



## ARTRITE REUMATOIDE E IMUNIDADE INATA<sup>1</sup>

Narjara Boechat<sup>2</sup>, Aya Sadahiro<sup>3</sup> e Antônio Luiz Boechat<sup>4</sup>

Recebido em 20/12/2011, revisado em 01/02/2012, aceito em 02/02/2012

### Resumo

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente as articulações periféricas. A patologia da AR é complexa com envolvimento persistente das células e componentes do sistema imunológico. Durante longos anos a resposta imune adaptativa tem sido alvo das atenções nas doenças autoimunes, mas, nestes últimos dez anos, várias funções do sistema imune inato estão sendo desvendadas, principalmente, em relação aos receptores de reconhecimento e vias de sinalização intracelular, fatos que forneceram mais informações sobre o papel do sistema imune inato na AR. Esta revisão foi realizada descrevendo e discutindo a participação dos receptores, células e componentes do complemento, que fazem parte da resposta imune inata na patogênese da AR

**Palavras-Chave:** Artrite Reumatoide; Imunidade Inata; Autoimunidade.

### Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects mainly the peripheral joints. The pathology of RA is complex with persistent involvement of cells and components of the immune system. For many years the adaptive immune response has been the focus in autoimmune diseases, but in the last decade, functions of the innate immune system have been elucidated, especially to receptors recognition and intracellular signaling pathways, which provided more information about the role of the innate immune system in RA. This review aimed to describe and discuss the involvement of receptors, cells and complement components of the innate immune response in the pathogenesis of RA.

**Key-words:** Rheumatoid Arthritis; Innate immunity; Autoimmunity.

---

1. Trabalho de pesquisa.

2. Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge

3. Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológica da Universidade Federal do Amazonas Av. Gal. Rodrigo Octávio, 3.000, Coroado II, Manaus, Amazonas

4. Dr. Fundação Hospital Adriano Jorge e Pós-Graduação do Programa em Imunologia Básica e Aplicada – Universidade Federal do Amazonas Av. Gal. Rodrigo Octávio, 3.000, Coroado II, Manaus, Amazonas

## 1. Introdução

A função da resposta imune inata é para conferir uma autoproteção rápida, eliminando os patógenos ou reduzindo a sua propagação. No processo, várias moléculas podem ser liberadas, como antígenos derivados de patógenos destruídos e/ou componentes normais das células do hospedeiro. Estes produtos podem provocar a secreção de mediadores, incluindo interleucina (IL) 1, IL-6, IL-12, IL-18, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e óxido nítrico (NO). Essas moléculas podem, por um lado, ampliar a resposta de células T, melhorando a proteção contra as células infectadas, mas, por outro lado, também podem afetar o desenvolvimento de auto-imunidade destrutiva (Shi; Ljunggren et al., 2001)

Na AR há abundante prova de que o sistema imune inato é persistentemente ativado, como evidenciado pela expressão contínua de citocinas derivadas de macrófagos, como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 (Gierut; Perlman et al., 2010). O objetivo da presente discussão é esboçar alguns dos eventos da imune inata envolvidos nas reações inflamatórias da AR, bem como seu papel parcial ao iniciar e conduzir um processo auto-imune.

### Receptores de reconhecimento de padrões

Durante os últimos anos, tem havido um rápido progresso na compreensão da forma de reconhecimento imunológico inato aos componentes microbianos e seu papel na defesa do hospedeiro contra a infecção. O conceito inicial da imunidade inata era que os micróbios seriam reconhecidos inespecificamente, no entanto, a descoberta de Receptores do tipo Toll (TLRs) em meados dos anos 1990 mostrou que o reconhecimento do patógeno pelo sistema imune inato é específico, baseando-se nos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) que evoluíram para detectar os componentes de patógenos, tais como os lipopolissacarídeos (LPS), denominados de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (Takeda e Akira, 2005). Além disso, quando as células

estão sob coação, como na inflamação crônica, podem expressar Padrões Moleculares Associado ao Dano (DAMPs), tais como ácido úrico, o trifosfato de adenosina, proteínas de choque térmico (HSPs), ou pela glicoproteína 96 (Gp96), que também podem ser reconhecidas por PRRs (Gierut; Perlman et al., 2010). Em relação ao HSP, recentemente, van Eden et al. (2011) tem divulgado que esta proteína não deve ser um DAMP, pois não possui características suficientes para tal (Van Eden; Spiering et al., 2011), permitindo uma discussão ampla sobre esse tema, considerando que há diversos trabalhos indicando o contrário.

TLRs são amplamente divididos em dois subgrupos em função da sua localização celular e ligação a PAMP respectivos. Um grupo é composto por TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 e TLR11, que são expressos na superfície das células e reconhecem componentes da membrana microbiana, principalmente, como lipídeos, lipoproteínas e proteínas; o outro grupo é composto por TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, que são expressos em vesículas intracelulares, como o retículo endoplasmático (ER), endossomos, lisossomos e endolisossomos, onde reconhecem ácidos nucleicos microbianos (Medzhitov, 2001; Takeda e Akira, 2005; Kawai e Akira, 2010).

Embora TLRs sejam essenciais para a imunidade protetora contra a infecção, respostas inadequadas TLR contribuem para a inflamação aguda e crônica, bem como doenças sistêmicas auto-imunes (Takeda e Akira, 2005). Evidências recentes indicam que as moléculas endógenas produzidas por células apoptóticas, ou em certas condições patológicas, estimulam TLRs, resultando no desenvolvimento ou aceleração de doenças inflamatórias e autoimunes (Kawai e Akira, 2010).

Estudos com fibroblastos sinoviais de pacientes com AR demonstraram que a expressão de TLR2, TLR3 e TLR4 estão aumentadas e que estes também estão mais propensos a ativação por ligantes diversos de TLR, principalmente, quando comparados

com fibroblasto de portadores de osteoartrite (Kim; Cho et al., 2007).

TLR2 está envolvido no reconhecimento de várias moléculas derivadas de fungos, bactérias, parasitas e vírus, como ácido lipoteicóico de bactérias gram positivas, proteína hemaglutinina do vírus do sarampo e lipoarabinomanose de micobactérias (Medzhitov, 2001). Em fibroblastos de portadores de AR, o TLR2 pode tanto regular a produção de citocinas pró inflamatórias como IL-6, IL-15 e quimiocinas, quanto levar a degradação de metaloproteinases da matriz (MMPs) e moléculas de adesão (Kim; Cho et al., 2007). Além disso, proteínas de choque térmico Hsp60, Hsp70, Gp96 e o grupo de proteína de alta mobilidade Box 1 (HMGB1), o ácido hialurônico e o líquido sinovial podem funcionar como ligantes endógenos para TLR2 podendo desempenhar um papel importante na patogênese da AR (Maciejewska Rodrigues; Jünger et al., 2009; Kawai e Akira, 2010).

O TLR3 reconhece ácido ribonucléico de fita dupla (RNAs), presente em algum momento no ciclo celular da maioria dos vírus e sua expressão é preferencialmente, mas não exclusiva, nas células dendríticas (DC) (Medzhitov, 2001). Um achado interessante é de que células necróticas encontradas no líquido sinovial podem estimular TLR3, em uma ligação não identificada, levando a produção de citocinas pró-inflamatórias, além de desempenhar um papel como regulador da amplificação da resposta imune (Cavassani; Ishii et al., 2008).

TLR4, um membro fundador da família TLR, foi identificado como o receptor que responde a LPS bacteriano, um componente da membrana externa das bactérias Gram-negativas que pode causar choque séptico, ele forma um complexo com a molécula MD2 na superfície celular, e, juntos, servem como principal componente de ligação do LPS. Foram identificados vários ligantes endógenos para o TLR4, entre eles o fibrinogênio, domínio extra fibronectina A, ácido hialurônico e HMGB1 (Kawai e Akira, 2010). Os citrulinados de fibrina, bem como coágulos e fragmentos destas são abundantes na membrana e no líquido sinovial da AR,

sugerindo uma estimulação de fibroblastos sinoviais via TLR4 (Maciejewska Rodrigues; Jünger et al., 2009).

## **Metodologia**

Para elaboração desta revisão foram utilizadas as palavras-chaves Artrite Reumatoide e imunidade inata, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos sistema complemento, receptores de reconhecimento de padrões. Foi procedida pesquisa bibliográfica nos portais de busca *PubMed*, *Scopus*, tendo sido considerados os artigos publicados no período de 2001 a 2011.

## **Monócitos e Macrófagos**

Macrófagos, juntamente com os osteoclastos e DCs mielóides, são de origem mielomonocíticas e principais componentes celulares do sistema imune inato. Monócitos se diferenciam em macrófagos quando saem da circulação sanguínea e migram para os tecidos, têm um papel primário como fagócitos de patógenos invasores e como catadores de restos de apoptose. Além disso, os resultados da ativação de macrófagos é a expressão de quimiocinas e citocinas, tais como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que ajuda a atrair outras células e proteínas para os sítios inflamatórios (Janeway; Murphy et al., 2008). O papel central dos macrófagos na patogênese da AR é suportado pelo fato de que as terapias convencionais, incluindo o metotrexato e inibidores de citocinas, agem diminuindo a produção de citocinas que são produzidas, principalmente, por macrófagos (Ruderman, 2005). De fato, uma correlação foi encontrada entre as infiltrações sinoviais de macrófagos e posterior destruição radiográfica (Choy e Panayi, 2001).

Possíveis mecanismos para o aumento do número de macrófagos no tecido doente incluem o aumento de quimiocinas e redução da emigração (Morand; Bucala et al., 2003). Diminuição de apoptose local pode também contribuir para o acúmulo de macrófagos nas articulações. Vários estudos têm mostrado que a indução de apoptose de sinoviócitos em modelos animais de artrite inflamatória leva a inflamação e destruição das articulações (Liu e Pope, 2004).

Uma diversidade, nos estados de ativação de macrófagos foi encontrada. Em geral, os macrófagos que exibem um fenótipo mais inflamatório têm sido nomeado M1, ou macrófagos ativado classicamente e, enquanto que aqueles que tendem a uma atividade anti-inflamatória são conhecidos como M2, ou macrófagos ativado alternativamente. A maioria dos macrófagos na AR expressam citocinas pró-inflamatórias conjunta e são, portanto, mais consistente com macrófagos ativado classicamente. Terapias que promovam o equilíbrio em favor de um fenótipo M2 podem ser úteis em AR (Gierut; Perlman et al., 2010).

### NEUTRÓFILOS

Os Neutrófilos estão no centro da inflamação e na destruição articular (Zhang; Glogauer et al., 2005). Quando ativados, produzem metabólitos do oxigênio e liberam o conteúdo de seus grânulos, que incluem as metaloproteinases, responsáveis pela destruição celular, e quimiocinas que atraem polimorfonucleares, além de ativarem enzimas como a fosfolipase D. Os mecanismos reguladores parecem chegar a um extraordinário grau de precisão, assim, não encontramos diferenças entre os neutrófilos de pacientes com AR e os de pacientes com osteoartrose (OA), embora a atividade da fosfolipase D seja claramente modulada pela terapia com glicocorticóides (Falgarone; Jaen et al., 2005)..

### CÉLULAS DENDRÍTICAS

As células dendríticas desempenham um papel crucial na imunidade inata, por duas razões: elas estão presentes no epitélio, que constituem a primeira barreira à invasão do corpo por microorganismos, e são capazes de fagocitose e apresentação de antígenos. As DCs são importantes para o desenvolvimento da tolerância central e periférica, e seu esgotamento em modelos animais está associada com o início de doença autoimune fatal (Ohnmacht; Pullner et al., 2009). As DCs presentes no timo reconhecem autoantígenos endógeno e excluem células T que são fortemente reativas, enquanto que na

periferia, a interação entre as células T autoreativas e DCs imaturas, carreando autoantígenos, pode resultar em anergia, apoptose ou diferenciação em células T reguladoras. Desvios no caminho, ou falha no apuramento das células mortas, ou a exposição de DCs carreando autoantígenos aos sinais de maturação, podem revogar a sua capacidade tolerogênica e induzir o desenvolvimento de autoimunidade (Klein; Hinterberger et al., 2009). Funcionalmente, entretanto, a DC pode ser separada em duas principais classes: As DCs clássicas ou convencionais (CDCs), que residem nos tecidos linfóides, ou as DCs plasmocitoides ou migratórias (pDCs), presentes na resposta inicial as infecções virais (Janeway; Murphy et al., 2008).

A grande maioria dos estudos que têm examinado o papel das DCs na AR utilizou técnicas de imunohistoquímica ou células isoladas do sangue periférico e caracterizou seu fenótipo e função. No tecido sinovial da AR, o número de DCs plasmocitoides que estão localizadas em infiltrados perivascular linfocíticos correlacionam-se com anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) (Takakubo; Takagi et al., 2008). Estas DCs produzem ativação do fator de células B, IL-18, e interferon  $\alpha/\beta$  (IFN), enquanto as DCs circulantes secretam IL-12 e IL-23 (Miossec, 2008). O número total de DCs circulantes ou plasmocitoides no tecido sinovial da AR não foram significativamente diferentes dos doentes com osteoartrose ou artrite psoriática (Jongbloed; Benson et al., 2009).

### CÉLULAS NATURAL KILLER

Estudos sobre a presença e a função de células natural killer (NK) na sinóvia reumatoide têm rendido observações um tanto ambíguas, devido as células NKs marcadas serem perdidas com a ativação. Além disso, identificação de células NK através da coloração de perforina e granzimas A e B podem ser confusas, por estas proteínas estarem presentes também em linfócitos T citotóxicos. No entanto, células NK estão claramente presentes na sinóvia reumatoide, tanto na camada do forro quanto na íntima,

quando são usados marcadores celulares (Elewaut, 2005). Coloração positiva para células granzima B estão presentes em maior grau na AR precoce e seus níveis estão correlacionados com os níveis séricos de proteínas de fase aguda. Além disso, altos níveis de granzimas solúveis A e B foram encontrados no soro e líquido sinovial de pacientes com AR em comparação com pacientes que têm artrite reativa ou osteoartrose (Takakubo; Takagi et al., 2008).

### **SISTEMA COMPLEMENTO**

É composto de uma família de proteínas plasmáticas que atuam isoladamente ou em conjunto com os anticorpos para opsonizar patógenos e células apoptóticas à fagocitose, e recrutar células efectoras para as áreas de inflamação. Além disso, o revestimento de antígenos com o complemento facilita a absorção pelas células apresentadoras de antígenos e, portanto, melhora a apresentação do antígeno ao sistema imune adaptativo (Walport, 2001).

A via clássica é a principal via do complemento desencadeada na AR, presumivelmente através da ligação de imunocomplexos contendo fator reumatoide (Dörner; Egerer et al., 2004). A via alternativa também é ativada na sinóvia da AR. Concentrações menores no fluido sinovial do fator B e da Properdina foram encontrados, sugerindo que a rotatividade aumentada da via alternativa ocorre na AR levando ao consumo destas proteínas (Okroj; Heinegård et al., 2007). Aumento da ativação do complemento através da via das lectinas poderia também desempenhar um papel na AR. Mudanças na glicosilação da imunoglobulina G (IgG) na AR pode causar um aumento na proteína de ligação da manose, resultando em aumento da ativação do complemento (Chen; Daha et al., 2010).

Complexos imunes ativados por complemento são abundantes nas articulações de pacientes com AR e parecem ser os principais mediadores da fase efectora da inflamação na patogênese da doença. O líquido sinovial apresenta uma diminuição de C3 e C4, juntamente com aumento dos produtos de clivagem de C3, o que sugere

maior consumo de complemento na articulação. A deposição de C3 e do Complexo de Ataque a Membrana (MAC) pode ser detectada pela análise imunohistoquímica em tecidos sinoviais da AR. Aumento dos níveis de C3a e C5a foram encontrados no soro e no líquido sinovial, e correlacionados com inflamação mais grave (Mizuno, 2006). A concentração de C5a no plasma e no líquido sinovial de pacientes com AR é significativamente maior que em pacientes com osteoartrose, e sendo suficientes para induzir a quimiotaxia de neutrófilos e a fuga de proteínas plasmáticas pela microvasculatura, dois aspectos importantes da inflamação na doença (Okroj; Heinegård et al., 2007). Neutrófilos que migram para articulações inflamadas demonstram expressão aumentada de receptores de complemento, que aumentam a fagocitose de material opsonizado por C3b (Chen; Daha et al., 2010).

Complexos imunes ativados por complemento são abundantes nas articulações de pacientes com AR e parecem ser os principais mediadores da fase efectora da inflamação na patogênese da doença. O líquido sinovial apresenta uma diminuição de C3 e C4, juntamente com aumento dos produtos de clivagem de C3, o que sugere maior consumo de complemento na articulação. A deposição de C3 e do Complexo de Ataque a Membrana (MAC) pode ser detectada pela análise imunohistoquímica em tecidos sinoviais da AR. Aumento dos níveis de C3a e C5a foram encontrados no soro e no líquido sinovial, e correlacionados com inflamação mais grave (Mizuno, 2006). A concentração de C5a no plasma e no líquido sinovial de pacientes com AR é significativamente maior que em pacientes com osteoartrose, e sendo suficientes para induzir a quimiotaxia de neutrófilos e a fuga de proteínas plasmáticas pela microvasculatura, dois aspectos importantes da inflamação na doença (Okroj; Heinegård et al., 2007). Neutrófilos que migram para articulações inflamadas demonstram expressão aumentada de receptores de complemento, que aumentam a

fagocitose de material opsonizado por C3b (Chen; Daha et al., 2010).

A excessiva resposta do sistema complemento na AR pode ser inibida pelo uso do anti-TNF que parece reduzir os níveis plasmáticos da Proteína C Reativa (PCR), que atua como ativador da cascata da via clássica, e consequentemente com a redução da ativação do complemento, produz um efeito anti-inflamatório na AR (Ballanti; Perricone et al., 2011).

Embora a ativação excessiva do complemento esteja potencialmente relacionada a ocorrência e/ou aumento da inflamação na AR, a deficiência de componentes do complemento pode induzir AR, como a deficiência e supressão de C1q. A deficiência de C2 tem sido associada com AR, bem como ao Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Associação com doenças autoimunes, incluindo AR, foi mostrado também para deficiências de C1r e C1s, C4, C7, C9 e fator I (Mizuno, 2006). Na via das lectinas do sistema complemento, a deficiência da Lectina Ligadora de Manose (MBL) na AR tem sido descrita influenciando no curso da doença, mas nenhuma associação para suscetibilidade tem sido comprovada (Kilpatrick, 2002).

## CONCLUSÃO

Pode-se supor que o início da AR pode envolver múltiplos caminhos com padrões variados de respostas inadequadas. O sistema imune inato representa uma resposta primária do hospedeiro que constitui a principal interface com agentes microbianos e seus produtos. Este sistema possui a capacidade de montagem da resposta de proteção, porém sua ativação indevida e persistente pode contribuir para os mecanismos de autoimunidade e inflamação crônica (Shi; Ljunggren et al., 2001).

Células e moléculas do sistema imune inato estão presentes na membrana sinovial da AR e podem estar envolvidas na iniciação da inflamação independente a um antígeno específico, mas sim através de deficiências genéticas nos mecanismos de regulação e/ou influenciado pelo ambiente.

## Informação Adicional:

O período de tempo investigado foi de 2001 a 2011 na base de dados do Pubmed, Bireme e Google Acadêmico. Este artigo de revisão foi apresentado na defesa de dissertação de mestrado da Narjara Boechat, no PPGIBA-UFAM.

## Agradecimentos

A professora Maria Cristina dos Santos pela revisão do texto. Os autores também são gratos à Prof. Dra. Fernanda Freire Campos Nunes e o Prof. Dr. Luiz Fernando de Souza Passos que compuseram a Banca de Dissertação de Mestrado por suas sugestões à forma final deste texto.

## Referências

BALLANTI, E. et al. Role of the complement system in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: relationship with anti-TNF inhibitors. **Autoimmun Rev**, v. 10, n. 10, p. 617-23, Aug 2011. ISSN 1873-0183 (Electronic) 1568-9972 (Linking).

CAVASSANI, K. A. et al. TLR3 is an endogenous sensor of tissue necrosis during acute inflammatory events. **The Journal of experimental medicine**, v. 205, n. 11, p. 2609, 2008. ISSN 0022-1007.

CHEN, M.; DAHA, M. R.; KALLENBERG, C. G. M. The complement system in systemic autoimmune disease. **Journal of autoimmunity**, v. 34, n. 3, p. J276-J286, 2010. ISSN 0896-8411.

CHOY, E.; PANAYI, G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 12, p. 907, 2001.

DÖRNER, T. et al. Rheumatoid factor revisited. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 246, 2004.

ELEWAUT, D. Natural killer T cells and rheumatoid arthritis: friend or foe? **Arthritis Res Ther**, v. 7, n. 2, p. 88-89, 2005.

FALGARONE, G.; JAEN, O.; BOISSIER, M. C. Role for innate immunity in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 72, n. 1, p. 17-25, 2005. ISSN 1297-319X.

GIERUT, A.; PERLMAN, H.; POPE, R. Innate Immunity and Rheumatoid Arthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 271-296, 2010.

JANEWAY, C. et al. **Janeway's immunobiology**. Garland Science, 2008.

JONGBLOED, S. L. et al. Plasmacytoid dendritic cells regulate breach of self-tolerance in autoimmune arthritis. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 2, p. 963, 2009. ISSN 0022-1767.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nature Immunology**, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2010. ISSN 1529-2908.

KILPATRICK, D. C. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. **Biochim Biophys Acta**, v. 1572, n. 2-3, p. 401-13, Sep 19 2002. ISSN 0006-3002 (Print) 0006-3002 (Linking).

KIM, K. W. et al. Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation. **Immunology letters**, v. 110, n. 1, p. 54-64, 2007. ISSN 0165-2478.

KLARESKOG, L. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 1, p. 38-46, 2006.

KLEIN, L. et al. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. **Nature Reviews**

**Immunology**, v. 9, n. 12, p. 833-844, 2009. ISSN 1474-1733.

LIU, H.; POPE, R. M. Apoptosis in rheumatoid arthritis: friend or foe. **Rheumatic diseases clinics of North America**, v. 30, n. 3, 2004. ISSN 0889-857X.

MACIEJEWSKA RODRIGUES, H. et al. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Molecular immunology**, v. 47, n. 1, p. 12-18, 2009. ISSN 0161-5890.

MCINNES, I.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 6, p. 429-442, 2007.

MEDZHITOV, R. Toll-like receptors and innate immunity. **Immunology**, v. 1, n. 135, p. 135, 2001.

MIOSSEC, P. Dynamic interactions between T cells and dendritic cells and their derived cytokines/chemokines in the rheumatoid synovium. **Arthritis Res Ther**, v. 10, n. Suppl 1, p. S2, 2008.

MIZUNO, M. A review of current knowledge of the complement system and the therapeutic opportunities in inflammatory arthritis. **Current medicinal chemistry**, v. 13, n. 14, p. 1707-1717, 2006. ISSN 0929-8673.

MORAND, E. F.; BUCALA, R.; LEECH, M. Macrophage migration inhibitory factor: an emerging therapeutic target in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n. 2, p. 291-299, 2003. ISSN 1529-0131.

OHNMACHT, C. et al. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity. **The Journal of experimental medicine**, v. 206, n. 3, p. 549, 2009. ISSN 0022-1007.

OKROJ, M. et al. Rheumatoid arthritis and the complement system. **Annals of medicine**,

v. 39, n. 7, p. 517-530, 2007. ISSN 0785-3890.

RUDERMAN, E. M. Current and future pharmaceutical therapy for rheumatoid arthritis. **Current pharmaceutical design**, v. 11, n. 5, p. 671-684, 2005. ISSN 1381-6128.

SHI, F. D.; LJUNGGREN, H. G.; SARVETNICK, N. Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. **Trends in immunology**, v. 22, n. 2, p. 97-101, 2001. ISSN 1471-4906.

STANICH, J.; CARTER, J.; WHITTUM-HUDSON, J. Rheumatoid arthritis: Disease or syndrome? **Journal: Open Access Rheumatology: Research and Reviews**, v. 2009, p. 1, 2009.

TAKAKUBO, Y. et al. Distribution of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 35, n. 10, p. 1919, 2008. ISSN 0315-162X.

TAKEDA, K.; AKIRA, S. Toll-like receptors in innate immunity. **International immunology**, v. 17, n. 1, p. 1, 2005.

TROUW, L. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 7, p. 1923-1931, 2009. ISSN 1529-0131.

VAN EDEN, W. et al. A case of mistaken identity: HSPs are no DAMPs but DAMPERs. **Cell Stress Chaperones**, Dec 3 2011. ISSN 1466-1268 (Electronic) 1355-8145 (Linking).

WALPORT, M. J. Complement: first of two parts. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 14, p. 1058-1066, 2001. ISSN 0028-4793.

ZHANG, X. et al. Innate immunity and arthritis: Neutrophil Rac and toll like receptor **Scientia Amazonia**, v. 1, n.1, 9-16, 2012

4 expression define outcomes in infection triggered arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 4, p. 1297-1304, 2005. ISSN 1529-0131.