BCG) obtido da bactéria *Mycobacterium bovis* (ALMEIDA et al., 2014). O PPARγ é um membro da família de receptores nucleares e funciona como regulador da transcrição de diferenciação celular, da inflamação e do metabolismo de lipídios nos macrófagos e células dendríticas (NAGY et al., 1998; CHAWLA et al., 2001). Entretanto, nada se sabe sobre os mecanismos de reconhecimento por células do sistema imune inato e a sinalização celular que estão envolvidos na formação de CLs induzido por TsV, bem como a participação de PPARγ neste processo.

"Não vim até aqui/ Pra desistir agora
Entendo você/ Se você quiser ir embora
Não vai ser a primeira vez
Nas últimas 24 horas
Mas eu não vim até aqui
Pra desistir agora
Minhas raízes estão no ar
Minha casa é qualquer lugar
Se depender de mim
Eu vou até o fim ....."
(Engenheiros do Hawaii)

5. CONCLUSÕES

✓ TsV, e suas toxinas Ts1 e Ts6 induzem a produção de NO, IL-6 e TNF-α por células J774.1, e estes mediadores podem ser potencializados pela presença de LPS;

✓ Ts2 apresenta atividade anti-inflamatória, *in vitro*, pois induz a produção de IL-10 e inibiu a liberação de NO, IL-6 e TNF-α, induzida pelo LPS;

✓ *In vivo*, Ts2 e Ts6 induziram leucocitose com predominância de neutrófilos na cavidade peritoneal, bem como aumento de proteína total, LTB_4, PGE_2 e citocinas pro-inflamatórias;

✓ O recrutamento celular induzido por Ts2 ou Ts6 é parcialmente dependente de PGs e LTs;

✓ Ts2 tem papel regulador na resposta inflamatória, uma vez que estimulou a produção de IL-10 pelas células recrutadas para a cavidade peritoneal;

✓ TsV e Ts1 são reconhecidos por TLR2, TLR4 e CD14 para produção de ciocinas e mediadores lipídicos;

✓ TsV induz a ativação de NF-κB dependente de TLR2- e TLR4-/MyD88, e de c-Jun dependente de TLR4 e independente de TLR4/MyD88;

✓ Criamos o termo VAMP para referir aos padrões moleculares associados à veneno e que são reconhecidos por PRRs;

✓ TsV induz a ativação de PPARγ via TLR4/TLR2;

✓ A ativação de PPARγ por TsV induz a formação de CLs e produção de PGE_2 e LTB_4.

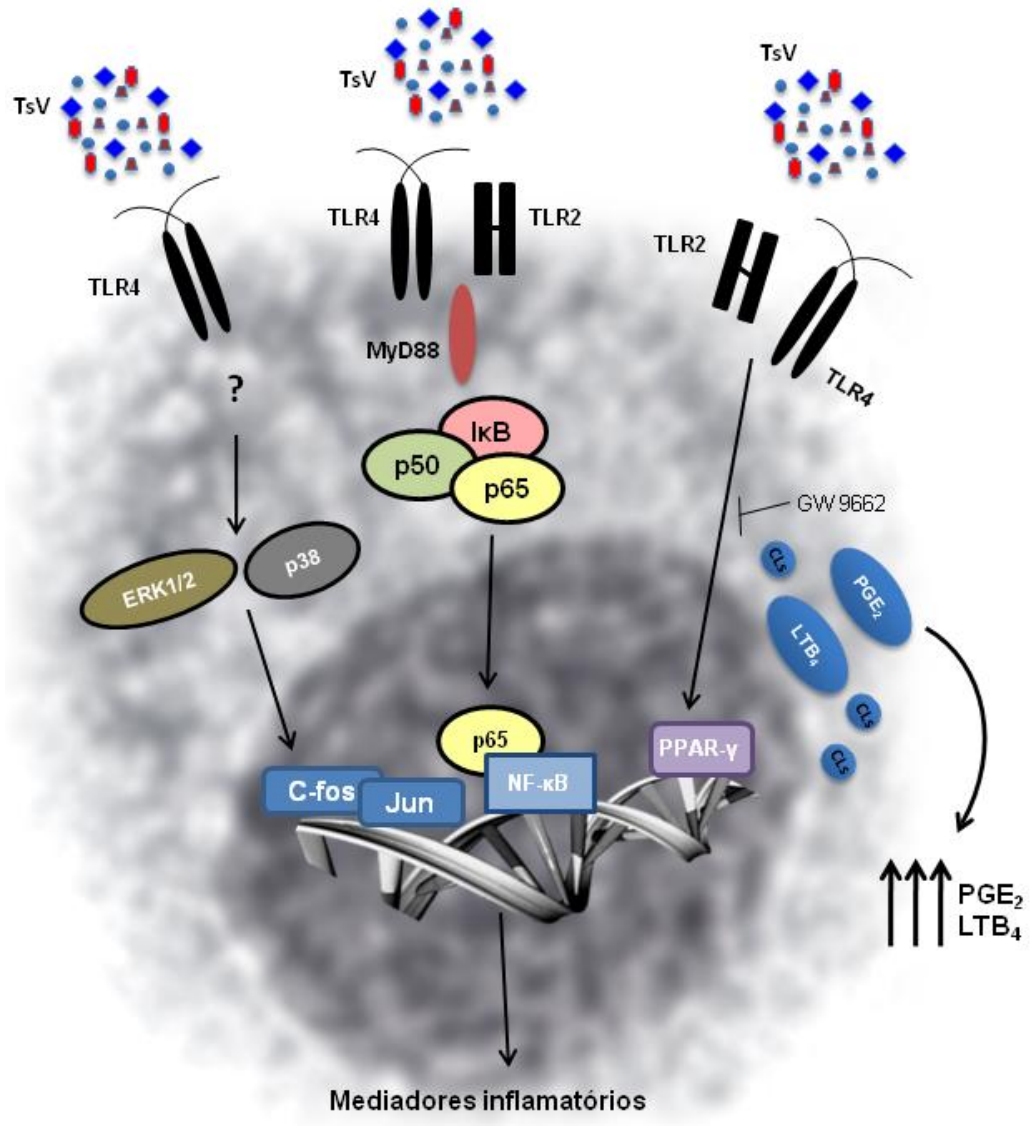

Figura 28. Figura esquemática demonstrando o mecanismo de ação do TsV em macrófagos. O reconhecimento do TsV por TLR4/TLR2 resulta na ativação de (1) PPARγ, que induz a formação de CLs, produção de mediadores lipídicos e também pode modular a produção de citocinas inflamatórias, e de (2) NF-κB, que leva a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, a sinalização pelo TsV pode ocorrer (a) dependente de MyD88 via reconhecimento por TLR4/TLR2, resultando na translocação do NF-κB ou (b) independente de MyD88 via reconhecimento por TLR4, resultando na ativação das MAPKs (ERK1/2 e p38) e expressão de c-Fos e Jun.

“Valeu a pena, ê ê
Valeu a pena, ê ê
Sou pescador de ilusões
Sou pescador de ilusões...”
(O Rappa)

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKIRA, S. TLR signaling. **Curr Top Microbiol Immunol**, v.311, p. 1-16, 2006.

AKIRA, S.; MISAWA, T.; SATOH, T.SAITOH, T. Macrophages control innate inflammation. **Diabetes Obes Metab**, v.15 Suppl 3, p. 10-18, 2013.

AKTAN, F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. **Life Sci**, v.75(6), p. 639-653, 2004.

ALMEIDA, P.E.; CARNEIRO, A.B.; SILVA, A.R.BOZZA, P.T. PPARgamma Expression and Function in Mycobacterial Infection: Roles in Lipid Metabolism, Immunity, and Bacterial Killing. **PPAR Res**, v.2012, p. 383829, 2012.

ALMEIDA, P.E.; ROQUE, N.R.; MAGALHAES, K.G.; MATTOS, K.A.; TEIXEIRA, L.; MAYA-MONTEIRO, C.; ALMEIDA, C.J.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.; RYFFEL, B.; QUESNIAUX, V.F.BOZZA, P.T. Differential TLR2 downstream signaling regulates lipid metabolism and cytokine production triggered by Mycobacterium bovis BCG infection. **Biochim Biophys Acta**, v.1841(1), p. 97-107, 2014.

ALMEIDA, P.E.; SILVA, A.R.; MAYA-MONTEIRO, C.M.; TOROCSIK, D.; D'AVILA, H.; DEZSO, B.; MAGALHAES, K.G.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.; NAGY, L.BOZZA, P.T. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin infection induces TLR2-dependent peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and activation: functions in inflammation, lipid metabolism, and pathogenesis. **J Immunol**, v.183(2), p. 1337-1345, 2009.

ANDERSSON, L.; BOSTROM, P.; ERICSON, J.; RUTBERG, M.; MAGNUSSON, B.; MARCHESAN, D.; RUIZ, M.; ASP, L.; HUANG, P.; FROHMAN, M.A.; BOREN, J.OLOFSSON, S.O. PLD1 and ERK2 regulate cytosolic lipid droplet formation. **J Cell Sci**, v.119(Pt 11), p. 2246-2257, 2006.

ARANTES, E.C.; PRADO, W.A.; SAMPAIO, S.V.GIGLIO, J.R. A simplified procedure for the fractionation of Tityus serrulatus venom: isolation and partial characterization of TsTX-IV, a new neurotoxin. **Toxicon**, v.27(8), p. 907-916, 1989.

BAGGA, D.; WANG, L.; FARIAS-EISNER, R.; GLASPY, J.A.REDDY, S.T. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.100(4), p. 1751-1756, 2003.

BANDEIRA-MELO, C.; PHOOFOLO, M.WELLER, P.F. Extranuclear lipid bodies, elicited by CCR3-mediated signaling pathways, are the sites of chemokine-enhanced leukotriene C4 production in eosinophils and basophils. **J Biol Chem**, v.276(25), p. 22779-22787, 2001.

BANDEIRA-MELO, C.; WOODS, L.J.; PHOOFOLO, M.WELLER, P.F. Intracrine cysteinyl leukotriene receptor-mediated signaling of eosinophil vesicular transport-mediated interleukin-4 secretion. **J Exp Med**, v.196(6), p. 841-850, 2002.

BAZZONI, F.; TAMASSIA, N.; ROSSATO, M.CASSATELLA, M.A. Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated anti-inflammatory response: lessons from neutrophils. **Eur J Immunol**, v.40(9), p. 2360-2368, 2010.

BECERRIL, B.; MARANGONI, S.POSSANI, L.D. Toxins and genes isolated from scorpions of the genus Tityus. **Toxicon**, v.35(6), p. 821-835, 1997.

BOWIE, A.O'NEILL, L.A. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. **Biochem Pharmacol**, v.59(1), p. 13-23, 2000.

BOZZA, P.T.; BAKKER-ABREU, I.; NAVARRO-XAVIER, R.A.BANDEIRA-MELO, C. Lipid body function in eicosanoid synthesis: an update. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v.85(5), p. 205-213, 2011.

BOZZA, P.T.; MELO, R.C.BANDEIRA-MELO, C. Leukocyte lipid bodies regulation and function: contribution to allergy and host defense. **Pharmacol Ther**, v.113(1), p. 30-49, 2007.

BOZZA, P.T.; PAYNE, J.L.; GOULET, J.L.WELLER, P.F. Mechanisms of platelet-activating factor-induced lipid body formation: requisite roles for 5-lipoxygenase and de novo protein synthesis in the compartmentalization of neutrophil lipids. **J Exp Med**, v.183(4), p. 1515-1525, 1996.

BOZZA, P.T.VIOLA, J.P. Lipid droplets in inflammation and cancer. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v.82(4-6), p. 243-250, 2010.

BOZZA, P.T.; YU, W.; PENROSE, J.F.; MORGAN, E.S.; DVORAK, A.M.WELLER, P.F. Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation. **J Exp Med**, v.186(6), p. 909-920, 1997.

BOZZA, P.T.; YU, W.WELLER, P.F. Mechanisms of formation and function of eosinophil lipid bodies: inducible intracellular sites involved in arachidonic acid metabolism. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.92 Suppl 2, p. 135-140, 1997.

BURNS, E.; ELIYAHU, T.; UEMATSU, S.; AKIRA, S.NUSSBAUM, G. TLR2-dependent inflammatory response to Porphyromonas gingivalis is MyD88 independent, whereas MyD88 is required to clear infection. **J Immunol**, v.184(3), p. 1455-1462, 2010.

CAMPOS, M.A.; ALMEIDA, I.C.; TAKEUCHI, O.; AKIRA, S.; VALENTE, E.P.; PROCOPIO, D.O.; TRAVASSOS, L.R.; SMITH, J.A.; GOLENBOCK, D.T.GAZZINELLI, R.T. Activation of Toll-like receptor-2 by glycosylphosphatidylinositol anchors from a protozoan parasite. **J Immunol**, v.167(1), p. 416-423, 2001.

CARBONE, E.; WANKE, E.; PRESTIPINO, G.; POSSANI, L.D.MAELICKE, A. Selective blockage of voltage-dependent K+ channels by a novel scorpion toxin. **Nature**, v.296(5852), p. 90-91, 1982.

CATTERALL, W.A. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.20, p. 15-43, 1980.

CESTELE, S.CATTERALL, W.A. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. **Biochimie**, v.82(9-10), p. 883-892, 2000.

CHAUDRY, I.H. ATP-MgCl2 and liver blood flow following shock and ischemia. **Prog Clin Biol Res**, v.299, p. 19-31, 1989.

CHAWLA, A.; BARAK, Y.; NAGY, L.; LIAO, D.; TONTONOZ, P.EVANS, R.M. PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. **Nat Med**, v.7(1), p. 48-52, 2001.

CHEN, G.Y.NUNEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. **Nat Rev Immunol**, v.10(12), p. 826-837, 2010.

CHEN, J.S.; GREENBERG, A.S.WANG, S.M. Oleic acid-induced PKC isozyme translocation in RAW 264.7 macrophages. **J Cell Biochem**, v.86(4), p. 784-791, 2002.

CHEN, R.; LIM, J.H.; JONO, H.; GU, X.X.; KIM, Y.S.; BASBAUM, C.B.; MURPHY, T.F.LI, J.D. Nontypeable Haemophilus influenzae lipoprotein P6 induces MUC5AC mucin transcription via TLR2-TAK1-dependent p38 MAPK-AP1 and IKKbeta-IkappaBalpha-NF-kappaB signaling pathways. **Biochem Biophys Res Commun**, v.324(3), p. 1087-1094, 2004.

COFFEY, M.J.; PHARE, S.M.; LUO, M.PETERS-GOLDEN, M. Guanylyl cyclase and protein kinase G mediate nitric oxide suppression of 5-lipoxygenase metabolism in rat alveolar macrophages. **Biochim Biophys Acta**, v.1781(6-7), p. 299-305, 2008.

COLOGNA, C.T.; MARCUSSI, S.; GIGLIO, J.R.; SOARES, A.M.ARANTES, E.C. Tityus serrulatus scorpion venom and toxins: an overview. **Protein Pept Lett**, v.16(8), p. 920-932, 2009.

COLOGNA, C.T.; PEIGNEUR, S.; RUSTIGUEL, J.K.; NONATO, M.C.; TYTGAT, J.ARANTES, E.C. Investigation of the relationship between the structure and function of Ts2, a neurotoxin from Tityus serrulatus venom. **FEBS J**, v.279(8), p. 1495-1504, 2012.

CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M.; HERING, S.; CARDOSO, J.L.C.; FRANÇA, F.O.S.; WHEN, F.H.; MÁLAQUE, C.M.S.HADDAD JR, V. In Animais Peçonhentos do Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. . **Eds. Sarvier, São Paulo**, p. 198-208, 2003.

D'AVILA, H.; MELO, R.C.; PARREIRA, G.G.; WERNECK-BARROSO, E.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.BOZZA, P.T. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin induces TLR2-mediated formation of lipid bodies: intracellular domains for eicosanoid synthesis in vivo. **J Immunol**, v.176(5), p. 3087-3097, 2006.

DA SILVA CORREIA, J.; SOLDAU, K.; CHRISTEN, U.; TOBIAS, P.S.ULEVITCH, R.J. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. **J Biol Chem**, v.276(24), p. 21129-21135, 2001.

DAUPHINEE, S.M.KARSAN, A. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. **Lab Invest**, v.86(1), p. 9-22, 2006.

DE MATTOS, K.A.; SARNO, E.N.; PESSOLANI, M.C.BOZZA, P.T. Deciphering the contribution of lipid droplets in leprosy: multifunctional organelles with roles in Mycobacterium leprae pathogenesis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.107 Suppl 1, p. 156-166, 2012.

DEBIN, J.A.; MAGGIO, J.E.STRICHARTZ, G.R. Purification and characterization of chlorotoxin, a chloride channel ligand from the venom of the scorpion. **Am J Physiol**, v.264(2 Pt 1), p. C361-369, 1993.

DENAC, H.; MEVISSEN, M.SCHOLTYSIK, G. Structure, function and pharmacology of voltage-gated sodium channels. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v.362(6), p. 453-479, 2000.

DORCE, V.A.SANDOVAL, M.R. Effects of Tityus serrulatus crude venom on the GABAergic and dopaminergic systems of the rat brain. **Toxicon**, v.32(12), p. 1641-1647, 1994.

FERNANDES, C.M.; PEREIRA TEIXEIRA CDE, F.; LEITE, A.C.; GUTIERREZ, J.M.ROCHA, F.A. The snake venom metalloproteinase BaP1 induces joint hypernociception through TNF-alpha and PGE2-dependent mechanisms. **Br J Pharmacol**, v.151(8), p. 1254-1261, 2007.

FREIRE-MAIA, L. Pheripheral effects of Tityus serrulatus scorpion

venom. . **J. Toxicol. Toxin Rev.** , v.14, p. 423-435, 1995.

FREIRE-MAIA, L.; CAMPOS, J.A.AMARAL, C.F. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. **Toxicon**, v.32(9), p. 1009-1014, 1994.

FRUSCELLA, P.; SOTTOCORNO, M.; DI BRACCIO, M.; DIOMEDE, L.; PICCARDI, N.; CAGNOTTO, A.; GROSSI, G.; ROMANO, M.; MENNINI, T.ROMA, G. 1,5-Benzodiazepine tricyclic derivatives exerting anti-inflammatory effects in mice by inhibiting interleukin-6 and prostaglandinE(2)production. **Pharmacol Res**, v.43(5), p. 445-452, 2001.

FUJIMOTO, Y.; ITABE, H.; SAKAI, J.; MAKITA, M.; NODA, J.; MORI, M.; HIGASHI, Y.; KOJIMA, S.TAKANO, T. Identification of major proteins in the lipid droplet-enriched fraction isolated from the human hepatocyte cell line HuH7. **Biochim Biophys Acta**, v.1644(1), p. 47-59, 2004.

FUKUHARA, Y.D.; REIS, M.L.; DELLALIBERA-JOVILIANO, R.; CUNHA, F.Q.DONADI, E.A. Increased plasma levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in patients moderately or severely envenomed by Tityus serrulatus scorpion sting. **Toxicon**, v.41(1), p. 49-55, 2003.

FUNK, C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. **Science**, v.294(5548), p. 1871-1875, 2001.

GARCIA, M.L.; GAO, Y.; MCMANUS, O.B.KACZOROWSKI, G.J. Potassium channels: from scorpion venoms to high-resolution structure. **Toxicon**, v.39(6), p. 739-748, 2001.

GHOSH, S.KARIN, M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. **Cell**, v.109 Suppl, p. S81-96, 2002.

GIANGIACOMO, K.M.; GARCIA, M.L.MCMANUS, O.B. Mechanism of iberiotoxin block of the large-conductance calcium-activated potassium channel from bovine aortic smooth muscle. **Biochemistry**, v.31(29), p. 6719-6727, 1992.

GIANNOTTI, K.C.; LEIGUEZ, E.; MOREIRA, V.; NASCIMENTO, N.G.; LOMONTE, B.; GUTIERREZ, J.M.; LOPES DE MELO, R.TEIXEIRA, C. A Lys49 phospholipase A2, isolated from Bothrops asper snake venom, induces lipid droplet formation in macrophages which depends on distinct signaling pathways and the C-terminal region. **Biomed Res Int**, v.2013, p. 807982, 2013.

GIRARD, R.; PEDRON, T.; UEMATSU, S.; BALLOY, V.; CHIGNARD, M.; AKIRA, S.CHABY, R. Lipopolysaccharides from Legionella and Rhizobium stimulate mouse bone marrow granulocytes via Toll-like receptor 2. **J Cell Sci**, v.116(Pt 2), p. 293-302, 2003.

GREEN, L.C.; TANNENBAUM, S.R.GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, v.212(4490), p. 56-58, 1981.

GUHA, M.MACKMAN, N. LPS induction of gene expression in human monocytes. **Cell Signal**, v.13(2), p. 85-94, 2001.

GWEE, M.C.; NIRTHANAN, S.; KHOO, H.E.; GOPALAKRISHNAKONE, P.; KINI, R.M.CHEAH, L.S. Autonomic effects of some scorpion venoms and toxins. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.29(9), p. 795-801, 2002.

HAEGGSTROM, J.Z.FUNK, C.D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. **Chem Rev**, v.111(10), p. 5866-5898, 2011.

HARDIMAN, G.; ROCK, F.L.; BALASUBRAMANIAN, S.; KASTELEIN, R.A.BAZAN, J.F. Molecular characterization and modular analysis of human MyD88. **Oncogene**, v.13(11), p. 2467-2475, 1996.

HARIZI, H.; CORCUFF, J.B.GUALDE, N. Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. **Trends Mol Med**, v.14(10), p. 461-469, 2008.

HERSH, E.M.BODEY, G.P. Leukocytic mechanisms in inflammation. **Annu Rev Med**, v.21, p. 105-132, 1970.

HIRATA, T.NARUMIYA, S. Prostanoids as regulators of innate and adaptive immunity. **Adv Immunol**, v.116, p. 143-174, 2012.

HORNG, T.MEDZHITOV, R. Drosophila MyD88 is an adapter in the Toll signaling pathway. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.98(22), p. 12654-12658, 2001.

HU, X.; CHEN, J.; WANG, L.IVASHKIV, L.B. Crosstalk among Jak-STAT, Toll-like receptor, and ITAM-dependent pathways in macrophage activation. **J Leukoc Biol**, v.82(2), p. 237-243, 2007.

JONAS, P.; VOGEL, W.; ARANTES, E.C.GIGLIO, J.R. Toxin gamma of the scorpion Tityus serrulatus modifies both activation and inactivation of sodium permeability of nerve membrane. **Pflugers Arch**, v.407(1), p. 92-99, 1986.

KAISHO, T.; TAKEUCHI, O.; KAWAI, T.; HOSHINO, K.AKIRA, S. Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. **J Immunol**, v.166(9), p. 5688-5694, 2001.

KARIN, M.BEN-NERIAH, Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. **Annu Rev Immunol**, v.18, p. 621-663, 2000.

KIRKLAND, T.N.; FINLEY, F.; LETURCQ, D.; MORIARTY, A.; LEE, J.D.; ULEVITCH, R.J.TOBIAS, P.S. Analysis of lipopolysaccharide binding by CD14. **J Biol Chem**, v.268(33), p. 24818-24823, 1993.

KOLLI, D.; VELAYUTHAM, T.S.CASOLA, A. Host-Viral Interactions: Role of Pattern Recognition Receptors (PRRs) in Human Pneumovirus Infections. **Pathogens**, v.2(2), p., 2013.

KRUMMEN, M.; BALKOW, S.; SHEN, L.; HEINZ, S.; LOQUAI, C.; PROBST, H.C.GRABBE, S. Release of IL-12 by dendritic cells activated by TLR ligation is dependent on MyD88 signaling, whereas TRIF signaling is indispensable for TLR synergy. **J Leukoc Biol**, v.88(1), p. 189-199, 2010.

KUMAR, H.; KAWAI, T.AKIRA, S. Pathogen recognition by the innate immune system. **Int Rev Immunol**, v.30(1), p. 16-34, 2011.

KUNZ, M.; IBRAHIM, S.; KOCZAN, D.; THIESEN, H.J.; KOHLER, H.J.; ACKER, T.; PLATE, K.H.; LUDWIG, S.; RAPP, U.R.; BROCKER, E.B.; VAN MUIJEN, G.N.; FLORY, E.GROSS, G. Activation of c-Jun NH2-terminal kinase/stress-activated protein kinase (JNK/SAPK) is critical for hypoxia-induced apoptosis of human malignant melanoma. **Cell Growth Differ**, v.12(3), p. 137-145, 2001.

LENTSCHAT, A.; KARAHASHI, H.; MICHELSEN, K.S.; THOMAS, L.S.; ZHANG, W.; VOGEL, S.N.ARDITI, M. Mastoparan, a G protein agonist peptide, differentially modulates TLR4- and TLR2-mediated signaling in human endothelial cells and murine macrophages. **J Immunol**, v.174(7), p. 4252-4261, 2005.

LEWIS, R.A.; AUSTEN, K.F.SOBERMAN, R.J. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. **N Engl J Med**, v.323(10), p. 645-655, 1990.

LI, Q.VERMA, I.M. NF-kappaB regulation in the immune system. **Nat Rev Immunol**, v.2(10), p. 725-734, 2002.

LIN, C.C.; HSIEH, H.L.; SHIH, R.H.; CHI, P.L.; CHENG, S.E.YANG, C.M. Up-regulation of COX-2/PGE2 by endothelin-1 via MAPK-dependent NF-kappaB pathway in mouse brain microvascular endothelial cells. **Cell Commun Signal**, v.11(1), p. 8, 2013.

LIU, G.YANG, H. Modulation of macrophage activation and programming in immunity. **J Cell Physiol**, v.228(3), p. 502-512, 2013.

LIU, P.; YING, Y.; ZHAO, Y.; MUNDY, D.I.; ZHU, M.ANDERSON, R.G. Chinese hamster ovary K2 cell lipid droplets appear to be metabolic organelles involved in membrane traffic. **J Biol Chem**, v.279(5), p. 3787-3792, 2004.

LIU, X.; ZHAN, Z.; LI, D.; XU, L.; MA, F.; ZHANG, P.; YAO, H.CAO, X. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. **Nat Immunol**, v.12(5), p. 416-424, 2011.

LUCAS, K.MAES, M. Role of the Toll Like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. **Mol Neurobiol**, v.48(1), p. 190-204, 2013.

MACKICHAN, M.L.DEFRANCO, A.L. Role of ceramide in lipopolysaccharide (LPS)-induced signaling. LPS increases ceramide rather than acting as a structural homolog. **J Biol Chem**, v.274(3), p. 1767-1775, 1999.

MAGALHAES, M.M.; PEREIRA, M.E.; AMARAL, C.F.; REZENDE, N.A.; CAMPOLINA, D.; BUCARETCHI, F.; GAZZINELLI, R.T.CUNHA-MELO, J.R. Serum levels of cytokines in patients envenomed by Tityus serrulatus scorpion sting. **Toxicon**, v.37(8), p. 1155-1164, 1999.

MAHAJAN, S.; DKHAR, H.K.; CHANDRA, V.; DAVE, S.; NANDURI, R.; JANMEJA, A.K.; AGREWALA, J.N.GUPTA, P. Mycobacterium tuberculosis modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPARgamma and TR4 for survival. **J Immunol**, v.188(11), p. 5593-5603, 2012.

MANCUSO, G.; MIDIRI, A.; BENINATI, C.; PIRAINO, G.; VALENTI, A.; NICOCIA, G.; TETI, D.; COOK, J.TETI, G. Mitogen-activated protein kinases and NF-kappa B are involved in TNF-alpha responses to group B streptococci. **J Immunol**, v.169(3), p. 1401-1409, 2002.

MANSUELLE, P.; MARTIN-EAUCLAIRE, M.F.; CHAVEZ-OLORTEGUI, C.; DE LIMA, M.E.; ROCHAT, H.GRANIER, C. The beta-type toxin Ts II from the scorpion Tityus serrulatus: amino acid sequence determination and assessment of biological and antigenic properties. **Nat Toxins**, v.1(2), p. 119-125, 1992.

MANTOVANI, A.; SICA, A.; SOZZANI, S.; ALLAVENA, P.; VECCHI, A.LOCATI, M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. **Trends Immunol**, v.25(12), p. 677-686, 2004.

MARCUSSI, S.; ARANTES, E.C.; SOARES, A.M.; GIGLIO, J.R.MAZZI, M.V. Escorpiões: biologia, envenenamento e mecnismos de ação de suas toxinas. **1.ed. Ribeirão Preto, SP - FUNPEC-Editora.**, p., 2011.

MARCUSSI, S.; ARANTES, E.C.; SOARES, A.M.; GIGLIO, J.R.MAZZI, M.V. Escorpiões: biologia, envenenamento e mecnismos de ação de suas toxinas. **1.ed. Ribeirão Preto, SP - FUNPEC-Editora.**, p., 2011.

MARTIN, S.; DRIESSEN, K.; NIXON, S.J.; ZERIAL, M.PARTON, R.G. Regulated localization of Rab18 to lipid droplets: effects of lipolytic stimulation and inhibition of lipid droplet catabolism. **J Biol Chem**, v.280(51), p. 42325-42335, 2005.

MARTIN, S.PARTON, R.G. Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v.7(5), p. 373-378, 2006.

MAYA-MONTEIRO, C.M.; ALMEIDA, P.E.; D'AVILA, H.; MARTINS, A.S.; REZENDE, A.P.; CASTRO-FARIA-NETO, H.BOZZA, P.T. Leptin induces macrophage lipid body formation by a phosphatidylinositol 3-kinase- and mammalian target of rapamycin-dependent mechanism. **J Biol Chem**, v.283(4), p. 2203-2210, 2008.

MAZZEI DE DAVILA, C.A.; DAVILA, D.F.; DONIS, J.H.; DE BELLABARBA, G.A.; VILLARREAL, V.BARBOZA, J.S. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. **Toxicon**, v.40(9), p. 1339-1346, 2002.

MEANS, T.K.; LIEN, E.; YOSHIMURA, A.; WANG, S.; GOLENBOCK, D.T.FENTON, M.J. The CD14 ligands lipoarabinomannan and lipopolysaccharide differ in their requirement for Toll-like receptors. **J Immunol**, v.163(12), p. 6748-6755, 1999.

MEDEIROS, A.I.; SA-NUNES, A.; SOARES, E.G.; PERES, C.M.; SILVA, C.L.FACCIOLI, L.H. Blockade of endogenous leukotrienes exacerbates pulmonary histoplasmosis. **Infect Immun**, v.72(3), p. 1637-1644, 2004.

MEDEIROS, A.I.; SILVA, C.L.; MALHEIRO, A.; MAFFEI, C.M.FACCIOLI, L.H. Leukotrienes are involved in leukocyte recruitment induced by live Histoplasma capsulatum or by the beta-glucan present in their cell wall. **Br J Pharmacol**, v.128(7), p. 1529-1537, 1999.

MEDZHITOV, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. **Nature**, v.449(7164), p. 819-826, 2007.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v.454(7203), p. 428-435, 2008.

MELO, R.C.; D'AVILA, H.; WAN, H.C.; BOZZA, P.T.; DVORAK, A.M.WELLER, P.F. Lipid bodies in inflammatory cells: structure, function, and current imaging techniques. **J Histochem Cytochem**, v.59(5), p. 540-556, 2011.

MINISTÉRIO-DA-SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos., p. Brasília, p.131., 1998.

MINISTÉRIO-DA-SAÚDE. (2011). "Acidentes por animais peçonhentos - Escorpiões. Aspectos edpidemiológicos." Retrieved 03/07/2011, from http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1537.

MINISTÉRIO-DA-SAÚDE. Casos de acidentes por escorpiões. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2011. **Sinan/SVS/MS - atualizado em 21/06/2012**, p., 2012.

MOON, D.O.; PARK, S.Y.; LEE, K.J.; HEO, M.S.; KIM, K.C.; KIM, M.O.; LEE, J.D.; CHOI, Y.H.KIM, G.Y. Bee venom and melittin reduce proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia. **Int Immunopharmacol**, v.7(8), p. 1092-1101, 2007.

MOREIRA, V.; GUTIERREZ, J.M.; AMARAL, R.B.; LOMONTE, B.; PURGATTO, E.TEIXEIRA, C. A phospholipase A(2) from Bothrops asper snake venom activates neutrophils in culture: expression of cyclooxygenase-2 and PGE(2) biosynthesis. **Toxicon**, v.57(2), p. 288-296, 2011.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods**, v.65(1-2), p. 55-63, 1983.

MULLER, G.J. Scorpionism in South Africa. A report of 42 serious scorpion envenomations. **S Afr Med J**, v.83(6), p. 405-411, 1993.

MURPHY, R.C.GIJON, M.A. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. **Biochem J**, v.405(3), p. 379-395, 2007.

MURRAY, P.J.WYNN, T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. **Nat Rev Immunol**, v.11(11), p. 723-737, 2011.

NAGY, L.; TONTONOZ, P.; ALVAREZ, J.G.; CHEN, H.EVANS, R.M. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. **Cell**, v.93(2), p. 229-240, 1998.

NASCIMENTO, E.B., JR.; COSTA, K.A.; BERTOLLO, C.M.; OLIVEIRA, A.C.; ROCHA, L.T.; SOUZA, A.L.; GLORIA, M.B.; MORAES-SANTOS, T.COELHO, M.M. Pharmacological investigation of the nociceptive response and edema induced by venom of the scorpion Tityus serrulatus. **Toxicon**, v.45(5), p. 585-593, 2005.

NOGUEIRA-NETO, F.S.; AMORIM, R.L.; BRIGATTE, P.; PICOLO, G.; FERREIRA JR., W.A.; GUTIERREZ, V.P.; CONCEIÇÃO, I.M.; DELLA-CASA, M.S.; TAKAHIRA, R.K.; NICOLETTI, J.L.CURY, Y. The analgesic effect of crotoxin on neuropathic pain is mediated by central muscarinic receptors and 5-lipoxygenase-derived mediators. . **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.91, p. 252-260, 2008.

O'NEILL, L.A.BOWIE, A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. **Nat Rev Immunol**, v.7(5), p. 353-364, 2007.

O'NEILL, L.A.; GOLENBOCK, D.BOWIE, A.G. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. **Nat Rev Immunol**, v.13(6), p. 453-460, 2013.

OLAMENDI-PORTUGAL, T.; GOMEZ-LAGUNAS, F.; GURROLA, G.B.POSSANI, L.D. A novel structural class of K+-channel blocking toxin from the scorpion Pandinus imperator. **Biochem J**, v.315 (Pt 3), p. 977-981, 1996.

OWEN, J.L.MOHAMADZADEH, M. Macrophages and chemokines as mediators of angiogenesis. **Front Physiol**, v.4, p. 159, 2013.

OZINSKY, A.; UNDERHILL, D.M.; FONTENOT, J.D.; HAJJAR, A.M.; SMITH, K.D.; WILSON, C.B.; SCHROEDER, L.ADEREM, A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.97(25), p. 13766-13771, 2000.

PACHECO, P.; BOZZA, F.A.; GOMES, R.N.; BOZZA, M.; WELLER, P.F.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.BOZZA, P.T. Lipopolysaccharide-induced leukocyte lipid body formation in vivo: innate immunity elicited intracellular Loci involved in eicosanoid metabolism. **J Immunol**, v.169(11), p. 6498-6506, 2002.

PACHECO, P.; VIEIRA-DE-ABREU, A.; GOMES, R.N.; BARBOSA-LIMA, G.; WERMELINGER, L.B.; MAYA-MONTEIRO, C.M.; SILVA, A.R.; BOZZA, M.T.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.; BANDEIRA-MELO, C.BOZZA, P.T. Monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 controls microtubule-driven biogenesis and leukotriene B4-synthesizing function of macrophage lipid bodies elicited by innate immune response. **J Immunol**, v.179(12), p. 8500-8508, 2007.

PAUL, W.E. Fundamental Immunology. . **Fourth edition, Lippencott-Raven Publishers, Philadelphia, New York.**, p., 1997.

PEREIRA, P.A.; TRINDADE, B.C.; SECATTO, A.; NICOLETE, R.; PERES-BUZALAF, C.; RAMOS, S.G.; SADIKOT, R.; BITENCOURT CDA, S.FACCIOLI, L.H. Celecoxib improves host defense through prostaglandin inhibition during Histoplasma capsulatum infection. **Mediators Inflamm**, v.2013, p. 950981, 2013.

PERES, C.M.; DE PAULA, L.; MEDEIROS, A.I.; SORGI, C.A.; SOARES, E.G.; CARLOS, D.; PETERS-GOLDEN, M.; SILVA, C.L.FACCIOLI, L.H. Inhibition of leukotriene biosynthesis abrogates the host control of Mycobacterium tuberculosis. **Microbes Infect**, v.9(4), p. 483-489, 2007.

PESSINI, A.C.; DE SOUZA, A.M.; FACCIOLI, L.H.; GREGORIO, Z.M.ARANTES, E.C. Time course of acute-phase response induced by Tityus serrulatus venom and TsTX-I in mice. **Int Immunopharmacol**, v.3(5), p. 765-774, 2003.

PESSINI, A.C.; SANTOS, D.R.; ARANTES, E.C.SOUZA, G.E. Mediators involved in the febrile response induced by Tityus serrulatus scorpion venom in rats. **Toxicon**, v.48(5), p. 556-566, 2006.

PESSINI, A.C.; TAKAO, T.T.; CAVALHEIRO, E.C.; VICHNEWSKI, W.; SAMPAIO, S.V.; GIGLIO, J.R.ARANTES, E.C. A hyaluronidase from Tityus serrulatus scorpion venom: isolation, characterization and inhibition by flavonoids. **Toxicon**, v.39(10), p. 1495-1504, 2001.

PETERS-GOLDEN, M.BROCK, T.G. Intracellular compartmentalization of leukotriene biosynthesis. **Am J Respir Crit Care Med**, v.161(2 Pt 2), p. S36-40, 2000.

PETRICEVICH, V.L. Cytokine and nitric oxide production following severe envenomation. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**, v.3(3), p. 325-332, 2004.

PETRICEVICH, V.L. Balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in mice treated with Centruroides noxius scorpion venom. **Mediators Inflamm**, v.2006(6), p. 54273, 2006.

PETRICEVICH, V.L. Scorpion venom and the inflammatory response. **Mediators Inflamm**, v.2010, p. 903295, 2010.

PETRICEVICH, V.L.PENA, C.F. The dynamics of cytokine d nitric oxide secretion in mice injected with Tityus serrulatus scorpion venom. **Mediators Inflamm**, v.11(3), p. 173-180, 2002.

PETRICEVICH, V.L.; REYNAUD, E.; CRUZ, A.H.POSSANI, L.D. Macrophage activation, phagocytosis and intracellular calcium oscillations induced by scorpion toxins from Tityus serrulatus. **Clin Exp Immunol**, v.154(3), p. 415-423, 2008.

PILLAI, M.M.; HAYES, B.TOROK-STORB, B. Inducible transgenes under the control of the hCD68 promoter identifies mouse macrophages with a distribution that differs from the F4/80 - and CSF-1R-expressing populations. **Exp Hematol**, v.37(12), p. 1387-1392, 2009.

PIMENTA, A.M.; LEGROS, C.; ALMEIDA FDE, M.; MANSUELLE, P.; DE LIMA, M.E.; BOUGIS, P.E.MARTIN-EAUCLAIRE, M.F. Novel structural class of four disulfide-bridged peptides from Tityus serrulatus venom. **Biochem Biophys Res Commun**, v.301(4), p. 1086-1092, 2003.

POL, A.; MARTIN, S.; FERNANDEZ, M.A.; FERGUSON, C.; CAROZZI, A.; LUETTERFORST, R.; ENRICH, C.PARTON, R.G. Dynamic and regulated association of caveolin with lipid bodies: modulation of lipid body motility and function by a dominant negative mutant. **Mol Biol Cell**, v.15(1), p. 99-110, 2004.

POSSANI, L.D.; BECERRIL, B.; DELEPIERRE, M.TYTGAT, J. Scorpion toxins specific for Na+-channels. **Eur J Biochem**, v.264(2), p. 287-300, 1999.

POSSANI, L.D.; MARTIN, B.M.; FLETCHER, M.D.FLETCHER, P.L., JR. Discharge effect on pancreatic exocrine secretion produced by toxins purified from Tityus serrulatus scorpion venom. **J Biol Chem**, v.266(5), p. 3178-3185, 1991.

POSSANI, L.D.; MERINO, E.; CORONA, M.; BOLIVAR, F.BECERRIL, B. Peptides and genes coding for scorpion toxins that affect ion-channels. **Biochimie**, v.82(9-10), p. 861-868, 2000.

RAJARAM, M.V.; BROOKS, M.N.; MORRIS, J.D.; TORRELLES, J.B.; AZAD, A.K.SCHLESINGER, L.S. Mycobacterium tuberculosis activates human macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma linking mannose receptor recognition to regulation of immune responses. **J Immunol**, v.185(2), p. 929-942, 2010.

RAMALINGAM, T.; RAJAN, B.; LEE, J.RAJAN, T.V. Kinetics of cellular responses to intraperitoneal Brugia pahangi infections in normal and immunodeficient mice. **Infect Immun**, v.71(8), p. 4361-4367, 2003.

RODRIGUEZ DE LA VEGA, R.C.POSSANI, L.D. Overview of scorpion toxins specific for Na+ channels and related peptides: biodiversity, structure-function relationships and evolution. **Toxicon**, v.46(8), p. 831-844, 2005.

SAMUELSSON, B. The discovery of the leukotrienes. **Am J Respir Crit Care Med**, v.161(2 Pt 2), p. S2-6, 2000.

SECATTO, A.; RODRIGUES, L.C.; SEREZANI, C.H.; RAMOS, S.G.; DIAS-BARUFFI, M.; FACCIOLI, L.H.MEDEIROS, A.I. 5-Lipoxygenase deficiency impairs innate and adaptive immune responses during fungal infection. **PLoS One**, v.7(3), p. e31701, 2012.

SECATTO, A.; SOARES, E.M.; LOCACHEVIC, G.A.; ASSIS, P.A.; PAULA-SILVA, F.W.; SEREZANI, C.H.; DE MEDEIROS, A.I.FACCIOLI, L.H. The leukotriene B(4)/BLT(1) axis is a key determinant in susceptibility and resistance to histoplasmosis. **PLoS One**, v.9(1), p. e85083, 2014.

SHIMAZU, R.; AKASHI, S.; OGATA, H.; NAGAI, Y.; FUKUDOME, K.; MIYAKE, K.KIMOTO, M. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. **J Exp Med**, v.189(11), p. 1777-1782, 1999.

SICA, A.; LARGHI, P.; MANCINO, A.; RUBINO, L.; PORTA, C.; TOTARO, M.G.; RIMOLDI, M.; BISWAS, S.K.; ALLAVENA, P.MANTOVANI, A. Macrophage polarization in tumour progression. **Semin Cancer Biol**, v.18(5), p. 349-355, 2008.

SOFER, S.; GUERON, M.; WHITE, R.M.; LIFSHITZ, M.APTE, R.N. Interleukin-6 release following scorpion sting in children. **Toxicon**, v.34(3), p. 389-392, 1996.

SORGI, C.A.; SECATTO, A.; FONTANARI, C.; TURATO, W.M.; BELANGER, C.; DE MEDEIROS, A.I.; KASHIMA, S.; MARLEAU, S.; COVAS, D.T.; BOZZA, P.T.FACCIOLI, L.H. Histoplasma capsulatum cell wall {beta}-glucan induces lipid body formation through CD18, TLR2, and dectin-1 receptors: correlation with leukotriene B4 generation and role in HIV-1 infection. **J Immunol**, v.182(7), p. 4025-4035, 2009.

SZATMARI, I.NAGY, L. Nuclear receptor signalling in dendritic cells connects lipids, the genome and immune function. **EMBO J**, v.27(18), p. 2353-2362, 2008.

TAKEDA, A.A.; DOS SANTOS, J.I.; MARCUSSI, S.; SILVEIRA, L.B.; SOARES, A.M.FONTES, M.R. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of an acidic phospholipase A(2) complexed with p-bromophenacyl bromide and alpha-tocopherol inhibitors at 1.9- and 1.45-A resolution. **Biochim Biophys Acta**, v.1699(1-2), p. 281-284, 2004.

TAKEDA, K.AKIRA, S. TLR signaling pathways. **Semin Immunol**, v.16(1), p. 3-9, 2004.

TAKEDA, K.; KAISHO, T.AKIRA, S. Toll-like receptors. **Annu Rev Immunol**, v.21, p. 335-376, 2003.

TAKEUCHI, O.; HOSHINO, K.; KAWAI, T.; SANJO, H.; TAKADA, H.; OGAWA, T.; TAKEDA, K.AKIRA, S. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. **Immunity**, v.11(4), p. 443-451, 1999.

TANIGUCHI, T.; KOIDO, Y.; AIBOSHI, J.; YAMASHITA, T.; SUZAKI, S.KUROKAWA, A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. **Crit Care Med**, v.27(7), p. 1262-1264, 1999.

TEIXEIRA, C.F.P.; GALANTE, F.; MANZOLI, S.; STEIL, A.A.JANCAR, S. Inflammatory reaction induced by Tityus serrulatus crude venom (TsV) in the lung of rats. **4th Symposium of SBTx - Reports - J. Venom. Anim. Toxins.**, v.3, p. 111, 1997.

TEIXEIRA, J.R.; FONTOURA, B.F.; FREIRE-MAIA, L.; MACHADO, C.R.S.; CAMARGOS, E.R.S.TEIXEIRA, M.M. Evidence for a direct action of Tityus serrulatus scorpion venom on the cardiac muscle. **Toxicon**, v.39, p. 703-709, 2001.

TYTGAT, J.; CHANDY, K.G.; GARCIA, M.L.; GUTMAN, G.A.; MARTIN-EAUCLAIRE, M.F.; VAN DER WALT, J.J.POSSANI, L.D. A unified nomenclature for short-chain peptides isolated from scorpion venoms: alpha-KTx molecular subfamilies. **Trends Pharmacol Sci**, v.20(11), p. 444-447, 1999.

VALDIVIA, H.H.POSSANI, L.D. Peptide toxins as probes of ryanodine receptor structure and function. **Trends Cardiovasc Med**, v.8(3), p. 111-118, 1998.

VAN DISSEL, J.T.; VAN LANGEVELDE, P.; WESTENDORP, R.G.; KWAPPENBERG, K.FROLICH, M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. **Lancet**, v.351(9107), p. 950-953, 1998.

VANE, J.BOTTING, R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. **FASEB J**, v.1(2), p. 89-96, 1987.

VASCONCELOS, F.; LANCHOTE, V.L.; BENDHACK, L.M.; GIGLIO, J.R.; SAMPAIO, S.V.ARANTES, E.C. Effects of voltage-gated Na+ channel toxins from Tityus serrulatus venom on rat arterial blood pressure and plasma catecholamines. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol**, v.141(1), p. 85-92, 2005.

VIEIRA-DE-ABREU, A.; ASSIS, E.F.; GOMES, G.S.; CASTRO-FARIA-NETO, H.C.; WELLER, P.F.; BANDEIRA-MELO, C.BOZZA, P.T. Allergic challenge-elicited lipid bodies compartmentalize in vivo leukotriene C4 synthesis within eosinophils. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v.33(3), p. 254-261, 2005.

WAN, H.C.; MELO, R.C.; JIN, Z.; DVORAK, A.M.WELLER, P.F. Roles and origins of leukocyte lipid bodies: proteomic and ultrastructural studies. **FASEB J**, v.21(1), p. 167-178, 2007.

WANG, C.; DENG, L.; HONG, M.; AKKARAJU, G.R.; INOUE, J.CHEN, Z.J. TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. **Nature**, v.412(6844), p. 346-351, 2001.

WARNER, T.D.; GIULIANO, F.; VOJNOVIC, I.; BUKASA, A.; MITCHELL, J.A.VANE, J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.96(13), p. 7563-7568, 1999.

WEINLICH, R.; BORTOLUCI, K.R.; CHEHAB, C.F.; SEREZANI, C.H.; ULBRICH, A.G.; PETERS-GOLDEN, M.; RUSSO, M.AMARANTE-MENDES, G.P. TLR4/MYD88-dependent, LPS-induced synthesis of PGE2 by macrophages or dendritic cells prevents anti-CD3-mediated CD95L upregulation in T cells. **Cell Death Differ**, v.15(12), p. 1901-1909, 2008.

WELLER, P.F.; RYEOM, S.W.; PICARD, S.T.; ACKERMAN, S.J.DVORAK, A.M. Cytoplasmic lipid bodies of neutrophils: formation induced by cis-unsaturated fatty acids and mediated by protein kinase C. **J Cell Biol**, v.113(1), p. 137-146, 1991.

YAMAMOTO, M.; SATO, S.; HEMMI, H.; HOSHINO, K.; KAISHO, T.; SANJO, H.; TAKEUCHI, O.; SUGIYAMA, M.; OKABE, M.; TAKEDA, K.AKIRA, S. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. **Science**, v.301(5633), p. 640-643, 2003.

YANG, F.L.; HUA, K.F.; YANG, Y.L.; ZOU, W.; CHEN, Y.P.; LIANG, S.M.; HSU, H.Y.WU, S.H. TLR-independent induction of human monocyte IL-1 by phosphoglycolipids from thermophilic bacteria. **Glycoconj J**, v.25(5), p. 427-439, 2008.

YANG, X.; ZHANG, G.; TANG, X.; JIAO, J.; KIM, S.Y.; LEE, J.Y.; ZHU, T.; LI, D.; YUN, Y.G.; GU, Q.PARK, H. Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling pathway is involved in ACTG-toxin H-mediated anti-inflammatory effect. **Mol Cell Biochem**, v.374(1-2), p. 29-36, 2013.

YU, W.; BOZZA, P.T.; TZIZIK, D.M.; GRAY, J.P.; CASSARA, J.; DVORAK, A.M.WELLER, P.F. Co-compartmentalization of MAP kinases and cytosolic phospholipase A2 at cytoplasmic arachidonate-rich lipid bodies. **Am J Pathol**, v.152(3), p. 759-769, 1998.

YU, W.; CASSARA, J.WELLER, P.F. Phosphatidylinositide 3-kinase localizes to cytoplasmic lipid bodies in human polymorphonuclear leukocytes and other myeloid-derived cells. **Blood**, v.95(3), p. 1078-1085, 2000.

ZEGHAL, K.; SAHNOUN, Z.; GUINOT, M.; RICHER, C.GIUDICELLI, J.F. Characterization and mechanisms of the cardiovascular and haemodynamic alterations induced by scorpion venom in rats. **Fundam Clin Pharmacol**, v.14(4), p. 351-361, 2000.

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